

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БЕЛОЗЕРОВ Артем Евгеньевич

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ РТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ИНФРАКРАСНОЙ
СПЕКТРОСКОПИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

3.1.7. Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный работник Высшей школы РФ
Казарина Лариса Николаевна

Нижний Новгород – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Злокачественные новообразования и понятие предраковых заболеваний полости рта.....	14
1.2 Эпидемиология предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта.....	17
1.3 Этиопатогенетические аспекты и клинические проявления предраковых заболеваний СОР.....	19
1.4 Методы диагностики предраковых заболеваний.....	27
1.4.1 Метод инфракрасной спектроскопии.....	31
1.4.2 Изменение уровня сливарных цитокинов при предраковых заболеваниях СОР.....	35
1.5 Тактика лечения дискератозов СОР.....	37
ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Общая характеристика и дизайн исследования.....	42
2.2 Методы обследования пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта.....	47
2.2.1 Клинические методы исследования.....	47
2.2.2 Лабораторные методы исследования.....	56
2.2.2.1 Определение кислотно-щелочного баланса ротовой жидкости.....	56
2.2.2.2 Измерение уровня цитокинов IL-1 β , IL-10 в ротовой жидкости.....	57
2.2.2.3 Метод инфракрасной спектроскопии.....	60

2.3 Комплексное лечение пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта.....	62
2.4 Обоснование применения препарата «Эплан».....	66
2.5 Методы статистической обработки.....	69
2.5.1. Основные методы анализа.....	69
2.5.2. Программная среда R.....	70
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	71
3.1 Общая характеристика обследованных больных.....	71
3.2. Результаты клинического обследования.....	74
3.3 Результаты лабораторных исследований.....	84
3.3.1 Анализ уровня цитокинов интерлейкина-1 β и интерлейкина -10.....	84
3.3.3 Анализ измерения значений водородного показателя (pH).....	90
3.3.4 Результаты инфракрасной спектроскопии ротовой жидкости полости рта у больных предраковыми заболеваниями.....	92
3.4 Способ использования дифференциально-диагностического профиля.....	97
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	98
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	107
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	139
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	140

ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	141
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	145
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	146
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Заболевания слизистой оболочки рта (СОР) в виду своей высокой степени распространенности, тяжести диагностики, течения, лечения, а также возможных осложнений являются одной из ведущих проблем стоматологии и медицины (Габриэлян А.Г., 2021; Гажва С.И., 2022; Гилева О.С., 2019; Пурсанова А.Е. 2022; Трунин Д.А. 2023; Kuhar N., 2021; Naseer K., 2021). Особый интерес и внимание обоснованно вызывают проблемы диагностики и лечения предраковых (потенциально злокачественных заболеваний – ПЗЗ) слизистой оболочки рта, что в первую очередь, связано с их высокой распространённостью – 12,5% от всех заболеваний СОР и 27% от всех новообразований (Борисова Э.Г., 2022; Казарина Л.Н., 2023; Караков К.Г. 2023; Hanna R., 2023; Pandey R., 2021).

Для диагностики дискератозов СОР практикующими врачами-стоматологами используются следующие методы:

1. Визуальный метод
2. Метод диаскопии
3. Проба Шиллера-Писарева
4. Стоматоскопия
5. Цитологическое исследование
6. Микробиологическое исследование
7. Оценка иммунологического состояния больных
8. Использование лампы VELscope
9. Использование диагностического комплекса «АФС-Д» и др.

Стоит отметить, что современные тенденции и научная парадигма требуют не только констатации и мониторинга уже произошедших изменений в мягких тканях, но и определение вероятности риска малигнизации патологического процесса (Джураева Ш.Ф., 2020; Романенко И.Г. 2019; Wen J., 2024).

На сегодняшний день недостаточно изучены методы точного прогнозирования течения злокачественных новообразований на фоне предшествующего (предикторного) заболевания. Однако, с каждым годом в клиническую медицину внедряется все большее количество методов и приборов из экспериментальной медицины, которые способны определять качественные и количественные изменения не только на тканевом и клеточном уровне, но и на молекулярном (Гордецов А.С. 2020). Инфракрасная спектроскопия является одним из таких методов. Она изучает явления взаимодействия с различными средами электромагнитного излучения в одноименном спектре. (Кост А.Н., 1965). Данный спектр излучения используют для качественного и количественного определения состава различных веществ и называют дактилоскопическим (Kafft C., Sobotka S.B., Schackrt G., Salzer R. 2004).

Методика использовалась с начала XX века в неорганической, а затем и в органической химии. В медицине, в связи со сложностью строения и состава биологических жидкостей и тканей до 80-х годов прошлого века не применялась.

В современной медицинской практике область применения ИКС довольно обширна – диагностика патологий ЖКТ, онкологических заболеваний груди, легких, головного мозга, сердечно-сосудистых патологий.

Применяется данная методика и в стоматологии. Например, для ранней диагностики кариеса (Казарина Л.Н., Гордецов А.С., Рунова О.А., 2015) гингивита (Казарина Л.Н., Гордецов А.С., Сметанина О.А., 2016).

Степень разработанности темы исследования

В научной литературе имеется большое количество работ посвящённых изучению этиопатогенеза предраковых заболеваний, большое количество новых методик диагностики. Но вместе с этим, отсутствует способ ранней доклинической диагностики, который также можно использовать в качестве скрининга.

В ходе обзора литературы нам не удалось найти исследований, посвящённых использованию ИКС для диагностики дискератозов СОР, а также использованию препарата «Эплан» в комплексной терапии этих состояний.

В некоторых работах (А.Е. Пурсанова и др., 2018) получены данные о корреляции положительных клинических изменений и изменений количественных показателей, отражающих состояние иммунитета ротовой полости. Результаты нашей работы определили, что включение в схему медикаментозной терапии препарата «Эплан» приводит к достоверно более быстрому улучшению этих показателей чем при стандартной схеме лечения.

Также ранее не проводилось исследований, направленных на изучение возможности применения метода ИКС для анализа ротовой жидкости с целью оценки результатов лечения в динамике и прогнозирования риска возникновения предраковых заболеваний СОР на стадии отсутствия симптомов.

Цель исследования

Совершенствование диагностики и оценки эффективности проводимого лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта с помощью метода инфракрасной спектроскопии.

Задачи исследования

1. Оценить стоматологический статус ротовой полости пациентов с предраковыми заболеваниями СОР: фотодокументирование элементов поражения СОР, рассчитать индексы КПУ(з), индекс гигиены Грин-Вермиллиона, пародонтальный индекс СРITN, рН-метрия.
2. Провести ИК-анализ спектров ротовой жидкости у здоровых лиц и пациентов с предраковыми заболеваниями СОР до и после лечения.
3. Определить уровень провоспалительного цитокина IL-1 β и противовоспалительного цитокина IL-10 в ротовой жидкости у данной категории больных до и после лечения.
4. Изучить эффективность комплексной терапии предраковых заболеваний СОР с включением препарата комбинированного действия «Эплан»

Научная новизна

В рамках исследования были впервые изучены параметры инфракрасных спектров ротовой жидкости у пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта, а также у практически здоровых людей. Были определены референтные ИКС-параметры ротовой жидкости для здоровых людей. Построен диагностический профиль «норма». У пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта в ротовой жидкости происходят изменения в содержании основных метаболитов обмена веществ, таких как фосфорилированные жиры, углеводы и неорганические фосфаты, что проявляется увеличением значений параметров ИК-спектров. После проведения курса лечения эти изменения становятся менее выраженными.

Разработан и внедрен новый метод, позволяющий проводить неинвазивную диагностику предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. Этот метод использует дифференциально-диагностический ИКС профиль «предрака» и

«нормы» ротовой жидкости в качестве прогностического критерия для раннего выявления предраковых заболеваний СОР. ИК-образы позволяют эффективно выявлять предраковые заболевания слизистой оболочки рта на ранних стадиях, когда клинические проявления ещё отсутствуют.

Также впервые исследован уровень провоспалительных (IL-1 β) и противовоспалительных цитокинов (IL-10) в ротовой жидкости у пациентов с предраковыми заболеваниями до и после комплексного лечения.

Впервые доказано, что включение препарата «Эплан» в комплексную терапию пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта значительно ускоряет процесс эпителизации очагов поражения и улучшает иммунологические показатели полости рта.

Теоретическая и практическая значимость

Заключается в разработке нового подхода к диагностике и лечению предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. Применение метода инфракрасной спектроскопии позволяет получить уникальные данные о состоянии ротовой жидкости, которые отражают течение процессов кератинизации СОР, что открывает новые возможности для ранней диагностики и прогнозирования развития предраковых заболеваний.

Практическая значимость исследования состоит в применении дифференциально-диагностических ИКС-профилей ротовой жидкости для скринингового обследования и мониторинга больных с потенциально злокачественными заболеваниями СОР.

Предложен метод оценки эффективности проводимой терапии красного плоского лишая и лейкоплакии, основанный на изменении лабораторных показателей и ИКС профилей ротовой жидкости.

Методология и методы исследования

Работа не противоречит этическим нормам и стандартам. Одобрена локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Министерства здравоохранения России (протокол № 6 от 14 июня 2018 года).

Объект исследования – группа пациентов в возрасте от сорока до семидесяти лет. Предмет исследования – предраковые заболевания слизистой оболочки рта. Подробное описание статистических методов обработки указано в главе №2.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Отмечены статистически значимые отличия в ИКС конфигурациях ротовой жидкости здоровых людей и больных предраковыми заболеваниями. Данные отличия можно фиксировать графически и использовать для оценки проведенной терапии и ранней профилактики ПЗЗ.

2. Использование крема «Эплан» в составе комплексной терапии предраковых заболеваний слизистой оболочки рта ускоряет процессы эпителизации и опосредованно воздействует на улучшение состояния различных компонентов иммунной системы ротовой полости. Доказано снижение концентрации противовоспалительных и провоспалительных интерлейкинов, а также улучшение показателей кислотно-щелочного баланса ротовой полости.

Личное участие автора в выполнении исследования

Совместно с научным руководителем проведено составление дизайна исследования, поставлены его цели и задачи. Далее, автором был проведен анализ имеющейся научной литературы по теме диссертационного исследования в

количестве 120 отечественных источников и 80 зарубежных. Обследованы 330 пациентов, отобраны участники исследования, заполнены составленные анкеты, проведены фотопротоколы, собрана ротовая жидкость. Совместно с д.х.н., профессором Гордецовым А.С. и к.б.н., доцентом Красниковой О.В. проведена ИКС ротовой жидкости и составлены диагностические профили. Совместно с заведующей лаборатории «Гемохелп» к.б.н. Монаковой Э.А. проведено исследование ротовой жидкости и определены уровни про- и противовоспалительных цитокинов.

Соответствие диссертационного исследования паспорту специальности

Направление и результаты исследования соответствуют пункту 5 паспорта научной специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация диссертации

Результаты исследования обладают высокой степенью достоверности, что обосновывается значительным количеством участников (в исследовании приняли участие 330 пациентов), наличием контрольных и сравнительных групп, использованием актуальных методов обследования, интерпретируемых математически и проведённой статистической обработкой данных.

Научная новизна работы обусловлена комплексным подходом к исследованию, включающим клинико-лабораторные методы и анализ обширного массива данных. Результаты исследования наглядно представлены в виде рисунков, диаграмм и таблиц, что делает их легко воспринимаемыми и понятными.

Достоверность результатов также подтверждается анализом отечественной и зарубежной литературы в соответствующей области научных исследований.

20.05.2024 в Приволжском исследовательском медицинском университете на расширенном заседании проблемной комиссии по стоматологии состоялась предварительная защита диссертации 20.05.2024 (протокол №7).

Кроме этого, полученные в ходе исследования данные были представлены:

1. На IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» IV Всероссийского форума медицинских и фармацевтических вузов «За качественное образование» (Киров, 2019)
2. VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (Н.Новгород, 2020)
3. II Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Будущее стоматологии» (Н. Новгород, 2024).

Внедрение результатов исследования

Полученные данные внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжского исследовательского медицинского университета», кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский Государственный университет им. И.П. Огарева» и лечебную практику университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ, а также в стоматологические клиники ООО «ФилипповЪ и К» в городе Бор Нижегородской области.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 научных работ. Из

них 8 – в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России, 1 статья в журнале «Scopus», патент на изобретение: «Способ диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта» (RU 2737523 C1).

Объем и структура диссертации

Работа написана на 147 страницах шрифтом Times New Roman 14 кегля. Включает в себя 9 разделов, представленных следующими главами: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. В списке использованной литературы 200 источников: 120 российских и 80 иностранных. Работа содержит 51 рисунок и 9 таблиц.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Злокачественные новообразования и понятие предраковых заболеваний полости рта

В 2019 году в Российской Федерации стартовал федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» (проект «БОЗ»), направленный на улучшение доступности и качества оказания медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями. Одна из причин такого роста внимания к данным нозологиям – рост показателя смертности – 2-3 место в списке ВОЗ [2, 8, 24, 31, 33, 36, 38]. В нашей стране в 2016 году онкологические заболевания занимали второе место (295 729 случаев или 15,6% от 1 888 729 случаев) после болезней сердечно-сосудистой системы (904 055 случаев – 47,8%) в структуре смертности по данным Федеральной службы государственной статистики.

Согласно данным, представленным на официальном сайте проекта (<https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/onko>), к 2022 году удалось добиться значительных успехов в реализации национального проекта «Здравоохранение». В частности, были улучшены показатели работы онкологической службы по сравнению с 2018 годом:

Снижение одногодичной летальности больных со злокачественными новообразованиями на 13,5%: с 22,2% в 2018 году до 19,2% по итогам 12 месяцев 2022 года.

Увеличение доли пациентов, состоящих на учёте 5 лет и более, на 6,6%: с 54,4% в 2018 году до 58,0% по итогам 12 месяцев 2022 года.

Увеличение доли злокачественных новообразований, выявленных на I–II стадиях, на 5,1%: с 56,4% в 2018 году до 59,3% по итогам 12 месяцев 2022 года.

По данным зарубежных и отечественных авторов злокачественные поражения полости рта и глотки среди всех онкологических заболеваний занимают шестое место в мире [33, 36, 131]. Согласно ретроспективному анализу данных, проведенному А.В. Жидовиновым и Д.В. Михальченко в нашей стране процентное соотношение диагностируемых стадий рака слизистой оболочки ротовой полости за 2010-2015 годы следующее: I-II стадии злокачественных новообразований выявлены в 28%, III – в 39% и IV – в 33% случаев. При этом выживаемость в течение 5 лет у пациентов с раком полости рта в начальных стадиях 55%-60% и снижается до 30%-40% при поздней диагностике [86]. Именно поэтому «красной линией» в проекте БОЗ идет цель ранней диагностики онкологических заболеваний (на I-II стадиях) и диагностики предраковых заболеваний.

Термин «предрак» предложен V. Dubreil в 1896 году на международном конгрессе врачей-дерматологов в Лондоне для обозначения заболеваний предшествующих злокачественным изменениям кожных покровов и слизистой оболочки полости рта. Официально принят комитетом экспертов ВОЗ в 1965 году. Онкологи в своей практике используют также термин «дискератоз».

Согласно данным А.Л. Машкиллейсона (1971), злокачественным опухолям полости рта в 20-50% случаев предшествуют предраковые поражения. Согласно S. Abati et al. (2020) 50-62%. При этом частота злокачественной трансформации данных состояний может колебаться в пределах от 0,13 до 85 % в зависимости от клинической картины и степени дисплазии [55]. Именно поэтому фокус внимания сегодня сосредоточен на прогнозировании течения предраковых заболеваний.

К ключевым признакам, определяющим риск малигнизации заболевания, можно отнести наличие и степень клеточной дисплазии, определяемые клинические характеристики, такие как размер, топография и морфология поражения, а также наличие отягощающих общесоматических патологий или факторов риска [35, 125, 127, 171]. Именно здесь, для всестороннего анализа входных данных и получения точных результатов, наиболее целесообразным и перспективным является использование искусственного интеллекта (ИИ).

На сегодняшний день его использование в различных областях медицины и стоматологии в частности находит все более и более широкое применение. Например, для диагностики кариозных поражений зубов [168], планирования эстетического компонента ортопедического лечения и ортодонтического перемещения зубов [155], диагностики, оценки течения и эффективности проводимой терапии заболеваний пародонта [21], дифференциации височно-нижнечелюстных заболеваний [173], а также прогнозирования возникновения медикаментозного остеонекроза челюстей (MRONJ) [160]. В практике врачей-онкологов искусственный интеллект помогает в диагностике, прогнозировании реакции на применение медикаментозной терапии и оценке возможных исходов злокачественных новообразований [125].

Несмотря на это, в настоящее время, литература, посвященная оценке риска злокачественной трансформации предраковых заболеваний, неоднородна, а данные в ней противоречивы. Гистопатологическая градация дисплазии исходя из обзора литературы, проведенного нами, остается наиболее часто используемым методом расчета риска злокачественной трансформации. Так, например Л.М. Шабад (1967) указывает, что формирование злокачественной опухоли протекает длительно, через несколько последовательных фаз, но всегда последовательно сменяющих друг друга. Каждая последующая стадия характеризуется определённым набором количественных и качественных патоморфологических отличий от предыдущей. На стадии предраковых изменений отсутствует один или несколько признаков малигнизации процесса, таких как инфильтративный рост образования, то есть выход атипичных пролиферирующих клеток за пределы базальноклеточного слоя.

Т. Venkei. J. Sugar (1962) опередили 3 стадии течения предраковых заболеваний. В стадии «А» определяется диффузное увеличение числа эпителиальных клеток путём их избыточного новообразования. На стадии «В» отмечается появление клеток с начальными признаками атипии. Стадия «С» получила название «cancer in situ». В делящемся пуле клеток появляются клетки с резко выраженной атипией. Первые две стадии при проведении

этиопатогенетической терапии регрессируют. Предраки на последней стадии всегда трансформируются в инвазивный рак.

В 1977 году на основе работ А. Л. Машкилейсона (1970) создана и одобрена классификация предраковых заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ. Согласно ей выделяют две группы предраков – облигатные (болезнь Боуэна) и факультативные (веррукозная, эрозивная формы лейкоплакии, папилломатоз, эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы красной волчанки и красного плоского лишая, постлучевой стоматит). Данная классификация показывает корреляционную зависимость частоты малигнизации дискератозов от степени выраженности клинических изменений, но при этом у многих заболеваний в этой группе отсутствует клеточная дисплазия.

По данным Каур J. (2015) процент злокачественной трансформации красного плоского лишая полости рта составляет около 0,5%, лейкоплакии – 1%.

Таким образом в современной литературе часто обсуждается вопрос о трактовании термина «предрак». Для клиницистов предрак — это возможность злокачественной трансформации, поэтому круг заболеваний, способных перейти в рак, достаточно широк и включает даже те, у которых отсутствует дисплазия клеток. Морфологи считают предраком состояния, характеризующиеся неравномерным очаговым клеточным ростом или появлением диспластических изменений. Таким образом, термин «предрак» можно понимать в узком (патоморфологическом) и широком (клиническом) контексте.

1.2 Эпидемиология предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта

Согласно данным второго национального стоматологического эпидемиологического исследования [14, 86] среди взрослого населения РФ выявлены следующие показатели распространённости дискератозов полости рта: лейкоплакия – 2,10%, красный плоский лишай – 0,48%. При этом, в структуре всех заболеваний СОПР лейкоплакия составляет 13% (39% из них приходится на веррукозную форму), в свою очередь, красный плоский лишай – от 17% до 35% (в зависимости от региона).

Так, например, Тиунова Н.В. и соавт. (2009) приводит следующие данные эпидемиологические данные по Нижегородской области: красный плоский лишай – 64,5%, веррукозная и эрозивная лейкоплакия – 24,3%, папилломы – 4,4%, болезнь Боуэна – 1,6%.

Борисова Э.Г. и соавт. (2022) показывает такую статистику: лейкоплакия (эрозивная и веррукозная) – 3,95%, эрозивные и гиперкератотические формы красного плоского лишая – 2,26%.

Однако Гилева О.С. и соавт. (2013) указывает на большую распространённость предраковых заболеваний СОПР в структуре населения и связывает это с высоким процентом диагностических ошибок и недостаточным уровнем онкологической настороженности у врачей-стоматологов, что и обуславливает занижение статистических данных.

Так, в Томской области согласно данным Михалева Д.Е. и соавт. (2022) среди всех патологий СОПР и красной каймы губ примерно у четверти пациентов (25,7 %) диагностированы дискератозы с риском озлокачествления. Среди них различные формы лейкоплакии у 12,5 % обследованных, эрозивные и гиперкератотические формы КПЛ у 10,8 %, вирусные папилломы обнаружены у 2,0% и хейлит Манганотти диагностирован у 0,4%. При этом онкологические заболевания полости рта обнаружены в 8,3 % случаев. Проводился и ретроспективный анализ ошибок. Обнаружено, что во всех случаях при постановке диагноза лейкоплакии и КПЛ не были указаны клинические формы заболеваний; в 22 % случаев диагноз «лейкоплакия» поставлен ошибочно, а в половине от этих случаев (10,2 % от общего числа) в дальнейшем выявлялся плоскоклеточный рак.

При этом Романенко И.Г. с соавт. (2016) также отмечает и ошибки в диагностике опухолевых заболеваний среди врачей смежных специальностей (9–15%).

Анализ данных по Московской, Владимирской областях и Кабардино-Балкарской республики показал, что среди всех первично диагностированных заболеваний слизистой оболочки полости рта, во всех регионах преобладала лейкоплакия [8].

Из доступной информации можно сделать вывод, что одной из наиболее часто встречающихся патологий является лейкоплакия в различных её формах. Это заболевание характеризуется появлением белых пятен или бляшек на слизистых оболочках, что связано с процессом ороговения поверхностного эпителия [45, 49, 98, 118, 144, 159, 162, 183]. Эта патология чаще всего встречается у мужчин среднего и пожилого возраста, причём её распространённость увеличивается с возрастом [174].

Красный плоский лишай (КПЛ) – это заболевание воспалительного характера, сопровождающееся поражением кожных покровов и/или слизистых оболочек. Так по данным Молочковой Ю.В. и соавт. (2018) в Московской области у 43,21% пациентов атипичный КПЛ кожи ассоциировался с атипичным КПЛ слизистой оболочки полости рта. При этом распределение клинических форм было следующим: 48,57% - гиперкератотическая, 31,43% – эрозивно-язвенная, 20% – экссудативно-гиперемическая. При этом ряд авторов выделяют группу пациентов с изолированным поражением именно слизистой оболочки рта [21, 85, 86].

В популяции красный плоский лишай диагностируется у 5% взрослого населения с превалированием лиц женского пола (2:1) [81, 159]. Исходя из анализа и сравнения исследований, проведенных в начале 2000-ых годов и последних 10 лет, можно сделать вывод о смене вектора патологии на омоложение. Если раньше средний возраст пациентов был в пределах 60-ти лет, то сейчас превалирует группа лиц среднего возраста (45-59 лет) [54, 144]. Таким образом проблема предраковых заболеваний помимо медицинского характера приобретает еще и важное социально-экономическое звучание.

1.3 Этиопатогенетические аспекты и клинические проявления предраковых заболеваний СОР

Как было сказано выше – наиболее часто встречаемый на клиническом приеме дискератоз – это лейкоплакия. Плоская, веррукозная и эрозивная формы данного

заболевания способны к злокачественной трансформации [49, 98, 118, 162]. Стоит отметить, что две последних являются следствием прогрессирования первой.

Очаги поражения могут локализоваться в любом отделе слизистой оболочки рта. Согласно исследованию, проведенному в 2018 году Стариковой И.В. и её коллегами, примерно четверть всех случаев заболевания обнаруживается на слизистой оболочке щеки. На десну альвеолярного отростка приходится 20% случаев, на дно полости рта и язык — 10%. Оставшиеся 45% случаев связаны со слизистой оболочкой твёрдого и мягкого нёба.

Клинически плоская форма лейкоплакии определяется очагом гиперкератоза серовато-белого цвета в виде не снимающейся при поскабливании пленки и не возвышающейся над здоровыми тканями [45, 118, 162]. Пациенты чаще всего жалоб не предъявляют, заболевание обнаруживается случайно в ходе стоматологического обследования.

Веррукозная форма лейкоплакии отличается повышенной степенью дискератоза. Очаги приобретают интенсивно белый цвет, становятся более плотными и субъективно определяются шероховатыми. Важный диагностический критерий – участки поражения возвышаются над здоровыми тканями [98, 183]. В 1985 году Hansen et al. впервые ввел понятие пролиферативной формы веррукозной лейкоплакии как отдельного заболевания. Он отметил, что данный дискератоз манифестируется в виде белой бляшки, которая трансформируется в мультифокальные поражения, резистентные к проводимым терапевтическим процедурам (включая хирургические манипуляции) с высокой частотой рецидивов и тенденцией к злокачественной трансформации.

Эрозивная форма лейкоплакии является результатом трансформации предыдущих двух форм. Пациенты предъявляют жалобы на явный дискомфорт, появление болевых ощущений, усиливающихся при приеме пищи, чувство жжения в слизистой оболочке рта [49, 64, 72]. В случае травмы очага - появление кровянистых отделений в полости рта. При обследовании отмечается наличие в области очага дискератоза по типу веррукозной лейкоплакии небольших (2-4 мм в диаметре) эрозий [36].

Гиперкератотическая форма красного плоского лишая чаще всего пациентов не беспокоит. Иногда пациенты отмечают наличие косметического дефекта на поверхности слизистой оболочки рта. Клинически отмечаются сплошные очаги гиперкератоза в виде неправильного рисунка, с локализованными очертаниями и присутствием характерных папулёзных элементов [70, 72].

Эрозивно-язвенная форма КПЛ является одной из наиболее тяжелых по своему клиническому течению. Чаще всего возникает как осложнение типичной или экссудативно-гиперемической форм в случае усиления действия травмирующего фактора [1, 4]. Пациенты жалуются на сильную боль во время еды, чистки зубов и разговора. При осмотре обнаруживаются эрозии неправильной формы, которые очень болезненны и покрыты фибринозным налётом. Эти эрозии видны на фоне характерного папулёзного рисунка [28, 63]. Под налетом расположены грануляции, в случае травмирования которых может возникнуть незначительное кровотечение. Поднижнечелюстные и подбородочные лимфатические узлы при этом могут быть незначительно болезненны и гипертрофированы [77, 117].

Следует отметить, что зачастую КПЛ протекает на фоне различных общесоматических заболеваний, которые отягощают его клинику. Это позволило выделить ряд синдромов [8, 46, 62, 125, 130, 133]. Например, сочетание сахарного диабета, гипертонической болезни и эрозивно-язвенной формы КПЛ получило название синдрома Гриншпана-Потекаева.

Все факторы, способствующие возникновению предикторных заболеваний слизистой оболочки рта можно разделить на 2 группы – экзогенные (неблагоприятные воздействия со стороны внешней окружающей среды) и эндогенные факторы (нарушения гомеостаза самого организма). К первой группе относят хроническую механическую травму, воздействие химических, температурных, биологических раздражителей, а также метеорологических факторов, наличие вредных привычек [40].

Хроническая механическая травма может быть вызвана острыми краями разрушенных зубов, аномалиями их положения, некачественно выполненными

композитными реставрациями [21, 85, 171]. Последние широко применяются в современной стоматологической практике, но далеко не всегда уделяется должное внимание к финишной обработке реставраций, нарушение протокола которой приводит к образованию абразивной поверхности и травме мягких тканей [34, 48]. Кроме этого следует учесть, что полимеризация композита является неполной. Процент полностью связанных мономеров для большинства бисакрилатов составляет от 55 до 75%. Остаточные мономеры и побочные продукты, выделяемые из реставрации в присутствии ротовой жидкости, способны оказывать негативное воздействие на слизистую оболочку полости рта и организм в целом, вызывая сенсibilизацию и развитие аллергических реакций замедленного типа [58]. В ряде работ рассматривается возможное иммунотоксическое действие стоматологических материалов, при котором даже малые повреждения клеток иммунной системы могут приводить к существенным биологическим последствиям. Под иммунотоксическим действием традиционно понимают модифицирующее влияние материалов на иммуногенез, способное привести к повышению риска возникновения онкологических заболеваний [68, 75]. Ряд исследований сообщают о возможном цито-, гено-, эмбриотоксическом и мутагенном действии композитов [80, 148, 152].

Помимо названной причины хроническое раздражение СОР возможно и при использовании некорректных ортопедических конструкций, как съёмных, так и несъёмных постоянных и провизорных [162, 169]. К развитию травмы могут приводить: некачественное прилегание коронок и мостовидных протезов к культиям зубов, отсутствие тщательного полирования керамической облицовки после коррекции окклюзионных поверхностей изделий, недостаточно качественного полирования базиса протеза в условиях стоматологической клиники после коррекций и перебазировок прямым методом [13, 59].

Кроме механического воздействия имеется большое количество работ, описывающих негативное влияние стоматологических сплавов на состояние слизистой оболочки рта вследствие развития гальванического синдрома [2, 11, 84, 120]. Металл, который используется для создания каркасов коронок и мостовидных

протезов, подвергается окислительным реакциям. В результате этих реакций на поверхности слизистой оболочки десневого края, щёк и языка выделяются активные ионы. Эти ионы токсичны и нарушают процессы ороговения и дифференцировки клеток [28, 42, 50]. Так, например, многими авторами достоверно определен рост концентраций ионов железа, никеля, хрома, титана в слюне лиц с клиническими проявлениями гальваноза по сравнению с пациентами не предъявляющими жалоб, что свидетельствует о протекании электрохимической коррозии материалов использованных для изготовления зубных протезов [23, 75, 121, 126]. Кроме этого у пациентов отмечено снижение pH (6,5-5,5) и рост значений разности потенциалов от 50 до 150 мВ и выше [84]. Меняется и активность ферментов-маркеров повреждения клеточных структур: уровень лактатдегидрогеназы возрастает в 2 раза, калликреина и щелочной фосфатазы в 3 раза [44]. Все это, по мнению ряда авторов приводит к развитию и прогрессированию деструктивно-воспалительных состояний слизистой оболочки рта [120, 174, 200].

К химическим факторам развития предраковых и онкологических заболеваний относится табак во всех формах его употребления. Так риск развития злокачественных новообразований слизистой оболочки рта у курильщиков более чем в 10 раз больше в сравнении с некурящими [130, 180]. При этом отмечается прямая зависимость от интенсивности курения [183, 193]. При попадании смол, никотина и других табачных веществ ядерные клетки подвергаются кариорексису, кариолизису, что ведет к снижению репаративного потенциала слизистой оболочки [177]. Кроме этого сам никотин влияет на активность атипичных клеток через ацетилхолиновые рецепторы, что и способствует росту и миграции клеток посредством передачи сигналов эпидермального фактора роста [136].

Одной из популярных форм курения сегодня является кальян и вейпы (электронные сигареты), однако, по мнению ВОЗ они также обладают альтерирующим воздействием на COP [57, 74, 88, 97].

Кроме курения практикуются и другие способы употребления табака. Так все большую популярность сейчас приобретают снюс и насвай. Первый завозится из

Швеции, второй из стран Центральной Азии [88]. Установлено, что эти способы потребления табака повышают риск развития рецессий десны, заболеваний пародонта, а также может привести к появлению дискератозов с их дальнейшей малигнизацией [112, 182]. Снюсы и насвай в своем составе несут специфичные табачные нитрозамины с доказанной онкостимулирующей активностью: нитрозонорникотин (NNN), 4-метилнитрозоамино-1-(3-пиридил)-1-бутанон (NNK) [189].

Употребление чрезмерно высоких доз алкоголя и его суррогатов также является фактором развития предраковых заболеваний полости рта и способствует их злокачественной трансформации [42, 60]. При этом стоит отметить, что сам этиловый спирт не является канцерогенным веществом. Такими свойствами обладает ацетальдегид – продукт метаболизма этанола. Из анализа различных источников литературы известно, что процесс его синтеза в несанированной полости рта протекает быстрее и в больших объемах, чем в здоровой ротовой полости [22, 159].

Длительное воздействие температурных раздражителей, таких как горячая пища, курение сигарет, вдыхание через ротовую полость горячего воздуха, также приводит к нарушению гомеостаза слизистой оболочки полости рта и запуску адаптационных процессов кератоза, перетекающих при неустранении причин в гиперкератоз [84, 88, 134].

Большое внимание сегодня уделяется изучению инфекционных факторов развития предраковых заболеваний СОР [97, 120, 185]. Благодаря развитию электронной микроскопии стало возможным обнаруживать в клетках эпидермиса больных структуры ДНК микроорганизмов, обладающих доказанной онкологической активностью (вирус папилломы человека, вирус герпеса, дрожжеподобные грибы, бледная спирохета, палочка Коха) [3, 13, 15, 57].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) представляет собой группу эпителиотропных ДНК-вирусов, способных вызывать развитие онкологических заболеваний. Из-за специфических характеристик агрессивной среды, характерной для полости рта, ВПЧ обнаруживается в этой области сравнительно редко [36].

Роль данного возбудителя как независимого фактора риска развития предикторных заболеваний СОР и их малигнизации была неоднократно доказана [8, 40, 70, 120, 162]. Вирус Эпштейна-Барр также обнаруживался в клетках СОР при развитии дискератозов [59, 130]. Зачастую в области поражений, ассоциированных с вирусом Эпштейна – Барр, высевали колонии *S. Albicans* [40]. Данные микроорганизмы, ухудшают течение основного заболевания и снижают эффект от проводимых манипуляций [27].

В развитии предраковых заболеваний рта особое место занимает наследственность. Так, например известны случаи, когда красный плоский лишай диагностировался у пациентов-родственников разных поколений [125]. N.Yarom et al. (2009) показали нарушения в структурах хромосом больных КПЛ СОР. Кроме этого эндогенным фактором возникновения предраковых заболеваний является и само происхождение СОР из эктодермы [55]. Склонность к повышенному ороговению кожи усиливается с возрастом из-за дегидратации клеток. При старении организма эпителиальный покров истончается и становится более уязвимым к травмам. Число травмирующих факторов, таких как появление новых реставраций и ортопедических конструкций из-за разрушения и потери зубов, постоянно растёт. Процессы ороговения также подвержены влиянию гормональных изменений, особенно ярко выраженных у женщин [82]. Зачастую у пациенток с дискератозами определяется низкий уровень эстрогенов, которые обладают антиоксидантной активностью [4].

Значительные изменения в адаптивные способности СОР по данным Романенко И.Г. с соавт. (2022) вносят воспалительные процессы в желудочно-кишечном тракте. Так например, заболевания желудочно-кишечного тракта (хронические гастриты, энтериты, колиты, холециститы), влекущие за собой снижение устойчивости слизистой оболочки к воздействию внешних раздражающих факторов, а также нарушению усвоения витамина А и его недостатку в организме, приводят к нарушению процессов ороговения [14, 96].

С 2019 года особую актуальность приобретают исследования изучающие корреляционную зависимость между перенесенной коронавирусной инфекцией и

течением заболеваний СОР. Известно, что SARS-CoV-2 способен поражать не только дыхательную, но и оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, вызывать метаболические расстройства [53]. Помимо внутренних органов Covid-19 воздействует и на слизистую оболочку рта путем прямого инфицирования, либо опосредованно путем гиперстимуляции иммунного ответа [82]. Так Борисова Э.Г. с соавт. (2021) отметила манифестацию дискератозов СОР у пациентов в течение шести месяцев после ранее перенесенной коронавирусной инфекции.

Кроме этого значительное количество исследователей отмечают корреляционную зависимость между психоэмоциональным статусом больных и клинической манифестацией дискератозов [93]. У многих пациентов с предраковыми заболеваниями в анамнезе отмечается ранее перенесенный эмоциональный стресс (потеря близких людей, проблемы в семье, на работе), а также заболевания центральной нервной системы [1, 86, 123]. Для многих характерно наличие астеноневротического, ипохондрического и депрессивного синдромов в сочетании с функциональными нарушениями в коре головного мозга [183, 196]. Анализ поведенческого и психоэмоционального статуса пациентов позволил выявить ряд личностных особенностей, которые негативно влияют на течение заболевания и часто становятся причиной его рецидивов [1, 120]. Караков К.Г. с соавт (2019) показали, что назначение транквилизаторов и антиоксидантов пациентам с дискератозами СОР способствовало более выраженной позитивной динамике и увеличивало период ремиссии.

Таким образом анализ литературных данных показал, что можно выделить группы высокого и очень высокого риска развития предраковых и онкологических заболеваний. К группе высокого риска относят: пациентов старше 40 лет; пациентов, имеющих вредные привычки (такие как курение и жевание табачных изделий, употребление чрезмерно высоких доз алкоголя); пациентов-носителей вируса Эпштейн-Бара, вируса простого герпеса, вируса папилломы человека, вируса иммунодефицита человека; пациентов, страдающих хроническим кандидозом слизистой оболочки рта; пациентов, подвергающихся гиперинсоляции,

например, посещающих солярий. К группе очень высокого риска относят лиц с наследственной предрасположенностью (наличие онкологических заболеваний СОР в родословной), пациентов старше 65 лет и пациентов с ранее диагностированным предраковым заболеванием или раком ротовой полости. Факторы, перечисленные выше, могут влиять на состояние слизистой оболочки ротовой полости как по отдельности, так и в сочетании друг с другом. Они сопровождают человека на протяжении всей жизни и оказывают постоянное воздействие на процессы ороговения слизистой оболочки.

Также существует ряд заболеваний, которые создают неблагоприятный фон для развития предраковых состояний. Эти заболевания могут вызывать нарушения процессов кератино- и элеидинообразования, что в конечном счёте может привести к развитию предраковых заболеваний.

1.4 Методы диагностики предраковых заболеваний

Предикторные заболевания СОР в начальной стадии зачастую имеют скрытую клиническую картину и не вызывают жалоб у пациентов. Именно поэтому ведущую роль в своевременном обнаружении играет специалист-стоматолог первичного звена, который должен обладать знаниями стратегии и тактики диагностики, лечения и маршрутизации пациентов данного профиля [113, 117, 122, 131].

В современной медицине выделяют четыре основных уровня диагностики онкологических заболеваний: сверххранную, раннюю, своевременную и позднюю.

Сверххранная диагностика позволяет обнаружить опухоль ещё до её фактического появления, благодаря анализу генетических маркеров заболевания [31, 35, 38, 47].

Ранняя диагностика выявляет начальные стадии процесса, когда злокачественная трансформация уже произошла, но опухолевые клетки ещё не начали активно размножаться. Этот метод особенно эффективен для опухолей,

которые развиваются внутри эпителиальных тканей (интраэпителиальный рак) [6, 9, 10].

Своевременная диагностика проводится на стадиях T1–2N0M0, когда опухоль уже начала развиваться, но ещё не дала метастазы [102].

Поздняя диагностика означает установление злокачественной опухоли на поздних стадиях развития, таких как T3–4 с регионарными метастазами N1–3 или отдалёнными метастазами M1.

Успех лечения онкологических заболеваний во многом зависит от ранней диагностики, которая базируется на внимательном отношении врачей к пациентам с неясной клинической картиной заболевания и онкологической настороженности [1, 18, 19, 24, 38].

Основные методы диагностики предраковых и фоновых заболеваний практически не отличаются от таковых при истинных опухолях [9, 117, 147]. Так например основными методами в выявлении поражений СОПР для большинства практикующих врачей, являются опрос и осмотр [35, 73, 74]. Данные методы не позволяют поставить окончательный диагноз, определить наличие дисплазии и спрогнозировать дальнейшее течение заболевания и возможность малигнизации [22, 28, 85, 103]. Однако, опрос и осмотр больных несет в себе психотерапевтический эффект. Так отмечается, что у многих больных, страдающих канцерофобией, после беседы с врачом снижается уровень тревожности и появляется уверенность в отсутствии экзистенциальной угрозы [8, 13, 26, 200].

Помимо опроса и осмотра одним из самых доступных и часто используемых методов диагностики является стоматоскопия [12, 94]. Методика подразумевает под собой визуальное исследование с помощью увеличительных приборов (бинокулярные лупы, операционный микроскоп) очага дискератоза: оценку его рельефа (ровный, мелкобугристый или крупнобугристый), степень и объемы кератинизации, характер капиллярного рисунка. Кератинизация очага может отсутствовать или быть незначительно выраженной в случае просвечивания сосудистого рисунка после нанесения капли масла на поверхность. Если сосудистый рисунок не визуализируется – это говорит о высокой степени

ороговения эпителия. Характер капиллярного рисунка определяется наличием или отсутствием атипичных сосудов. Последние не сокращаются при аппликации раствора вазоконстриктора на поверхность слизистой [103, 118].

Для более детальной визуализации очагов ороговения часто применяют медицинские красители, такие как проба Шиллера-Писарева с использованием 2% раствора Люголя или окраска толуидиновым синим [158, 168]. Однако, существенный недостаток данного метода – невысокий процент специфичности, обусловленный ложным окрашиванием здоровых тканей [52, 53].

Сочетанное использование красителей (толуидиновый синий – «Ти-Блю») и люминисцентного метода реализовано в аппарате «VisiLite Plus» производства США. Обследование проводится в два этапа. Первый этап – быстрый скрининг СОР с помощью специального фонарика и предварительное обнаружение участков с возможными проблемами. В случае обнаружения таких участков проводится второй этап – уточняющий. Очаги свечения последовательно обрабатываются тампонами №1 и №2 входящими в комплект оборудования. В случае положительного результата пациент направляется к онкологу для проведения процедуры биопсии. Однако, согласно обзору литературы, у этого метода есть существенный недостаток: примерно половина диагнозов оказываются ложноположительными [12, 17, 114, 115]. Кроме того, стоимость оборудования для проведения биопсии довольно высока.

Довольно простым и сравнительно недорогим методом скрининговой диагностики СОР является аутофлюоресцентная стоматоскопия (АФС) [31, 37, 91, 94, 119, 190]. Принцип действия основан на различном свечении тканей полости рта в зависимости от их состояния (норма/воспалительный процесс/ гиперкератоз) под действием световой волны в пределах 400 нм. Так при осмотре полости рта очаги гиперкератоза в свете лампы приобретают красно-коричневый, темно-зеленый или темно-фиолетовый оттенок на фоне светло-зеленых неизменных тканей [150, 153, 168, 174]. Методика широко популяризируется рядом авторов и в 2022 году при поддержке СТАР стартовала программа «Здоровый рот должен быть зеленым». Наибольшее распространение на территории РФ получили аппараты

Velscope и его отечественный аналог компании «Полироник» - АФС-Д. Аутофлуоресцентная диагностика имеет ряд неоспоримых достоинств – неинвазивность, быстрота и простота использования (вплоть до среднего медицинского персонала) [12]. Однако, во всех изученных источниках литературы отмечаются различные данные по чувствительности (от 40% до 100%) и специфичности (10-100%) данной методики [17, 94, 114, 122, 131]. Так, например очаги плоскоклеточного рака с эрозиями могут светиться ярко-красным светом как и ткани с обычным воспалительным процессом из-за присутствия на их поверхности порфирина [12].

Широкое распространение в общей медицине получил метод оптической когерентной томографии (ОКТ) [6, 9, 18, 21, 28]. Работы по внедрению этого метода в стоматологии велись в 90-х годах XX века двумя группами ученых [28, 33]. Одна находилась в Ливерморе, другая — в Нижнем Новгороде в Институте прикладной физики РАН, возглавляемая профессором Н.Д. Гладковой. Технология основана на использовании инфракрасного света для создания графических изображений внутренней структуры тканей. Этот метод позволяет получать детальные изображения тканей на глубине до 2 мм с разрешением до 1 мкм, что помогает точно определить границы поражений. В 2017 году С.И. Гажва с соавторами составили атлас слизистой оболочки рта с использованием ОКТ-изображений. По данным различных авторов использование ОКТ показало высокий процент чувствительности (до 90%) и специфичности (100%) [21, 122, 155]. Однако ввиду трудоемкости, необходимости специального оборудования и знаний у врачей использование указанного метода на амбулаторном приеме практически невозможно.

Растет количество работ, посвящённых использованию био- и гистохимических методов исследования крови. Так в работе Дворниковой Т. С. (2000) освещается тема по регистрации активности протеолитического фермента Н, уровень которого у пациентов с онкологическими заболеваниями полости рта значительно выше, нежели у пациентов с дискератозами.

В работе Леонтьевой с соавт. (2012) оговаривается использование иммуногистохимических показателей для диагностики предраков и онкологии СОР. Так интересным представляется изучение активности экспрессии антигена Ki-67, который является маркером вступления клетки в процесс деления и как следствие может указать на процессы опухолевого роста [158].

В то же время антагонистом этого белка является белок p53, который ответственен за ингибирование некоторых стадий митоза [167, 183]. Было выявлено достоверное увеличение экспрессии p53 при различных дискератозах полости рта. Однако, следует отметить, что критически высокие значения отмечались в момент фактически начавшейся малигнизации [122]. Поэтому данный показатель не может быть использован в качестве прогностического.

Решающим исследованием и «золотым стандартом» диагностики по-прежнему остается гистологическое исследование биоптата, которое и определяет наличие и степень дисплазии [40, 51, 55, 58, 66, 68]. Так в 2018 году, согласно ряду авторов в 97,9% случаев злокачественные новообразования диагностировались именно так [2, 14, 70]. Но метод имеет ряд существенных недостатков. Один из главных – травматичность манипуляций, которая может способствовать ухудшению клинической ситуации [19]. Другой значительный минус – невозможность широкого применения метода в связи необходимостью наличия навыков забора биоптата у стоматолога и коммуникацией между ним и морфологом.

Исходя из вышесказанного можно отметить у каждого метода диагностики наличие определенных недостатков. Кроме этого само разнообразие способов диагностики говорит об отсутствии четкого алгоритма идентификации и ведения заболеваний СОР. Именно поэтому интересным представляется поиск новых подходов к ранней диагностике предраковых заболеваний СОР, оценке их лечения и прогнозированию риска малигнизации состояний.

1.4.1 Метод инфракрасной спектроскопии

Как известно, видимым клиническим проявлениям заболевания всегда предшествует нарушение метаболизма тканей и органов, что приводит к

нарушению молекулярного гомеостаза. Данные отклонения можно констатировать с помощью методов химического анализа [20, 32, 77]. Для проведения такого анализа еще в XX веке была использована инфракрасная спектроскопия (ИКС).

В широком смысле ИКС — это используемый в химии метод для определения строения химических веществ, основанный на различном поглощении электромагнитного излучения различными молекулами. Данное излучение относится к инфракрасному спектру [129, 156, 164, 178]. Другими названиями для инфракрасной спектроскопии являются «колебательная спектроскопия», «средняя инфракрасная спектроскопия» и просто «ИК-спектроскопия».

Исследователями было установлено, что каждая молекула имеет свою спектральную характеристику. Она опосредована пространственными взаимоотношениями составляющих ее атомов. Более того было доказано, что одни и те же химические группы ($C=C$, $C=O$, $C-H$, $O-H$ и другие) в разных молекулах поглощают энергию в специфическом диапазоне повторяющихся событий к промежутку времени [140, 142, 146]. Такие индивидуальные частоты получили название характеристических [20]. Данный факт обуславливает высокую индивидуальность ИК-спектров что и позволяет идентифицировать различные вещества, в том числе и органические. Причём интерпретация полученных частот возможна не только качественная, но количественная.

Для анализа структуры различных веществ путем регистрации ИК-спектров используются спектрофотометры, состоящие из источника ИК-излучения, прибора для выделения монохроматического излучения (монохроматор) и его приемника (Рисунок 1).

Источники излучения могут быть двух типов – тепловые и газоразрядные. Первые дают непрерывный спектр, вторые – линейчатый. Чаще всего используются лампы с вольфрамовым сердечником. Монохроматор представляет собой дифракционную решетку, позволяющую выделить инфракрасный спектр от источника излучения, который проходя через фокусирующие элементы (зеркала) попадает на приемник (регистрирующее устройство). Приемники могут быть тепловыми и фотоэлектрическими в зависимости от строения спектрофотометра.

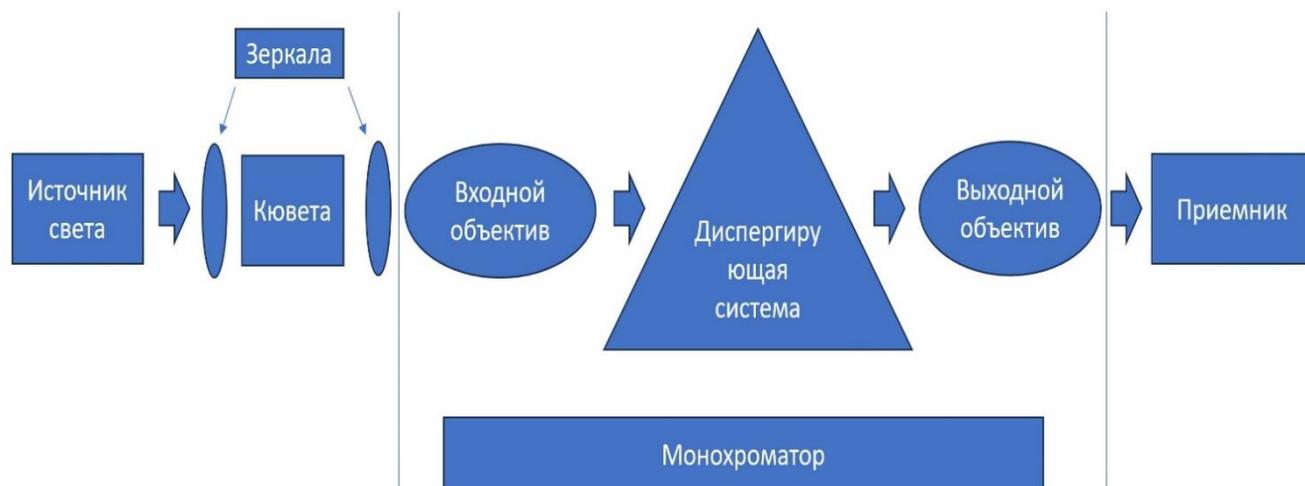


Рисунок 1 – Структура спектрофотометра

Перейдём к описанию действия прибора. Сплошной свет от источника проходит через кювету с изучаемым материалом, который поглощает часть ИК-спектра. В результате этого в нем появляются полосы поглощения имеющие строгие характеристики для каждого вещества.

Так ученые У. Эбни и Э. Фестинг в 1882—1900 годах впервые получили характеристические частоты из 52 соединений, сопоставив наблюдаемые полосы поглощения с функциональными группами, присутствующими в этих молекулах.

В органической химии метод был впервые применен в 40-х годах прошлого века для установления химического строения пенициллина. Далее активно внедрялся в экспериментальную медицину. Так с 1970-х по 2000-е ИКС была использована для диагностики опухолевых процессов костей, исследования клеточных органелл, определения фракций холестерина, диагностики желчнокаменной болезни, оценки тяжести течения сепсиса у детей, диагностики мастита [77]. С 2000-х годов большой вклад в развитие и внедрение данного метода внес профессор, д.х.н. А.С. Гордцев. Вместе с коллегами он продемонстрировал потенциал ИК-спектроскопии для диагностики различных воспалительных, инфекционных, трофических и онкологических заболеваний.

Кроме того, в сотрудничестве со стоматологами, включая профессора Л.Н. Казарину, были созданы методы ранней диагностики кариеса и гингивита у детей [77].

Как видно из данного литературного обзора, работ по применению ИК-спектроскопии в качестве метода диагностики и профилактики стоматологических заболеваний очень мало, а работ посвященных диагностике предраковых и онкологических заболеваний ротовой полости практически нет. Нам удалось найти лишь одну [145]. В работе показано диагностическое прогнозирование подслизистого фиброза полости рта (ПФПР) с использованием ИК-спектроскопии сыворотки крови. Доказано, что ПФПР обладает значимой злокачественной активностью. Однако, дифференциальная диагностика этой патологии без проведения биопсии является сложной задачей для клинициста. Кроме того, само морфологическое исследование является инвазивным и болезненным.

Ученые использовали ИК-спектроскопию в сочетании с хемометрическими методами, чтобы различать сывороточные метаболические признаки пациентов с ОПФ (n=30) и здоровых людей (n=30). Интенсивность поглощения 45 инфракрасных волновых чисел значительно различалась между ОПФ и ИК-спектрами нормальной сыворотки, представляющими изменения в углеводах, белках, липидах и нуклеиновых кислотах. Деятнадцать выдающихся значимых волновых чисел ($P \leq 0,001$) на 1020, 1025, 1035, 1039, 1045, 1078, 1055, 1100, 1117, 1122, 1151, 1169, 1243, 1313, 1398, 1453, 1544, 1650 и 1725 см^{-1} обеспечили отличное отделение спектров ПФПР от нормальных с использованием многомерных статистических методов. Эти результаты предоставили важную информацию о метаболических особенностях сыворотки крови пациентов с ПФПР и установили, что ИК-спектроскопия в сочетании с хемометрическим анализом может быть потенциально полезна для быстрого и точного предоперационного скрининга данной патологии.

Нам представилось интересным развить данную тему и выяснить возможности методики для диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта.

1.4.2 Изменение уровня саливарных цитокинов при предраковых заболеваниях СОР

Как было сказано ранее одним из важнейших этиологических факторов и в то же время клинических проявлений предраковых заболеваний СОР является изменение состояния местного иммунитета ротовой полости.

Имеется достаточное количество публикаций показывающих корреляционную зависимость между нарушениями иммунного статуса и дефектами в системе цитокинов — сигнальных молекул, контролирующих все стадии воспаления от альтерации до пролиферации [15, 47]. Цитокины представляют собой небольшие по молекулярной массе белки иммунной системы, которые секретируются активными иммунными клетками (в основном Т-клетками, особенно Т-хелперами).

Все эти молекулы разделяются на две большие группы [55]. Провоспалительные цитокины – интерлейкин-1 бета (IL-1 β), фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-15 (IL-15), интерлейкин-17 (IL-17), интерлейкин-18 (IL-18). Противовоспалительные цитокины – интерлейкин-10 (IL-10), интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-13 (IL-13), трансформирующий основной фактор бета (TGF β), рецепторный антагонист интерлейкина-1 (IL-1ra).

Danella E.V. et al. (2023) доказали, что IL-1 β , IL-6 и TNF- α способствуют хронизации воспалительного процесса путем провоцирования окислительного стресса в клетках слизистой оболочки полости рта. Появление активных форм кислорода вызывает повреждение ядер клеток и нарушение реализации механизмов апоптоза. Кроме этого данные молекулы активируют фактор NF- κ B, который повышает транскрипцию генов, участвующих в клеточной пролиферации, ангиогенезе и метастазировании, способствуя росту и распространению опухоли [150]. В последнее время накапливаются данные, свидетельствующие о том, что уровни NF- κ B-зависимых цитокинов повышены в образцах слюны и тканей пациентов с предраковыми поражениями полости рта [136].

Таким образом высвобождаемые в результате воспалительной реакции цитокины, провоцируют рост опухоли, который в свою очередь дополнительно стимулирует воспалительную реакцию, что приводит к формированию порочного круга и циклической прогрессии заболевания.

Следует указать, что некоторые сигнальные молекулы имеют сложный механизм действия и в зависимости от условий могут выступать как про- так и противомалигнизирующим фактором. Например, цитокин TNF- α является плейотропным, провоспалительным цитокином и может оказывать цитотоксический эффект на опухолевые клетки, ингибируя прогрессирование новообразования или вызывая его некроз. В тоже время он может стимулировать ангиогенез, пролиферацию, миграцию и выживание клеток с дисплазией [144].

В тоже время противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-10 и IL-13, участвуют в подавлении иммунного ответа [144, 152].

Интерлейкин-10 (IL-10) является мощным противовоспалительным и иммуносупрессивным цитокином вырабатываемым Т-хелперами. Доказано, что он способствует злокачественной трансформации тканей, путем ингибирования клеточно-опосредованного и цитотоксического иммунитета [161]. IL-10 также подавляет иммунный ответ непосредственно воздействуя на Т-клетки, В-клетки, антигенпрезентирующие клетки (АРС) и другие типы клеток, нарушая иммунный ответ от Th1 до Th2 [97]. В различных других исследованиях сообщалось о повышенном уровне продукции IL-10 при различных видах рака. Это открытие подтверждает его роль в уклонении опухоли от иммунного ответа хозяина [137].

Часть научных данных показывает, что концентрация цитокинов ротовой жидкости не коррелирует с их уровнем в крови [119, 167]. Это в значительной мере указывает на независимость местного иммунитета полости рта.

Исследования показали, что разные цитокины могут вызывать одни и те же реакции в клетках. Это означает, что многие цитокины действуют совместно, усиливая эффект друг друга. В некоторых случаях совместное действие про- и противовоспалительных цитокинов формирует среду, благоприятную для инициации гиперкератоза и опухолевого роста в полости рта, инвазии и уклонения

от противоопухолевого ответа хозяина [173, 175]. Определение конкретных цитокинов, причинно связанных с предраковыми заболеваниями и раком полости рта даст важную информацию о ключевых механизмах, лежащих в основе прогрессирования опухоли в слизистой оболочке полости рта.

Также с помощью оценки процентного изменения цитокинов можно оценить эффективность проводимого лечения и риск малигнизации процесса.

На сегодняшний день имеется ряд данных, показывающих повышение уровня TNF- α , IL-6 и IL-8 в сыворотке крови на поздних стадиях по сравнению с ранними стадиями предраковых заболеваний полости рта. Таким образом, эти цитокины могут выступать в качестве биомаркеров и прогностических факторов злокачественной трансформации [180].

1.5 Тактика лечения дискератозов СОР

На сегодняшний день имеется большое количество публикаций, посвященных профилактике и лечению предраковых заболеваний ротовой полости [4, 29, 50].

Стоит отметить, что течение дискератозов зачастую осложняется множественными кариозными и некариозными поражениями зубов, гингивитом, хроническим генерализованным пародонтитом, синдромом жжения полости рта, гальванизмом [2, 3, 14, 40, 67, 189].

Процесс санации целесообразно начинать с профессиональной гигиены ротовой полости и обучения индивидуальной гигиене. Данный подход обоснован с точки зрения этиологии заболеваний [41, 77].

Далее требуется как можно быстрее элиминировать причинные факторы заболеваний: острые края зубов, несостоятельные пломбы, очаги хронической одонтогенной инфекции [86].

Кроме этого в подавляющем большинстве случаев имеется необходимость в осмотре и консультации врача-стоматолога-ортопеда. Так например, наличие металлических элементов протезов в полости рта зачастую усложняет лечение и поэтому требует замены на пластмассовые или цельнокерамические [92].

Помимо местных отягощающих факторов нередким является обнаружение в анамнезе и общесоматических заболеваний, которые также негативно влияют на течение патологического процесса. Так Гилева О.С. с соавт. (2011) установили, что чаще всего с диагностированным красным плоским лишаем СОР сочетались хронические заболевания ЖКТ (90%), эндокринной (56%), иммунной (43%) и сердечно-сосудистой (41%) систем. В связи с этим при планировании комплексной терапии больных с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта зачастую требуется консультация смежных специалистов и коррекция декомпенсированных патологий.

В традиционной схеме лечения больных с дискератозами неоспоримым пунктом является назначение щадящей диеты исключающей острую, грубую и горячую пищу [106].

Исходя из данных о влиянии стресса на манифестацию и течение дискератозов СОР, обоснованным является назначение препаратов с седативной активностью (экстракты корня валерианы, пустырника) [11]. В случае выраженного тревожного или депрессивного состояний требуется консультация врача-невролога с целью назначения транквилизаторов или препаратов-антидепрессантов [41].

Иммунологический компонент в патогенезе предраковых заболеваний СОР обосновывает системное применение антигистаминных препаратов 1-го и 2-го поколений (хлоропирамин, клемастин, цетиризин и т.д.) [148]. Кроме этого противовоспалительным действием обладают лекарственные средства для лечения малярии [169]. В литературных источниках можно найти информацию о комбинированном применении этих препаратов при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая [23, 171].

В случае отсутствия терапевтического эффекта при применении этих препаратов местно назначается иммунодепрессант циклоспорина А, ингибирующего высвобождение альтерирующих цитокинов посредством разрыва интерлейкинового каскада [120].

Для стимуляции процессов регенерации СОР применяют витамин А. Назначается по 10 капель два-три раза в день во время еды. Срок приема около трех

месяцев [106]. Целесообразно использование синтетических аналогов витамина А, которые минуя систему воротной вены и достигают предельной концентрации в крови уже через несколько часов. Это способствует более быстрому наступлению эффекта [82].

Исследование, проведённое Чуйкиным С.В. и его коллегами в 2016 году, показало, что при дискератозах слизистой оболочки рта (СОР) наблюдается снижение уровня цинка в крови. Было отмечено, что добавление цинка в комплексную схему лечения приводит к лучшим результатам заживления.

Чтобы улучшить трофику тканей и ускорить процессы регенерации, могут быть назначены антикоагулянты, такие как ацетилсалициловая кислота, которая предотвращает образование тромбов и улучшает кровообращение. Также могут быть использованы антиагреганты, например, пентоксифиллин, который препятствует склеиванию форменных элементов крови и способствует её разжижению. Кроме того, для улучшения мозгового кровообращения могут применяться препараты, такие как винпоцетин, которые расширяют сосуды, улучшают кровоток и доставку кислорода к тканям [76].

Ранее указанное влияние состояния ЖКТ на течение дискератозов обосновывает включение в общую терапию лекарственных средств нормализующих пристеночное пищеварение, обмен веществ и билиарный поток [69].

В связи с частым обнаружением в очагах поражения *C. Albicans* целесообразным является использование противогрибковых препаратов [86]. Так на фоне их использования у больных с предраковыми заболеваниями СОР отмечается уменьшение воспалительных явлений и ускорение эпителизации элементов поражения [174].

Кроме этого значительно ускоряет период реконвалесценции включение препарата «метронидазол» у больных с эрозивно-язвенной формами лейкоплакии и КПЛ [93].

Помимо общего лечения назначается и местная терапия. Чаще всего она включает в себя использование препаратов с обезболивающим компонентом,

противовоспалительным действием и кератопластической активностью [104]. Так, для устранения болевого синдрома в качестве местного анестетика используют аппликации лидоксор-геля [77].

Для стимуляции процессов регенерации в качестве кератопластиков назначают использование аппликаций на очаги поражения масляного раствора витаминов А и Е, масла облепихи или шиповника [67].

С целью стимуляции капиллярного кровотока и улучшения метаболизма тканей показано применение аппликаций гепариновой, троксевазиновой или актовегиновой мазями [117].

Однако, на сегодняшний день достоверно известно, что аппликационные формы лекарственных средств могут проникать в слизистую оболочку максимум на 10% своего объема [149]. Этот факт объясняет недостаточную эффективность проводимого лечения в некоторых клинических ситуациях. Поэтому перспективным направлением является использование тромбоцитарной аутоплазмы (PRP-терапия). Родоначальниками метода являются Р.Р. Ахмеров и Р.Ф. Зарудий (2006). Аутоплазма, получаемая после забора и центрифугирования венозной крови пациента обладает существенным потенциалом к стимуляции регенераторных функций. Эта особенность обусловлена высокой концентрацией тромбоцитов и фибрина, которые выделяют факторы роста. Эти факторы играют важную роль в процессах заживления. Эти молекулы способны оказывать специфическое воздействие на клетки находящиеся в очаге поражения – стимулировать их деление, активируя финальную стадию воспаления – пролиферацию. Таким образом, видна линейная зависимость: рост концентрации тромбоцитов вызывает активацию и ускорение регенерации тканей [125]. При этом стоит отметить, что факторы роста не способны стимулировать процессы дисплазии и канцерогенеза [122]. Фирсова И.В. с соавт. (2015) показали высокую эффективность применения PRP-терапии для лечения эрозивно-язвенной формы КПЛ.

Также одним из перспективных способов лечения предраковых заболеваний СОР на сегодняшний день представляется применение фотодинамической терапии

(ФДТ) [92]. Данный метод основан на введении в очаги поражения специальных веществ, тропных к изменённым клеткам и способных поглощать свет с определенной длиной волны и при этом в ходе реакции выделять активный кислород запускающий реакции перекисного окисления. Это не только приводит к гибели клеток, но и опосредованно запускает каскад иммунных реакций [185].

Таким образом, анализ научной литературы показал, что метод инфракрасной спектроскопии находит широкое применение в общей медицине для диагностики онкологических заболеваний. В стоматологической практике подобные исследования существуют в ограниченном количестве, при этом, ИКС-метод ротовой жидкости для диагностики заболеваний СОР ранее не описан. Изучению этой проблемы посвящено наше исследование.

Глава 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика и дизайн исследования

Анализ научной литературы показал, что метод инфракрасной спектроскопии находит широкое применение в общей медицине, в том числе и для диагностики некоторых онкологических заболеваний. При этом в стоматологической практике подобных исследований не существует.

Учитывая прогрессивный рост, тенденцию к «омоложению» и грозные осложнения в случае отсутствия лечения дискератозов исследования с использованием надёжного и современного метода ИК-спектроскопии ротовой жидкости становятся особенно актуальными. Этот метод может стать эффективным инструментом для выявления и мониторинга предраковых состояний, что позволит своевременно принимать меры по предотвращению развития онкологических заболеваний в полости рта.

Для этого на базе кафедр пропедевтической стоматологии и общей химии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России было осуществлено исследование, направленное на изучение возможности использования ИК-спектроскопии для диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта.

Работа не противоречит этическим нормам и стандартам. Одобрена локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Министерства здравоохранения России (протокол № 6 от 14 июня 2018 года).

На основании статьи 20 Федерального Закона №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также приказа Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2021 года № 1051н «Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства, формы

информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и формы отказа от медицинского вмешательства» перед началом исследования все участники дали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство, которое включало их участие в исследовании. Им были подробно объяснены все аспекты исследования, включая его цели и задачи, методы проведения, а также предоставлена информация о применяемых препаратах местного и общего действия. Пациенты были осведомлены о схеме лечения, альтернативных вариантах и потенциальных рисках.

В рамках исследования были разработаны критерии безопасности и отчётности о неблагоприятных/побочных явлениях, которые учитывали все возможные нежелательные реакции, которые могли возникнуть в ходе исследования.

Все аспекты лечения были тщательно задокументированы – назначенная схема лечения каждому больному, выполнение им рекомендаций, нежелательные реакции на препараты и другие отклонения.

Пациентам было рекомендовано немедленно обращаться к исследователям в случае возникновения нежелательных явлений, требующих медицинской помощи.

В рамках нашего исследования мы поставили перед собой определённые цели и задачи для достижения которых было проведено обследование 300 пациентов с дискератозами слизистой оболочки рта. Возраст участников исследования варьировался от 40 до 70 лет, среди них было 45 мужчин и 85 женщин. Из них в научное исследование были включены 100 человек и дополнительно сформирована группа контроля из 30 здоровых лиц, которые предоставили для исследования свою ротовую жидкость

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 40 до 70 лет, эрозивная и веррукозная формы лейкоплакии СОР, эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы КПЛ, наличие информированного согласия.

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость используемых препаратов, предшествующее лечение ПЗЗ СОР, наличие вирусных гепатитов, сифилиса, туберкулеза, ВИЧ-инфекции, отказ от участия, беременность, лактация, обострение системных заболеваний.

После тщательно собранного анамнеза была проведена статистическая обработка полученных по общесоматическим патологиям данных. Они отражены в виде диаграммы (Рисунок 2).

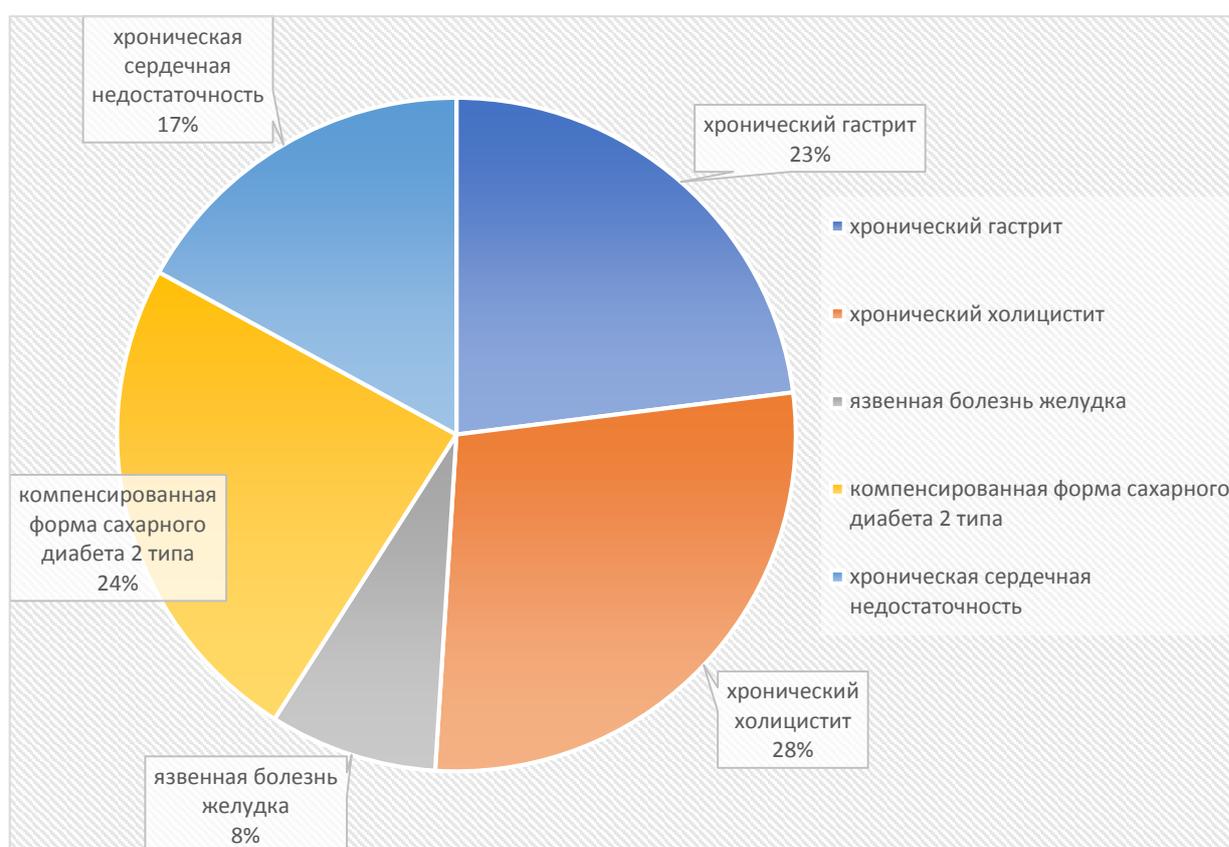


Рисунок 2 – Распределение хронических заболеваний

Сформированы следующие 3 группы (Рисунок 3):

1 группа (основная) – 50 человек, больные с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки ротовой полости, которым в комплексную терапию помимо традиционной методики был включен препарат «Эплан» - обезболивающее, регенерирующее, ранозаживляющее и бактерицидное средство для местного

применения. Препарат назначался в виде аппликаций на места поражения слизистой оболочки рта на 15 минут 2 раза в день. Курс лечения 30 дней.

2 группа (сравнения) – пациенты с предикторными заболеваниями, лечение которых проводилось без использования препарата «Эплан», по стандартным протоколам ведения таких нозологий. Общее количество – 50 человек.

3 группа (контрольная) – 30 человек, с отсутствием жалоб и клинических признаков заболеваний слизистой оболочки рта.

В нашем исследовании приняли участие пациенты, которые имели подтверждённые диагнозы хронических заболеваний. Эти заболевания были диагностированы врачами-интернистами не менее двух лет назад. Если же у пациента не было соответствующего заключения от врача-интерниста, то его направляли на дополнительное обследование к профильному специалисту для уточнения диагноза и определения наличия хронического заболевания.

Всем пациентам проведен стоматологический осмотр, выполнены фотопротоколы с акцентом на патологические элементы. В результате проведенного исследования слизистой оболочки ротовой полости были отобраны 50 пациентов с клинически установленным диагнозом красный плоский лишай (гиперкератотическая и эрозивно-язвенная формы) и 50 пациентов с лейкоплакией (веррукозная и эрозивная формы).

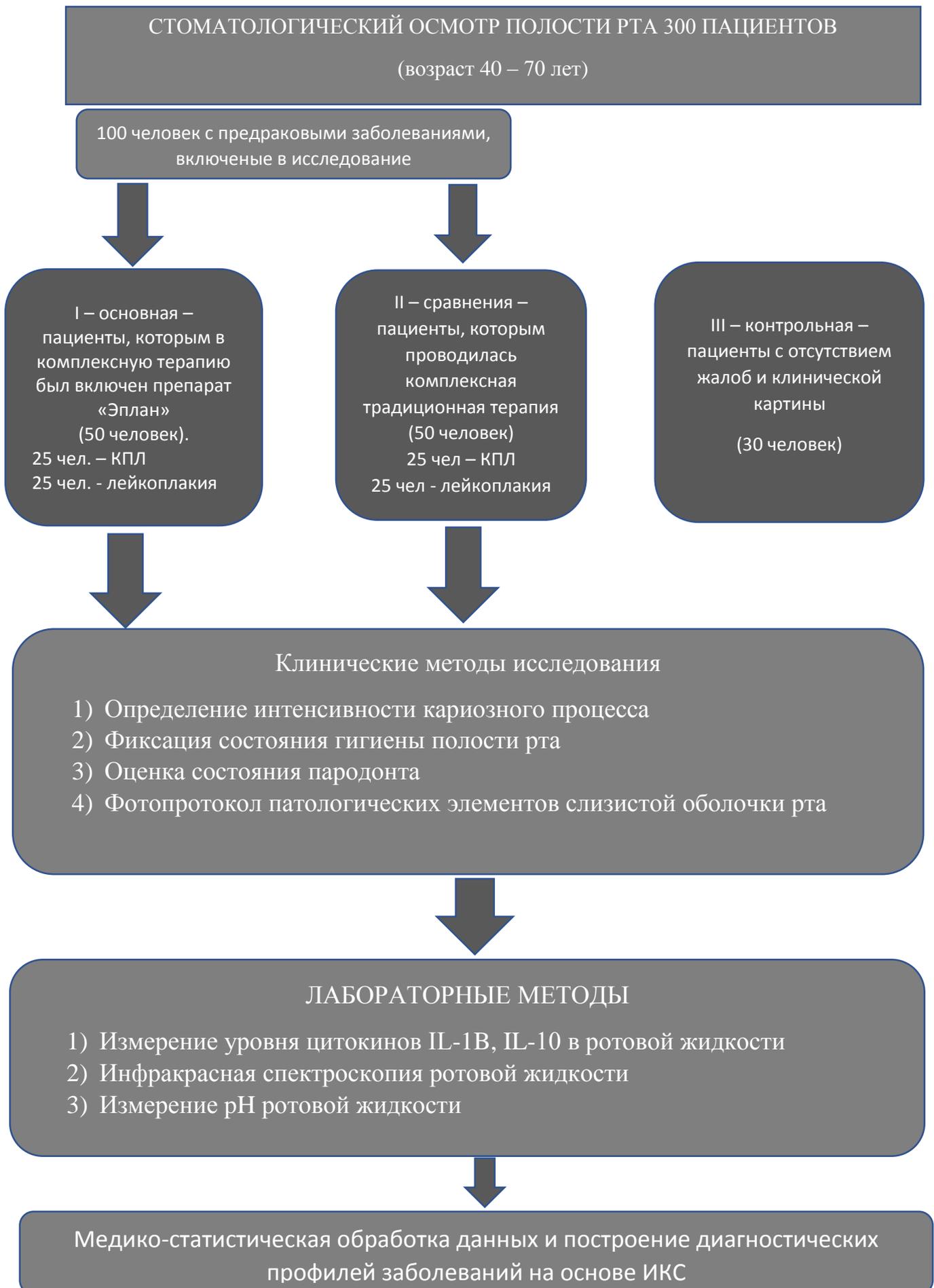


Рисунок 3 – Дизайн исследования

2.2 Методы обследования пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта

2.2.1 Клинические методы исследования

Нами была разработана специальная «Стоматологическая карта пациента с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта» в которую вносилась вся полученная информация – паспортные данные, актуальные жалобы, информация о вредных производственных факторах, наличие ортопедических конструкций, собранные клинические и лабораторные данные, а также определенный клинически диагноз (Приложение Б).

Обследование начиналось со сбора анамнеза жизни и болезни. В форме анкеты выясняли присутствие четырех основных жалоб: наличие косметического дефекта мягких тканей полости рта, чувство жжения при приеме пищи или разговоре, сухость полости рта, а также затруднения при приеме пищи. В случае положительного ответа просили обследуемого субъективно оценить степень влияния симптома на качество жизни от 1 до 3-х путем постановки вопроса: «Насколько сильно это портит Вам жизнь?». 1 – отсутствие негативного влияния симптома в повседневной жизни; 2 – симптом заставляет обращать на себя внимание, изредка беспокоит; 3 – постоянный дискомфорт с незначительными «светлыми» промежутками, пациент перманентно ментально сконцентрирован на проблеме.

Уделяли внимание и срокам появления жалоб, а также морфологических элементов. Немаловажным являлась субъективная оценка больным связи манифестации заболевания с различными факторами. Так многие участники исследования указывали на тяжелую жизненную ситуацию – утрату родных и близких, конфликты на работе, финансовые затруднения. Некоторые связывали проблемы со здоровьем с вредными факторами производства, распространенность которых особенно актуальна для Нижнего Новгорода с промышленными городами-

спутниками (А.Б. Гудков, 2009). Выясняли соотношение периодов ремиссии и обострений заболевания, наличие и эффективность ранее проводимого лечения.

В ходе осмотра помимо стандартных стоматологических инструментов использовались бинокулярные лупы ExamVision с кратностью увеличения 4.5, а также стоматологический операционный микроскоп Zimax 2380 (Рисунки 4, 5).



Рисунок 4 – Бинокулярные лупы ExamVision

Для фотографирования элементов поражения применялся полнокадровый зеркальный фотоаппарат Nikon D850 с объективом Nikon AF-S Micro Nikkor 105 mm f/ 2.8 VR. Этот выбор оборудования обеспечивал высокое качество снимков,

необходимое для детального изучения и анализа состояния слизистой оболочки рта (Рисунок 6).



Рисунок 5 – Обследование полости рта пациента с использованием стоматологического микроскопа Zimax 2380



Рисунок 6 – Фотоаппарат Nikon D850

Регистрировалось состояние слизистой оболочки рта – цвет, степень увлажненности и наличие признаков ксеростомии, тип патологических элементов (бляшка, папула, сетка, эрозия) и их топография. Кроме этого выяснялось присутствие последних и вне ротовой полости (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Вне ротовой очаг дискератоза

Оценивалось наличие местных травмирующих факторов – острых краев зубов, пломб, ортопедических конструкций, которым уделялось особое внимание. С помощью стоматологического зонда инспектировалось краевое прилегание несъемных конструкций, присутствие признаков воспаления маргинальной десны. Проводился осмотр рельефа окклюзионного стола коронок – целостность керамической облицовки (при наличии), соотношение высоты опорных и защитных бугров, выраженность маргинальных валиков, степень угла дезокклюзии с антагонистами при латеро- и медиотрузионных движениях. Соответствие базиса съемного протеза рельефу и границам протезного ложа определялось с помощью функциональных проб Гербста (Рисунок 8) корригирующей массой С-силикона («Speedex» Coltene, Швейцария). В случае наличия металлосодержащих конструкций и патогномичных для гальваноза жалоб (жжение, привкус кислоты или металла во рту) назначалась биопотенциалометрия.

Для экспресс-оценки стоматологического статуса рассчитывали коэффициент интенсивности поражения кариесом КПУз – сумма кариозных, пломбированных и удаленных зубов у одного пациента (Таблица 1, Рисунок 9).



Рисунок 8 – Проверка границ съемного протеза и выявление травмирующих факторов

Таблица 1 – Индекс КПУ(з)

Величина индекса КПУ	Уровень интенсивности
0	очень низкий
0-4	низкий
5-10	средний
11-20	высокий
21-32	очень высокий

В рамках проведения мероприятий по оздоровлению полости рта показатели КПУз увеличились, поскольку в ходе выполнения плана лечения некоторым пациентам потребовалось удалить зубы по медицинским показаниям.

Для оценки состояния тканей пародонта и определения потребности в лечении нами был использован индекс СРITN (Таблица 2). Оценка проводится методом зондирования с использованием стандартного пародонтального зонда. Зубные ряды делятся на секстанты: боковые зубы образуют один секстант, состоящий из двух

моляров и двух премоляров, а передние зубы формируют ещё два секстанта. В каждом секстанте оценивается состояние всех зубов, и максимальное значение в секстанте принимается за показатель для всего секстанта. Наивысшее значение оценки в секстантах определяет степень необходимости лечения заболеваний пародонта у пациента.

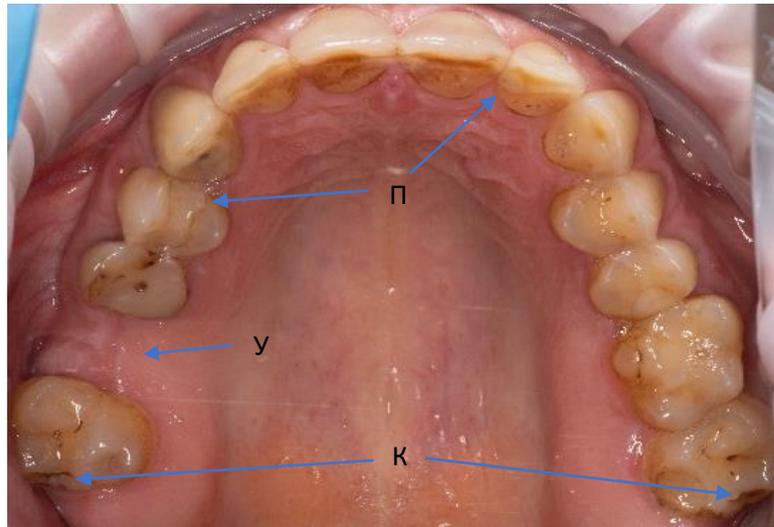


Рисунок 9 – Индекс КПУ(з)

Этот метод позволяет точно определить потребность в лечении каждого пациента, учитывая индивидуальные особенности состояния его полости рта. Он помогает разработать эффективный план лечения, который будет направлен на устранение выявленных проблем и предотвращение развития более серьёзных заболеваний пародонта.

В процессе осмотра дёсен в районе следующих зубов: правый верхний первый моляр, правый верхний премоляр, правый верхний боковой резец, нижний первый моляр, нижний первый премоляр и нижний латеральный резец, проводится тщательное исследование каждого из четырёх участков десны, прилегающих к каждому зубу. Необходимо изучить состояние дистального зубодесневого сосочка и маргинальной десны с щечной поверхности, а также медиального десневого сосочка и краевая десны с язычной поверхности.

Таким образом, для каждого зуба проводится четыре отдельных критерия оценки, что позволяет получить более полное представление о состоянии дёсен в данной области:

Врач оценивает каждый участок по шкале от 0 до 3:

0 — всё хорошо;

1 — есть небольшое воспаление, десна гиперемирована, но кровотечения нет;

2-3— воспаление сильнее, десна красная и опухшая, появляется кровь;

3-4— сильное воспаление, десна очень красная и опухшая, много крови.

После осмотра всех зубов врач складывает оценки за каждый зуб и делит сумму на количество зубов. Так получается общий результат:

от 0,1 до 1,0 — лёгкое воспаление дёсен;

от 1,1 до 2,0 — среднее воспаление;

от 2,1 до 3,0 — сильное воспаление.

Таблица 2 – Индекс CPITN

Код	Степень заболевания	Лечебные мероприятия
0	Отсутствие симптомов	Нет необходимости
1	Кровоточивость при зондировании	Улучшение гигиены полости рта
2	Наличие над- и поддесневого камня, нависающих краев пломб, глубина зондирования до 3 мм	Улучшение гигиены полости рта, профессиональная чистка зубов и удаление зубного камня
3	Глубина зондирования до 4-5 мм	
4	Глубина зондирования более 6 мм	Необходимо регулярно проводить профессиональную гигиену полости рта, включающую удаление зубных отложений и налёта. В случае выявления заболеваний пародонта могут потребоваться дополнительные методы лечения, такие как хирургические вмешательства на тканях пародонта, направленные на

Продолжение Таблицы 2

Код	Степень заболевания	Лечебные мероприятия
		восстановление их функции и укрепление.

Для оценки уровня гигиены полости рта и определения необходимости его коррекции был использован индекс ИГРУ Green-Vermillion (Таблица 3), который широко используется в стоматологической практике. Индекс рассчитывается путем оценки количества зубного налёта на шести зубах: первом правом верхнем моляре, центральном верхнем правом резце, первом верхнем левом моляре, нижнем левом центральном резце, а также первых молярах нижней челюсти. Оценка зубного налёта является важным этапом в диагностике и лечении заболеваний полости рта. Она позволяет выявить наличие зубного налёта и определить его количество, что необходимо для разработки индивидуального плана лечения и профилактики.

Существует два основных метода оценки зубного налёта: визуальный осмотр и использование окрашивающих растворов. Визуальный осмотр позволяет оценить наличие зубного налёта на поверхности зубов без использования дополнительных инструментов. Однако этот метод может быть недостаточно точным, особенно при оценке количества зубного налёта.

Для более точной оценки количества зубного налёта используются окрашивающие растворы. Наиболее распространёнными являются растворы Шиллера-Писарева, фуксина и эритрозина. Эти растворы окрашивают зубной налёт, делая его более заметным, что позволяет более точно оценить его количество и распределение на поверхности зубов.

Использование окрашивающих растворов позволяет получить более точные результаты оценки зубного налёта, что важно для диагностики и лечения заболеваний полости рта. Однако следует помнить, что окрашивание зубного налёта может быть временным эффектом, поэтому оценка должна проводиться непосредственно после нанесения раствора.

Таким образом, оценка зубного налёта является важным этапом в диагностике и лечении заболеваний полости рта. Она позволяет выявить наличие зубного налёта и определить его количество, что необходимо для разработки индивидуального плана лечения и профилактики.

Таблица 3 – Коды и критерии оценки зубного налета

Коды	Критерии оценки зубного налета	Критерии оценки зубного камня
0	зубной налет не выявлен	зубной камень не выявлен
1	мягкий зубной налет, покрывающий не более 1/3 поверхности зуба, или наличие любого количества окрашенных отложений (зеленых, коричневых и др.)	наддесневой зубной камень, покрывающий не более 1/3 поверхности зуба;
2	мягкий зубной налет, покрывающий более 1/3, но менее 2/3 поверхности зуба	наддесневой зубной камень, покрывающий более 1/3, но менее 2/3 поверхности зуба, или наличие отдельных отложений поддесневого зубного камня в пришеечной области зуба
3	мягкий зубной налет, покрывающий более 2/3 поверхности зуба	наддесневой зубной камень, покрывающий более 2/3 поверхности зуба, или значительные отложения поддесневого камня вокруг пришеечной области зуба

Для расчёта индекса гигиены полости рта суммируются значения, полученные для каждого компонента индекса, и делятся на количество обследованных поверхностей. Затем суммируются оба значения.

Интерпретация индекса гигиены полости рта позволяет оценить уровень гигиены полости рта пациента:

- 0,0–1,2 — хороший уровень гигиены;
- 1,3–3,0 — удовлетворительный уровень гигиены;
- 3,1–6,0 — плохой уровень гигиены.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

2.2.2.1 Определение кислотно-щелочного баланса ротовой жидкости

Выполнялась во второе посещение пациентом стоматологического кабинета. При этом в первое посещение больному выдавалась письменная памятка о запрете приема пищи, исключения курения, физических нагрузок, чистки зубов и полоскания ротовой полости за 30 минут до следующего визита.

Забор материала проводился в стерильную градуированную пробирку после орошения ротовой полости стаканом дистиллированной воды. Объем собираемой жидкости составлял 5 мл. Сразу после этого проводилось трехкратное измерение



Рисунок 10 – pH-метр «Acorn pH5» (ОАКТОН, США)

значений рН прибором «Acorn pH5 series pH/oC Meter» (Рисунок 10) с расчетом среднего арифметического значения. Алгоритм использования прибора выглядит следующим образом (Кузнецов В. В., 2001):

1. Калибровка прибора референсным раствором со значением рН 7.0
2. Промывка стеклянного электрода дистиллированной водой, погружение в исследуемую пробирку на глубину не менее 1.5 мм и регистрация цифровых показаний прибора.

2.2.2.2 Измерение уровня цитокинов IL-1 β , IL-10 в ротовой жидкости

Помимо сбора ротовой жидкости в пробирки для проведения рН-метрии, во второе посещение также осуществляли набор материала для изучения баланса саливарных цитокинов. После этого материал замораживался при температуре -20 С и в холодильнике транспортировался в лабораторию «Гемохэлп», где в течении ночи при температуре +4 С размораживался.

Объектом исследования стали образцы ротовой жидкости 3-х групп – основной (50 пробирок), сравнения (50 пробирок) и контрольной (30 пробирок).

После дефростации в пробирках образовывалась полупрозрачная жидкость с низким модулем вязкости. В некоторых образцах можно было наблюдать незначительные включения. В независимости от этого все пробы были центрифугированы на протяжении пяти минут со скоростью 4000 об./мин. Образовавшийся в ходе этого этапа надосадок переносили в новые пробирки. Однако, в части пробирок также были сохранены темные включения. Поэтому данные образцы проходили повторное центрифугирование на тех же оборотах, но в течение 20 минут. Следующим шагом стало разделение этих образцов на несколько порций для дальнейшего исследования. Целью данного этапа было определение концентраций двух важных биомаркеров — интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкина-10 (ИЛ-10). Для достижения этой цели был применён метод

твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА), который считается одним из наиболее точных и надёжных методов в современной лабораторной диагностике.

Так как некоторые пациенты страдали ксеростомией и не могли дать требуемый для проведения всех анализов объем ротовой жидкости, поэтому имеющийся недостаточный объем разводился буферным раствором в 2 раза и в 4 раза (в зависимости от необходимого минимального количества субстрата для проведения исследования). Чтобы корректно пересчитать концентрацию цитокинов в исходных (неразведённых) образцах, необходимо точно определить кратность разведения.

После этого проводилась постановка ИФА согласно инструкциям производителя (Рисунок 11) на приборе Sunrise RC4. Tecan (Рисунок 12).



Рисунок 11 – Система "ВЕКТОР-БЕСТ"

Данный этап проводился под руководством к.м.н. Э.А. Монаковой.



Рисунок 12 – Прибор Sunrise RC4. Tecan

2.2.2.3 Метод инфракрасной спектроскопии

Забор ротовой жидкости для проведения ИК-спектроскопии осуществляли в первое посещение пациентом стоматологической клиники. После проведения опроса и осмотра больному выдавалась стерильная пробирка. Путем сплевывания необходимо было набрать 10 мл ротовой жидкости. Затем пробирку замораживали и отправляли на базу кафедры общей химии Приволжского исследовательского медицинского университета. Этот этап работы проходил под руководством доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой общей химии Приволжского исследовательского медицинского университета Александра Сергеевича Гордцова.

Ротовая жидкость дефростировалась при комнатной температуре вдали от источников света и тепла. После этого процеживалась через бумажный фильтр и помещалась на дно чашки Петри, в которой проводилось дальнейшее высушивание в течение нескольких дней.

Полученный сухой остаток собирался и измельчался до однородной консистенции в яшмовой ступе. К нему добавлялось вазелиновое масло, и образовавшаяся суспензия помещалась в приемную кювету спектрофотометра «Carl Zeiss Jena SPECORD IR-75» (Германия), с диапазоном волновых чисел 1700-800 см⁻¹ (Рисунок 13).

Кратко рассмотрим устройство прибора. Он состоит из источника света, монохроматора и детектора излучения. Приёмная кювета расположена перед входной щелью аппарата. При включении питания генерируется поток света, который разделяется на два луча. Один – проходит через кювету с исследуемым материалом, другой – через эталонную кювету. Для выделения из всего света инфракрасного спектра используется монохроматор, который чаще всего представлен системой линз и дифракционных решеток. Выходящий из монохроматора световой спектр регистрируется приемником.



Рисунок 13 – Спектрофотометр «Carl Zeiss Jena SPECORD IR-75» (Германия)

Графическая запись спектральной кривой выходного сигнала изначально велась на листе бумаги формата А4 (Рисунок 14), а затем происходила дальнейшая оцифровка полученных данных в программе «Spectrum&Digitization». Изучив образцы определили, на какой длине волны они лучше всего поглощают свет. Оказалось, что это происходит на таких длинах волн: 1165, 1160, 1150, 1140, 1130, 1080, 1040 и 1030 см^{-1} . Затем посчитали, как соотносятся высоты пиков поглощения на разных длинах волн. Сравнили высоту пика при 1150 см^{-1} с высотой пика при 1165 см^{-1} , высоту пика при 1150 см^{-1} с высотой пика при 1080 см^{-1} , высоту пика при 1140 см^{-1} с высотой пика при 1160 см^{-1} , высоту пика при 1130 см^{-1} с высотой пика при 1165 см^{-1} , высоту пика при 1130 см^{-1} с высотой пика при 1040 см^{-1} и высоту пика при 1030 см^{-1} с высотой пика при 1080 см^{-1} .

Полученные данные формировали в диаграмму и получали диагностический профиль.

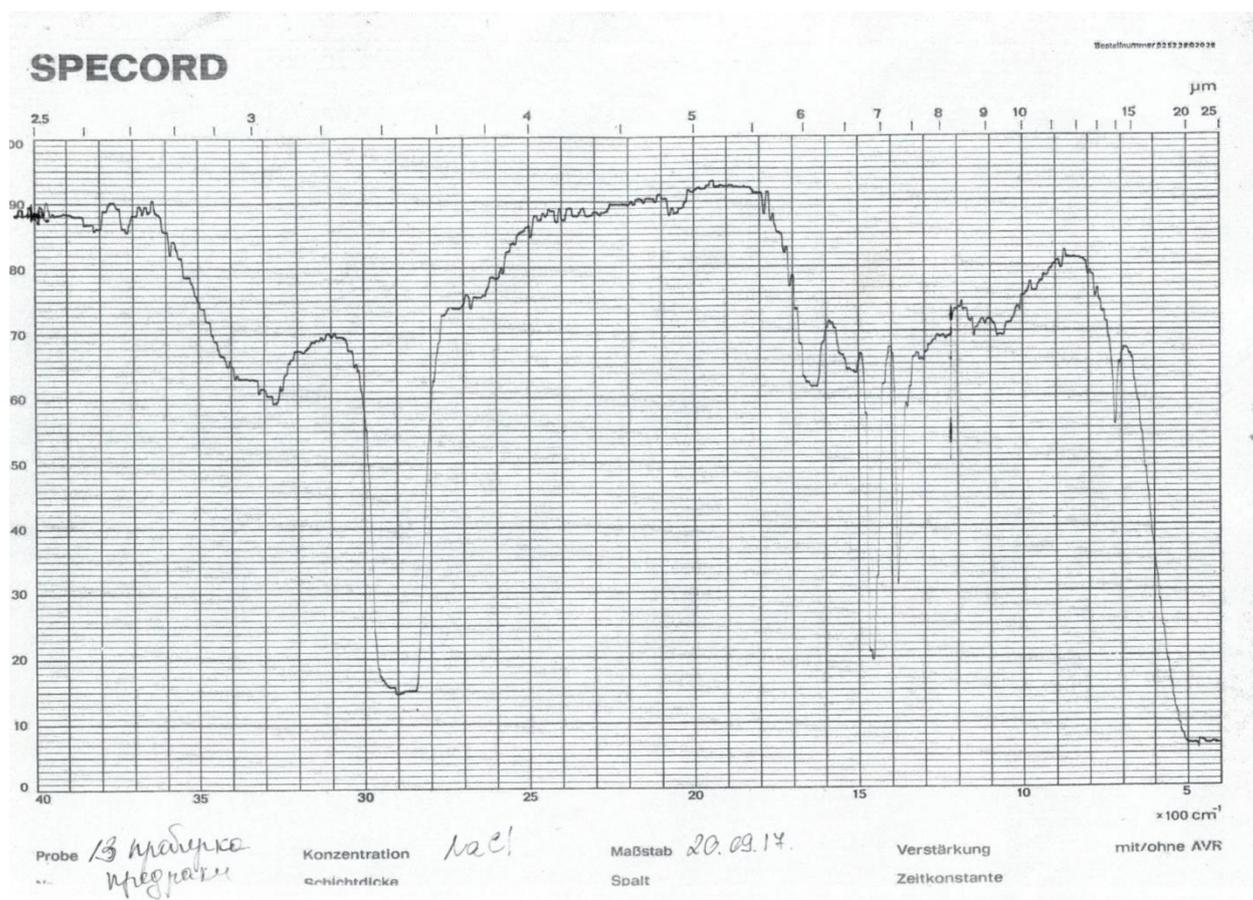


Рисунок 14 – Запись спектральной кривой

2.3 Комплексное лечение пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта

В процессе лечения мы применяли комплексный и индивидуальный подход, активно сотрудничая со специалистами различных областей медицины, включая терапевтов, эндокринологов, неврологов и других профессионалов.

При разработке плана лечения для каждого пациента мы принимали во внимание ряд ключевых аспектов, связанных с его состоянием здоровья. Учитывались такие факторы, как продолжительность и степень тяжести заболевания, наличие сопутствующих соматических патологий, эмоциональное состояние пациента и общая реактивность его организма.

Такой подход позволил нам разработать наиболее эффективную стратегию лечения, адаптированную под уникальные потребности и характеристики каждого пациента.

На начальном этапе лечения были проведены следующие процедуры:

1. Профессиональная гигиена полости рта. Процедура включала в себя снятие твердых и мягких зубных отложений с помощью ультразвукового скейлера и ручных кюрет. При этом во избежание дополнительной травмы СОР пескоструйная очистка поверхностей зубов не проводилась. После снятия зубных отложений все поверхности тщательно полировались. В случае присутствия съемных конструкций проводилась их экспозиция в 3% растворе гипохлорита натрия на протяжении 5 минут, а затем на протяжении 3 минут в растворе перекиси водорода (3%).
2. Подбор индивидуальных средств гигиены включал также и обучение правильной чистке ротовой полости.
3. Санация полости рта.
4. Консультация стоматолога-ортопеда для оценки существующих конструкций, устранения протезов из разнородных металлов и рационального протезирования с нормализацией окклюзионных взаимоотношений зубных рядов.
5. Коррекция образа жизни, режима питания, проведение беседы на предмет ликвидации вредных привычек.

Эти меры позволили существенно улучшить состояние полости рта и подготовить пациента к дальнейшему лечению.

Медикаментозная терапия имела общие и местные точки приложения. Особое внимание уделялось пациентам с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта, которые имели выраженные вегето-невротические реакции. В таких случаях седативная терапия играла ключевую роль. Для достижения успокаивающего эффекта использовались различные средства. Пациентам назначались настойки валерианы и пустырника, которые известны своими мягкими седативными свойствами. Эти натуральные препараты помогали снизить уровень тревожности и улучшить качество сна. В некоторых случаях, когда требовалось более интенсивное

воздействие на нервную систему, рекомендовался препарат «Афобазол». Это современное средство обладает выраженным анксиолитическим действием, помогает справиться с чувством тревоги и беспокойства.

Применение седативных препаратов было направлено не только на улучшение эмоционального состояния пациентов, но и на снижение негативного влияния вегето-невротических реакций на процесс лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. Успокаивающее действие помогало уменьшить выраженность симптомов, повысить эффективность других методов терапии, а также создать благоприятные условия для восстановления здоровья и улучшения качества жизни пациентов.

В рамках комплексного лечения применялся концентрат витамина А, который оказывает регулирующее действие на процессы пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток, а также влияет на состояние клеточных мембран. Этот витамин назначался в дозировке 10 капель на любое хлебобулочное изделие 2–3 раза в день. Курс приёма – 2 месяца.

Витамин Е, известный также как токоферола ацетат, играет ключевую роль в защите организма от окислительного стресса. Он участвует в процессах перекисного окисления липидов, что позволяет уменьшить проницаемость и ломкость сосудистой стенки. Это, в свою очередь, способствует улучшению микроциркуляции, то есть кровотока в мелких сосудах, что критически важно для обеспечения тканей кислородом и питательными веществами. Назначался в виде раствора в масле в дозировке от 100 до 300 мкг в сутки на протяжении не менее одного месяца.

Аевит — это комбинированный препарат, содержащий в одном миллилитре 35 мг витамина А и 100 мг витамина Е. Его назначали по одной капсуле два раза в день.

Также в общей терапии было рекомендовано назначение витаминов группы В и С. В частности, использовался препарат «Комбилипен», который сначала вводился в виде инъекций по 2 мл один раз в день в течение 10 дней, а затем принимался в таблетированной форме по одной таблетке один раз в день в течение месяца.

Целесообразно назначение комбинированного препарата «Аскорутин». Благодаря входящим в его состав аскорбиновой кислоте и рутину мы можем благотворно влиять на стенки сосудов микроциркуляторного русла и ингибировать процессы перекисного окисления липидов.

Патогенетически обосновано применение иммунокорретора «Имудон». Данный препарат является одновременно и системно и местно-действующим. Назначался по 6-8 таблеток, в течении месяца.

Десенсибилизирующие препараты способствуют инактивации свободного гистамина и снижению его альтерирующего действия. Назначали Диазолин по 1 таблетке 1-2 раза в день, Зиртек – по 1 таблетке в день. Курс лечения от 3 недель до полутора месяцев.

При синдроме Гриншпана, а также при обширных поражениях слизистой оболочки рта назначали препарат хинолинового ряда – Делагил – по 1 таблетке 1 раз в день, в течение месяца; препараты кортикостероидного ряда назначались согласно инструкции.

В последнее время выявлена ассоциативная связь между *Candida Albicans*, другими представителями микрофлоры полости рта и предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта. В связи с этим высказывается предположение, что наличие гистологических изменений эпителия при предраковых заболеваниях является предрасполагающим фактором для инвазивного роста грибов рода *Candida*. Исходя из вышесказанного, все пациенты с данной патологией проходили обследование на наличие грибов рода *Candida* методом соскоба со слизистой оболочки. При наличии роста грибов *can. Albicans* рекомендовалось включение в комплексное лечение противогрибковых препаратов, после определения чувствительности.

Использовали сосудокорректирующую терапию: назначали «Танакан» по 1 таблетке 3 раза в сутки, в течение месяца.

В комплексном лечении назначались также антимикробные препараты (метронидазол) по одной таблетке, 2 раза в день, 10 дней.

Таким образом, медикаментозное лечение включало в себя не только прямое воздействие на патологический очаг полости рта, но и на общее состояние организма.

В то же время проводилась местная терапия. В целях обезболивания и антисептической обработки слизистой оболочки рта назначали ванночки с раствором анестетика, а также полоскания раствором «Гантум Верде» перед приемом пищи.

Для снятия воспаления назначались аппликации мази «Гиоксизон» 2 раза в день, курсом 14 дней. Аппликации масляным раствором витамина А с целью ускорения эпителизации на 15-20 минут 3-4 раза в день, курс до полутора месяцев.

При эрозивно-язвенной форме КПЛ и лейкоплакии производили инъекции аутоплазмы. Тромбоцитарные факторы роста, содержащиеся в аутологичной плазме, способствуют прорастанию капилляров, оптимизации гемодинамики, тканевого дыхания и обмена веществ.

При наличии длительно существующих ограниченных эрозий, не склонных к эпителизации, рекомендовали их хирургическое иссечение для исключения малигнизации.

2.4 Обоснование применения препарата «Эплан»

Как было отмечено в обзоре литературы на сегодняшний день не останавливается процесс совершенствования методик лечения предраковых заболеваний и поиск новых лекарственных форм с высокой терапевтической активностью и при этом удобным способом применения.

В своем исследовании мы решили изучить возможность применения в качестве кератопластика препарата «Эплан» (Рисунок 15).



Рисунок 15 - «Эплан» ЗАО «Оберон», Россия, ГОСТ Р 52343-2005

«Эплан» — это лекарственный препарат, который обладает широким спектром действия и применяется в медицинской практике для лечения различных повреждений эпителия, в том числе и немеханического характера (Гайнутдинов Т.Р. с соавт., 2018).

Основным компонентом крема является гликолан. Это вещество обладает противовоспалительными и антисептическими свойствами, способствует повышению регенерационных способностей эпителия, усиливает защитные свойства кожи и предотвращает отрицательное воздействие на неё внешних факторов (Потекаев Н.Н. с соавт., 2017) .

Ещё один важный компонент крема — триэтиленгликоль (ТЕГ). Он находит широкое применение в медицинской отрасли благодаря своей низкой токсичности, хорошей растворимости в воде. ТЕГ используется в производстве лекарственных препаратов и косметических средств для придания им лучшей проникающей способности (Блатун Л.А. с соавт., 2014).

Этилкарбитол применяется для профилактики и лечения атеросклероза, а также в лечении инфекционных заболеваний благодаря своим антибактериальным свойствам. Это вещество положительно влияет на состояние сосудов, снижая уровень холестерина и способствуя их расширению (Блатун Л.А. с соавт., 2014).

Глицерин и полиэтиленоксид выступают в качестве растворителей и стабилизаторов активных веществ.

Благодаря комплиментарному взаимодействию всех этих компонентов крем «Эплан» обладает широким спектром действия и может использоваться для борьбы с последствиями воздействия различных альтерирующих факторов, таких как механическая травма, температурные повреждения наружных покровов, а также стимуляции микроциркуляторного русла тканей и лечения пролежней и трофических язв.

Кроме того, по данным Каминской А.В. и Смирнова Н.В. (2017 г.), препарат обладает выраженной способностью ингибировать рост штаммов *E.coli* и *S.aureus*. Ранее в стоматологии препарат применялся для лечения афтозного хронического рецидивирующего стоматита и быстро прогрессирующего пародонтита (Казарина Л.Н., Успенская О.А., Качесова Е.С.)

«Эплан» назначался больным I (основной) группы в виде аппликаций на элементы поражения слизистой оболочки рта на 15 минут 2 раза в день. Курс лечения 30 дней.

2.5 Методы статистической обработки

2.5.1. Основные методы анализа

Критерий Шапиро-Уилка

Для определения того, насколько выборки соответствуют нормальному распределению, был использован тест Шапиро-Уилка.

Непараметрический критерий Уилкоксона

Чтобы провести попарное сравнение зависимых групп пациентов по показателям признаков, применялся непараметрический критерий знаков Уилкоксона. Нулевая гипотеза H_0 утверждает, что между выборками существуют только случайные колебания значений исследуемого признака. Этот метод не требует проверки на нормальность распределения, и является подходящим для небольших выборок.

Непараметрический критерий Манна-Уитни

Для сравнения независимых групп пациентов по их характеристикам использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Нулевая гипотеза H_0 также предполагает, что различия между выборками случайны. Преимущество этого теста заключается в отсутствии необходимости оценки нормальности распределений, что позволяет применять его и для малых выборок.

Непараметрический критерий Краскела-Уоллиса

При оценке более чем одной независимой выборки применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, являющийся многомерным расширением критерия Манна-Уитни. Нулевая гипотеза H_0 гласит, что между выборками присутствуют только случайные различия в исследуемом признаке. Этот критерий также не требует проверок на нормальность распределений.

Критерий Фридмана

Для анализа изменений значений признаков, измеренных у одних и тех же пациентов в разное время, использовался критерий Фридмана. Он позволяет установить наличие изменений в показателях по условиям, однако не определяет направление этих изменений. Критерий Фридмана является обобщением критерия Уилкоксона для более чем двух условий, при этом ранжируют не абсолютные значения сдвигов, а сами индивидуальные измерения. Нулевая гипотеза H_0 подразумевает, что между показателями, собранными в различных условиях, имеются только случайные различия.

Поправка Бонферрони

С целью корректировки множественных сравнений была внедрена поправка Бонферрони. Этот подход предполагает, что p -значения, рассчитанные для m проверяемых гипотез, сравниваются с уровнем значимости α/m , а не с первоначальным критическим уровнем α (Ланг Т.А., 2011).

2.5.2. Программная среда R

Аналитические процедуры проводились в программной среде R (версия 4), которая является популярной и открытой платформой, доступной бесплатно под лицензией GNU GPL. Она предназначена для статистической обработки данных и графического анализа (Мастицкий С.Э., Шитиков В.К., 2015).

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Общая характеристика обследованных больных

Нами было обследовано 300 пациентов с жалобами на поражение слизистой оболочки рта. Из них были отобраны 100 человек с клинически диагностированными предраковыми заболеваниями, которые согласились принять участие в исследовании и подходили по всем критериям включения. Кроме этого, 30 человек считающие себя здоровыми и не имеющие никаких патологических элементов на слизистой оболочке рта составили контрольную группу.

Все обследованные были разделены на три когорты: контрольная группа (30 человек) и две группы пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта (50+50 человек), которых разделили в зависимости от схемы лечения. Группе сравнения проводилось стандартное лечение описанное во второй главе. В основной группе в качестве кератопластика использовался препарат «Эплан».

Гендерное соотношение получилось следующим: 45 мужчин и 85 женщин. При этом средний возраст обследованных составил $58 \pm 2,7$. Преобладающее количество больных, обратившихся на консультацию проживало в г. Нижний Новгород (64%) и Нижегородской области (32%). Однако, некоторые приезжали из соседних областей – Владимирской, Московской и Чувашской Республики (4%).

При опросе пациентов было выявлено, что манифестация заболевания наблюдалась в срок от 2 месяцев до 4 лет до момента обращения больного к стоматологу.

Большинство обследованных (96%) жаловались на ухудшение самочувствия и дискомфорт. Только 4 человека не испытывали никаких неприятных ощущений — у них заболевания были обнаружены во время планового осмотра, и врачи-стоматологи из других поликлиник направили их на консультацию на кафедру

пропедевтической стоматологии ФГБОУ «ПИМУ» Минздрава России. Большая часть больных (98%) указывали на появление в полости рта косметического дефекта - «язвочек», «белых полос», «сеточки». Незначительная часть (17%) жаловались на шероховатость слизистой оболочки рта, чувство неловкости при разговоре и жевании вследствие этого. Ряд пациентов (13%) отмечали кровоточивость при чистке зубов, вызванную травмированием очага поражения.

Больные с экссудативно-гиперемической формой КПЛ имели выраженную болевую симптоматику – чувство сильного жжения при приеме любой пищи, особенно острой и пряной. Большое количество пациентов отмечали сухость полости рта (43%).

В 57% случаев в полости рта имелись какие-либо ортопедические конструкции (Рисунок 16).



Рисунок 16 – Пациент М. 58 лет с эрозивно-язвенной формой КПЛ и штампованной коронкой в области очага поражения

Диагноз ставился в случае наличия у пациента характерных жалоб, а также патогномоничных симптомов в клинической картине.

Распределение нозологий в когорте исследования было следующее (Рисунок 17):

-Эрозивная форма лейкоплакии – 23 пациента (23%). Из них – 13 человек вошли в основную группу и 10 человек – в группу сравнения.

-Веррукозная форма лейкоплакии – 21 пациент (21%). Из них – 11 человек вошли в основную группу и 10 человек – в группу сравнения.

-Эрозивно-язвенная форма КПЛ – 34 пациента (34%). Из них – 17 человек вошли в основную группу и 17 человек – в группу сравнения.

-Гиперкератотическая форма КПЛ – 22 пациента (22%). Из них – 11 человек вошли в основную группу и 11 человек – в группу сравнения.



Рисунок 17 – Распределение предраковых заболеваний слизистой оболочки рта

Изменения клинических показателей и данных лабораторных исследований отмечались на момент обращения, через 30 дней после начала лечения и спустя 6 месяцев.

3.2. Результаты клинического обследования

В процессе осмотра пациента в амбулаторной карте фиксировались данные о состоянии его зубов с использованием специальной формулы. Эта информация позволяла определить индекс КПУ(з), который является важным показателем для оценки состояния полости рта. Данные представлены в Таблице 4 и Рисунках 18, 19, 20. Как видно показатель КПУ(з) на момент обращения имел достаточно высокие значения, что свидетельствует о высокой интенсивности кариозного процесса у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР и не изменился после начала лечения и спустя 6 месяцев.

Таблица 4 – Показатели интенсивности кариозного процесса в обследуемых группах

Сроки наблюдения	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
до лечения	13 (12; 13)	13 (12; 14,75)	11 (11; 12)
через 1 месяц после лечения	13 (12; 13)	14 (13,25; 15)	
контрольный осмотр через 6 месяцев	13 (12; 13)	14 (13,25; 15)	
Примечания: значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха			

При оценке гигиенического состояния полости рта мы использовали индекс гигиены Green-Vermillion, поскольку он обеспечивает достаточную достоверность исследования (Таблица 5, Рисунки 21, 22, 23, 24). Значения индекса в основной группе и группе сравнения были примерно одинаковыми.



Рисунок 18 – Показатели интенсивности кариозного процесса в обследуемых группах

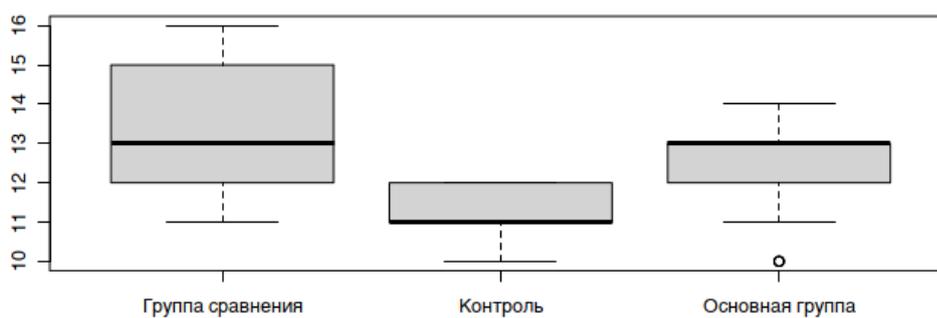


Рисунок 19 – Распределение значений индекса КПУ до лечения

Для создания диаграмм размаха используются следующие статистические показатели: первая четверть (Q1), медиана и третья четверть (Q3).

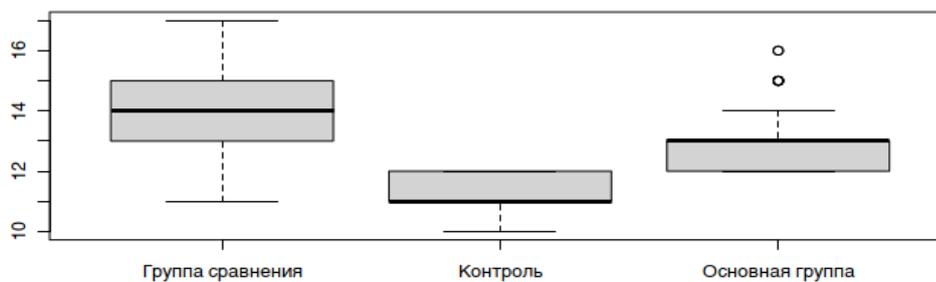


Рисунок 20 – Распределение значений индекса КПУ через 1 и 6 месяцев

У большинства пациентов состояние индивидуальной гигиены полости рта было оценено как удовлетворительное. Однако были выявлены пациенты с неудовлетворительной гигиеной полости рта, что требовало коррекции в процессе лечения.

В течение всего периода реабилитации и через 6 месяцев после её завершения у пациентов отмечался достаточно хороший уровень гигиены полости рта.

Таблица 5 – Гигиеническое состояние полости рта у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР

Сроки наблюдения	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
на момент обращения	1,1 (1,1; 1,2)	1,3 (1,3; 1,4)	0,8 (0,7; 0,9)
через 1 месяц после проведенной терапии	0,8 (0,7; 0,8)	0,8 (0,8; 0,9)	
контрольный осмотр через 6 месяцев	0,7 (0,7; 0,8)	0,7 (0,7; 0,8)	
Примечания: значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха			

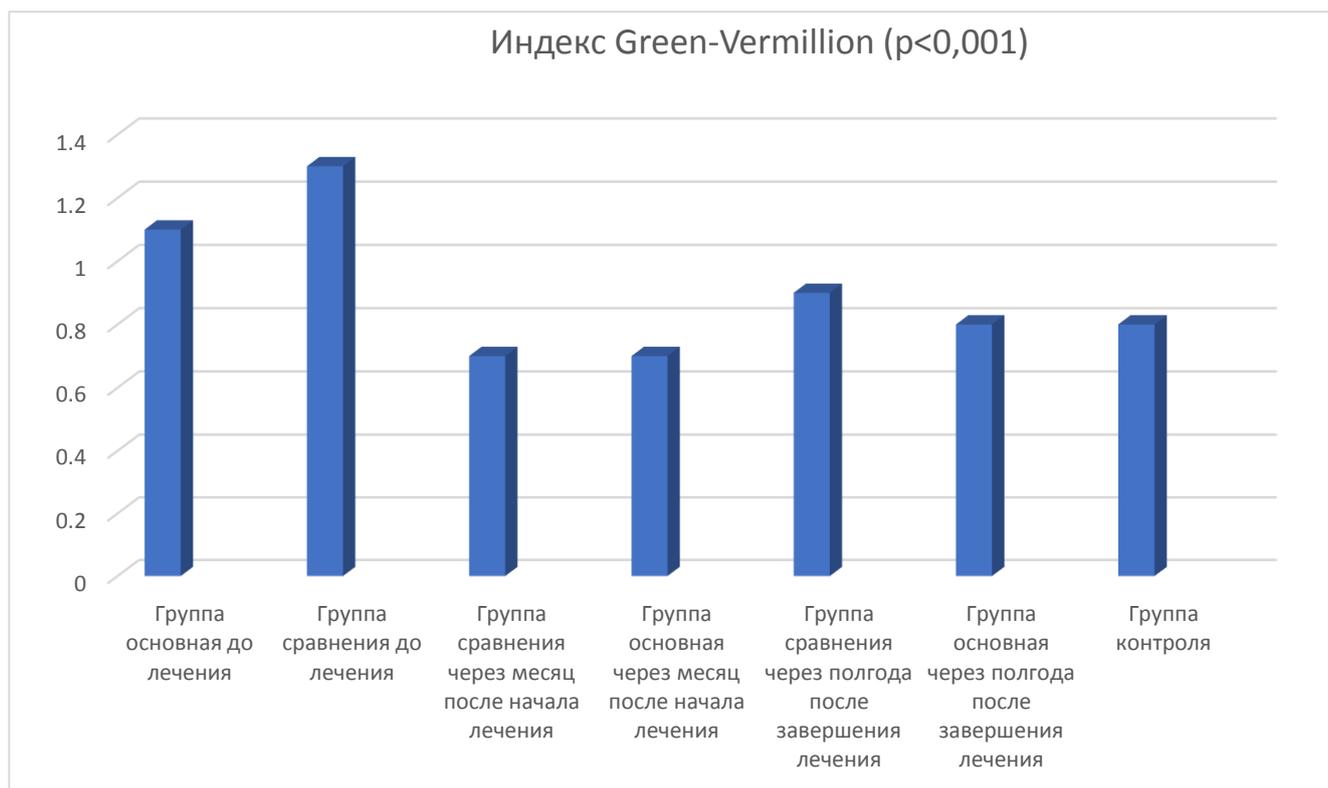


Рисунок 11 – Изменение показателей индекса гигиены у больных с предраковыми заболеваниями COP

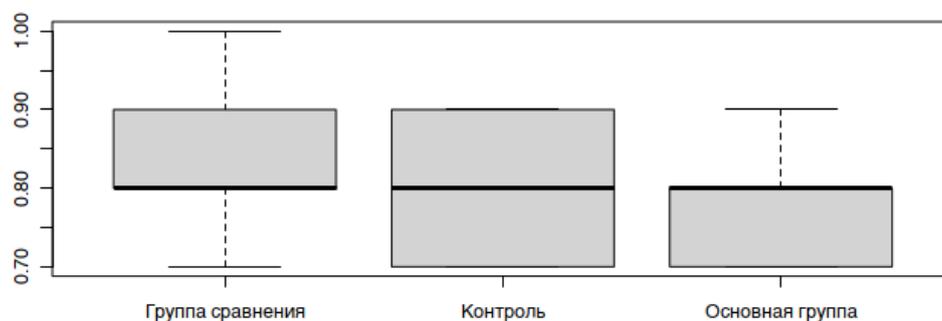


Рисунок 22 – Распределение значений индекса ИГ до лечения

Для создания диаграмм размаха используются следующие статистические показатели: первая четверть (Q1), медиана и третья четверть (Q3).

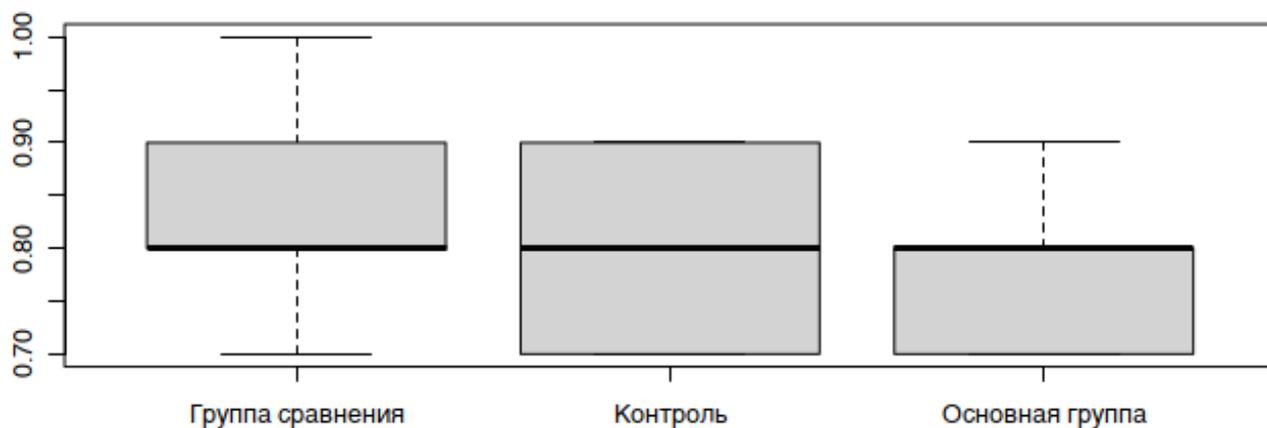


Рисунок 23 – Распределение значений индекса ИГ через 1 месяц

Для создания диаграмм размаха используются следующие статистические показатели: первая четверть (Q1), медиана и третья четверть (Q3).

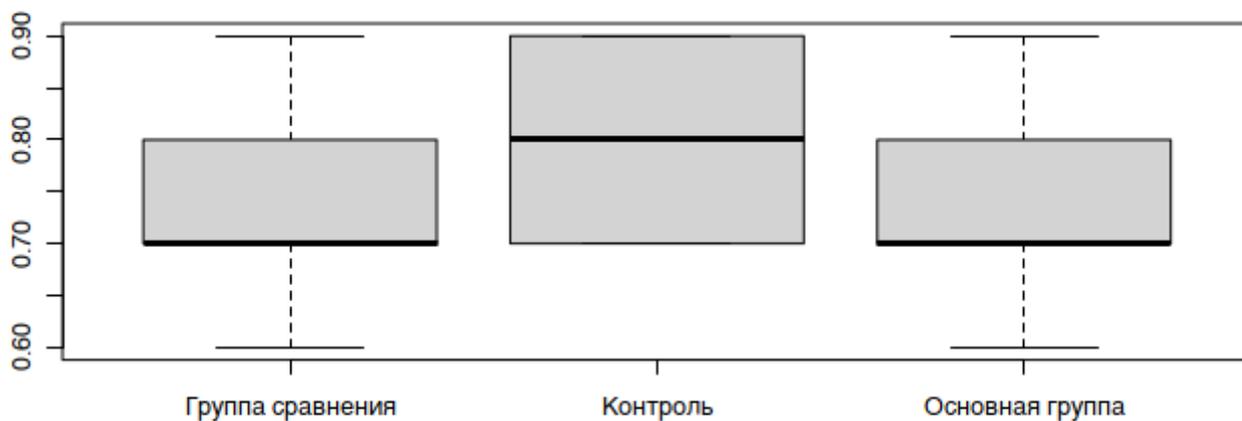


Рисунок 24 – Распределение значений индекса ИГ через 6 месяцев

Для создания диаграмм размаха используются следующие статистические показатели: первая четверть (Q1), медиана и третья четверть (Q3).

Нуждаемость в пародонтологическом лечении определялась индексом CPITN. В контрольной группе его показатели составили 1.155 (1,09; 1,25). У основной группы до лечения 1,91 (1.655; 2), а через 6 месяцев после лечения снизился до 0,67 (0.6425; 0,71). До проведения лечебных манипуляций у группы сравнения показатель CPITN был равен 2,06 (1,922; 2,31), а после лечения через полгода снизился до 0,645 (0.61; 0,69) (Таблица 6, Рисунки 25, 26, 27, 28).

Таблица 6 – Динамика изменения показателей индекса CPITN

Сроки наблюдения	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
до лечения	1,91 (1.655; 2)	2,06 (1,922; 2,31)	1.155 (1,09; 1,25)
через 1 месяц после лечения	0,73 (0,68; 0,78)	0,79 (0,75; 0,82)	
контрольный осмотр через 6 месяцев	0,67 (0.6425; 0,71)	0,645 (0.61; 0,69)	
Примечания: значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха			

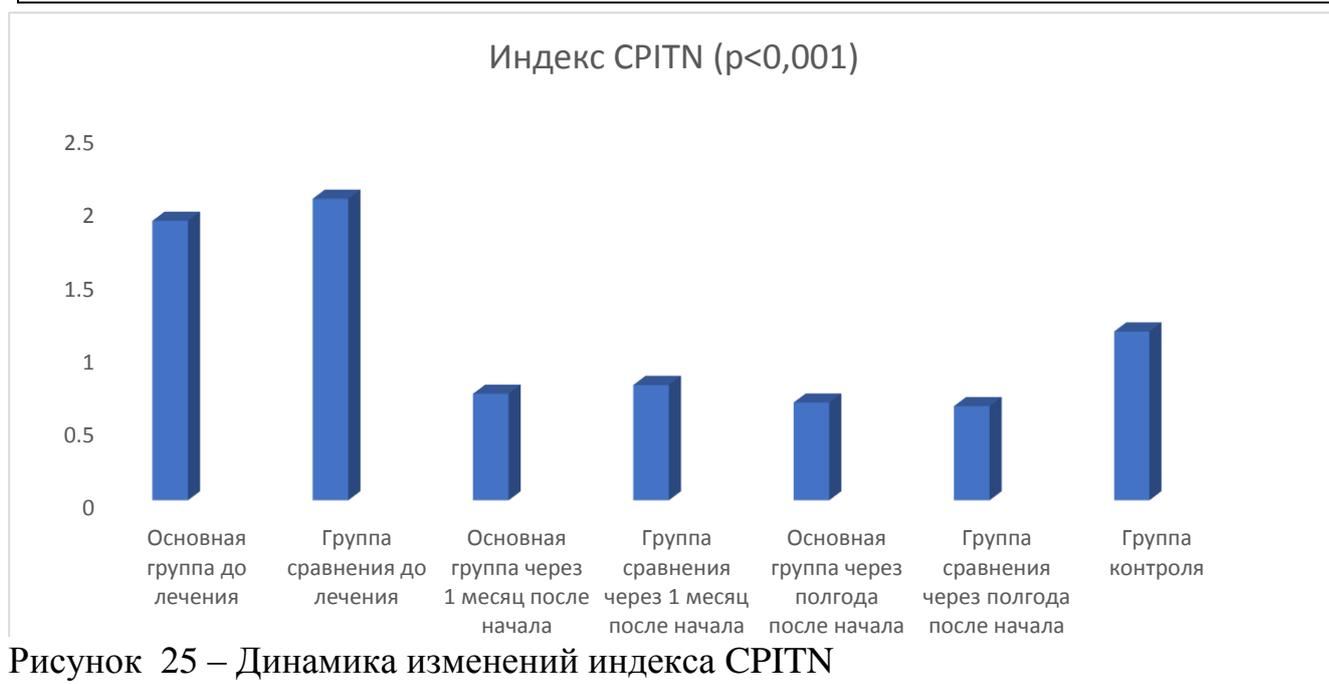


Рисунок 25 – Динамика изменений индекса CPITN

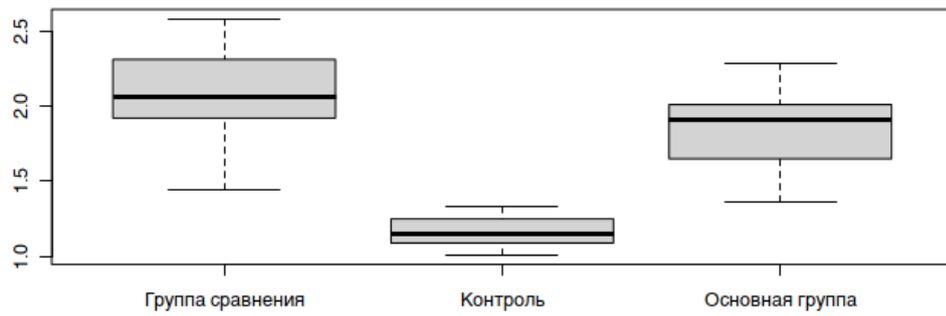


Рисунок 26 – Распределение значений индекса CRITN до лечения

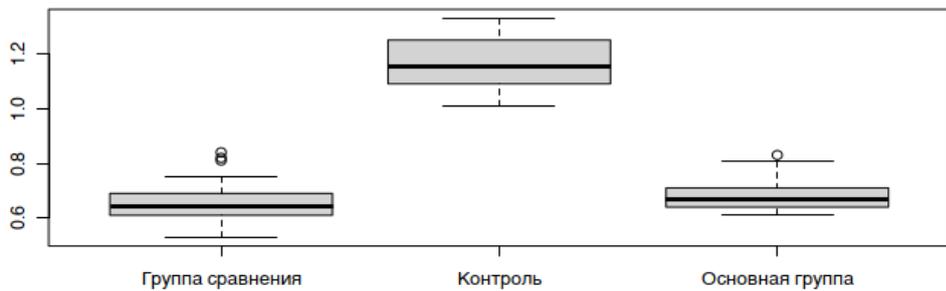


Рисунок 27 – Распределение значений индекса CRITN через 1 месяц

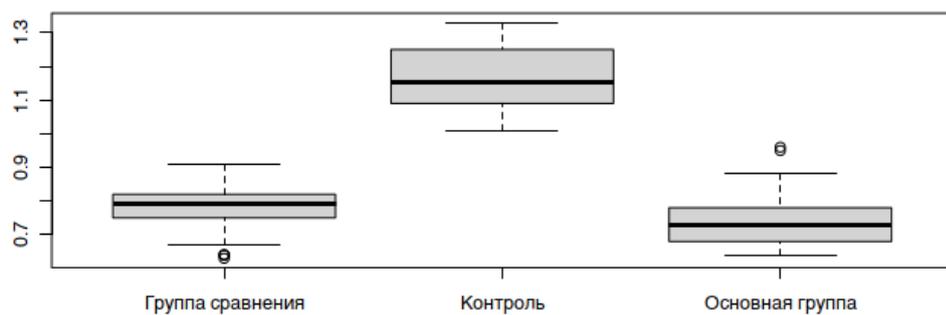


Рисунок 28 – Распределение значений индекса CRITN через 6 месяцев

Для создания диаграмм размаха используются следующие статистические показатели: первая четверть (Q1), медиана и третья четверть (Q3).

Среди всех обследуемых у 82% пациентов выявлена частичная потеря зубов и нуждаемость в протезировании зубных рядов. При этом у 57% больных имелись некачественные ортопедические конструкции.

Особое внимание уделялось обследованию очагов поражения. Нами установлено, что наиболее частая локализация патологических очагов – это слизистая оболочка щек (на уровне окклюзионной поверхности зубов (81%), маргинальная десна (13%), небо (5%), боковая поверхность языка (2%). У большинства пациентов отмечались сочетанные поражения (Рисунки 29, 30, 31, 32).



Рисунок 29 – Больная Н., 55 лет, с локализацией очага КПЛ на слизистой оболочке щеки



Рисунок 30 – Больной Л. 62 года, с локализацией очага КПЛ в области маргинальной десны

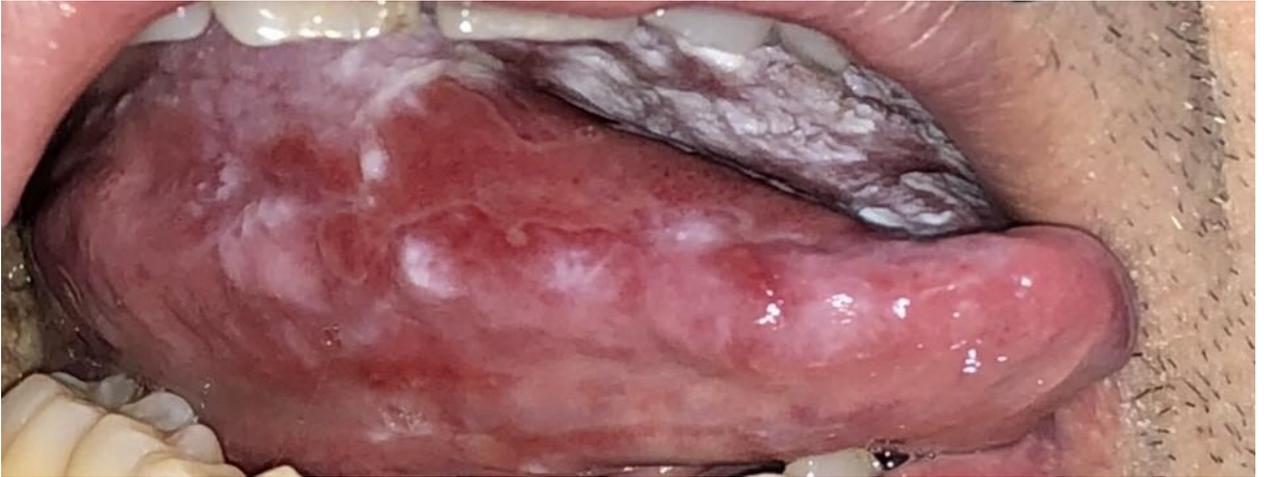


Рисунок 31 – Больной К., 56 лет, поражение боковой поверхности языка. Эрозивная форма лейкоплакии



Рисунок 32 – Пациент М. 58 лет. Эрозивно-язвенная форма КПЛ

В результате проведенного комплексного лечения удалось полностью излечить эрозивную форму лейкоплакии в основной группе – 13 человек (Рисунок 33), в группе сравнения консервативно реабилитированы 9 человек и 1 пациент направлен на хирургическое иссечение очага поражения после отсутствия положительной динамики на контрольном осмотре через 1 месяц. Веррукозная лейкоплакия излечена у 11 больных основной группы, при этом у 4 пациентов группы сравнения веррукозная форма переведена в плоскую и сохраняются ограниченные очаги дискератоза, данные пациенты продолжают консервативное лечение и находятся на диспансерном наблюдении на кафедре. Клиническая

ситуация в отношении эрозивно-язвенной формы КПЛ следующая: 17 пациентов основной группы успешно вылечены (Рисунок 34), у 2 человек группы сравнения произошла малигнизация, они направлены на лечение к врачу-онкологу. Гиперкератотическая форма полностью излечена у всех пациентов основной группы (11 человек), в группе сравнения консервативное лечение было успешным у 9 больных, 2 пациента направлены к врачу-стоматологу-хирургу.



Рисунок 33 – Больной Л., 60 лет (основная группа). Эрозивная форма лейкоплакии. Слева – ситуация до лечения. Справа – контрольный осмотр спустя месяц после лечения.



Рисунок 34 – Больная А., 58 лет (основная группа). Эрозивно-язвенная форма КПЛ. Слева – ситуация до лечения. Справа – контрольный осмотр спустя месяц после лечения.

Таким образом, включение препарата «Эплан» в стандартную схему лечения приводило к полной эпителизации очагов поражения.

3.3 Результаты лабораторных исследований

3.3.1 Анализ уровня цитокинов интерлейкина-1 β и интерлейкина -10

Чтобы оценить, насколько точно местный иммунитет полости рта реагирует на раздражители, мы изучили провоспалительный цитокин интерлейкин 1 β . Этот белок играет ключевую роль в активации и регуляции иммунных и воспалительных процессов. Он быстро реагирует на воздействие патогенных факторов, обеспечивая защиту организма. В группе контроля этот показатель равен 18.3 (15.65; 22.2) пг/мл, у группы сравнения и основной этот показатель не имел сильно значимого различия 90.2 (89.12; 91.87) пг/мл и 90.9 (87.92; 95.4) пг/мл соответственно, что делало исследование максимально достоверным. Через месяц после терапии и выполнения плана лечения можно наблюдать, что у группы с применением препарата «Эплан» нормализация показателя произошла быстрее, чем у группы сравнения - 27.6 (26.33; 28.9) против 32.4 (31.2; 33.25). После завершеного лечения было отмечено значительное снижение данного показателя у обеих групп: значение группы сравнения – 23.5 (22.4; 24.5) пг/мл, основной группы – 22 (20.8; 23.03) пг/мл.

Антагонистом этого иммунного белка является IL-10. Исходные значения в основной группе 117.2 (113.5; 123.1) и группе сравнения 115.2 (113.3; 116.8) оказались в несколько раз выше нормальных. В группе контроля получены результаты IL – 10 являющиеся нормальными показателями – 15.6 (13.3; 20.22) пг/мл. Через 1 месяц после курса медикаментозной терапии в основной группе можно наблюдать более быстрое и большее снижение провоспалительного цитокина 45.3 (43.28; 46.98) с тенденцией к улучшению через 6 месяцев 18,4 (17.18; 19.3), что свидетельствует о снижении воспалительной реакции полости рта, нормализации иммунного состояния организма и эффективности препарата «Эплан» (Таблица 7).

Таблица 7 – Динамика изменений цитокинового статуса у больных с предраковыми заболеваниями ротовой полости

	интерлейкин 1-β	интерлейкин -10
Пациенты, использующие препарат «Эплан». Исходное состояние	90.9 (87.92; 95.4)	117.2 (113.5; 123.1)
Группа с традиционной медикаментозной терапией. Исходное состояние	90.2 (89.12; 91.87)	115.2 (113.3; 116.8)
Пациенты, использующие препарат «Эплан». 1 месяц после начала лечения	27.6 (26.33; 28.9)	45.3 (43.28; 46.98)
Группа с традиционной медикаментозной терапией. 1 месяц после начала лечения	32.4 (31.2; 33.25)	58.55 (57.23; 60.55)
Пациенты, использующие препарат «Эплан», через полгода	22 (20.8; 23.03)	18,4 (17.18; 19.3)
Группа с традиционной медикаментозной терапией, через полгода	23.5 (22.4; 24.5)	20.55 (19.52; 21.78)
Группа контроля	18.3 (15.65; 22.2)	15.6 (13.3; 20.22)
Примечания: значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха		

В другой группе также отмечается положительная динамика и нормализация уровня IL-10 в ротовой жидкости. Спустя месяц после лечения величина данного показателя составила 58.55 (57.23; 60.55) пг/мл, что указывает на его постепенное снижение. Однако стоит отметить, что даже спустя полгода после начала наблюдения, значение всё ещё превышает показатели контрольной группы, составляя 20.55 (19.52; 21.78) пг/мл (Таблица 7, Рисунки 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42).

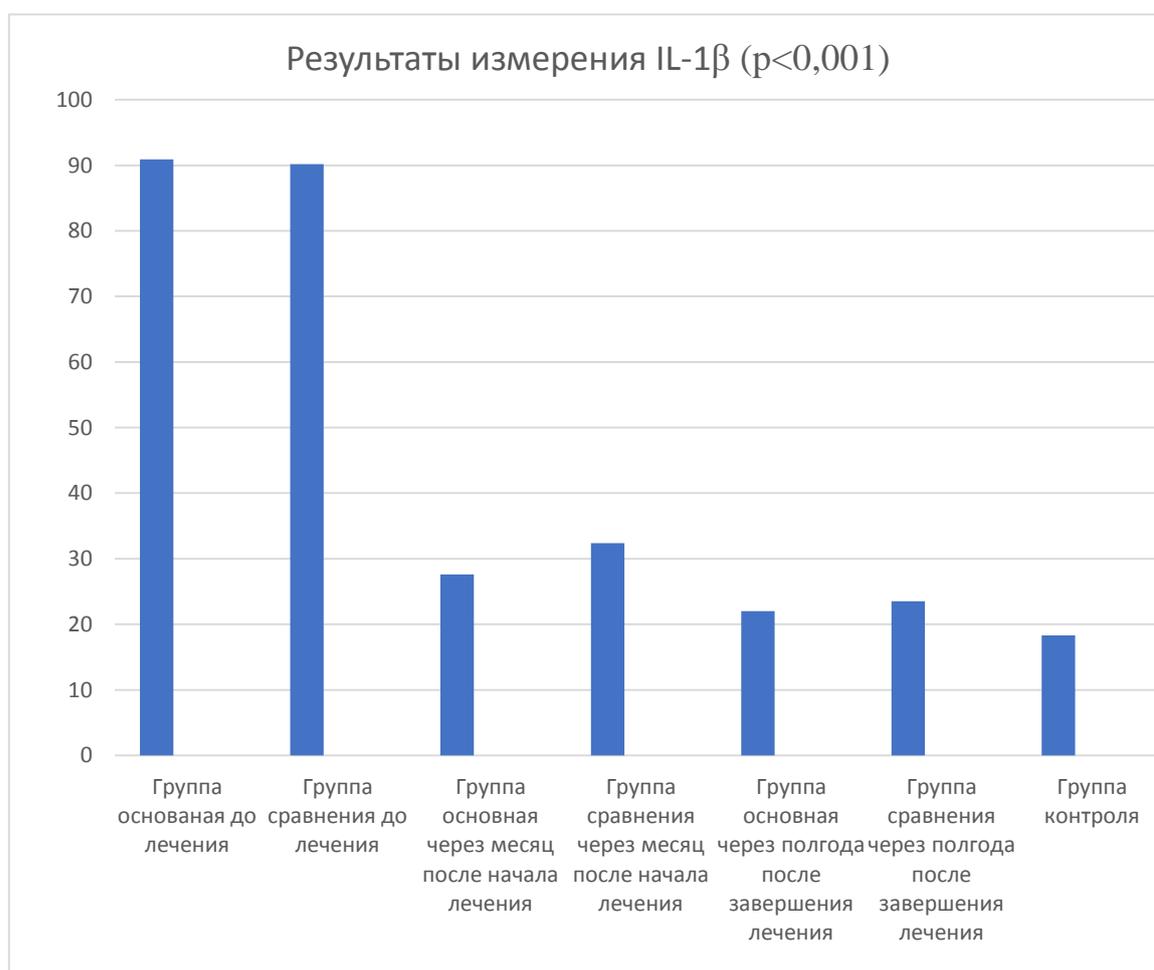


Рисунок 35 – Динамика изменений показателей интерлейкина 1 β

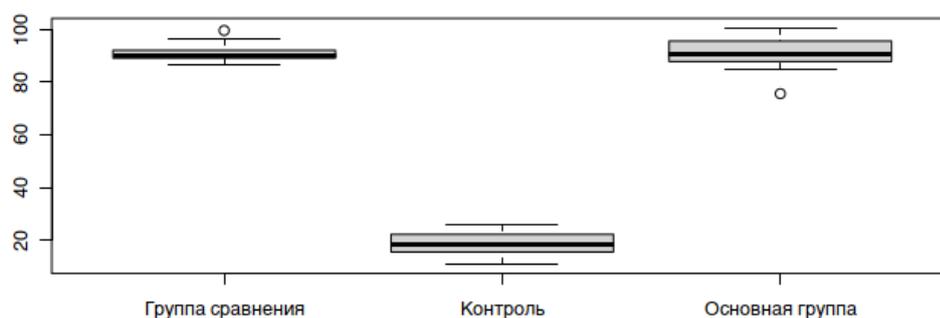


Рисунок 36 – Распределение значений интерлейкина 1β до начала лечения

Для создания диаграмм размаха используются следующие статистические показатели: первая четверть (Q1), медиана и третья четверть (Q3).

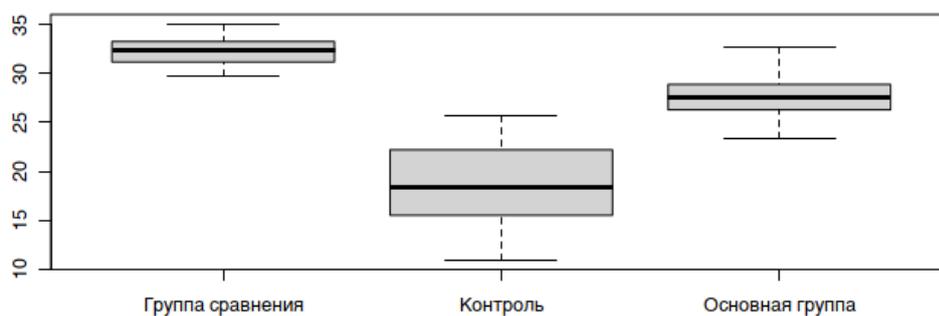


Рисунок 37 – Распределение значений интерлейкина 1β через 1 месяц после начала лечения

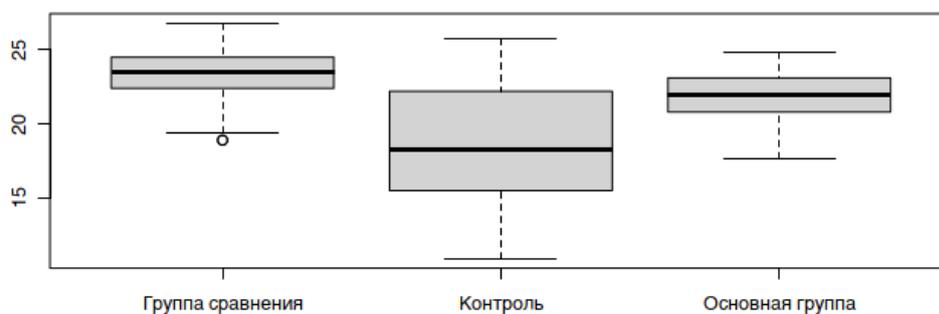


Рисунок 38 – Распределение значений интерлейкина 1β через 6 месяцев после начала лечения

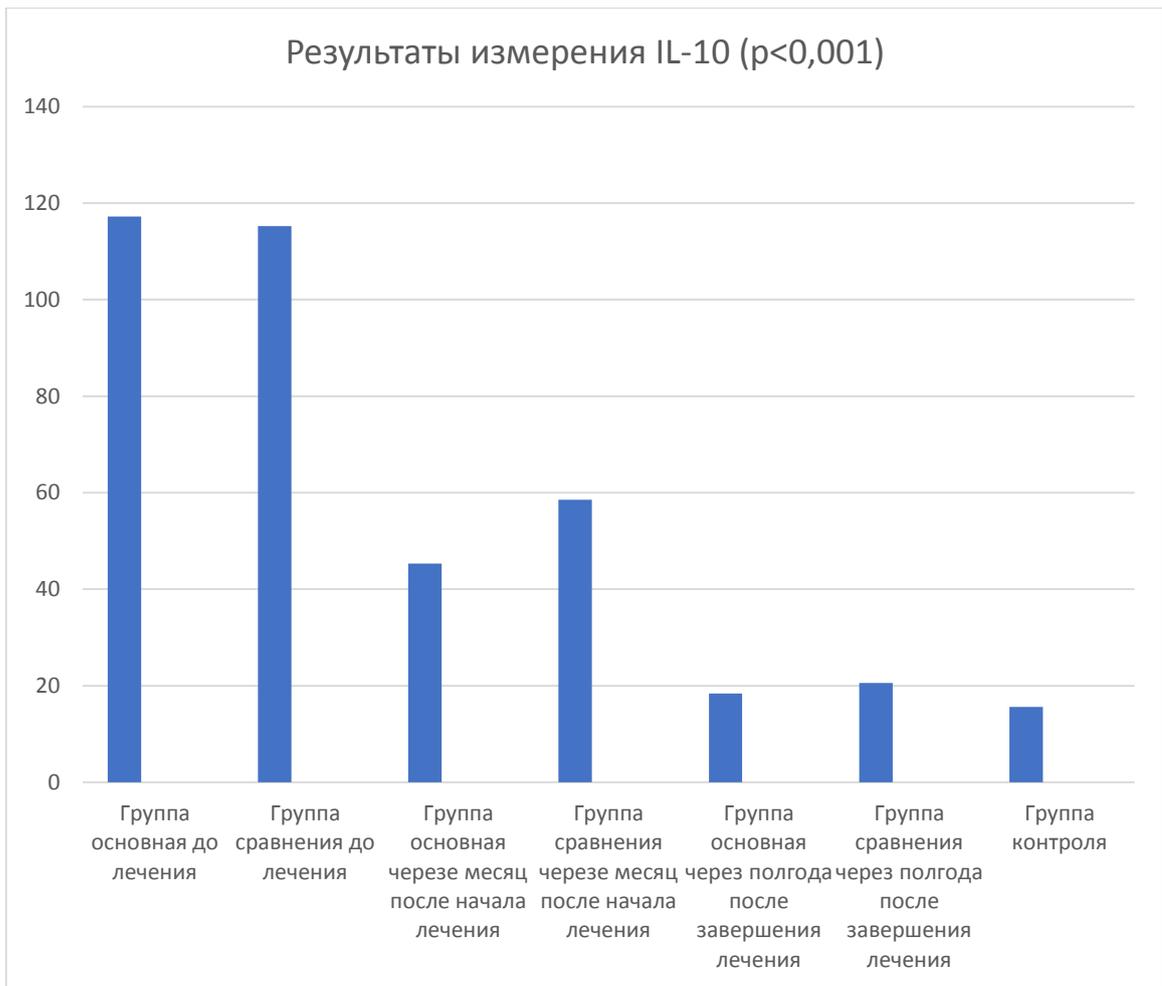


Рисунок 39 – Динамика изменений показателей интерлейкина 10

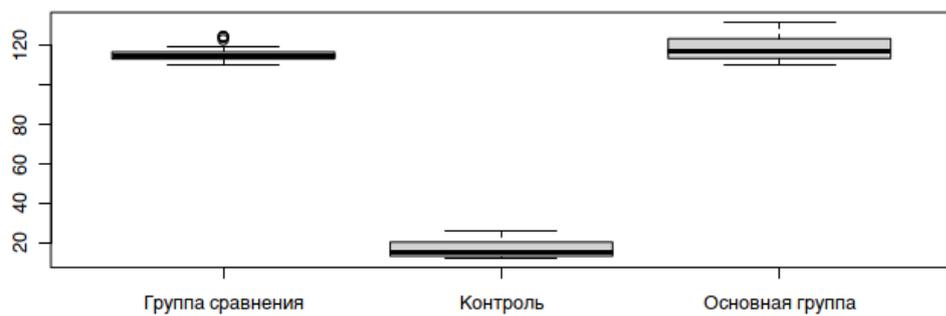


Рисунок 40 – Распределение значений показателей интерлейкина 10 до начала лечения

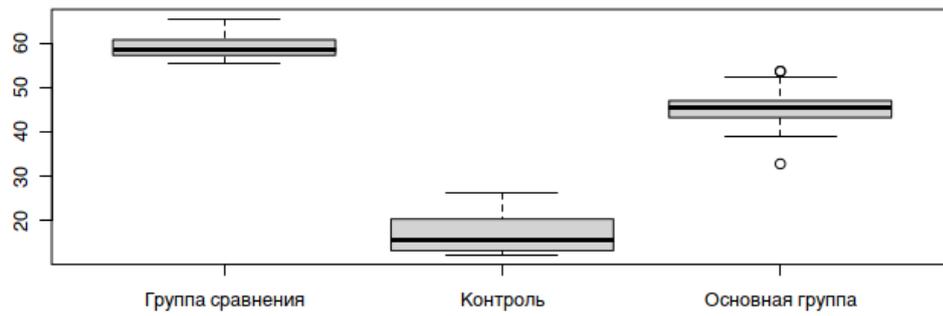


Рисунок 41 – Распределение значений показателей интерлейкина 10 через 1 месяц после начала лечения

Для создания диаграмм размаха используются следующие статистические показатели: первая четверть (Q1), медиана и третья четверть (Q3)

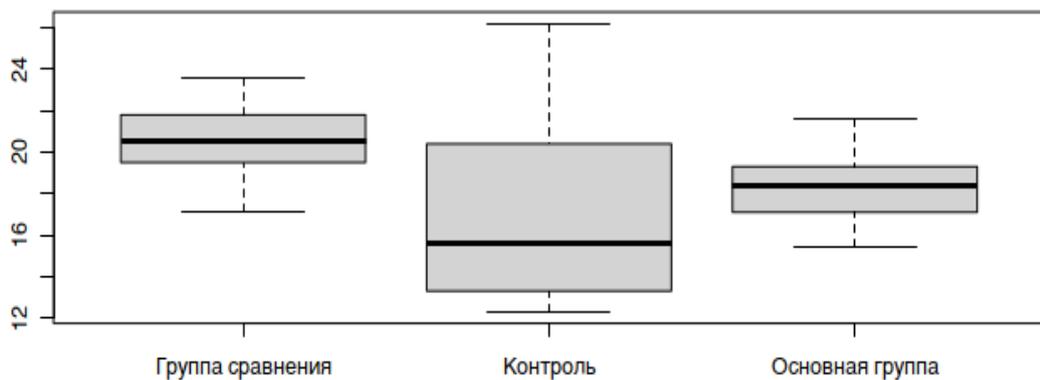


Рисунок 42 – Распределение значений показателей интерлейкина 10 через 6 месяцев после начала лечения

3.3.3 Анализ измерения значений водородного показателя (pH)

У пациентов из группы сравнения и основной группы наблюдался сдвиг pH в кислую сторону. Значения составили 6.585 (6.502; 6.645) и 6.51 (6.442; 6.59) соответственно. Это указывает на нарушение баланса кислотности в ротовой полости.

Через месяц после начала активного лечения было отмечено смещение pH ротовой жидкости в нейтральную сторону в обеих группах. В группе сравнения значение pH составило 6.74 (6.59; 6.885), а в основной группе — 6.89 (6.852; 6.95). Это говорит о том, что лечение оказалось эффективным и позволило нормализовать кислотно-щелочной баланс в ротовой полости.

Спустя полгода после начала лечения была отмечена положительная динамика. В основной группе pH составил 7.05 (7.01; 7.08), а в группе сравнения — 7.08 (7.03; 7.155) (Таблица 8, Рисунки 43, 44, 45, 46).

В качестве референтных значений сравнения всех групп нами был определен pH в контрольной группе, который составил 7.055 (6.89; 7.172).

Таблица 8 – Оценка значений водородного показателя ротовой жидкости

	значения pH
Основная группа до лечения	6.51 (6.442; 6.59)
Группа сравнения до лечения	6.585 (6.502; 6.645)
Основная группа спустя один месяц после начала лечения	6.89 (6.852; 6.95)
Группа сравнения спустя один месяц после начала лечения	6.74 (6.59; 6.885)
Основная группа спустя 6 месяцев	7.05 (7.01; 7.08)

Продолжение Таблицы 8

	Значения pH
Группа сравнения спустя 6 месяцев	7.08 (7.03; 7.155)
Группа контроля	7.055 (6.89; 7.172)

Примечания: значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха



Рисунок 43 – Динамика изменений водородного показателя ротовой жидкости у больных с предраковыми заболеваниями СОР

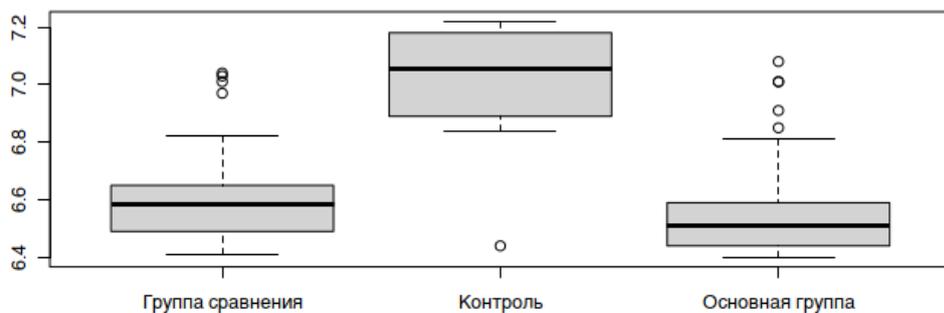


Рисунок 44 – Распределение значений pH до начала лечения

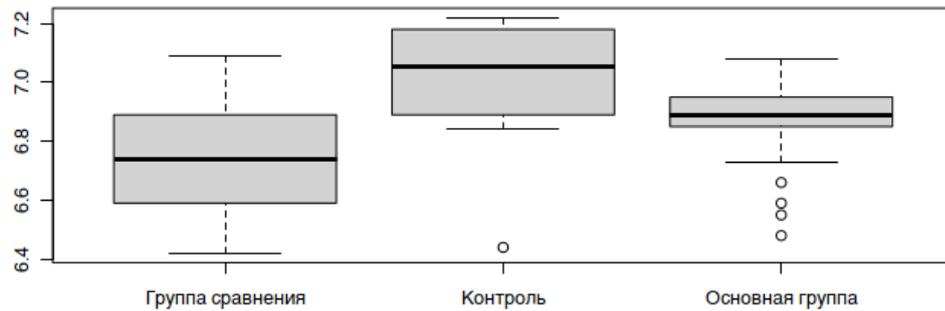


Рисунок 45 – Распределение значений pH спустя один месяц после лечения

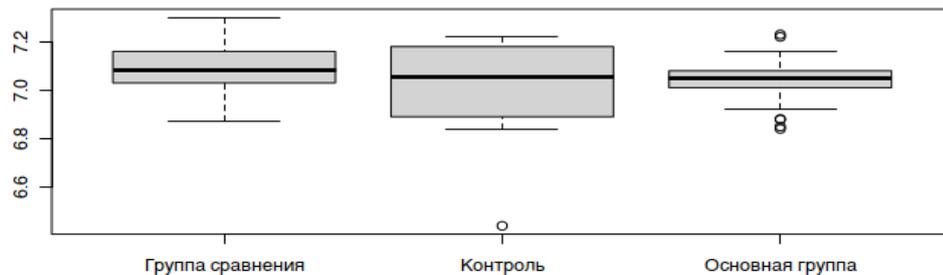


Рисунок 46 – Распределение значений pH спустя один месяц после лечения

Для создания диаграмм размаха используются следующие статистические показатели: первая четверть (Q1), медиана и третья четверть (Q3)

3.3.4 Результаты инфракрасной спектроскопии ротовой жидкости полости рта у больных предраковыми заболеваниями

Первоначальная задача, которую нужно было решить в ходе исследования – изучение параметров ротовой жидкости в норме и сравнение этой нормы с данными у больных с предраковыми заболеваниями СОР. Полученные результаты

позволили нам установить взаимосвязи между изменениями, происходящими в слизистой оболочке рта при развитии ПЗЗ.

В ходе исследования был проведён анализ инфракрасного спектра, который позволил выявить пики поглощения при определённых длинах волн: 1130, 1140, 1150, 1160, 1165 и 1080 см^{-1} . Эти данные были использованы для расчёта соотношений высот указанных пиков.

Далее выбрали 6 информативных соотношений: 1150/1165, 1150/1080, 1140/1160, 1130/1165, 1130/1040, 1030/1080 (П1-П6, Таблица 9). Если отношение высоты пика поглощения при длине волны 1150 см^{-1} к высоте пика при длине волны 1165 см^{-1} составляет примерно $4,59 \pm 0,15$, а отношение высоты пика при 1150 см^{-1} к высоте пика при 1080 см^{-1} — примерно $1,92 \pm 0,10$, и так далее для всех остальных отношений, то можно говорить о наличии предракового заболевания слизистой оболочки полости рта. Пациенты с красным плоским лишаем и лейкоплакией продемонстрировали схожие значения соотношений, что позволило разработать общий подход к диагностике предраковых состояний и построить общий дифференциально-диагностический профиль «предрак».

Таблица 9 – Изменение параметров ИК-спектров слюны в группах исследования

	П ₁	П ₂	П ₃	П ₄	П ₅	П ₆
Группа контроля	1,72 $\pm 0,10$	0,75 $\pm 0,23$	1,34 $\pm 0,11$	1,76 $\pm 0,25$	0,76 $\pm 0,09$	0,69 $\pm 0,15$
Группа пациентов с предраковыми состояниями слизистой оболочки рта	4,59 $\pm 0,15^*$	1,92 $\pm 0,10^*$	2,94 $\pm 0,11^*$	5,76 $\pm 0,12^*$	1,84 $\pm 0,12^*$	1,35 $\pm 0,05^*$

Продолжение Таблицы 9

	П ₁	П ₂	П ₃	П ₄	П ₅	П ₆
Группа пациентов после лечения, через 1 месяц	1,78 ±0,10	1,03 ±0,10	1,15 ±0,11	3,80 ±0,22	1,52 ±0,08	1,61 ±0,11
Группа пациентов после лечения, через 6 месяцев	1,68 ±0,11	0,88 ±0,09	1,34 ±0,10	2,78 ±0,15	1,42 ±0,10	1,15 ±0,15

* - различия достоверны с группой здоровых добровольцев ($p \leq 0,001$)

Следующей задачей стала графическая интерпретация полученных ранее цифровых данных. В результате объединения шести векторов, каждый из которых соответствует отношению полос поглощения, получается шестиугольник, который является эталонным дифференциально-диагностическим профилем «нормы» и «предрака» (Рисунок 47).

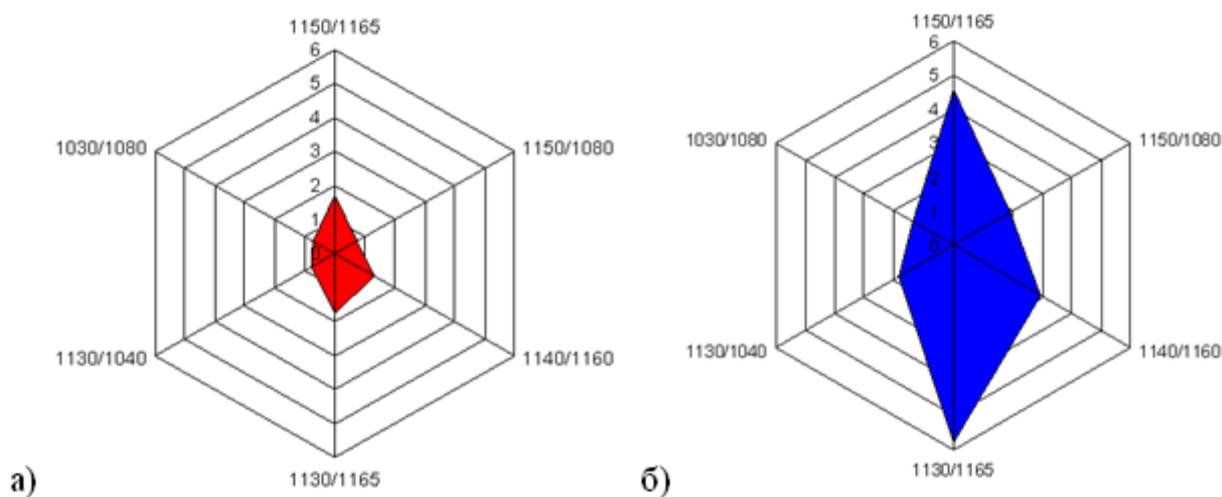


Рисунок 47 – Дифференциально-диагностические профили:

а) – «норма» б) – «предрак»

В случае развития предракового заболевания происходит достоверное изменение значений параметров 1-6, а именно: увеличение значений параметров на 166% (П1), 156% (П2), 119% (П3), 227% (П4), 142% (П5), 95% (П6) ($p < 0,05$).

При дальнейшем рассмотрении результатов лечения важно следить за динамикой изменения значений параметров 1-6, а именно: оценивать приближения их к значениям соответствующих интервалов для нормы и патологии, что будет свидетельствовать об эффективности или неэффективности проводимого лечения.

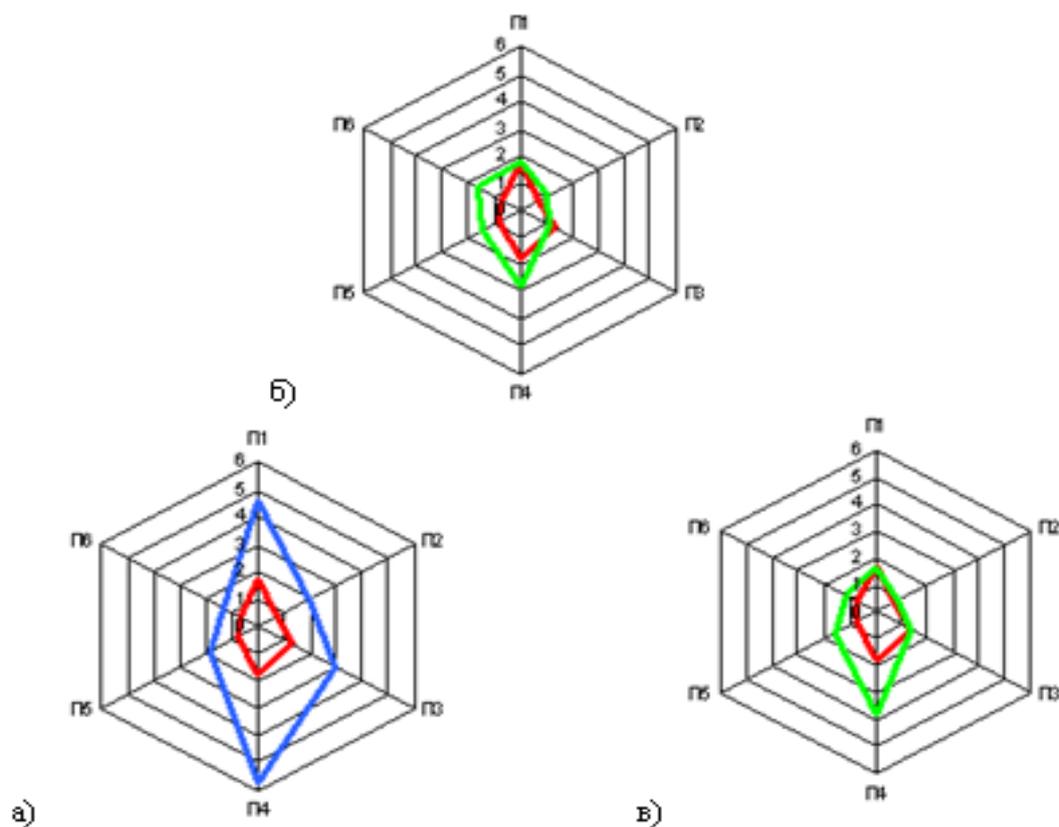


Рисунок 48 – Дифференциально-диагностические профили для: а) – группа контроля – красная диаграмма, группа пациентов с дискератозами – синяя диаграмма, б) – группа контроля – красная диаграмма, группа пациентов после лечения длительностью 1 месяц – зеленая диаграмма, в) – группа контроля – красная диаграмма, группа пациентов после лечения длительностью 6 месяцев – зеленая диаграмма.

Через месяц проводимого лечения предраковых заболеваний СОР значения параметров ИК-спектров слюны изменились следующим образом:

- достоверно уменьшаются значения параметров 1-5: на 61%(П1), 46%(П2), 60%(П3), 34%(П4), 17%(П5) ($p < 0,05$).

- достоверно увеличивается значения параметра 6 на 19% ($p < 0,05$)

Как видно из рисунка 48 (б) через 1 месяц после начала лечения дифференциально-диагностический профиль пациентов сильно изменился – объем геометрической фигуры уменьшился и приблизился к профилю здоровья, так как значения параметров 1-5 по своим значениям приблизились к интервалам нормы.

Значение параметра 6 имеет обратный градиент. Вероятно, это связано с адаптационными процессами организма, направленными на запуск приспособительных реакций и поддержания общего гомеостаза.

На таком раннем сроке лечения уже видны значительные изменения параметров ИК-спектров слюны, хотя говорить о конечной картине выздоровления еще рано.

На более позднем сроке лечения – через 6 месяцев – параметры ИК-спектров слюны данных больных меняются следующим образом (по сравнению с группой сравнения):

- происходит достоверное уменьшение всех параметров на 63%(П1), 54%(П2), 54%(П3), 51%(П4), 22%(П5), 15%(П6) соответственно ($p < 0,05$).

Из рисунка 48 (в) видно, что дифференциально-диагностический профиль больных изменился геометрически – объем фигуры уменьшился по сравнению с изначальным и максимально приблизился к значениям нормы по всем параметрам.

3.4 Способ использования дифференциально-диагностического профиля

Нами были выделены 6 предикатов дискератозов слизистой оболочки рта. Также мы создали эталонные графические образы предикторных заболеваний слизистой оболочки и образ здоровых пациентов. На основе цифровых значений этих параметров отстраивается графическая фигура, которая и сравнивается с эталонными значениями. Если полученный результат совпадает с одним из них, то делаются соответствующие выводы. При этом образы могут совпадать неточно, одна из сторон полученной фигуры может резко отклоняться от фигур-сравнения. Это может говорить о степени развития предракового заболевания слизистой оболочки рта и прогнозировать появление предрака на ранних стадиях. Если наблюдается смещение от профиля «нормы», это может свидетельствовать о развитии предракового заболевания.

Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современном мире борьба с онкологическими заболеваниями занимает одно из центральных мест в медицинской науке и практике. Статистика Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) свидетельствует о том, что ежегодно количество новых случаев заболевания раком и смертей от него неуклонно растёт. Это делает проблему онкологии одной из самых актуальных и требующих немедленного решения (Каприна А.Д. с соавт., 2017).

Именно поэтому особое внимание уделяется первичной профилактике злокачественных опухолей – устранению этиологических факторов и симптомов, предшествующих им. Данная категория заболеваний получила название «предрак». Термин введен ВОЗ в 1965 году (Костина И.Н. с соавт., 2019). Как известно из различных источников литературы существует два типа предрака – факультативный, то есть с низким риском малигнизации (5-10% случаев) и облигатный – с высоким риском малигнизации (20-30%) (Зазулевская Л.Я., Валов К.М., 2013).

На сегодняшний день к потенциально злокачественным заболеваниям слизистой оболочки ротовой полости относят эрозивно-язвенную и гиперкератотическую формы КПЛ, эрозивную и веррукозную формы лейкоплакии, а также хроническую язву СОР. Доля этих нозологий в общей структуре заболеваний СОР составляет от 15,2-84,9% по данным различных авторов (Крихели Н.И., Позднякова Т.И., 2017).

Результаты исследований ряда авторов, а именно Гилевой О.С, Либик Т.В., Поздняковой А.А., Сатюковой Л.Я. (2013), указывают, что трудность в установлении точного диагноза заболевания СОПР по клинической картине испытывает 48,9% стоматологов.

Исходя из вышесказанного нами было принято решение о поиске нового, объективного, неинвазивного и простого в исполнении метода ранней диагностики предраковых заболеваний.

Учитывая тот факт, что многие практикующие специалисты-стоматологи испытывают серьезные трудности в постановке точного диагноза заболеваний СОР и сами заболевания существенно снижают качество жизни пациентов и могут приводить к развитию онкологического процесса мы поставили задачу глубоко исследовать все возможности для улучшения качества клинико-лабораторной диагностики и комплексного подхода к лечению предраковых заболеваний СОР.

В ходе нашей работы нами было обследовано 300 больных и отобраны 100 пациентов с различными предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта, средний возраст которых составил $54 \pm 6,4$ лет.

Распределение нозологических форм предраков среди обследуемых оказалось следующим:

34% пациентов страдали от эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая (КПЛ);

22% пациентов имели гиперкератотическую форму КПЛ;

21% пациентов столкнулись с веррукозной формой лейкоплакии;

23% пациентов имели эрозивно-язвенную форму лейкоплакии.

После заполнения анкет здоровья пациентов и статистической их обработки было установлено, что у всех больных имеются сопутствующие заболевания, среди которых чаще всего встречается хроническая форма холецистита (28%), чуть реже хроническая форма гастрита (23%). У 8 процентов в анамнезе отмечена язвенная болезнь желудка. 24% пациентов имеют диагностированный сахарный диабет со значениями глюкозы крови выше 7.0. У 17% отмечаются различные патологии сердечно-сосудистой системы.

Кроме этого нами была сформирована контрольная группа здоровых лиц. Ее состав – 30 человек в возрасте от 35 до 70 лет не имеющих жалоб и симптомов заболеваний слизистой оболочки рта, заболеваний пародонта, а также имеющих на момент обращения санированную ротовую полость.

У участников всех групп до начала лечения и после его завершения был произведён забор ротовой жидкости. Процедура проводилась утром, натощак, с соблюдением всех необходимых процедур. После этого во всех образцах были определены показатели кислотно-щелочного баланса, уровня цитокинов и получены ИК-профили.

Все пациенты прошли инициальное стоматологическое обследование, которое включало в себя тщательный сбор анамнеза заболевания и жизни, осмотр ротовой полости, предварительную оценку уровня гигиены и ортопедических конструкций. Полученные данные заносились в разработанную нами анкету. Кроме этого имеющиеся очаги поражения фотографировались.

Процентное распределение их локализации оказалось следующим: на слизистой оболочке щёк (на уровне окклюзионной поверхности зубов — 81%), маргинальной десне (13%), небе (5%) и боковой поверхности языка (2%). У большинства пациентов наблюдались сочетанные поражения. Аналогичные результаты были получены в исследовании Д. С. Силина, А. И. Конопля, Д. С. Тишкова и Е. В. Письменной (2012).

Для оценки стоматологического статуса использовались различные индексы:

Индекс КПУ — для оценки интенсивности кариеса.

Индекс Green-Vermillion (1964) — для определения уровня эффективности гигиены полости рта.

Индекс СРITN (1980) — для оценки состояния и нуждаемости в лечении тканей пародонта.

Мы обнаружили высокую интенсивность кариозного процесса в основной группе и группе сравнения. Среднее значение индекса КПУ(з) в основной группе составило 13 (12; 13), а в группе сравнения КПУ(з) — 13 (12; 14,75). Преобладание компонента «У» связано с возрастными изменениями. Аналогичные результаты были получены у больных с предраковыми заболеваниями СОР в работе Л. П. Герасимовой, Т. С. Чемикосовой и М. Н. Вильданова (2014).

Уровень гигиены у пациентов основной группы и группы сравнения оценивался как удовлетворительный. Большинство пациентов нуждалось в пародонтологическом лечении.

Аналогичное мнение представлено также рядом авторов (Рабинович, О.Ф. с соав., 2014; Villa, et al., 2017 A. Warnakulasuriya S. et al., 2020), которые отмечают высокую корреляцию между наличием заболеваний пародонта и возможным развитием предраковых заболеваний, что соответствует общему предположению о риске развития данной патологии на фоне воздействия хронической инфекции полости рта (Divaris K., Olshan A.F., 2010; Janbaz K.H., Qadir M.I., Basser H.T. et al., 2014) и сопоставимо с результатами полученными в ходе нашего исследования.

Для диагностики предраковых заболеваний был предложен метод инфракрасной спектроскопии, ранее применяющийся в органической химии для анализа строения веществ (Гордцов А.С., 2010; Зубарева Г.М. с соавт., 2009; Мандра Ю. В. с соавт., 2011).

Из литературных источников известно, что ИКС ротовой жидкости используется для диагностики начальных форм кариеса (Казарина Л.Н., Рунова О.А., 2015) и катарального гингивита у детей (Казарина Л.Н., Сметанина О.А., 2017).

Как было сказано ранее нами была собрана ротовая жидкость у 100 пациентов с диагностированными клинически различными предраковыми заболеваниями. Кроме этого, 30 образцов мы собрали у людей без каких-либо жалоб, считающих себя здоровыми и не имеющими симптомов поражения СОР.

В ходе анализа ИК-спектров полученных образцов были определены 6 предикторов, которые представляют собой соотношения различных полос поглощения инфракрасного спектра:

P_1 – соотношение 1150/1165

P_2 – соотношение 1150/1080

P_3 – соотношение 1140/1160

P_4 – соотношение 1130/1165

P_5 – соотношение 1130/1040

P_6 – соотношение 1030/1080

Полученные цифровые значения были представлены графически и сформированы референтные диагностические профили «нормы» и «предрака».

Через месяц проводимого лечения предраковых заболеваний СОР значения параметров ИК-спектров слюны изменились следующим образом: достоверно уменьшились значения параметров 1-5: на 61%(P_1), 46%(P_2), 60%(P_3), 34%(P_4), 17%(P_5) ($p < 0,05$); достоверно увеличилось значение параметра 6 на 19% ($p < 0,05$). При графической интерпретации полученных математических результатов видно, что дифференциально-диагностический профиль исследовательской группы сильно изменился – объём геометрической фигуры уменьшился и приблизился к профилю здоровья, так как значения параметров 1-5 по своим значениям приблизились к интервалам нормы.

Значение параметра 6 имеет обратный градиент. Вероятно, это связано с адаптационными процессами организма, направленными на запуск приспособительных реакций и поддержания общего гомеостаза.

На более позднем сроке лечения – через 6 месяцев – параметры ИК-спектров слюны данных больных меняются следующим образом (по сравнению с группой сравнения):

- происходит достоверное уменьшение всех параметров на 63%(П1), 54%(П2), 54%(П3), 51%(П4), 22%(П5), 15%(П6) соответственно ($p < 0,05$).

Графически видно, что дифференциально-диагностический профили основной группы изменился геометрически и максимально приблизился к значениям нормы по всем параметрам.

Таким образом полученные графические интерпретации изменений пиков поглощения ИК-спектра ротовой жидкости можно применять для предварительной диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта, а также в качестве из одного метода контроля проводимой медикаментозной терапии этих состояний.

После первичной диагностики и постановки диагноза все пациенты прошли комплексное системное и местное лечение, направленное на восстановление и поддержание здоровья полости рта и всего организма, в ходе которого был реализован большой комплекс мероприятий: скорректирована индивидуальная и проведена профессиональная гигиена полости рта; механически и медикаментозно обработаны (по возможности) или заменены на новые ортопедические конструкции, скорректирован (также по возможности) образ жизни и гигиена питания.

Была назначена и проведена лекарственная терапия, включающая в себя прием антигистаминных препаратов, витаминов, иммунокорректоров и в некоторых случаях анксиолитиков. Пациентам основной группы в качестве местного кератопластика был назначен препарат «Эплан» в форме аппликаций на области поражения.

Некоторые исследователи (Divaris K., Olshan A.F., 2010; Janbaz K.H., Qadir M.I., Bassar H.T. и др., 2014) обнаружили значительные изменения в уровне экспрессии биомаркеров при предраковых заболеваниях полости рта. Также в некоторых работах отмечается схожая картина в том числе и при неспецифических воспалительных заболеваниях. Это подтверждают исследования Рыдловой А.В.

и Симбирцева А.С. (2005), Симбирцева А.С. с соавторами (2018), Capone F. (2016), Abulkhir A., Chikuma S., Kanamori M., Mise-Omata S., Yoshimura A. (2018).

Между качественным и количественным состоянием иммунной системы ротовой полости и манифестацией дискератозов существует определённая связь. При таких заболеваниях в слюне всегда увеличивается содержание провоспалительного цитокина (ИЛ-1 β). В то же время уровень вещества, которое борется с воспалением и блокирует действие первого (IL-10), может как вырасти, так и уменьшиться. Это подтверждают исследования Доменюк Д.А. (2017), Куликовой М.Г. (2017) и Безвужко Э.В. (2017). Полученные нами данные также подтверждают эту позицию.

Исследование показало, что включение препарата «Эплан» в комплексную терапию предраковых заболеваний слизистой оболочки рта улучшает клинические и иммунологические показатели, а также рН ротовой жидкости. После применения препарата «Эплан» отмечается выраженная положительная динамика, сохраняющаяся на протяжении длительного времени.

Также в ходе исследования мы отметили положительную динамику изменения ИК-профилей совместно с клиническими улучшениями после проведённого лечения. Они стали ближе к полученным данным в контрольной группе, что может также свидетельствовать о возможности использования метода для оценки терапии.

Снижение уровня жалоб на кровоточивость, боль, зуд, жжение и сухость полости рта после комплексного этиопатогенетического лечения с использованием препарата «Эплан» подтверждает его эффективность.

Разработанный метод диагностики предраковых заболеваний СОР с построением ИК-спектров позволяет проводить раннюю доклиническую диагностику, дифференциальную диагностику со злокачественными заболеваниями и оценивать эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями СОР в стоматологическом статусе определены высокая интенсивность кариозного процесса ($KПУ(з)=13$ (12; 13)); неудовлетворительное состояние гигиены полости рта (индекс гигиены Грин-Вермиллиона =1,3 (1,3; 1,4)); а также нуждаемость в лечении заболеваний пародонта ($СРІТN=2,06$ (1,922; 2,31)). У 82% выявлена частичная потеря зубов и нуждаемость в ортопедическом лечении. Среди 100 обследуемых больных мы выявили следующее распределение нозологических форм: эрозивная форма лейкоплакии – 23%, веррукозная лейкоплакия – 21%, эрозивно-язвенная форма КПЛ – 34%; гиперкератотическая форма КПЛ – 22%.

2. Были определены референтные ИКС-параметры ротовой жидкости для здоровых людей: P_1 1,72±0,10; P_2 0,75±0,23; P_3 1,34±0,11; P_4 1,76±0,25; P_5 0,76±0,09; P_6 0,69±0,15 ($p<0,001$). Построен диагностический профиль «норма». У пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта в ротовой жидкости происходят изменения в содержании основных метаболитов обмена веществ, таких как фосфорилированные жиры, углеводы и неорганические фосфаты, что проявляется увеличением значений параметров ИК-спектров: 166% (P_1), 156% (P_2), 119% (P_3), 227% (P_4), 142% (P_5), 95% (P_6) ($p<0,001$). После проведения курса лечения эти изменения становятся менее выраженными.

3. Изучены иммунологические показатели ротовой жидкости у пациентов с ПЗЗ, которые указывают на увеличенный уровень интерлейкина 1-β (90.9 (87.92; 95.4)) и интерлейкина-10 (117.2 (113.5; 123.1)) по сравнению с группой контроля (18.3 (15.65; 22.2) и 15.6 (13.3; 20.22) соответственно).

4. Включение препарата «Эплан» в комплексную терапию предраковых заболеваний слизистой оболочки рта способствует улучшению как клинических,

так и лабораторных показателей, что подтверждается полным восстановлением слизистой оболочки ротовой полости, положительной динамикой индекса гигиены по Green-Vermillion, индекса CPITN, нормализацией баланса саливарных цитокинов и уровня pH ротовой жидкости.

5. Разработан и внедрен новый метод, позволяющий проводить неинвазивную диагностику предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. Этот метод использует дифференциально-диагностический ИКС профиль «предрака» и «нормы» ротовой жидкости в качестве прогностического критерия для раннего выявления предраковых заболеваний СОР.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные в ходе исследования ИК-образы позволяют эффективно выявлять предраковые заболевания слизистой оболочки рта на ранних стадиях, когда клинические проявления ещё отсутствуют. Этот метод основан на инфракрасной спектроскопии и является неинвазивным, что делает его безопасным и удобным для применения в медицинской практике.

2. Для раннего выявления предраковых заболеваний слизистой оболочки рта важно оценивать состояние местного иммунитета ротовой полости. Один из способов сделать это — определить концентрацию интерлейкинов IL-1 β и IL-10. Для этого нужно собрать слюну в пробирку, а затем провести анализ методом ИФА.

3. Чтобы повысить эффективность комплексного лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта, рекомендуется включить в стандартную схему лечения крем «Эплан». Его следует наносить на поражённые участки два раза в день в течение одного месяца.

4. Пациентов с диагностированными предраковыми заболеваниями необходимо поставить на диспансерное наблюдение. Им следует проходить контрольные осмотры каждые полгода, во время которых помимо проведения профессиональной гигиены полости рта определяется и динамика изменений ИКС-профиля ротовой жидкости.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются во внедрении предложенного метода ИКС-диагностики для скринингового исследования населения с целью повышения эффективности ранней диагностики и доли выявленных больных с предраковыми заболеваниями и онкопатологией СОР. В качестве перспективы повышения эффективности лечения предраков полости рта можно рассматривать разработку персонифицированного терапевтического алгоритма, направленного на снижение сроков заживления, профилактику малигнизации и увеличение периода ремиссии.

В образовательном процессе перспектива дальнейшей разработки темы заключается в изучении возможности использования метода ИКС для формирования онконастороженности у студентов, ординаторов, аспирантов, а также врачей-стоматологов на курсах повышения квалификации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – искусственный интеллект

ИКС – инфракрасная спектроскопия

ИФА – иммуноферментативный анализ

ИФН – интерферон

КПЛ – красный плоский лишай

ПЗЗ – потенциально злокачественные заболевания

СОР – слизистая оболочка рта

ССС – сердечно-сосудистая система

ФГБОУ ВО ПИМУ – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования приволжский исследовательский медицинский университет

IL - интерлейкин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиева Г. Г. Обзор методов профилактики лейкоплакии полости рта / Г. Г. Алиева, М. В. Дамирчиева, Н. К. Керимли // Вестник науки и образования. – 2021. – № 6-1 (109). – С. 85-88.
2. Анализ заболеваемости и тактика врача-стоматолога при диагностике предраковых заболеваний слизистой оболочки рта / Э. Г. Борисова, А. М. Ковалевский, В. А. Железняк, Л. П. Полевая // Пульс. – 2022. – Том 24, № 6. – С. 53-57.
3. Базурова А. А. Морфологические критерии предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ (обзор литературы) / А. А. Базурова, С. А. Серобян // Молодежь, наука, медицина : материалы 67-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием, Тверь, 22-23 апреля 2021 года. – Тверь : Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021. – С. 37-43.
4. "Белые" поражения слизистой оболочки полости рта: диагностика, клиника, лечение / А. И. Делендик, О. В. Макарова, Т. Н. Манак, О. Н. Пронорович // Современная стоматология. – 2020. – № 3 (80). – С. 3-10.
5. Бельская Л. В. Околосуточная динамика состава слюны человека по данным ИК-Фурье-спектроскопии / Л. В. Бельская, Е. А. Сарф // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Том 63, № 5. – С. 277-281.
6. Березин К. А. Выбор и обоснование возможностей использования иммуногистохимического метода исследований в диагностике ранних проявлений

кератотических процессов слизистой оболочки рта (обзор литературы) / К. А. Березин, Е. Ю. Старцева // Уральский медицинский журнал. – 2019. – Том 169, № 1. – С. 30-33.

7. Березин К. А. Совершенствование оптических методов диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта (обзор литературы) / К. А. Березин, А. В. Шулаев, В. А. Березин. – Текст: электронный // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 1 (169). – С. 34-37. – URL: http://elib.usma.ru/bitstream/usma/10914/1/UMJ_2019_01_169_008.pdf (дата обращения: 17.09.2024).

8. Большедворская Н. Е. Предраковые заболевания. Красный плоский лишай / Н. Е. Большедворская, Е. М. Казанкова, О. П. Белозерцева // Вестник научных конференций. – 2016. – № 4-5. – С. 33-35.

9. Большедворская Н. Е. Современный подход к диагностике и профилактике лейкоплакии как факультативного предрака слизистой оболочки рта / Н. Е. Большедворская, Е. М. Казанкова // Инновационные технологии в практической стоматологии : материалы X региональной научно-практической конференции, Иркутск, 19 декабря 2018 года. – Иркутск : Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 2018. – С. 121-125.

10. Борисенко А. В. Современный подход к диагностике лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / А. В. Борисенко, Ю. Г. Коленко // Наука вчера, сегодня, завтра. – 2017. – № 3 (37). – С. 26-34.

11. Борисова Э. Г. Физиотерапевтические методы в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Э. Г. Борисова, А. В. Потоцкая, А. М. Ковалевский // Пульс. – 2022. – Том 24, № 6. – С. 58-62.

12. Булгакова Н. Н. Аутофлуоресцентная стоматоскопия как метод онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки рта / Н. Н. Булгакова, Е. А. Волков, Т. И. Позднякова // Российский стоматологический журнал. – 2015. – Том 19, № 1. – С. 27-30.

13. Варакина А. С. Факторы, повышающие риск развития рака полости рта / А. С. Варакина // Наука, общество, культура: проблемы и перспективы взаимодействия в современном мире : сборник статей VI Всероссийской научно-практической конференции, Петрозаводск, 06 января 2022 года. – Петрозаводск : Новая Наука, 2022. – С. 251-255.
14. Вилова Т. В. Характеристика структуры обращаемости взрослого населения при заболеваниях слизистой оболочки рта и кожи / Т. В. Вилова, А. А. Есипова, К. Г. Вилова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2018. – № 1-2 (67). – С. 42-45.
15. Влияние лазерного излучения на раневой процесс в полости рта / С. В. Тарасенко, А. Б. Шехтер, А. М. Гуторова (и др.). – Текст: электронный // Лазерная медицина. – 2016. – Том 20, № 3. – С. 83-84. – URL: <https://goslasmed.elpub.ru/jour/article/download/245/246> (дата обращения: 19.09.2024).
16. Влияние способа забора материала на результаты цитологического исследования в диагностике предрака и рака слизистой оболочки рта / И. А. Круглова, А. Е. Пурсанова, С. В. Зиновьев (и др.) // Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019) : сборник тезисов, Москва, 11-13 сентября 2019 года. – Москва : У Никитских ворот, 2019. – С. 262-263.
17. Возможности аутофлуоресцентной стоматоскопии и ее применение в диагностике лейкоплакии слизистой оболочки рта / О. П. Туманова, И. В. Кулик, Э. В. Туманов (и др.) // Стоматология славянских государств : сборник трудов XIV Международной научно-практической конференции, Белгород, 08-12 ноября 2021 года. – Белгород : Белгород, 2021. – С. 281-283.
18. Выбор скринингового метода обследования при диагностике предраковых и раковых заболеваний слизистой оболочки рта / Н. И. Крихели, Т. И. Позднякова, Г. Б. Маркова (и др.) // Российская стоматология. – 2019. – Том 12, № 2. – С. 47-49.

19. Выполнение биопсии в диагностике рака слизистой оболочки полости рта / А. Г. Габриелян, М. А. Постников, А. Е. Орлов (и др.) // Вестник стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2020. – Том 17, № 4. – С. 22-27.
20. Выявление раннего кариеса по параметрам инфракрасных спектров ротовой жидкости и кристаллохимического состава тканей зуба / О. В. Красникова, О. А. Рунова, А. С. Гордецов, Л. Н. Казарина // Современные технологии в медицине. – 2014. – Том 6, № 4. – С. 112-115.
21. 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.
22. Галченко В. М. Методы ранней диагностики предопухолевых и опухолевых заболеваний слизистой полости рта / В. М. Галченко, О. М. Ильтибаев, М. О. Ильтибаева // Современные условия интеграционных процессов в науке и образовании : сборник статей Всероссийской научно-практической конференции, Казань, 17 марта 2020 года. – Казань : Аэтерна, 2020. – С. 94-100.
23. Галченко В. М. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ (литературный обзор) / В. М. Галченко, О. М. Ильтибаев, М. О. Ильтибаева // Теоретические и практические основы научного прогресса в современном обществе : сборник статей Международной научно-практической конференции, Калуга, 10 июля 2020 года. – Калуга : Аэтерна, 2020. – С. 162-171.
24. Гилева О. С. Распространенность предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта (по данным лечебно-консультативного приема) / О. С. Гилева, Т. В. Либик, К. В. Данилов // Онкология - XXI век : материалы XIX международной научной конференции. – Светлогорск, 28 апреля - 03 мая 2015 года. – Светлогорск : Книжный формат, 2015. – С. 122-127.
25. Горбатова Е. А. Современные аспекты диагностики различных форм лейкоплакии слизистой оболочки рта / Е. А. Горбатова, М. В. Козлова, А. В. Зубарев.

– DOI 10.37539/2949-1991.2023.4.4.018 // *Флагман науки*. – 2023. – № 4 (4). – С. 186-190.

26. Горовая А. С. Необходимость профилактики лейкоплакии как факультативного предрака СОПР / А. С. Горовая. – Текст: электронный // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. – 2017. – Том 7, № 10. – С. 1517-1519. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neobhodimost-profilaktiki-leykoplakii-kak-fakultativnogo-predraka-sopr?ysclid=m1bsn1tui4405790489> (дата обращения: 17.09.2024).

27. Груздева А. А. Роль эксфолиативной цитологии в диагностике лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / А. А. Груздева // *Современная стоматология*. – 2015. – № 2. – С. 34.

28. Дадамов А. Д. Ранняя диагностика предраковых и раковых поражений слизистой оболочки полости рта у работников лакокрасочной промышленности / А. Д. Дадамов, Р. Э. Рузибоев // *Журнал теоретической и клинической медицины*. – 2015. – № 2. – С. 114-116.

29. Диагностика и лечение предраковых заболеваний полости рта и орофарингеальной области - составляющие стоматологического здоровья / И. Г. Романенко, С. М. Горобец, С. А. Бобкова (и др.) // *Стоматология славянских государств : сборник трудов X Международной научно-практической конференции, посвящённой 25-летию ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа», Белгород, 08-16 октября 2017 года*. – Белгород : Белгород, 2017. – С. 309-313.

30. Диагностика лейкоплакий в стоматологии / К. А. Хаитов, П. Ш. Давлатзода, Х. И. Абдуллаев, Я. А. Жирнова // *Проблемы научной мысли*. – 2022. – Том 2, № 3. – С. 24-26.

31. Диагностика предрака и рака слизистой оболочки рта с применением аутофлуоресцентной стоматоскопии / А. Г. Габриелян, О. И. Каганов, М. А. Постников (и др.) // *Ортодонтия*. – 2021. – № 3 (995). – С. 44-45.

32. Диагностика предраковых заболеваний слизистой оболочки рта методом инфракрасной спектроскопии / Л. Н. Казарина, А. С. Гордеев, О. В. Красникова (и др.) // Пульс. – 2019. – Том 21, № 12. – С. 77-82.
33. Диагностика предраковых заболеваний слизистой полости рта / Х. Камилов, А. Кадырбаева, Д. Арипова, Х. Ганиева // Stomatologiya. – 2021. – № 2 (83). – С. 17-18.
34. Диагностические возможности врача-стоматолога при выявлении новообразований слизистой оболочки полости рта / М. А. Постников, Д. А. Трунин, А. Г. Габриелян (и др.) // Клиническая стоматология. – 2020. – № 4. – С. 32-36.
35. Еслямгалиева А. М. Современные методы диагностики онкологических заболеваний слизистой полости рта / А. М. Еслямгалиева // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2020. – № 12-9 (68). – С. 53-57.
36. Заркумова А. Е. Структура заболеваемости слизистой оболочки полости рта / А. Е. Заркумова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – № 3. – С. 166-173.
37. Значение аутофлуоресцентной стоматоскопии в диагностике предрака и рака слизистой оболочки полости рта / А. Г. Габриелян, О. И. Каганов, М. А. Постников, В. П. Кириллова // Институт стоматологии. – 2020. – № 1 (86). – С. 76-77.
38. Зыкова Е. А. Онкологическая настороженность при заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Е. А. Зыкова // Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. – 2016. – № 3. – С. 49-55.
39. Камилов Х. Раннее выявление предраковых заболеваний слизистой полости рта / Х. Камилов, А. Кадырбаева, Д. Арипова // Медицина и инновации. – 2021. – Том 1, № 1. – С. 115-117.

40. Клинико-иммунологические особенности предраковых заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ / А. Е. Пурсанова, Л. Н. Казарина, О. О. Гущина (и др.) // *Стоматология*. – 2018. – Том 97, № 5. – С. 23-26.
41. Клинические проявления и лечение красного плоского лишая с применением плаквинала и анксиолитика последнего поколения / К. Г. Караков, Э. Э. Хачатурян, А. Э. Хачатурян (и др.) // *Стоматология и микробиология. Комплексное решение общих теоретических и практических задач*, Ставрополь, 11 декабря 2023 года. – Ставрополь : Ставропольский государственный медицинский университет, 2024. – С. 103-105.
42. Клинические случаи онкологической настороженности в стоматологической практике / О. Г. Зиновенко, Л. А. Лунева, И. Л. Бобкова (и др.) // *Современная стоматология*. – 2022. – № 1 (86). – С. 50-54.
43. Коленко Ю. Г. Некоторые вопросы организации диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Ю. Г. Коленко // *Современная стоматология*. – 2015. – № 4 (78). – С. 56.
44. Коленко Ю. Г. Оценка эффективности микроядерного теста в клетках буккального эпителия для ранней диагностики лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / Ю. Г. Коленко // *Вестник проблем биологии и медицины*. – 2015. – Том 2, № 4 (125). – С. 353-358.
45. Косюга С. Ю. Лейкоплакия / С. Ю. Косюга // *Заболевания слизистой оболочки полости рта : учебное пособие* / под редакцией О. А. Успенской, Е. Н. Жулева. – Нижний Новгород : ПИМУ, 2017. – С. 55-84.
46. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: современные методы диагностики и физические факторы в комплексной терапии / О. В. Серикова, В. Н. Калаев, Б. Р. Шумилович, Н. А. Соболева. – Воронеж : РИТМ, 2020. – 162 с.
47. Кузьмина А. С. Современные представления о лейкоплакии слизистой оболочки рта как предракового заболевания (обзор) / А. С. Кузьмина // *Инновации. Наука. Образование*. – 2021. – № 31. – С. 1671-1676.

48. Латышева С. В. Анализ выявленных поражений слизистой оболочки ротовой полости при первичном приеме пациентов / С. В. Латышева, Т. В. Будевская // Современная стоматология. – 2017. – № 1 (66). – С. 34-37.

49. Лейкоплакия: клинический и патоморфологический диагноз / В. А. Сёмкин, О. Ф. Рабинович, И. И. Бабиченко, А. А. Безруков // Стоматология. – 2017. – Том 96, № 1. – С. 72-76.

50. Лечение больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / В. М. Галченко, Л. И. Галченко, С. Ю. Бывальцева, Н. Е. Большедворская. – Текст: электронный // Научный альманах. – 2016. – № 4-3. – С. 302-306. URL: <http://ucom.ru/doc/na.2016.04.03.302.pdf> (дата обращения: 17.09.2024).

51. Литвинчук Я. О. Современные аспекты диагностики лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / Я. О. Литвинчук, Л. А. Казеко // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : материалы V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Иваново, 09-11 апреля 2019 года. – Иваново : Ивановская государственная медицинская академия, 2019. – С. 558-563.

52. Литвинчук Я. О. Современные методы диагностики предраковых заболеваний СОПР / Я. О. Литвинчук, Л. А. Казеко. – Текст: электронный // Современная стоматология. – 2020. – № 4 (81). – С. 3-5. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-diagnostiki-predrakovyh-zabolevaniy-sopr> (дата обращения: 17.09.2024).

53. Литвинчук Я. О. Современные скрининговые методы диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Я. О. Литвинчук // Актуальные вопросы медицинской профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний : сборник статей международной научно-практической конференции, Минск, 17 мая 2019 года. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2019. – С. 82-85.

54. Литвинчук Я. О. Спектроскопия в стоматологии / Я. О. Литвинчук // Актуальные вопросы детской стоматологии : сборник всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Киров : Кировский государственный медицинский университет, 2021. – С. 101-103.
55. Лукиных Л. М. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ / Л. М. Лукиных, М. Л. Жданова. – Нижний Новгород : Нижегородская государственная медицинская академия, 2015. – 88 с.
56. 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.
57. Луцкая И. К. Системное обследование слизистой оболочки полости рта - способ ранней диагностики предраковых заболеваний / И. К. Луцкая // Клинический разбор в общей медицине. – 2021. – № 2. – С. 32-37.
58. Максимовская Л. Н. Инновационная технология онкоскрининга предраковых заболеваний и ранних форм рака слизистой оболочки рта / Л. Н. Максимовская, Г. И. Лукина // Московская медицина. – 2019. – № 6. – С. 67.
59. Мамажакып У. Ж. Рак слизистой оболочки органов полости рта / У. Ж. Мамажакып, А. Р. Жумабаев // Национальная ассоциация ученых. – 2023. – № 88-2. – С. 17-21.
60. Матсопоев Д. К. Цитологической диагностике предрака и рака полости рта / Д. Матсопоев // Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии 4. – 2021. – Том 1, № 1. – С. 26-29.
61. Межевикина Г. С. Современные методы диагностики предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта / Г. С. Межевикина, Е. А. Глухова // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2018. – Том 6, № 4. – С. 600-606.

62. 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 (52). – С. 45-48.
63. Методы диагностики и лечения лейкоплакии слизистой оболочки рта (литературный обзор) / Ю. В. Луницына, К. В. Зяблицкая, С. И. Токмакова (и др.) // Проблемы стоматологии. – 2022. – Том 18, № 3. – С. 49-56.
64. Методы комплексной диагностики лейкоплакии слизистой оболочки рта / О. Ф. Рабинович, И. И. Бабиченко, И. М. Рабинович, А. А. Тогонидзе // Стоматология. – 2014. – Том 93, № 5. – С. 19-22.
65. Методы ранней диагностики рака слизистой оболочки полости рта / В. П. Кириллова, О. И. Каганов, А. Г. Габриелян (и др.) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 5-6. – С. 86-90.
66. Михалев Д. Е. Совершенствование методов диагностики и прогнозирования онкогенного риска лейкоплакии слизистой оболочки рта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Михалев Дмитрий Евгеньевич ; Сибирский Государственный Медицинский Университет. – Томск, 2023. – 122 с.
67. Муханов А. А. Предраковые заболевания ротовой полости / Муханов А. А. // Advanced Science And Openinnovation. Наука на современном этапе: вопросы, достижения, инновации : материалы II и X Международных научно-практических конференций, Томск, 08-23 января 2020 года. – Томск : Quantum, 2020. – С. 133-137.
68. Обзор современного состояния проблемы первичной выявляемости злокачественных новообразований органов полости рта / Н. С. Нуриева, А. О. Гузь, А. С. Захаров, А. В. Гараев // Проблемы стоматологии. – 2019. – Том 15, № 2. – С. 50-55.
69. Обоснование новых методов диагностики и лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой полости рта / Е. И. Адамович, Ю. А.

Македонова, Е. Б. Марымова (и др.) // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 1. – С. 27.

70. Оптимизация ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта / О. В. Шкаредная, Т. П. Горячева, А. А. Чунихин (и др.) // Современные технологии в медицине. – 2017. – Том 9, № 3. – С. 119-125.

71. Особенности клинических проявлений озлокачествления предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ / Л. Н. Максимовская, М. Я. Абрамова, Г. Д. Бадалян, Э. Э. Байрамов // DentalForum. – 2018. – № 4. – С. 41.

72. Особенности молекулярно-генетической диагностики веррукозной лейкоплакии / А. А. Ивина, Ю. О. Тигай, О. Ф. Рабинович (и др.) // Стоматология. – 2023. – Том 102, № 4. – С. 6-10.

73. Особенности проявления и методы диагностики предраковых поражений слизистой оболочки полости рта / М. Абдуллаходжаева, Х. Камилов, А. Кадырбаева, Н. Асильбекова // Stomatologiya. – 2017. – Том 1, № 4 (69). – С. 18-19.

74. Охунжонова Х. Х. Ранняя диагностика заболеваний слизистой оболочки полости рта и современные технологии комбинированной терапии / Х. Х. Охунжонова // Новый день в медицине. – 2020. – № 4. – С. 162-164.

75. Оценка рецепторного аппарата при плоском лишае, лейкоплакии и глоссалгии / Л. В. Гришина, И. Б. Иконникова, Е. Р. Горина (и др.) // Стоматология для всех. – 2015. – № 3. – С. 6-10.

76. Оценка эффективности комплексной стоматологической реабилитации пациентов с отдельными формами предрака полости рта / И. Н. Халявина, О. С. Гилева, Т. В. Либик (и др.). – Текст: электронный // Эндодонтия Today. – 2020. – Том 17, № 3. – С. 13-16. – URL: <https://www.endodont.ru/jour/article/download/189/191> (дата обращения: 19.09.2024).

77. Оценка эффективности лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта методом инфракрасной спектроскопии / Л. Н. Казарина, А. С. Гордецов, О. В. Красникова (и др.) // Пульс. – 2020. – Том 22, № 5. – С. 139-145.

78. Патент № 2651050 Российская Федерация, МПК G01N33/50 (2006.01). Способ дифференциальной диагностики красного плоского лишая и лейкоплакии слизистой оболочки полости рта : № 2017127009 : заявл. 27.07.2017 : опубл. 18.04.2018 / Молочкова Ю. В., Хлебникова А. Н., Гуревич Л. Е., Бобров М. А. ; заявитель МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. – 13 с.

79. Патент № 2754295 Российская Федерация, МПК А61В 5/1468 (2006.01), G01N 33/483 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). Способ скрининговой дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака слизистой оболочки рта (СОР) : № 2021109823 : заявл. 09.04.2021 : опубл. 31.08.2021 / Пурсанова А. Е., Казарина Л. Н., Круглова И. А. (и др.). – 18 с.

80. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта / С. Р. Сандрейкин, Л. А. Севрюгина, А. А. Важорова, А. Г. Корнилов // Проблемы научной мысли. – 2022. – Том 10, № 6. – С. 28-30.

81. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ (учебное пособие) / В. А. Кунин, А. А. Кунин, С. Н. Панкова (и др.) // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 10-2. – С. 130.

82. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи лица / И. Н. Костина, А. А. Епишова, С. С. Григорьев (и др.). – Екатеринбург : Тираж, 2019. – 84 с.

83. Предраковые поражения полости рта и челюстно-лицевой области / А. А. Можарова, К. В. Пушкин, К. В. Фармаиллы, О. А. Соркина // Проблемы научной мысли. – 2023. – Том 1, № 5. – С. 15-21.

84. Предраковые состояния челюстно-лицевой области / М. В. Лебедев, К. И. Керимова, И. Ю. Захарова, А. А. Борисова // Вестник Пензенского государственного университета. – 2019. – № 4 (28). – С. 73-76.

85. Проблема ранней диагностики онкопатологии слизистой оболочки рта (социальные аспекты) / С. И. Гажва, А. В. Грехов, Т. П. Горячева, И. В. Сенина-Волжская // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 107.

86. Пурсанова А. Е. Совершенствование стратегии и тактики ранней диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Пурсанова Анастасия Евгеньевна ; Приволжский исследовательский медицинский университет. – Воронеж, 2022. – 48 с.

87. Пысларь А. В. Диагностика лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / А. В. Пысларь, И. В. Старикова, Н. Ф. Алешина // Стоматология - наука и практика, перспективы развития : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию кафедры терапевтической стоматологии и 50-летию кафедры ортопедической стоматологии Волгоградского государственного медицинского университета (в рамках Всероссийской студенческой олимпиады «Стоматология Юга – 2020»), Волгоград, 27 октября 2020 года. – Волгоград : Волгоградский государственный медицинский университет, 2020. – С. 135-137.

88. Рак полости рта: факторы риска и скрининг / Ш. Ф. Джураева, Г. Н. Чистенко, Т. Н. Терехова, А. В. Иконникова // Современная стоматология. – 2020. – № 2 (79). – С. 3-7.

89. Ранняя диагностика заболеваний слизистой оболочки полости рта с применением флюоресценции / О. В. Бондаренко, С. И. Токмакова, Л. Ю. Побединская, В. А. Сгибнева // Пульс. – 2017. – Том 19, № 6. – С. 26-28.

90. Ранняя диагностика предраковых заболеваний слизистой оболочки рта с применением стоматоскопии / И. Г. Романенко, О. В. Горобец, И. В. Горобец, В. С. Дроздов // Стоматология. – 2018. – Том 97, № 6-2. – С. 52.

91. Результаты аутофлуоресцентной стоматоскопии плоского лишая как скрининговый метод выявления предраковых и раковых изменений / Н. И. Крихели, Н. Н. Булгакова, Т. Ю. Позднякова, Е. Ю. Прокудина // Российская стоматология. – 2016. – № 9 (4). – С. 13-17.

92. Романенко И. Г. Применение фотодинамической терапии в лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / И. Г. Романенко, Э. Э. Саттарова // Актуальные вопросы стоматологии : сборник тезисов межвузовской конференции, Москва, 27 ноября 2019 года. – Москва : Российский университет дружбы народов, 2019. – С. 140-142.

93. Романенко И. Г. Современный взгляд на проблему лечения красного плоского лишая (обзор литературы) / И. Г. Романенко, О. В. Горобец, В. О. Салищева // РЕАВИЗ: реабилитация, врач и здоровье. – 2019. – № 6 (42). – С. 174-177.

94. Рыбак О. Г. Аутофлуоресцентная стоматоскопия - метод исследования состояния слизистой оболочки рта / О. Г. Рыбак, Л. Ф. Лучшева, В. А. Кравченко // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2019. – № 4. – С. 40-42.

95. Рыхлевич А. А. Злокачественные и потенциально злокачественные заболевания полости рта, проблемы и методы их обнаружения (обзор) / А. А. Рыхлевич, Я. П. Сандаков // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – № 9-10. – С. 26-33.

96. Сазонова К. А. Современные аспекты диагностики и лечения лейкоплакии полости рта / К. А. Сазонова, И. Ю. Курицына, Ю. Н. Карташева // Тверской медицинский журнал. – 2020. – № 3. – С. 35-45.

97. Сандакова Д. Ц. От предрака до рака один шаг: клинические случаи диагностики рака полости рта / Д. Ц. Сандакова // Теория и практика современной стоматологии : сборник научных трудов Региональной научно-практической

конференции врачей стоматологов, Чита, 20 мая 2022 года. – Чита : Читинская государственная медицинская академия, 2022. – С. 241-245.

98. Сандакова Д. Ц. Предраки полости рта: лейкоплакия / Д. Ц. Сандакова, Т. В. Васильева // Теория и практика современной стоматологии : сборник научных трудов Региональной научно-практической конференции врачей стоматологов, Чита, 20 мая 2022 года. – Чита : Читинская государственная медицинская академия, 2022. – С. 249-253.

99. Сарычева И. Н. Диагностика лейкоплакии слизистой оболочки полости рта методами оптической спектроскопии / И. Н. Сарычева // Вестник Медицинского стоматологического института. – 2024. – № 1 (68). – С. 13-20.

100. Селиверстова Е. А. Анализ медицинских карт стоматологического больного в разделе диагностики лейкоплакии и красного плоского лишая / Е. А. Селиверстова, Л. Е. Смирнова // Стоматология. – 2015. – Том 94, № 6-2. – С. 59.

101. Семченко И. М. Предраковые поражения полости рта / И. М. Семченко, О. В. Макарова, О. Н. Пронорович // Современная стоматология. – 2021. – № 4 (85). – С. 31-41.

102. Сидорова А. С. Совершенствование ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки полости рта / А. С. Сидорова, М. А. Бароян. – Текст: электронный // Международный студенческий научный вестник. – 2020. – № 2. – С. 9. – URL: <https://s.eduherald.ru/pdf/2020/2/19926.pdf> (дата обращения: 18.09.2024).

103. 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, Москва, 15 января 2021 года. Том 1 / ответственный редактор Д. Р. Хисматуллин. – Москва : Инфинити, 2021. – С. 61-67.

104. Совершенствование диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта / А. Е. Пурсанова, Л. Н. Казарина, А. Е. Белозеров (и др.) // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 2 (62). – С. 46-50.

105. Совершенствование неинвазивных методов диагностики предраковых и злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта на приеме у стоматолога / М. А. Постников, А. Г. Габриелян, Д. А. Трунин (и др.) // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2021. – № 1. – С. 71-77.

106. Современные аспекты организации медицинской помощи пациентам с лейкоплакией слизистой оболочки рта / К. А. Березин, А. В. Шулаев, Р. А. Салеев (и др.) // Проблемы стоматологии. – 2020. – Том 16, № 4. – С. 6-12.

107. Современные методы диагностики предрака и рака слизистой оболочки полости рта / М. А. Постников, А. Г. Габриелян, О. И. Каганов (и др.) // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2021. – Том 24, № 1. – С. 52-57.

108. Сосновская Л. А. Результаты диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта, губ и кожи челюстно-лицевой области при их хирургическом лечении в условиях отделения челюстно-лицевой хирургии / Л. А. Сосновская, Л. И. Тесевич // Инновации в медицине и фармации 2015 : материалы дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2015. – С. 405-410.

109. Сосновская Л. А. Частота совпадения пред- и послеоперационного диагнозов при диагностике предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта, губ и кожи челюстно-лицевой области (по материалам отделения челюстно-лицевой хирургии) / Л. А. Сосновская // Студенты и молодые учёные Белорусского государственного медицинского университета - медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь : сборник научных трудов студентов и молодых ученых. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2015. – С. 326-329.

110. Спектроскопические исследования изменений во вторичной структуре белков дентинной и десневой жидкостей по данным синхротронной ИК микроскопии / П. В. Середин, Д. Л. Голощапов, Ю. А. Ипполитов, J. P. Vongsvivut // Оптика и спектроскопия. – 2019. – Том 127, № 6. – С. 917-925.

111. Старикова И. В. Предраковые заболевания в структуре патологии слизистой оболочки полости рта / И. В. Старикова, Т. Н. Радышевская // Colloquium-journal. – 2018. – № 7-2. – С. 36-38.

112. Тесевич Л. И. Тактические аспекты диагностики и онконастороженности при лечении предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта, губ и кожи челюстно-лицевой области с учетом динамики показателя частоты совпадения пред- и послеоперационного диагнозов / Л. И. Тесевич, Л. А. Сосновская // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2018. – Том 2, № 2. – С. 266-275.

113. Тогонидзе А. А. Оптимизация диагностики и лечения лейкоплакии слизистой оболочки рта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тогонидзе Анна Алексеевна ; Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России. – Москва, 2015. – 24 с.

114. Филимонова Л. Б. Использование аутофлуоресцентной стоматоскопии как скринингового метода диагностики предраковых состояний и онкологических заболеваний слизистой оболочки рта на стоматологическом приеме / Л. Б. Филимонова, Г. С. Межевикина, Л. О. Маршуба // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2020. – Том 8, № 1. – С. 80-85.

115. Филимонова Л. Б. Скрининговый метод диагностики предраковых и злокачественных новообразований слизистой оболочки рта / Л. Б. Филимонова, Л. О. Маршуба // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста : материалы V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов, Рязань, 10-11 октября 2019 года. – Рязань :

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2019. – С. 197-198.

116. Флуоресцентная иммуноцитохимическая диагностика предраковых заболеваний и рака слизистой оболочки рта / А. Е. Пурсанова, Л. Н. Казарина, И. А. Круглова (и др.). – Текст: электронный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Том 67, № 4. – С. 219-226. – URL: <https://clinlabdia.ru/wp-content/uploads/2023/03/219-226.pdf> (дата обращения: 18.09.2024).

117. Хасанова Н. М. Современные аспекты диагностики и лечения лейкоплакии полости рта / Н. М. Хасанова, М. М. Абдурахманов, Н. О. Джураева // Новый день в медицине. – 2023. – № 2 (52). – С. 108-111.

118. Чевычелова О. Н. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта перспективные методы диагностики / О. Н. Чевычелова, М. Г. Перепелкина, К. Г. Исламов // Моя профессиональная карьера. – 2019. – Том 2, № 5. – С. 301-304.

119. Штейнке Э. А. Современные методы онкодиагностики слизистой оболочки полости рта при помощи аутофлуоресцентной стоматоскопии / Э. А. Штейнке, А. А. Рихтер. – Текст: электронный // Scientist. – 2020. – № 1 (11). – URL: <https://thescientist.ru/wp-content/uploads/Штейнке-Э.А..pdf> (дата обращения: 05-07-2024).

120. Этиологические аспекты красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ (научный обзор) / Э. Г. Борисова, В. А. Железняк, А. В. Потоцкая (и др.) // Медицинский алфавит. – 2024. – № 1. – С. 88-92.

121. A new approach of oral cancer detection using bilateral texture features in digital infrared thermal images / M. Chakraborty, S. Mukhopadhyay, A. Dasgupta (et al.) // Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2016. – № 2016. – P. 1377-1380.

122. A new paradigm of oral cancer detection using digital infrared thermal imaging / M. Chakraborty, S. Mukhopadhyay, A. Dasgupta (et al.). – DOI

10.1117/12.2216785 // Medical Imaging 2016: Computer-Aided Diagnosis. – 2016. – № 9785. – P. 899-905.

123. Advances in far-infrared research: therapeutic mechanisms of disease and application in cancer detection / J. Wen, J. Pan, J. Ma (et al.). – DOI 10.1007/s10103-024-03994-4 // Lasers in Medical Science. – 2024. – Volume 39, № 1. – P. 41.

124. Advances in Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy of biological tissues / A. C. S. Talari, M. A. G. Martinez, Z. Movasaghi (et al.). – DOI 10.1080/05704928.2016.1230863 // Applied Spectroscopy Reviews. – 2016. – Volume 52, № 5. – P. 456-506.

125. Agha-Hosseini F. Evaluation of Potential Risk Factors that contribute to Malignant Transformation of Oral Lichen Planus: A Literature Review / F. Agha-Hosseini, N. Sheykhbahaei, M. S. SadrZadeh-Afshar. – DOI 10.5005/jp-journals-10024-1914 // The journal of contemporary dental practice. – 2016. – Volume 17, № 8. – P. 692-701.

126. Beć K. B. Biomolecular and bioanalytical applications of infrared spectroscopy - A review / K. B. Beć, J. Grabska, C. W. Huck. – DOI 10.1016/j.aca.2020.04.015 // Analytica chimica acta. – 2020. – № 1133. – P. 150-177.

127. Bunaciu A. A. Applications of FT-IR spectrophotometry in cancer diagnostics / A. A. Bunaciu, V. D. Hoang, H. Y. Aboul-Enein. – DOI 10.1080/10408347.2014.904733 // Critical reviews in analytical chemistry. – 2015. – Volume 45, № 2. – P. 156-165.

128. Carvalho L. F. C. Providing potential solutions by using FT-IR spectroscopy for biofluid analysis: Clinical impact of optical screening and diagnostic tests / L. F. C. Carvalho, T. M. L. Morais, M. S. Nogueira. – DOI 10.1016/j.pdpdt.2023.103753 // Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2023. – № 44. – P. 103753.

129. Clinical applications of infrared and Raman spectroscopy in the fields of cancer and infectious diseases / M. Paraskevaidi, M. J. Baker, H. J. Butler (et al.) // Applied Spectroscopy Reviews. – 2021. – Volume 56, № 8-10. – P. 804-868.

130. Clinical evaluation of the efficiency of low-level laser therapy for oral lichen planus: a prospective case series / A. Cafaro, P. G. Arduino, G. Massolini (et al.). – Text: electronic // *Lasers in medical science*. – 2014. – Volume 29, № 1. – URL: https://iris.unito.it/bitstream/2318/141513/1/Main%20text_arduino.pdf (дата обращения: 19.09.2024).

131. Diagnostic aids in detection of oral precancer and cancer: Past to present / K. S. Nambiar, V. C. Haragannavar, D. Augustine (et al.). – DOI 10.15713/ins.idmjar.47 // *International Dental & Medical Journal of Advanced Research*. – 2016. – Volume 2, № 1. – P. 1-7.

132. Diagnostic Value of FTIR Spectroscopy, Metabolomic Screening and Molecular Genetics in Saliva for Early Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) / K. Senevirathna, N. U. Jayawardana, R. D. Jayasinghe (et al.). – DOI 10.33140/MCR.06.03.05 // *Medical & Clinical Research*. – 2021. – Volume 6, № 2. – P. 435-454.

133. Diagnostics of oral lichen planus based on analysis of volatile organic compounds in saliva / Y. Kistenev, A. Borisov, A. Shapovalov (et al.) – DOI 10.1117/12.2252131 // *Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers Conference Series*. – 2017. – № 10063. – P. 100630.

134. Diffuse Reflectance Spectroscopy of the Oral Mucosa: In Vivo Experimental Validation of the Precancerous Lesions Early Detection Possibility / A. V. Kolpakov, A. A. Moshkova, E. V. Melikhova (et al.). – DOI 10.3390/diagnostics13091633 // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Volume 13, № 9. – P. 1633.

135. Early detection of precancerous and cancerous lesion / A. Alok, S. Singh, I. D. Singh, M. Kishore. – DOI 10.4103/2249-9725.174938 // *Universal Research Journal of Dentistry*. – 2016. – Volume 6, № 1. – P. 10-14.

136. Emerging potential of phototherapy in management of symptomatic oral lichen planus: A systematic review of randomised controlled clinical trials / R. Hanna, S.

Dalvi, G. Tomov (et al.). – DOI 10.1002/jbio.202300046 // Journal of biophotonics. – 2023. – Volume 16, № 7. – P. 1-4.

137. Evaluation of Efficacy of Three Treatment Modalities in the Management of Symptomatic Oral Lichen Planus – A Prospective Comparative Study / C. J. Sanjay, K. Patil, M. V. Guledgud (et al.). – DOI 10.4103/jiaomr.jiaomr_173_21 // Journal of Indian Academy of Oral Medicine & Radiology. – 2022. – Volume 34, № 1. – P. 12.

138. Evaluation of inflammatory processes by FTIR spectroscopy / L. M. Rodrigues, L. F. D. C. E. S. Carvalho, F. Bonnier (et al.). – DOI 10.1080/03091902.2018.1470691 // Journal of medical engineering & technology. – 2018. – Volume 42, № 3. – P. 228-235.

139. Feasibility of Near-Infrared Spectroscopy for Identification of L-Fucose and L-Proline – Towards Detecting Cancer Biomarkers from Saliva / M. O. Hurskainen, J. K. Sarin, S. Myllymaa (et al.). – DOI 10.3390/app11209662 // Applied Sciences. – 2021. – Volume 11, № 20. – P. 9662.

140. Finlayson D. Is Infrared Spectroscopy Ready for the Clinic? / D. Finlayson, C. Rinaldi, M. J. Baker. – DOI 10.1021/acs.analchem.9b02280 // Analytical Chemistry. – 2019. – Volume 91, № 19. – P. 12117-12128.

141. Fourier transform infrared for noninvasive optical diagnosis of oral, oropharyngeal, and laryngeal cancer / G. E. Menzies, H. R. Fox, C. Marnane (et al.). – DOI 10.1016/j.trsl.2013.09.006 // Translational research. – 2014. – Volume 163, № 1. – P. 19-26.

142. Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) application chemical characterization of enamel, dentin and bone / C. D. C. A. Lopes, P. H. J. O. Limirio, V. R. Novais, P. Dechichi. – DOI 10.1080/05704928.2018.1431923 // Applied Spectroscopy Reviews. – 2018. – Volume 53, № 9. – P. 747-769.

143. Fourier Transform Infrared Spectroscopy and Photoacoustic Spectroscopy for Saliva Analysis / J. J. Mikkonen, J. Raittila, L. Rieppo (et al.). – DOI

10.1177/0003702816654149 // Applied spectroscopy. – 2016. – Volume 70, № 9. – P. 1502-1510.

144. Fourier-transform-infrared-spectroscopy based spectral-biomarker selection towards optimum diagnostic differentiation of oral leukoplakia and cancer / S. Banerjee, M. Pal, J. Chakrabarty (et al.). – DOI 10.1007/s00216-015-8960-3 // Analytical and bioanalytical chemistry. – 2015. – Volume 407, № 26. – P. 7935-7943.

145. FTIR-ATR and FT-Raman Spectroscopy for Biochemical Changes in Oral Tissue / M. L. Naurecka, B. M. Sierakowski, W. Kasprzycka (et al.). – DOI 10.4236/ajac.2017.83015 // American Journal of Analytical Chemistry. – 2017. – № 8. – P. 180-188.

146. FTIR-based spectrum of salivary exosomes coupled with computational-aided discriminating analysis in the diagnosis of oral cancer / A. Zlotogorski-Hurvitz, B. Z. Dekel, D. Malonek (et al.) // Journal of cancer research and clinical oncology. – 2019. – Volume 145, № 3. – P. 685-694.

147. Gileva O. S. Oral Precancerous Lesions: Problems of Early Detection and Oral Cancer Prevention / O. S. Gileva, T. V. Libik, K. V. Danilov. – DOI 10.1063/1.4960238 // AIP Conference Proceedings. – 2016. – Volume 1760, № 1. – P. 020019

148. Huck C. W. Critical Review Upon the Role and Potential of Fluorescence and Near-Infrared Imaging and Absorption Spectroscopy in Cancer Related Cells, Serum, Saliva, Urine and Tissue Analysis / C. W. Huck, Y. Ozaki, V. A. Huck-Pezzei. – DOI 10.2174/0929867323666160607110507 // Current medicinal chemistry. – 2016. – Volume 23, № 27. – P. 3055-3072.

149. Hughes C. Can mid-infrared biomedical spectroscopy of cells, fluids and tissue aid improvements in cancer survival? A patient paradigm / C. Hughes, M. J. Baker. – DOI 10.1039/c5an01858g // The Analyst. – 2016. – Volume 141, № 2. – P. 467-475.

150. Hurskainen M. Attempt to Reliably Identify Oral Cancer Salivary Biomarkers Using Near-Infrared Spectroscopy and Savitzky-Golay Algorithm / M. Hurskainen. – Text:

electronic // DEStech Transactions on Engineering and Technology Research. – 2019. – URL: [Attempt_to_Reliably_Identify_Oral_Cancer_Salivary_.pdf](#) (дата обращения: 05.07.2024).

151. Improved protocols for vibrational spectroscopic analysis of body fluids / F. Bonnier, F. Petitjean, M. J. Baker, H. J. Byrne // *Journal of biophotonics*. – 2014. – Volume 7, № 3-4. – P. 167-179.

152. Infrared Microspectroscopy With Multivariate Analysis to Differentiate Oral Hyperplasia From Squamous Cell Carcinoma: A Proof of Concept for Early Diagnosis / N. Kuhar, S. S. Nazeer, R. V. Kumar (et al.) // *Lasers in surgery and medicine*. – 2021. – Volume 53, № 10. – P. 1435-1445.

153. Kim D. H. Autofluorescence imaging to identify oral malignant or premalignant lesions: Systematic review and meta-analysis / D. H. Kim, S. W. Kim, S. H. Hwang. – DOI 10.1002/hed.26430 // *Head & neck*. – 2020. – Volume 42, № 12. – P. 1-4.

154. Kim D. H. Efficacy of non-invasive diagnostic methods in the diagnosis and screening of oral cancer and precancer / D. H. Kim, S. W. Kim, S. H. Hwang. – DOI 10.1016/j.bjorl.2020.12.019 // *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. – 2022. – Volume 88, № 6. – P. 937-947.

155. Kumar P. Optical techniques: investigations in oral cancers / P. Kumar, C. Murali Krishna // *Oral cancer detection: novel strategies and clinical impact*. – Luxembourg : Springer, 2019. – P. 167-187.

156. Kumar S. Role of Infrared Spectroscopy and Imaging in Cancer Diagnosis / S. Kumar, A. Srinivasan, F. Nikolajeff. – DOI 10.2174/0929867324666170523121314 // *Current medicinal chemistry*. – 2018. – Volume 25, № 9. – P. 1055-1072.

157. Label-Free Optical Spectroscopy for Early Detection of Oral Cancer / S. Maryam, M. S. Nogueira, R. Gautam (et al.). – DOI 10.3390/diagnostics12122896 // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Volume 12, № 12. – P. 2896.

158. Liaison between heme metabolism and bioenergetics pathways-a multimodal elucidation for early diagnosis of oral cancer / R. Sarkar, K. Chatterjee, D. Ojha (et al.) // Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2018. – № 21. – P. 263-274.
159. Metabolomics approaches in oral Leukoplakia: A mini review / S. Basu, V. Rai, S. Bose (et al.) // International Journal of Applied Dental Sciences. – 2019. – Volume 5, № 1. – P. 83-88.
160. Metric-based analysis of FTIR data to discriminate tissue types in oral cancer / B. G. Ellis, J. Ingham, C. A. Whitley (et al.). – DOI 10.1039/D3AN00258F // The Analyst. – 2023. – Volume 148, № 9. – P. 1948-1953.
161. Mikkonen J. Infrared and nuclear magnetic resonance spectroscopic methods for salivary analysis / J. Mikkonen. – Kuopio : Publications of the University of Eastern Finland Dissertations in Forestry and Natural Sciences, 2019. – URL: https://erepo.uef.fi/bitstream/handle/123456789/21045/urn_isbn_978-952-61-3052-1.pdf?sequence=1 (дата обращения: 20.09.2024). – Text: electronic.
162. Multimodal diagnostic segregation of oral leukoplakia and cancer / S. Banerjee, S. P. K. Karri, S. Chatterjee (et al.) // International Conference on Systems in Medicine and Biology. – Kharagpur, 2016. – P. 1-5.
163. Naseer K. ATR-FTIR spectroscopy as the future of diagnostics: a systematic review of the approach using bio-fluids / K. Naseer, S. Ali, J. Qazi. – DOI 10.1080/05704928.2020.1738453 // Applied Spectroscopy Reviews. – 2021. – Volume 56, № 2. – P. 85-97.
164. Near infrared Raman spectroscopic characterization of blood plasma of normal, oral premalignant and malignant conditions – a pilot study / P. Rekha, P. Aruna, G. Bharanidharan (et al.). – DOI 10.1002/jrs.4693 // Journal of Raman Spectroscopy. – 2015. – Volume 9, № 46. – P. 735-743.
165. Near- infrared Raman spectroscopic characterization of salivary metabolites in the discrimination of normal from oral premalignant and malignant conditions / P.

Rekha, P. Aruna, E. Brindha (et al.). – DOI 10.1002/jrs.4693// Journal of Raman Spectroscopy. – 2016. – Volume 47, № 7. – P. 763-772.

166. Nicolas-Rodriguez E. Diagnostic Infrared Thermography of the Tongue and Taste Perception in Patients with Oral Lichen Planus: Case-Control Study / E. Nicolas-Rodriguez, E. Pons-Fuster, P. López-Jornet // Journal of clinical medicine. – 2024. – Volume 13, № 2. – P. 435.

167. Non-Invasive Techniques for Detection and Diagnosis of Oral Potentially Malignant Disorders / D. Liu, X. Zhao, X. Zeng (et al.). – DOI 10.1620/tjem.238.165 // The Tohoku journal of experimental medicine. – 2016. – Volume 238, № 2. – P. 165-177.

168. Optical diagnosis of oral lichen planus: A clinical study on the use of autofluorescence spectroscopy combined with multivariate analysis / S. Ramesh, S. S. Nazeer, S. Thomas (et al.) // Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2021. – № 248. – P. 1-4.

169. Oral Lichen Planus – Known and Unknown: a Review / M. Z. Mutafchieva, M. N. Draganova-Filipova, P. I. Zagorchev, G. T. Tomov. – DOI 10.2478/foimed-2018-0017 // Folia medica. – 2018. – Volume 60, № 4. – P. 528-535.

170. Oral lichen planus identification by mid-infrared spectroscopy of oral biofluids: A case-control study / T. Lapa, R. N. M. J. Páscoa, F. Coimbra, P. S. Gomes. – DOI 10.1016/j.cca.2022.04.001 // Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. – 2022. – № 530. – P. 126-133.

171. Oral lichen planus: from diagnosis to treatment / M. R. Lima, S. M. S. Hoffmann, M. S. Studzinski, G. N. S. Passoni // Craniofacial Research Connection Journal. – 2022. – Volume 2, № 1. – P. 33-40.

172. Pandey R. Emerging technologies for salivary biomarkers in cancer diagnostics / R. Pandey, N. Arya, A. Kumar // Biosensor Based Advanced Cancer Diagnostics. – Bhopal : Elsevier Inc, 2022. – P. 302-330.

173. Past, Present, and Future Diagnostic Methods for the Early Noninvasive Detection of Oral Premalignant Lesions: A State of the Art and Systematic Review / B. Khong, S. Ferlito, S. Quek (et al.). – DOI 10.1177/01455613241245204 // *Ear, nose, & throat journal*. – 2024. – № 2. – P. 1455613241245204.

174. Potential application of a non-contact tool using measurable autofluorescence in oral leukoplakia / S. Kokuryo, D. Yoshiga, K. Haraguchi (et al.). – DOI 10.1016/j.ajoms.2023.09.006 // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. – 2024. – Volume 36, № 3. – P. 402-407.

175. Prediction of malignant transformation in oral epithelial dysplasia using infrared absorbance spectra / B. G. Ellis, C. A. Whitley, A. Triantafyllou (et al.). – DOI 10.1371/journal.pone.0266043 // *PloSone*. – 2022. – Volume 17, № 3. – P. e0266043.

176. Preliminary evaluation of the utility of optical coherence tomography in detecting structural changes during photobiomodulation treatment in patients with atrophic-erosive oral lichen planus / A. Gambino, M. Cabras, A. Cafaro (et al.). – DOI 10.1016/j.pdpdt.2021.102255 // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2021. – № 34. – P. 102255.

177. Qureshi S. A. Novel techniques and biomarkers in cancer screening / S. A. Qureshi. – New York : State University of New York, 2016. – 24 p.

178. Raman spectroscopic analysis of saliva for the diagnosis of oral cancer: A systematic review / G. Calado, I. Behl, A. Daniel (et al.). – Text: electronic // *Translational Biophotonics*. – 2019. – № 1. – P. 1-10. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/tbio.201900001> (дата обращения: 19.09.2024).

179. Raman spectroscopy in oral cavity and oropharyngeal cancer: a systematic review / C. I. Faur, A. Falamas, M. Chirila (et al.) // *International journal of oral and maxillofacial surgery*. – 2022. – Volume 51, № 11. – P. 1373-1381.

180. Rapid and Label-Free Histopathology of Oral Lesions Using Deep Learning Applied to Optical and Infrared Spectroscopic Imaging Data / M. P. Confer, K.

Falahkheirkhah, S. Surendran (et al.). – DOI 10.3390/jpm14030304 // Journal of personalized medicine. – 2024. – Volume 14, № 3. – P. 304.

181. Rapid and noninvasive diagnosis of oral and oropharyngeal cancer based on micro-Raman and FT-IR spectra of saliva / A. Falamas, C. I. Faur, S. Ciupe (et al.). – DOI 10.1016/j.saa.2021.119477 // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2021. – № 252. – P. 119477.

182. Recent advances in optical diagnosis of oral cancers: Review and future perspectives / S. P. Singh, O. Ibrahim, H. J. Byrne (et al.). – DOI 10.1002/hed.24293 // Head & neck. – 2016. – Volume 38, supplement 1. – P. 2403-2411.

183. Rhodus N. L. Oral cancer: leukoplakia, premalignancy, and squamous cell carcinoma / N. L. Rhodus, A. R. Kerr, K. Patel // Dental clinics of North America. – 2014. – Volume 58, № 2. – P. 315-340.

184. Rohman A. Molecular spectroscopy as an analytical tool for the detection of oral cancer / A. Rohman, R. T. C. Tandelilin // Oral Diagnostics Tools and Techniques: A physicist's approach. – Bristol : Institute of Physics Publishing, 2023. – P. 1-14.

185. Role of modern imaging techniques for the in vivo diagnosis of lichen planus / S. L. Ianoși, A. M. Forsea, M. Lupu (et al.). – DOI 10.3892/etm.2018.6974 // Experimental and therapeutic medicine. – 2019. – Volume 17, № 2. – P. 1052-1060.

186. Sahu R. K. Spectroscopic techniques in medicine: The future of diagnostics / R. K. Sahu, S. Mordechai. – DOI 10.1080/05704928.2016.1157809 // Applied Spectroscopy Reviews. – 2016. – Volume 51, № 6. – P. 484-499.

187. Saliva Based Diagnostic Prediction of Oral Squamous Cell Carcinoma using FTIR Spectroscopy / P. Shree, Y. Aggarwal, M. Kumar (et al.) // Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery. – 2024. – Volume 76, № 3. – P. 2282-2289.

188. Saliva Preparation Method Exploration for ATR-FTIR Spectroscopy: Towards Bio-fluid Based Disease Diagnosis / D. R. Paschetto, B. Pupin, T. T.

Bhattacharjee, L. E. S. Soares. – DOI 10.2116/analsci.20P029 // Analytical sciences. – 2020. – Volume 36, № 9. – P. 1059-1064.

189. Saliva, a bodily fluid with recognized and potential diagnostic applications / M. Boroumand, A. Olianas, T. Cabras (et al.) // Journal of separation science. – 2021. – Volume 44, № 19. – P. 3677-3690.

190. Salokhe M. FTIR Spectroscopic evaluation of oral cancer / M. Salokhe, R. Phatak, H. Shinde // International Journal of Modern Communication Technologies and Research. – 2014. – Volume 2, № 6. – P. 265783.

191. Salvador G. D. P. G. Infrared-based quantification of clinical parameters / G. D. P. G. Salvador, M. Guardia // TrAC-Trends in Analytical Chemistry. – 2014. – № 62. – P. 93-105.

192. Serum-based diagnostic prediction of oral submucous fibrosis using FTIR spectrometry / V. Rai, R. Mukherjee, A. Routray (et al.). – DOI 10.1016/j.saa.2017.08.018 // Spectrochimicaacta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy. – 2018. – № 189. – P. 322-329.

193. Shaikh S. Saliva based non invasive screening of Oral Submucous Fibrosis using ATR-FTIR spectroscopy / S. Shaikh, D. K. Yadav, R. Rawal // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2021. – № 203. – P. 114202.

194. Study of oral cavity lesions by infrared spectroscopy / E. Giorgini, C. Conti, R. Rocchetti (et al.) // Journal of biological regulators and homeostatic agents. – 2016. – Volume 30, № 1. – P. 309-314.

195. Su K. Y. Fourier Transform Infrared Spectroscopy as a Cancer Screening and Diagnostic Tool: A Review and Prospects / K. Y. Su, W. L. Lee. – DOI 10.3390/cancers12010115 // Cancers. – 2020. – Volume 12, № 1. – P. 115.

196. The detection and discrimination of human body fluids using ATR FT-IR spectroscopy / C. M. Orphanou, L. Walton-Williams, H. Mountain, J. Cassella. – DOI

10.1016/j.forsciint.2015.04.020 // Forensic science international. – 2015. – № 252. – P. 10-16.

197. Time-resolved fluorescence spectroscopy for the diagnosis of oral lichen planus / D. Gorpas, P. Davari, J. Bec (et al.). – DOI 10.1111/ced.13404 // Clinical and experimental dermatology. – 2018. – Volume 43, № 5. – P. 546-552.

198. Vibrational Spectroscopy Saliva Profiling as Biometric Tool for Disease Diagnostics: A Systematic Literature / S. Derruau, J. Robinet, V. Untereiner (et al.). – DOI 10.3390/molecules25184142 // Molecules (Basel, Switzerland). – 2020. – Volume 25, № 18. – P. 4142.

199. Wang R. Fourier Transform Infrared Spectroscopy in Oral Cancer Diagnosis / R. Wang, Y. Wang. – DOI 10.3390/ijms22031206 // International journal of molecular sciences. – 2021. – Volume 22, № 3. – P. 1-21.

200. Yadav D. K. Oral Pre-cancer and Oral Cancer Detection by ATR-FTIR Spectrometry using Blood Serum and Multivariate Data Analysis / D. K. Yadav, S. Shaikh, R. Rawal. – DOI 10.22146/ijcpa.238 // Indonesian Journal of Chemometrics and Pharmaceutical Analysis. – 2021. – Volume 1, № 3. – P. 111-120.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2737523

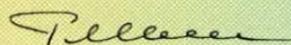
Способ диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта**Патентообладатели: Красникова Ольга Владимировна (RU),
Белозеров Артем Евгеньевич (RU)****Авторы: Гордецов Александр Сергеевич (RU), Красникова Ольга Владимировна (RU), Пурсанова Анастасия Евгеньевна (RU), Казарина Лариса Николаевна (RU), Белозеров Артем Евгеньевич (RU)**

Заявка № 2019139902

Приоритет изобретения 05 декабря 2019 г.

Дата государственной регистрации в
Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 01 декабря 2020 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 05 декабря 2039 г.Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности Г.П. Ивлиев

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА С ПРЕДРАКОВЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

ФИО _____

Дата рождения _____, полных лет _____

Место жительства _____

Общесоматические

патологии _____

Жалобы

Косметический дефект слизистой оболочки полости рта	
Наличие болевых ощущений, жжения при приеме пищи, разговоре	
Сухость полости рта	
Затрудненный прием пищи	

Стоматологический статус

Наличие ортопедических конструкций в полости рта	
--	--

Динамическая оценка стоматологического статуса пациента

Индекс	КПУ	Green - Vermillion	CPITN
На момент обращения			
После лечения			
Спустя 6 месяцев после лечения			

Исследование концентрации цитокинов ротовой жидкости

	IL - 1 β	IL-10
До лечения		
После лечения		
Спустя 6 месяцев после лечения		

Клинически поставлен диагноз _____

ПРИЛОЖЕНИЕ В**Выписка из истории болезни**

Ф.И.О.: Пациент З., 1959 года рождения, история болезни №13.

Жалобы при обращении: косметический дефект слизистой оболочки полости рта, неприятные ощущения во время приема пищи, чистки зубов, разговоре, чувство стянутости и шероховатости в области пораженного участка слизистой.

Анамнез заболевания: дефект слизистой пациент заметил за 2 года до приема, однако значения не придавал. Через некоторое время появились чувство стянутости, неприятные ощущения при приеме пищи, обратился в стоматологическую поликлинику по месту жительства, откуда был направлен на кафедру пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО ПИМУ. Пациент курит 2 пачки сигарет в день.

Стоматологический статус:

Общее состояние удовлетворительное. Конфигурация лица не изменена. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Регионарные лимфатические узлы при пальпации не увеличены, безболезненные, подвижные. На слизистой оболочке левой щеки, в области зубов 3.5-3.7 имеется бляшка с четко ограниченным контуром, серо-белого цвета, возвышающаяся над окружающей поверхностью. Участок гиперкератоза неправильной формы, размером 1*1 см, не удаляется при поскабливании. При пальпации уплотнения в основании и болезненности не выявлено.

Стоматологические показатели:

КПУ(з) = 14, ИГ = 1.4 СРІТN = 1.91

Прикус патологический – глубокое резцовое перекрытие. Патологическая стираемость зубов 1.3-2.3, 3.4-4.4. Отсутствие зуба на стороне поражения (зуб 3.6).

Анамнез болезни: вирусный гепатит, туберкулез, венерические болезни отрицает. Аллергический анамнез не отягощен. Питание 2 раза в день (утро и

вечер), обед чаще всего пропускается по причине высокой загруженности на работе. Зубы чистит один раз в день щеткой средней жесткости.

Дополнительные методы обследования:

1. Уровень цитокинов: IL-1 β = 93,1; IL-10 = 119,8.
2. pH ротовой жидкости 6,53
3. ИКС ротовой жидкости.

Клинический диагноз: «Веррукозная лейкоплакия слизистой оболочки левой щеки».

План лечения:

1. Проведение профессиональной гигиены полости рта, обучение индивидуальной гигиене, подбор средств индивидуальной гигиены.
2. Санация полости рта и рациональное протезирование.
3. Ограничить употребления острой, горячей, кислой, соленой, пряной пищи. Употреблять в пищу продукты, богатые витамином А, В, С, микроэлементами.
4. Ограничение с последующим полным исключением употребления табачных изделий.
5. Медикаментозная терапия:

- Препарат «Афобазол». Курс – 1 месяц. Применение по определенной схеме: 1-я неделя – по одной таблетке 3 раза в день, 2-я неделя – по одной таблетке 2 раза в день, далее – по одной таблетке раз в день.

-Концентрат витамина А, по 10 капель 2-3 раза в день на куске черного хлеба, во время еды, в течении 2-х месяцев.

-Витамин Е –раствор токоферола ацетата в масле по 100-300 мкг в сутки, не менее 1 месяца;

- «Аевит» - по одной капсуле 2 раза в день.

- «Комбилипен» по 2 мл в инъекциях 1 раз в день, 10 дней, затем в таблетированной форме – по 1 табл. раз в день, в течении месяца.

- «Имудон» по 6-8 таблеток, в течении месяца.

- «Зиртек» - по 1 таблетке в день. Курс лечения месяц.

6. Местно: наносить на пораженный участок слизистой оболочки крем «Эплан» 2 раза в день, 30 дней.

7. Проведение инъекций аутоплазмы в область очага поражения.

8. Повторная явка на контрольный осмотр через 30 дней и 6 месяцев.

После проведенного лечения были зарегистрированы следующие клинические показатели: КПУ(з) = 14, ИГ = 0.7 СРITN = 0,64.

Дополнительные методы обследования:

1. Уровень цитокинов: IL-1 β = 21,3; IL-10 = 18,22.

2. pH ротовой жидкости 7,07

3. ИКС ротовой жидкости.



Рисунок 49 – Пациент 3. 1959 г. Веррукозная лейкоплакия слизистой оболочки левой щеки



Рисунок 50 – Пациент 3. 1959 г. Веррукозная лейкоплакия слизистой оболочки левой щеки. Состояние через полгода после лечения.

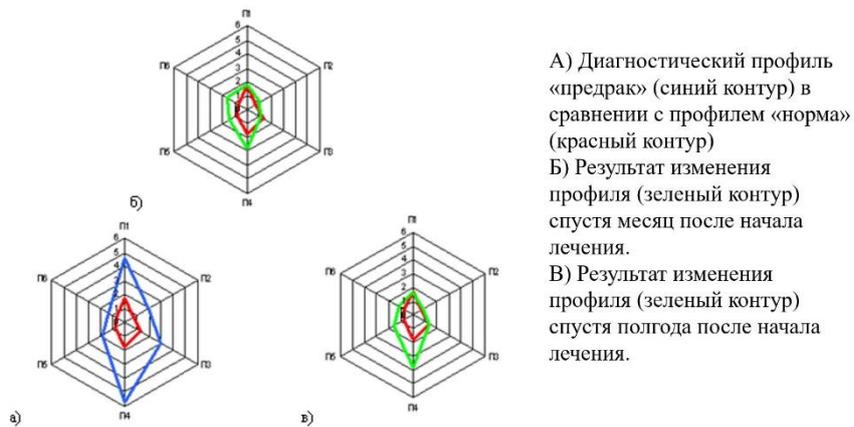


Рисунок 51 – Пациент 3. 1959 г. Веррукозная лейкоплакия слизистой оболочки левой щеки. Динамика изменения профиля ИКС.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России


 Е.Д. Божкова
«17» 06 2024 г.

Акт о внедрении

Научно-исследовательской работы по диссертации Белозерова Артема Евгеньевича на тему: «Ранняя диагностика предраковых заболеваний слизистой оболочки рта с использованием метода инфракрасной спектроскопии биологических жидкостей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности – 3.1.7 – «Стоматология».

1. Наименование предложения для внедрения:

«способ диагностики предраковых заболеваний методом инфракрасной спектроскопии ротовой жидкости» с целью повышения качества диагностики и оценки проводимого лечения предраковых заболеваний полости рта.

2. Название и адрес организации- исполнителя:

кафедра пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, БОКС -470, г. Нижний Новгород, 603950

Телефон: (831)439-09-43

Факс: (831)439-01-84

<http://pimunn.ru/>

Электронная почта: rector@pimunn.ru

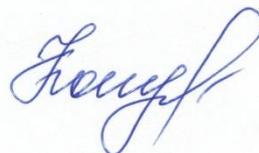
3 Кем и когда внедрено:

Л.Н.Казарина, А.Е.Белозеров с мая месяца 2024 года

4. Сфера внедрения: учебный процесс кафедры пропедевтической стоматологии.

5. Форма внедрения: внесение значимого материала диссертации о возможности диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта в лекции и практические занятия, проводимые со студентами специальности 31.05.03 «Стоматология» Приволжского исследовательского медицинского университета.

Заведующий кафедрой
пропедевтической стоматологии,
к.м.н., доцент

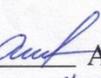


А.В.Кочубейник

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский
Государственный университет им. Н.П. Огарёва»




А.Ю. Маслова
14.06 2024 г.

Акт о внедрении

научно-исследовательской работы по диссертации Белозерова Артема Евгеньевича на тему: «Диагностика предраковых заболеваний слизистой оболочки рта методом инфракрасной спектроскопии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности - 14.01.14 - «Стоматология».

1. Наименование предложения для внедрения:
«способ диагностики предраковых заболеваний методом инфракрасной спектроскопии ротовой жидкости» с целью повышения качества диагностики и оценки проводимого лечения предраковых заболеваний полости рта.
2. Название и адрес организации - исполнителя:
кафедра стоматологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева», 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68.
Телефоны: +7 (8342) 24-37-32
Факс: +7 (8342) 472913
Электронная почта: dep-general@adm.mrsu.ru; dep-mail@adm.mrsu.ru
3. Кем и когда внедрено:
Л.Н. Казарина, А.Е. Белозеров с июня месяца 2019 года.
4. Сфера внедрения: учебный процесс кафедры стоматологии.
5. Форма внедрения: внесение значимого материала диссертации о возможности диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта в лекции и практические занятия, проводимые со студентами специальности 31.05.03 «Стоматология» Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва.

И.о. заведующий кафедрой стоматологии,
к.м.н., доцент

А.Р. Серазетдинова

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ООО «Стоматология.
Филиппов и К.»



П.В. Филиппов

2024 г.

Акт о внедрении

научно-исследовательской работы по диссертации А.Е. Белозерова на тему: «Ранняя диагностика предраковых заболеваний слизистой оболочки рта с использованием метода инфракрасной спектроскопии биологических жидкостей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 - «Стоматология».

1. Наименование предложения для внедрения: «способ диагностики предраковых заболеваний методом инфракрасной спектроскопии ротовой жидкости» с целью повышения качества диагностики и оценки проводимого лечения предраковых заболеваний полости рта.
2. Название и адрес организации-исполнителя: Стоматологическая клиника ООО «Стоматология. Филиппов и К.» 606440, Нижегородская область, город Бор, ул. Фрунзе, д.26, помещение п2
3. Кем и когда внедрено: Казарина Л.Н., Белозеров А.Е. с мая 2024 года.
4. Сфера внедрения: лечебный процесс.
5. Форма внедрения: обследование пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта, применение метода для оценки эффективности лечения.

Главный врач
Стоматологической клиники
ООО «Стоматология. Филиппов и К.»

А.В. Иванова