

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Н.  
БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Серикова Ольга Васильевна**  
**ПРОЯВЛЕНИЯ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ НА СЛИЗИСТОЙ  
ОБОЛОЧКЕ РТА И КРАСНОЙ КАЙМЕ ГУБ: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ  
МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Специальность 3.1.7 – Стоматология

**Диссертация**

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:  
Шумилович Богдан Романович,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Воронеж-2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ: ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ) .....	18
1.1 Этиология и патогенез красного плоского лишая.....	19
1.2 Клиническая картина проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ .....	25
1.3 Оценка качества жизни пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта ...	30
1.4 Красный плоский лишай слизистой оболочки рта как предраковое заболевание ...	32
1.5 Лечение пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.....	35
1.6 Физические методы в структуре медицинской помощи и лечении различных заболеваний.....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	59
2.1 Материал исследования.....	59
2.2 Схема обследования пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ .....	64
2.3 Клинические методы обследования .....	64
2.4 Дополнительные методы обследования.....	69
2.4.1 Фотодокументирование.....	69
2.4.2 Люминесцентный метод диагностики .....	69
2.4.3 Определение наличия гальванических токов.....	74
2.4.4. Оценка психологического статуса.....	74
2.4.5 Выявление сопутствующих заболеваний.....	75
2.4.6 Цитологический методы исследования.....	75
2.4.7 Бактериологический метод исследования.....	75
2.4.8 Молекулярно-генетическое исследование .....	76
2.4.9 Методика изготовления цитологических препаратов для проведения теста буккального эпителия.....	77
2.5 Исследование качества жизни (анкеты ОНIP-14) .....	77
2.6 Методы лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.....	79
2.6.1 Базовое медикаментозное лечение .....	
2.6.2 Физические методы лечения .....	
2.6.2.1. Протокол проведения озонотерапии у пациентов с тяжелым течением	80

проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.....	81
2.6.2.2 Протокол проведения фотофореза в сочетании с топическими стероидами у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.....	84
2.6.2.3 Протокол комбинированного метода озонотерапии и фотофореза у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.....	85
2.7 Статистическая обработка данных исследования.....	87

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИКО-СОЦИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ..... 93

3.1 Результаты клинико-социологических исследований при оценке структуры заболеваемости слизистой оболочки рта в городе Воронеже и Воронежской области ..	93
3.2 Оценка результатов анкетирования врачей-стоматологов терапевтов по вопросам диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта и губ.....	95
3.3 Разработка индивидуальной специальной карты-вкладыша для пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта .....	96
3.4 Клиническая характеристика и особенности проявления тяжелого течения проявления осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочки рта и красной кайме губ.....	99
3.4.1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.....	102
3.4.2 Стоматологический статус пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ .....	115
3.5 Данные дополнительных исследований.....	119
3.5.1 Люминесцентное обследование пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.....	119
3.5.2 Данные общего и биохимического анализов крови пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ .....	120
3.5.3 Показатели цитологического исследования у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ .....	121
3.5.4 Показатели микробиологического исследования у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ .....	123
3.5.5 Результаты молекулярно-генетического исследования для	

идентификации П-1 у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ .....	124
	125
3.6 Оценка психологического статуса пациентов по опроснику Спилбергера-Ханина.....	
3.7 Характеристика качества жизни пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ до лечения.....	127
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПРОЯВЛЕНИЙ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ РТА И КРАСНОЙ КАЙМЕ ГУБ ...	131
4.1 Динамика клинической картины у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм заболевания под влиянием различных методов физиотерапии.....	133
4.2 Динамика лабораторных показателей в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм заболевания при использовании физических методов .....	143
4.2.1 Динамика показателей цитологической картины у пациентов с проявлениями эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая на слизистой оболочке рта.....	143
4.2.2 Результаты микробиологических исследований.....	150
4.2.3 Динамика показателей крови и обменных процессов у пациентов с тяжелым течением проявлений проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ .....	150
4.3 Результаты диспансерного наблюдения.....	155
4.4 Сравнительная оценка показателей теста Спилбергера-Ханина до и после лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ .....	156
4.3 Изменение показателей качества жизни пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ при использовании физических методов лечения.....	157
ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АНОМАЛИЙ В КЛЕТКАХ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПРОЯВЛЕНИЙ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ РТА И КРАСНОЙ КАЙМЕ ГУБ .....	162
ГЛАВА 6 РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗРАБОТКИ АЛГОРИТМОВ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОЯВЛЕНИЙ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ РТА И КРАСНОЙ КАЙМЕ ГУБ	

И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ .....	174
6.1 Нейросетевая система диагностики и дифференциальной диагностики проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта.....	175
6.2 База данных «Наблюдение случаев красного плоского лишая» .....	179
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	187
ВЫВОДЫ.....	196
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	198
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	200
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	201
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	202
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	251
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	251
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	254
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	257
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	260

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Красный плоский лишай – хронический рецидивирующий дерматоз, отличающийся сложным, до конца не изученным этиопатогенезом, многообразием триггерных факторов, трудностями диагностики атипичных форм и часто недостаточным эффектом применяемой терапии (Боровский Е.В., 2001; Рабинович О.Ф. и соавт., 2018; Гилева О.С. и соавт., 2019; Блашкова С.Л. и соавт., 2018; Молочкова Ю.В., 2019; Scully C. et al., 2000, 2005; Cassol-Spanemberg J. et al., 2019). Заболевание чаще встречается у женщин в возрасте старше 50 лет, однако отмечается «омоложение» заболевания, которое объясняется, существенными изменениями реактивности организма, часто на фоне вирусного инфицирования, а также психоэмоционального стресса (Аллик Е.Л., 2001; Бекжанова О.Е., 2014; Brooks J.K. et al., 2010).

В связи с рецидивирующим течением, частой резистентностью к проводимой терапии, возможностью озлокачествления эрозивно-язвенных и гиперкератотических форм красного плоского лишая проблемы, связанные с его лечением, вызывают высокий профессиональный интерес у дерматологов, стоматологов и онкологов, несмотря на более чем столетнюю историю изучения заболевания (Ломоносов К.М., 2011; Ронь Г.И. и соавт., 2018; Орехова Л.Ю. и соавт., 2018; Анисимова И.В. и соавт., 2019; Scully C. et al., 2005; Liu Y., 2010).

В общей структуре заболеваний слизистой оболочки рта на долю красного плоского лишая приходится от 17 до 35%, причем изолированные поражения слизистой полости рта выявляются у 78% пациентов (Банченко Г.В., 1991; Данилевский Н.Ф. и соавт., 2001; Спицина В.И., 2009; Михальченко В.Ф. и соавт., 2016).

Снижение качества жизни пациентов за счет проявления и последствий хронического болевого симптома, дискомфорта и функциональных расстройств в полости рта при наличии эрозивно-язвенных, везикуло-буллезных и атрофических поражений, по мнению специалистов - важнейшее осложнение красного плоского лишая и красной каймы губ (Гилева О.С. и соавт., 2008, 2009; Русинов В.И., 2009; Гринин В.М. и соавт., 2014; Борисова Э.Г. и соавт., 2019; Гурьевская О.А. и соавт., 2019; Ni Riordain R. et al., 2012).

По сведениям экспертов ВОЗ, с начала текущего века отмечается рост числа больных, страдающих атрофической, веррукозной, эрозивно-язвенной формами красного плоского лишая, кроме того, описаны нередкие случаи его злокачественного перерождения, что послужило поводом для причисления заболевания к факультативным предраковым заболеваниям с частотой малигнизации от 0,07-5,8% до 10-12% (Бутов Ю.С. и соавт., 2011; Ломоносов К.М., 2011; Лукиных Л.М. и соавт., 2014; Рабинович О.Ф. и соавт., 2020; Gorsky M. et al., 2011; Kissi L. et al., 2015).

Ранняя диагностика изменений слизистой оболочки рта при красном плоском лишае является важнейшим направлением профилактики его опухолевой трансформации (Гордон С., 2010).

В настоящее время, в аспекте изучения генеза предраковых поражений и рака слизистой оболочки рта, активно проводятся фундаментальные исследования по оценке влияния различных патологических воздействий на цитоморфологию ядер буккального эпителия и частоту встречаемости клеток с аномалиями ядра и его составляющих. Указывается на возможность применения критерия "число клеток с генетическими аномалиями" в качестве маркера озлокачествления при ранней диагностике онкологических заболеваний, а также для выявления онкогенного потенциала различных повреждающих факторов (Калаев В.Н. и соавт., 2016). Показательно, что повышенный уровень клеток с микроядрами отмечен у больных карциномой и при предраковом состоянии (Katarkar A. et al., 2014).

Для дифференциальной диагностики тяжелых заболеваний и систематизации вариантов их клинических проявлений перспективно использование нейронных сетей, которые, будучи основанными на биологической модели нервных систем, привлекательны с интуитивной точки зрения (Хайкин С., 2005<sup>1</sup>). Пользователь нейронной сети подбирает представительные данные, а затем запускает алгоритм обучения, который автоматически воспринимает структуру данных. Известно много удачных примеров применения нейросетевого подхода для построения интеллектуальных информационных систем (Львович Я.Е., 2012), в частности, для дифференциальной диагностики синдромных поражений слизистой оболочки рта и кожи (Елькова Н.Л. и соавт., 2006).

Основываясь на гипотезе механизма развития красного плоского лишая как аутоиммунной реакции, ведущее место в терапии тяжелых перманентно-рецидивирующих форм заболевания отводят кортикостероидам, что объясняется их многогранным действием на все звенья патогенеза заболевания. Препараты этой группы обладают сочетанием мощных противовоспалительных и иммунодепрессивных свойств и, таким образом, оказывают разносторонний быстрый эффект на иммунопатологические процессы при тяжелых распространенных формах красного плоского лишая. Однако применение низкоактивных системных кортикостероидов (преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон и других) может провоцировать развитие различных осложнений и побочных эффектов (Федотова К.Ю., 2014; Македонова Ю.А., 2018).

Наиболее трудную клиническую задачу составляет разработка эффективных методов лечения тяжелых форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта, рефрактерных к «золотому стандарту» - системной кортикостероидной терапии, или при наличии противопоказаний к их назначению (Рабинович О.Ф. и соавт., 2018; Фирсова И.В., 2019; Михальченко В.Ф. и соавт., 2019; Кароог S. 2008). Существуют возможности их замещения высокоактивными топическими

---

<sup>1</sup> Саймон Хайкин. Нейронные сети: полный курс. – М: "Вильямс", 2005. – 1104 с.

стероидами последнего поколения, обладающими высокой терапевтической эффективностью и минимальным риском развития осложнений (Белоусова Т.А., Горячкина М.В., 2014; Круглова Л.С., 2019; Bagan J. et al., 2012, Shipley C.A. et.al., 2016).

Актуальным является поиск новых методов лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ, обладающих высокой эффективностью, малым количеством осложнений и побочных эффектов, а также, обеспечивающих длительные ремиссии заболевания.

Одним из способов воздействия на очаги поражения при заболевании слизистой оболочки рта является использование физических факторов. Физические методы лечения, как правило, способны не только исключить или существенным образом сократить потребность в применении различных лекарственных препаратов системного действия, но, и, воздействуя на различные звенья патологического процесса, способствовать регуляции нарушенного гемостаза, активации защитных сил организма (Решетникова Е.М. и соавт., 2013; Улащик В.С., 2013; Абрамович С.Г., 2014; Пономаренко Г.М., 2016; Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., 2018; Борисова Э.Г. 2018; Блашкова С.Л. и соавт., 2020; Любомирский Г.Б., 2020).

Перспективным направлением комплексного, с использованием физиотерапии, лечения пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ является использование озона. Озонотерапия оказывает антибактериальное, противовирусное, фунгицидное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, цитостатическое и анальгезирующее действие. Низкие концентрации озона способствуют эпителизации и заживлению раневых поверхностей. (Масленников О.В., 2008; Дзгоева Д.К., 2014; Максимовская Л.Н. и соавт., 2015; Voci V.A., 2006).

Альтернативным физическим фактором, активно применяющимся в медицине, является свет различной длины волны (Абрамович С.Г., 2014; Pavlic V. et.al., 2014). Экспериментальные исследования (Лукьянович П.А. с соавт., 2009) показали, что клетки организма активно реагируют на красный свет определенной длины волны. Активность клеток сопровождается электрической перезарядкой их мембран. При этом многократно усиливается обмен веществ, за счет чего ускоряется заживление ран и других повреждений, снимаются воспаления и отеки, уменьшаются болевые синдромы. Установлено, что модулированное световое излучение в импульсном режиме имеет существенное преимущество по своему биологическому и лечебному действию по сравнению с излучением непрерывного действия (Лукьянович П.А., Кунин А.А., Зон Б.А. 2009; Ларинская А. В. и соавт., 2020).

Многие ученые отмечают, что применение светотерапии в сочетании с медикаментозными препаратами (фотофорез), производя минимальный повреждающий эффект и оказывая яв-



ную пользу в лечении аутоиммунных заболеваний, демонстрирует четкие преимущества по сравнению с химиотерапевтическими методами и использованием иммунодепрессантов (Молочков В.А., 2014; Dillenburg C.S. et.al., 2014).

В последнее время актуализируются перспективы комплексного воздействия различными физическими факторами – в сочетании или комбинированно. Комбинированная физиотерапия представляет последовательное (разновременное) воздействие физическими факторами в течение одного курса лечения (Илларионов В.Е., 2010; Кузнецова Т.Г., 2011; Улащик В.С., 2013). Однако данные специальной литературы о применении в лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ комбинированных методов крайне ограничены.

Таким образом, высокая распространенность заболевания, хроническое рецидивирующее течение, частая резистентность к проводимой терапии, возможность озлокачествления, риск возникновения побочных эффектов при проведении системной кортикостероидной терапии, а также недостаточная изученность применения комбинированных методов физиотерапии в комплексном лечении пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ определяют медико-социальную значимость проблемы и создают предпосылки для проведения настоящего исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

Анализ источников отечественной и зарубежной литературы по исследуемой тематике (Рабинович О.Ф. и соавт., 2018; Гилева О.С. и соавт., 2019; Македонова Ю.А., 2018; Молочкова Ю.В., 2019; Scully C. et.al., 2000, 2005; Cassol-Spanemberg J. et al., 2019) свидетельствует о том, что имеются единичные работы (Калаев В.Н., 2019; Mukherjee M. et.al., 2011) о применении теста буккального эпителия в качестве диагностического маркера. А также практически отсутствуют сведения о применении нейросетевых технологий в дифференциальной диагностике хронических заболеваний слизистой оболочки рта с проявлениями гиперкератоза (Елькова Н.Л., 2006).

Известные на сегодняшний день сведения о методах лечения пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта (Рабинович О.Ф. и соавт., 2015, 2018; Гилева О.С. и соавт., 2019; Михальченко В.Ф. и соавт., 2019) не в полной мере решают задачу достижения оптимальных результатов, отсутствуют данные о комбинированном действии озонотерапии и фотофореза в лечении таких пациентов.

На основе анализа основных составляющих актуальности темы исследования и степени ее разработанности сформулирована рабочая концепция о том, что улучшение эффективности диагностики и лечения пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая на слизистой полости рта представляется перспективным и крайне своевременным.

**Цель исследования** – разработать и реализовать концепцию обеспечения высокой результативности лечения и улучшения качества жизни пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая в полости рта за счет использования новых диагностических подходов и комплексной терапии, основанной на применении лечебных и комбинированных физических факторов.

**Задачи исследования:**

1. Провести клинико-социологическое исследование по изучению структуры заболеваний слизистой оболочки рта и частоте встречаемости проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ у жителей г. Воронежа и Воронежской области.

2. Провести социологический анализ результатов анкетирования врачей-стоматологов по проблематике заболеваний слизистой оболочки рта.

3. Установить частоту встречаемости и спектр аномалий ядра в клетках буккального эпителия у пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой полости рта и выявить возможность использования цитологических феноменов в качестве диагностических маркеров данного заболевания.

4. Создать нейросетевую систему для диагностики и дифференциальной диагностики проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта.

5. Обосновать необходимость профилизации стоматологической документации применительно к пациентам с заболеваниями слизистой оболочки рта.

6. Разработать показания и протоколы применения озонотерапии, фотофореза светодиодного излучения красного цвета с высокоактивными топическими стероидами, а также комбинированного метода физиотерапии в комплексе лечения пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ.

7. Оценить в сравнительном аспекте клинико-лабораторную эффективность озонотерапии, фотофореза светодиодного излучения красного цвета с высокоактивными топическими стероидами и комбинированного метода физиотерапии в комплексном лечении пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ по сравнению с традиционной терапией.

8. Изучить в динамике лечения качество жизни и состояние психоэмоционального статуса пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ.

## Научная новизна исследования

Впервые научно обосновано использование микроядерного теста буккального эпителия в качестве маркера при диагностике проявлений красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ.

Для клинической практики разработан специальный вкладыш в амбулаторную карту стоматологического больного для заболеваний слизистой оболочки рта (Удостоверение секрет производства ноу-хау № 1607 от 07.04.2016).

Создана компьютерная база данных ведения историй болезни пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочки рта с использованием специального вкладыша как формы ввода (Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620935 от 08.07.2020).

Впервые разработан и реализован алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ с использованием нейросетевой системы.

Установлены параметры воздействия газообразного озона и фотофореза (светодиодного излучения красного цвета и высокоактивных топических стероидов) на слизистую оболочку рта при проявлениях красного плоского лишая.

Разработан и применен на практике специальный раструб на насадку для воздействия озонотерапии на элементы поражения слизистой оболочки рта (Патент на полезную модель №175627 от 12.12.2017; Удостоверение секрет производства ноу-хау № 1609 от 02.09.2016).

Разработан новый метод комплексного лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ с использованием комбинированной физиотерапии (газообразный озон и фотофорез светодиодного излучения красного цвета с высокоактивными топическими стероидами) (Удостоверение секрет производства ноу-хау № 1702 от 19.01.2017; Удостоверение секрет производства ноу-хау № 1701 от 19.01.2017) и доказана его высокая эффективность.

Проведена комплексная клиничко-лабораторная оценка эффективности лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ с использованием газообразного озона, фотофореза и комбинированной физиотерапии (газообразный озон и фотофорез светодиодного излучения красного цвета с высокоактивными топическими стероидами) в сравнении с традиционной терапией.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании анализа данных, полученных при анкетировании врачей-стоматологов, слушателей кафедры стоматологии Института дополнительного профессионального образования Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, было выявлено, что большинство анкетированных специалистов сталкиваются со сложностями в диагностике и лечении заболеваний слизистой оболочки рта, в том числе проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ. При комплексном обследовании пациентов с патологией слизистой оболочки рта было выявлено, что несовпадения в диагнозах при направлении на консультацию на кафедру стоматологии составили 35%.

Предложенные для практического применения микроядерный тест буккального эпителия и алгоритм, использующий нейросеть, позволяют упростить и повысить качество диагностики и дифференциальной диагностики проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.

Для использования в практическом здравоохранении предложен специальный вкладыш в амбулаторную карту стоматологического больного для пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта, который позволяет улучшить качество документирования при обследовании стоматологического пациента данного профиля.

Результаты проведенных исследований показали, что применение комбинированной физиотерапии (газообразный озон и фотофорез светодиодного излучения красного цвета с высокоактивными топическими стероидами) в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ позволяет повысить эффективность терапии заболевания, что подтверждено статистически.

Разработан специальный раструб на насадку для аппарата озонотерапии, позволяющий увеличить площадь обработки газообразным озоном очага поражения на слизистой оболочке рта.

Результаты научных исследований позволяют практикующему врачу-стоматологу использовать полученные данные для улучшения качества диагностики и лечения пациентов с тяжелым течением проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ в клинических условиях.

## **Методология и методы диссертационного исследования**

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с основными правилами и принципами доказательной медицины. Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко

(протокол № 7 от 28.11.2013 года) в соответствии с Хельсинской декларацией и ее последующими поправками и Национальным стандартом Российской Федерации Надлежащая клиническая практика good clinical practice (GCP).

В комплексе социологических, клинических, лабораторных и статистических методов исследования изучен материал, полученный в результате социологического, клинического, лабораторного обследования и лечения пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке рта; исследования цитологических препаратов буккального эпителия, исследования цитологических препаратов элементов поражения слизистой оболочки рта, анализа анкет пациентов, врачей-стоматологов.

Все положения диссертации, обоснованы фактическими данными, представленными в таблицах и рисунках. Для статистической обработки результатов исследования были использованы параметрические и непараметрические методы математической статистики с применением пакета прикладных программ STATISTICA фирмы Statsoft.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в организации исследований по всем направлениям исследования, определении цели, задач научной работы, проведении анализа отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме. Лично автором осуществлено проведение анкетирования врачей стоматологов, отбор пациентов, удовлетворяющих критериям включения в исследование; составление плана клинических исследований, клиническое обследование 212 пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой полости рта, лечение и наблюдение 85 пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ, забор клинического материала для проведения цитологических исследований. Разработаны протоколы проведения физиотерапевтического лечения: озонотерапии, фотофореза и комбинированного метода. Проведена статистическая обработка результатов исследования, анализ и интерпретация полученных данных, формирование положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Автором подготовлены публикации по теме диссертации, разработан дизайн исследования, получены патент на полезную модель, свидетельство о регистрации базы данных, четыре удостоверения на секрет производства ноу-хау, выданных Воронежским государственным медицинским университетом (ВГМУ) имени Н.Н. Бурденко.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Ядерные аберрации буккального эпителия целесообразно использовать в качестве теста-маркера предраковых состояний при диагностике проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта.
2. Разработанная и примененная на практике нейросетевая система с вводом данных специально разработанного специального вкладыша в амбулаторную карту стоматологического пациента с заболеваниями слизистой оболочки рта позволяет повысить эффективность диагностики проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.
3. Разработанный и примененный на практике протокол местного применения низких концентраций газообразного озона в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ отличается высокой клинической эффективностью, что подтверждено достоверно положительной динамикой клинико-лабораторных показателей.
4. Разработанный и примененный на практике метод фотофореза с применением светодиодного излучения красного цвета и высокоактивного топического стероида для лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ отличается высокой эффективностью, что подтверждено достоверно положительной динамикой клинико-лабораторных показателей.
5. Разработанный и примененный на практике метод комбинированной физиотерапии газообразного озона и фотофореза для лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ высокоэффективен, с большой степенью достоверности обеспечивает более высокую клиническую эффективность в сравнении с использованием озонотерапии и фотофореза в качестве монотерапии физическими факторами.
6. Высокая эффективность и хорошая переносимость комбинированной физиотерапии в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ приводит к достоверно значимому снижению неблагоприятного влияния нарушений стоматологического здоровья на качество жизни и психоэмоциональный статус.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Материалы диссертационного исследования неоднократно представлялись и обсуждались научно-практических симпозиумах и конференциях различного уровня:

- XX Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов (С-Петербург, 3-5 июня 2015 года); XXI Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов (С-Петербург, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 11-13 мая 2016 года); XXII Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов (С-Петербург, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 16-18 мая 2017 года); XXIV Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов (С-Петербург, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 14-15 мая 2019 года);
- VIII Международной научно-практической конференция «Стоматология славянских государств» (Белгород, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 27 октября-1 ноября 2015);
- III Международной конференции и молодёжной школы «Информационные технологии и нанотехнологии» (Самара, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С. П. Королева, 25-27 апреля 2017);
- III специализированной конференции российских производителей (Краснодар, Ассоциация предприятий стоматологии «Стоматологическая индустрия», 24-26 мая 2017);
- VI Международной конференции и молодежной школы «Информационные технологии и нанотехнологии» (Самара, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Институт систем обработки изображений РАН – филиал ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, 26-29 мая 2020);
- II Международной научно-практической конференции «Европа – Азия. Сотрудничество без границ. Современные проблемы хирургии и смежных областей», посвященной 80-летию со дня рождения проф. Г. А. Гавриленко (Оренбург, Оренбургский государственный медицинский университет, 6-7 декабря 2019).

Материалы диссертационного исследования были представлены также на городских научно-практических конференциях «Актуальные проблемы стоматологии», организованных компанией Dr. Reddy's Laboratories (Индия) очно, (Анна Воронежской области, Аннинская районная больница, 08.02.2017), (Белгород, Стоматологическая поликлиника № 1, 21.03. 2017), (Воронеж, Стоматологическая поликлиника ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, 09.03. 2017), (Воронеж, Дорожная клиническая больница, 28.11.2019), (Липецк, ГУЗ ОСП-Стоматологический центр, 05.12.2019), (Семилуки Воронежской области, Семилукская районная больница, поликлиника, стоматологическое отделение, 24.09.2019), (Воронеж, АртОтель, 15.10.2019), (Курск, комплекс «Престиж», 17.10.2019), (Белгород, Стоматологическая поликлиника № 1, 20.06.2019), (Рязань, Стоматологическая поликлиника № 1, 25.06.2019) и дистанционно 25.05.2020, 30.10.20), 04.06.2021 ([https://drreddys.zoom.us/webinar/register/WN\\_NJgxIWDFTMefKe60\\_tlifg](https://drreddys.zoom.us/webinar/register/WN_NJgxIWDFTMefKe60_tlifg)).

Материалы диссертационной работы были представлены на научно-практических конференциях регионального уровня:

- Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной стоматологии» (Воронеж, Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронежская областная клиническая стоматологическая поликлиника, 12.03.2015);
- Межрайонном научно-практическом семинаре «Актуальные проблемы стоматологии» (Грибановка Воронежской области, Грибановская районная больница, 27.05, 2015);
- Межрайонном научно-практическом семинаре «Актуальные проблемы стоматологии» (Борисоглебск Воронежской области, Борисоглебская районная больница, 22.06.2016);
- Межрайонном научно-практическом семинаре «Актуальные проблемы стоматологии» (Россошь Воронежской области, Россошанская районная больница, 26.10.2016);
- Рабочем совещании Департамента здравоохранения Воронежской области (Воронеж, Воронежская областная клиническая стоматологическая поликлиника, 05.12.2018);
- научно-практических видеоконференциях в рамках телемедицины для Аннинской, Поворинской, Подгоренской, Рамонской районных больниц Воронежской области (Воронеж, телемедицинский кабинет Воронежской областной клинической стоматологической поликлиники, 12.03.2015 и 10.02.2016).

Апробация диссертации проведена на совместном межкафедральном совещании сотрудников стоматологических кафедр ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России 25.05.2021 года.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Основные результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической работе пародонтологического отделения АУЗ ВО "Воронежская областная клиническая стоматологическая поликлиника"; Государственного учреждения здравоохранения «Областная стоматологическая поликлиника-Стоматологический центр» (Липецк), «ГБУЗ Тамбовская областная клиническая стоматологическая поликлиника».

Результаты работы внедрены также в учебный процесс по дополнительным программам профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по специальности «Стоматология» на кафедре стоматологии института дополнительного профессионального образования (ИДПО) ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (Воронеж); в образовательный процесс кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва); кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск), кафедры стоматологии общей практики и кафедры



ортопедической стоматологии медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (Белгород).

**Публикации.** По теме диссертационного исследования опубликована 41 научная работа в зарубежных, центральных и региональных изданиях, в том числе 10 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и 4 – в изданиях, индексируемых в международной базе данных SCOPUS, патент на полезную модель и свидетельство о государственной регистрации базы данных. Издана одна монография.

**Объем и структура диссертации.** Текст диссертации изложен на 269 страницах, состоит из введения, 6 глав (обзор научной литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований) заключения, выводов, практических рекомендаций, условных обозначений, списка литературы из 442 источников, в том числе 268 отечественных и 174 зарубежных, четырех приложений. Диссертация содержит 64 рисунка и 20 таблиц.

**КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА:  
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА,  
ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)**

Красный плоский лишай (КПЛ) (*lichen ruber planus*, син.: красный лишай, плоский лишай) – хроническое воспалительно-дистрофическое заболевание, поражающее кожные покровы и слизистые оболочки. По данным научной литературы, отличается сложным, до конца не изученным этиопатогенезом, упорным течением, многообразием триггерных факторов, трудностями диагностики атипичных форм, склонностью к озлокачествлению и частой торпидностью к проводимой терапии. Это во многом определяет медико-социальную значимость проблемы КПЛ, являясь одним из актуальных вопросов современной дерматологии и стоматологии [51, 54, 65, 101, 122, 125, 129, 161, 187, 310, 316, 359, 384, 385].

По мнению большинства ведущих специалистов, КПЛ – это самый частый лихеноидный дерматоз. Согласно данным эпидемиологических исследований, доля КПЛ в популяции составляет 0,1-2% [26, 29, 92, 102, 122, 161, 174, 187, 344, 385].

По данным одного из ведущих исследователей, профессора К.М. Ломоносова (2011), за последние годы отмечается рост вышеуказанного заболевания до 2,4% среди заболеваний кожи и от 7 до 10 % заболеваний слизистой оболочки рта [122].

Слизистая оболочка рта (СОР) – наиболее частая локализация заболевания. По мнению большинства российских и зарубежных авторов, КПЛ является одним из самых распространенных и в структуре заболеваний СОР, однако данные о частоте ее поражения весьма разноречивы и варьируют от 17 до 77% [14, 29, 54, 65, 125, 178, 187, 226, 359, 363, 385, 441].

Изолированное поражение КПЛ слизистой оболочки рта весьма нередко и встречается, по данным разных авторов – от 15 % до 78% [65, 101, 129, 187, 293, 344, 385]. Иногда, начавшись на слизистой оболочке рта, КПЛ затем появляется на красной кайме губ (ККГ), а позже и на коже [125]. Сочетанное с кожей поражение СОР и ККГ встречается в 23,0-75,0% случаев [54, 80, 129, 149, 198, 292, 384, 415, 423].

Большинство исследователей, в том числе отечественных, указывают на то, что заболевание преобладает среди женщин, соотношение женщин и мужчин варьирует от 1,6 :1 до 3,3 :1 [29, 54, 67, 80, 101, 149, 282, 293, 363].

Тот факт, что при поражении КПЛ СОР 62-67% больных составляют женщины в возрасте 40-60 лет, дает основание рассматривать КПЛ СОР как особую форму заболевания, развивающуюся преимущественно у женщин во время климактерического периода и менопаузы, считая данных пациентов группой риска по заболеваемости [175].

Красный плоский лишай может возникнуть в любом возрасте. Однако чаще возраст больных, у которых впервые обнаруживается заболевание, колеблется от 30 до 65 лет [29, 54, 67, 80, 89, 101, 140, 187, 282, 293, 363]. Между тем отмечено, что мужчины болеют чаще в молодом возрасте, а женщины в возрасте старше 50 лет [51, 129, 140]. У лиц пожилого и старческого возраста плоский лишай встречается чаще по сравнению с другими возрастными группами (39-46% и 21-26% соответственно) [89, 162].

Однако в научной литературе все чаще появляются сведения об «омоложении» заболевания с преимущественным диагностированием атипичных форм дерматоза и наличии КПЛ СОР у детей и подростков. «Омоложение» заболевания можно объяснить нарушением экологии, возросшим контактом с вирусной инфекцией, существенными изменениями реактивности организма, а также повышенной частотой психоэмоциональных напряжений [29, 51, 96, 284, 296, 354].

Некоторые авторы прослеживают сезонность заболевания [29, 101, 297, 346].

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения заболевания, число больных КПЛ имеет тенденцию к постоянному росту [96, 125, 187, 293, 354]. Согласно официальными статистическими данным и научным публикациями последних лет, увеличилась обращаемость в профильные учреждения здравоохранения больных красным плоским лишаем [51, 106, 122, 125, 140, 187, 228, 276].

По оценкам большинства исследователей, рост заболеваемости красным плоским лишаем в нашей стране можно связать с социальной нестабильностью в обществе в 1990-е и последующие за ними годы, так как развитию или рецидиву красного плоского лишая предшествуют стрессовые ситуации, психические травмы [16, 131]. Увеличивается количество резистентных к лечению форм красного плоского лишая, наблюдается сокращение продолжительности ремиссии [330, 388].

По данным Л.Р. Плиевой (2005), представляет определенные трудности клиническое распознавание ранних и редких форм КПЛ: 30-40% больным ставится неправильный диагноз. В последние годы увеличилась частота рецидивов заболевания, отмечается рост числа больных, страдающих атипичными формами КПЛ. Заболевание вызывает снижение и временную утрату трудоспособности, что имеет существенное социальное значение [176].

### **1.1. Этиология и патогенез красного плоского лишая**

Многочисленные исследования, посвященные изучению этиологии и патогенеза КПЛ в нашей в стране и за рубежом, до настоящего времени не позволяют однозначно объяснить при-

чины возникновения и развития заболевания. Многочисленные теории возникновения заболевания (вирусная, нейрогенная, наследственная, иммунологическая, токсико-аллергическая теории и другие) лишь частично объясняют особенности патологии. Большинство авторов рассматривают КПЛ, как мультифакторное заболевание, при котором эндогенные и экзогенные факторы могут играть определенную роль в формировании, характере течения и исходе патологического процесса [6, 20, 27, 29, 51, 54, 73, 96, 127, 187, 208, 217, 293, 301, 359, 384].

В пользу вирусной теории КПЛ относят острое начало, хроническое течение, связь обострений с декомпенсацией сопутствующих заболеваний, респираторными вирусными заболеваниями. Вирус приводит к выработке антител, развитию иммунных реакций, повреждению базальной мембраны, что в свою очередь запускает механизм клеточного иммунного ответа, подтверждающийся цитоморфологическими и цитохимическими исследованиями, авторы которых обнаружили вирусные включения в эпителиальных клетках [4, 7, 29, 101, 119, 125]. Сторонники вирусной теории получили положительные результаты от назначения противовирусных препаратов [194, 260, 315]. Предположения о роли вирусной инфекции в развитии КПЛ подтверждают данные о семейном характере заболевания, а также случаи заболевания у супружеских пар [194].

Однако, согласно Л.М. Лукиных (2000), до настоящего времени нет убедительных данных, подтверждающих роль вируса в развитии КПЛ, а унилатеральное расположение высыпаний по ходу периферических нервов при распространенных формах красного плоского лишая может быть связано с заболеванием нервной системы. Попытки выделить специфический вирус у лиц с проявлениями КПЛ не увенчались успехом [125]. Данные J.F. Setterfield с соавторами (2000), полученные при исследовании значительного объема материала (800 случаев), также свидетельствуют об отсутствии контагиозности заболевания [414].

Общепризнанная нейрогенная теория развития КПЛ основана на взаимосвязи факторов стресса и нервно-психического напряжения с появлением высыпаний на слизистой оболочке рта, а также дальнейшим развитием и течением заболевания [9, 59, 96, 165, 184, 217, 276, 293, 306, 405, 416].

Данная теория возникновения КПЛ подтверждается тем, что у многих пациентов первые вспышки и рецидивы заболевания обнаруживаются после стресса или хронического нервного перенапряжения, послужившего провоцирующим фактором. Наиболее часто связь между появлением высыпаний в полости рта и стрессовыми ситуациями прослеживается при эрозивно-язвенной форме (ЭЯФ) КПЛ [29, 65, 375, 414, 421].

В ряде исследований показана роль психологических и вегетативных нарушений в поддержании заболевания. Выявлено, что у больных КПЛ повышенная вегетативная возбудимость и нарушение активности медиаторов нервной системы [6, 74, 125, 416].

Установлены изменения нейропсихологического статуса больных КПЛ в виде наличия астеноневротического, ипохондрического и депрессивного синдромов с высокой корреляционной зависимостью между степенью реактивной тревожности и распространенностью дерматоза [9, 74, 306, 421].

У пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта Е.Л. Аллик (2001) отметила интровертированность, низкую стрессоустойчивость, уход от решения проблем. Анализ электроэнцефалограмм позволил выявить у больных функциональные изменения биоэлектрической активности мозга, что свидетельствовало о роли ЦНС и психоэмоциональных факторов в патогенезе красного плоского лишая [6, 54].

По данным С.В. Барковой (2007), у больных КПЛ СОР выявлены нарушения со стороны психологического статуса, которые характеризуются преобладанием высокого уровня реактивной (у 50% больных) и личностной (у 88,16% больных) тревожности. О снижении резервов адаптационных возможностей свидетельствует повышение индекса кортизол/инсулин [15].

В исследованиях О.В. Росляковой (2010) показано, что в развитии КПЛ СОР у 78% пациентов ключевая роль принадлежит нервному перенапряжению и стрессовым ситуациям; в 58% случаев отмечаются заболевания желудочно-кишечного тракта, в 43% – заболевания сердечно-сосудистой системы. Больные плоским лишаем слизистой оболочки полости рта имеют широкий спектр личностных особенностей: эмоционально нестабильные интроверты с высоким уровнем тревожности (72%) и депрессии (54%), превышая норму в 1,5-2 раза, низкие показатели самочувствия, активности и настроения (62%). Профиль ММРІ теста (Миннесотский многомерный личностный опросник) больных плоским лишаем соответствует дисгармоничным личностям психастенического типа с сенесто-ипохондрическими и депрессивными чертами [195].

В исследованиях Н.В. Тиуновой (2010) выявлено, что у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта имеются нарушения психоэмоционального состояния, которые характеризуются наличием высокого и очень высокого уровня тревоги (у 92% пациентов). После комплексного этиопатогенетического лечения с включением препарата Тенотен уровень тревоги больных снижается на 35% [226].

По данным В.И. Русинова (2009), особенности красного плоского лишая в Волгоградской области характеризуются манифестацией клинических проявлений в 90,8% после стрессовых ситуаций, в 57% случаев – после серьезных психических травм. Социально-психологические исследования больных красным плоским лишаем выявили у 75% пациентов дефензивность, приводящую к социальной дезадаптации [198].

Таким образом, КПЛ СОР правомерно отнести к всё увеличивающемуся в объемах классу психосоматических заболеваний (стресс-реактивным дерматозам) [20, 57, 306, 375, 416, 405, 421].

Наследственную теорию возникновения КПЛ СОР связывают с наличием корреляции между КПЛ и антигенами гистосовместимости HLA-3 [54, 95, 125, 290, 323, 337, 364, 394, 414].

Большинство больных с КПЛ СОР имеют отягощенный соматический анамнез. КПЛ часто сочетается с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной системы, с системными воспалительными заболеваниями, злокачественными опухолями [14, 29, 65, 96, 125, 226, 292]. Кроме того, описаны лихеноидные поражения органов желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов, мочеполовой системы, органов зрения, что позволяет отнести КПЛ к системному патологическому процессу [55, 316].

По данным Н.С. Белевой (2010), тяжелое рецидивирующее течение красного плоского лишая слизистой полости рта развивается преимущественно (91,8%) у больных с хронической полисистемной патологией (заболевания системы пищеварения – 90,1%, эндокринной (55,7%), иммунной (42,6%) и сердечно-сосудистой (41,0%) систем). Хроническая механическая травма слизистой полости рта (55,7%), раздражающее, алергизирующее действие некоторых групп пероральных лекарственных препаратов (19,7%) и средств гигиены полости рта (16,4%) утяжеляют течение и провоцируют обострения заболевания [20].

Многие ученые отмечают несомненную роль заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы в патогенезе заболевания [8, 16, 29, 55, 124, 225, 259, 292]. Имеются данные о схожих морфологических признаках неспецифического язвенного колита и эрозивно-язвенной формы КПЛ [54].

Распространенность патологии гепатобилиарной системы у больных с проявлениями КПЛ, по данным ряда авторов, варьирует от 3,4% до 46,0% [140, 281, 383]. Особенно тяжёлое течение плоского лишая отмечается у больных с калькулёзным холециститом, циррозом печени, раком печени, некомпенсированным сахарным диабетом [54].

Высокая частота сочетания КПЛ с сахарным диабетом, особенно при поражении СОР и атипичных формах КПЛ, указывает на общность патогенетических механизмов и роль эндокринно-обменных нарушений, что дает основание выделить углеводный дисметаболизм в характерную черту КПЛ [65, 163, 225].

Многие авторы отмечают связь КПЛ, особенно его эрозивно-язвенной формы, с сосудистой и эндокринной патологиями, а именно с гипертонической болезнью, сахарным диабетом (в патогенезе которого прослеживается нарушение симпатико-адреналовой системы) и их сочетанием, которое получило название синдрома Гриншпана-Потекаева [29, 54, 65, 119, 225, 414].

Слизистая оболочка полости рта является тканью-мишенью половых стероидных гормонов. Исследователь Л.В. Петрова и соавторы (2002) изучили уровень рецепторов эстрогенов в СОР у женщин с КПЛ и отметили дебют заболевания в период менопаузы с преобладанием в анамнезе заболеваний с нарушением обмена половых гормонов (заболевания молочных желез,

матки и придатков). По данным некоторых авторов, существует взаимосвязь между появлением высыпаний на слизистой оболочке полости рта у женщин и менструальным циклом [175].

В развитии изолированного плоского лишая слизистой оболочки полости рта большое значение имеет токсико-аллергический компонент [29, 125]. В научной литературе описаны случаи возникновения плоского лишая, в том числе и на слизистой оболочке полости рта, при влиянии на организм некоторых химических веществ, включая лекарства. Причиной развития заболевания могут быть антибиотики, антималярийные средства, антидиабетические средства, диуретики, сульфаниламиды, противотуберкулезные средства, антиаритмические препараты (хинин), антигипертензивные препараты, в том числе бета-блокаторы, цитостатики, противовирусные препараты (ацикловир), гиполипидемические препараты из группы статинов, ингибиторы АПФ, противотуберкулезные препаратов, препараты для лечения ожирения и другие [65, 75, 273, 289, 300, 388, 3365, 412, 414].

В научной литературе имеются сведения о заболевании КПЛ после контакта с различными химическими веществами. Повышенная заболеваемость КПЛ отмечается среди работников здравоохранения, фармацевтов, химиков, физиков, рабочих металло- и деревообрабатывающей промышленности [125].

Возможно, заболевание не всегда имеет аллергический характер. По данным О.В. Летаевой (2012), возникновение высыпаний может быть результатом токсического действия препарата вследствие повышенной дозы, побочного его действия, индивидуальной непереносимости. Возможна суперинфекция, интерференция лекарств. Кроме того, может иметь место нарушение элиминации препарата или его метаболизма [119].

Данные научной литературы свидетельствуют о существенных изменениях микрофлоры, характерных для дисбактериоза при КПЛ СОР. Снижается метаболическая активность резидентной микрофлоры. При эрозивно-язвенной форме плоского лишая в стадии обострения происходит активизация аэробных популяций микроорганизмов, обладающих протеолитической и гемолитической активностью [98, 255]. Изменения состава микробной флоры полости рта тесно связаны с тяжестью течения заболевания [248]. Однако Л.В. Петрова (2002), отмечая у 83,7% обследованных пациентов дисбактериоз III-IV и IV степеней, не выявила зависимости от клинической формы заболевания [175].

В настоящее время большее количество исследований по изучению этиопатогенеза КПЛ посвящено роли иммунологических нарушений [3, 73, 96, 186, 191, 207, 310, 320, 367, 394, 384, 398, 414, 432]. Иммунологические механизмы развития КПЛ обуславливают поражения тканей эпителия (эпидермиса) и собственной пластинки по типу поздней иммунологической реакции с цитотоксическим эффектом [65, 186]. Иммунные нарушения при КПЛ обусловлены изменениями

клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также функционального состояния регуляторных механизмов иммунной системы, контролирующей реакцию организма на антиген на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях [96, 186, 229, 432]. Исследователи отмечают идентичность иммунопатогенеза КПЛ кожи и КПЛ СОР [54, 186, 259, 310, 315, 398].

Наибольшие изменения иммунного статуса выявлены у больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР [229, 432].

Авторы аутоиммунной концепции патогенеза КПЛ считают, что это типичное аутоиммунное заболевание, в основе развития которого лежит формирование иммунного ответа к неидентифицированным аутоантигенам эпителия слизистых оболочек. Главным патогенным агентом, от которого и зависит развитие патологического процесса, является повышенная функциональная активность Т-хелперов первого порядка, вызывающих воспалительный процесс типа гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Особенно отчетливый сдвиг в сторону  $T_{H1}$ , опосредованного иммунного ответа, проявляется при тяжелом течении КПЛ, в частности, при осложненных (эрозивно-язвенной и буллезной) формах поражения [65, 186, 283, 393, 375, 384].

В современной дерматологии центральная роль в регуляции воспалительных процессов в коже и слизистой оболочке отводится цитокинам, что является актуальным и при КПЛ СОР. У больных КПЛ СОР как на системном, так и на местном уровне установлены существенные изменения цитокинового статуса, который имеет клинико-диагностическое значение в оценке тяжести воспалительных и деструктивных изменений, а также полноты выздоровления [40, 54, 227, 386]. Цитотоксические клетки в больших количествах обнаруживаются на поздних стадиях КПЛ СОР. Именно данные клетки имеют решающее значение в разрушении эпителия и кератиноцитов. Разрушение пораженных органов и тканей - главный заключительный этап любого аутоиммунного процесса [187].

Обсуждается роль свободных радикалов в формировании гиперрегенераторных процессов при КПЛ. Некоторые исследователи указали на увеличение оксидативного стресса и дисбаланс в механизме антиоксидантной защиты [303, 274, 335]. В сыворотке крови и ротовой жидкости у больных КПЛ СОР выявлено значительное повышение уровня прооксидантных компонентов свободнорадикального окисления при снижении антиоксидантной антирадикальной защиты, что свидетельствует о развитии системного и локального окислительного стресса, который является одним из механизмов повреждения тканей полости рта [274].

Среди местных факторов, способствующих развитию КПЛ СОР, определенное значение имеет травма слизистой оболочки, в том числе связанная с дентальной патологией: острые края зубов, отсутствие зубов, нависающие пломбы, не качественно изготовленные съемные протезы, а также пломбы, искусственные коронки и протезы из разнородных металлов [54, 65, 73, 125, 275,



316]. Влияние местных травматических факторов особенно велико при эрозивно-язвенной форме КПЛ [29, 65].

По данным Т.В. Либик (2010), в генезе десневых форм КПЛ СОР наряду с типичными для иной его локализации системными факторами установлена доминирующая роль следующих местных факторов риска: раздражающее, десквамирующее и алергизирующее действие зубных паст с высоким содержанием детергентов, отдушек, абразивных ингредиентов у 35,7-71,4% больных в зависимости от формы заболевания; лихеноидное и контактно-аллергическое (по 25,4%), электро-гальваническое действие реставрационных и ортопедических материалов (18,8%), местная травма (41,8%), табако-индуцируемые реакции (42,2%) [121].

В исследовании Н.С. Белевой (2010) доказано, что стоматологический статус больных с осложненными формами красного плоского лишая СОР дополнительно скомпрометирован высокой интенсивностью кариеса зубов (индекс КПУ был равен  $21,9 \pm 0,54$ ) и воспалительных заболеваний пародонта (индекс РМА –  $48,1 \pm 4,8$ ), а также низким уровнем гигиены (индекс ОНІ-S –  $3,0 \pm 0,7$ ). Состояние стоматологической помощи у больных с непрерывно-рецидивирующим течением красного плоского лишая оценивается, как недостаточное. Результаты ретроспективного анализа оказания стоматологической помощи больным плоским лишаем СОР выявили низкий уровень диагностики, качества и эффективности предшествующего лечения, отсутствие эффективного диспансерного наблюдения [20].

Из всего вышесказанного следует, что этиология и патогенез КПЛ СОР весьма разнообразны. Сложно выделить единственную причину возникновения заболевания или, провоцирующий фактор обострения процесса. По-видимому, КПЛ характеризуется полиэтиологичностью и для его возникновения необходима цепь патогенетических связей, в которые могут входить нарушения специфических и неспецифических защитных свойств организма, системы гомеостаза, репаративных процессов в слизистой оболочке полости рта.

На развитие и течение КПЛ СОР оказывают влияние эндогенные факторы риска (перенесенные стрессовые ситуации, сопутствующая соматическая патология) и местные экзогенные факторы риска, устранение или ослабление действия, которых, существенно повышает эффективность лечебных мероприятий [226].

## **1.2 Клиническая картина проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ**

В зависимости от клинической картины заболевания в научной литературе имеются различные классификации КПЛ СОР. Зарубежные авторы выделяют сетчатую, атрофическую, папулезную, эрозивную, буллезную и язвенную формы проявления болезни [293, 304].

В международной классификации МКБ 10 (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, версия: 2019) различают следующие варианты заболевания: Лишай красный плоский (L43); L43.0 Лишай гипертрофический красный плоский; L43.1 Лишай красный плоский буллезный; L43.2 Лишаевидная реакция на лекарственное средство При необходимости идентифицировать лекарственное средство используют дополнительный код внешних причин (класс XX); L43.3 Лишай красный плоский подострый (активный) Лишай красный плоский тропический; L43.8 Другой красный плоский лишай; L43.9 Лишай красный плоский неуточненный.

Классификация Е.В. Боровского, А.Л. Машкиллейсона (1984) включает шесть клинических форм плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ: типичную, гиперкератотическую, экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную, буллезную и атипичную. Автор Л.В. Петрова (2002) дополнила данную классификацию инфильтративной формы КПЛ СОР. Крайне редко встречается пигментная форма. По данным Е.И. Абрамовой, которая наблюдала пять клинических форм красного плоского лишая, типичная форма встречается примерно у 45% больных, экссудативно-гиперемическая – у 25%, эрозивно-язвенная – у 23%, буллезная – у 3% и атипичная – у 4% больных [29, 125, 187].

Профессор Г.В. Банченко с соавторами (2000) выделяли две основные группы нозологических форм красного плоского лишая: неосложнённая (без выраженных воспалительных признаков) и осложнённая. К неосложнённой группе относят папулёзную форму, линейную, сетчатую, кольцевидную, пигментную. Все вышеуказанные неосложнённые формы не нуждаются в специальном лечении. Порой достаточно психокоррекции эмоционального стресса или вегетоневроза. Поскольку пациенты, как правило, страдают канцерофобией, СПИДофобией, фобиями прочих заболеваний, необходимы также консультации и рекомендации психоневролога. Осложнённые формы заболевания сопровождаются воспалительной реакцией и включают экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную, буллёзную, гиперкератозную [14].

Описаны смешанные формы указанной патологии, которые включают признаки обоих типов, встречающиеся наиболее часто. Иногда выделяют ещё и атрофическую форму, наблюдающуюся крайне редко. Она характеризуется истончением эпителия и клинически напоминает красную волчанку или кандидамикоз на боковой поверхности языка. Крайне редко встречаются обтупная (усечённая), коралловидная, унилатеральная формы [14].

Для поражения кожи характерно высыпание зудящих плоских, розовато-синюшных полигональных папул размером 0,2-1 см в диаметре с пупкообразным вдавлением в центре, нередко группирующимися в кольца или сливающимися в сплошные очаги поражения. Располагаются папулы преимущественно на сгибательной поверхности нижней трети предплечий, передней поверхности голени, пояснице. На поверхности сформировавшихся крупных узелков обычно об-

наруживается "сетка Уикхема", характеризующаяся белыми или сероватыми точками и полосками. В прогрессирующей стадии заболевания часто отмечается положительный феномен Кёбнера (высыпания элементов при физическом воздействии на тканевые структуры) [14, 29, 55, 115, 123, 178].

Морфологическим элементом КПЛ в полости рта являются беловато-перламутровые или серовато-белые папулы. Зоны «излюбленной» локализации КПЛ в полости рта – дистальные отделы слизистой щек (78,5-90,0%), языка (вентральная, дорсальная и боковые поверхности) (30,0-51,3%), слизистая десны (13,0-27,5%), значительно реже (1,9-9,3%) поражается слизистая неба и красная кайма губ [14, 29, 54, 101, 115, 125, 140, 187, 293, 344].

По данным профессора О.С. Гилевой с соавторами (2017), слизистая десны занимает III-IV место среди других топографических зон СОПР по частоте вовлечения в процесс при КПЛ. Частота выявления десневой локализации элементов КПЛ СОПР колеблется от 38,3% до 100,0% в зависимости от формы заболевания: буллезной (100,0%), эрозивно-язвенной (62,6%), экссудативно-гиперемической (50,0%), гиперкератотической (44,0%), типичной (38,3%). Изолированное поражение десны в форме десквамативного гингивита выявлено у 9,2% больных КПЛ СОПР. В клинической инфраструктуре заболеваний пародонта у больных с осложненным течением красного плоского лишая слизистой полости рта преобладают КПЛ-ассоциированные формы с фиксированными на десне элементами поражения [121, 169, 392].

Самой частой жалобой при КПЛ СОПР в исследовании V. Budimir с соавторами (2014) была отмечена болезненность в полости рта – 43,3% пациентов. Другие симптомы, в том числе шероховатость слизистой оболочки (39,7%), сухость во рту (3%), кровоточивость десен (2%) и изменения вкуса (0,5%) наблюдались значительно реже. Почти у половины больных заболевание протекало бессимптомно (44,2%) [387].

Типичная форма КПЛ СОПР встречается наиболее часто, характеризуясь наличием папул, расположенных на невоспаленном основании. Позднее папулы сливаются, принимая причудливый рисунок кружева, папоротника. В большинстве случаев типичная форма не сопровождается субъективными ощущениями, однако при распространении КПЛ на обширные участки СОПР больные отмечают сухость, шероховатость, стягивание. На языке чаще встречаются ровные, гладкие, округлые, овальные бляшки матового цвета, не возвышающиеся или мало возвышающиеся над поверхностью языка, которые напоминают лейкоплакию, что связано с особенностями эпителия в данной области. Очаги чаще билатеральные, как правило, бессимптомные (за исключением дорсальной поверхности языка, отличающиеся выраженной болезненностью) [29, 115, 122, 140, 149, 310, 384, 423].

На красной кайме губ слившиеся папулы плоского лишая иногда принимают звездчатую форму, иногда сливаются в виде сплошной шелушащейся полосы [29, 115, 125, 140].

При буллезной форме отмечается наличие пузырей и пузырьков размером от нескольких мм до 1 см в диаметре. Вокруг пузырей расположены беловатого цвета типичные папулы КПЛ, принимающие рисунок кружева. Пузыри в полости рта при этой форме держатся от нескольких часов до двух суток. Эрозии на их месте быстро эпителизируются, что отличает буллезную форму плоского лишая от эрозивно-язвенной. Когда пузыри предшествуют папулезным высыпаниям, возникают трудности в диагностике [29, 54, 187].

Детального изучения и поиска новых методов лечения заслуживают экссудативно-гиперемическая и эрозивно-язвенная формы, так как они характеризуются наличием островоспалительных явлений, болезненностью на протяжении многих лет, что способствует нарушению питания, снижению качества жизни пациентов. Ряд авторов относят данные проявления КПЛ СОР к тяжелым формам течения заболевания [26, 29, 54, 55, 187, 303, 341, 351].

Клиническая картина экссудативно-гиперемической формы характеризуется наличием островоспалительных явлений в слизистой оболочке рта с выраженным отеком. На резко воспаленной слизистой оболочке хорошо виден типичный для заболевания серовато-белый узор, состоящий из множества папул. Эта форма сопровождается выраженными болевыми ощущениями, особенно при приеме горячей, острой или грубой пищи. Как правило, экссудативно-гиперемическая форма КПЛ СОР нередко трансформируется в эрозивно-язвенную [26, 65, 101, 115, 129, 303, 305, 341].

Самой тяжелой и трудно поддающейся лечению является эрозивно-язвенная форма КПЛ СОР. До сих пор неясно, является ли эта форма исходом более лёгких вариантов красного плоского лишая или самостоятельной нозологической единицей [31, 101]. По данным В.А. Молочкова (2013), эрозивно-язвенная форма КПЛ в каждом случае является осложнением экссудативно-гиперемической формы [149]. Ее особенностью является наличие эрозий и язв на слизистой оболочке, имеющих различные размеры и очертания, часто покрытых желтовато-белым налетом. Эрозии возникают не после вскрытия пузырей, а являются результатом остро протекающего воспалительного процесса, при котором деструкция тканей приводит к образованию эрозий и язв. Эрозии легко кровоточат, вокруг них имеются типичные папулы КПЛ. Эрозии могут быть единичными, небольшими, малобезболезненными, однако может быть много очень болезненных эрозий, захватывающих почти всю слизистую оболочку рта и губ. Нередко эрозии держатся длительное время, иногда годами, не эпителизируются. У ряда больных под влиянием лечения они частично или полностью эпителизируются, но вновь рецидивируют на том же или другом участке слизистой оболочки, иногда сразу же после прекращения лечения. Иногда развитие эрозий вглубь приводит к образованию резко болезненных язвенных поражений. Форма язвы чаще вытянутая или округлая, дно выполнено некротическими массами, края неровные. Увеличены и

болезненны лимфатические узлы. Отсутствие эпителизации и заживления язвы является неблагоприятным симптомом. Также часто отмечаются признаки десквамативного гингивита торпидного течения, толерантного к любой терапии [29, 31, 96, 129, 178, 187, 388, 384].

Исследования, проведенные В.Б. Акинфеевой (2007), подтвердили ряд особенностей, характерных для эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта, в частности, тяжелое клиническое течение с частыми рецидивами, выраженные воспалительные явления: гиперемия, инфильтрация, длительно не эпителизирующиеся эрозивно-язвенные поражения [3].

По данным Е.Б. Загородней с соавт. (2013), клиническая картина КПЛ СОР зависит от возраста и длительности течения патологического процесса. Средний возраст пациентов с эрозивно-язвенной формой на 8,2 лет превышает средний возраст больных с типичной формой. Средняя длительность заболевания при эрозивно-язвенной форме в два раза превышает таковую при типичной форме.

Поражение губ при ЭЯФ КПЛ характеризуется выраженной застойной гиперемией всей красной каймы, наличием эрозий и язв неправильных очертаний. Эрозии и язвы покрываются геморрагическими или серозными корочками. По периферии эрозий, а также по всей красной кайме имеются типичные папулезные элементы. Чаще процесс локализуется на нижней губе [29, 54, 101, 125, 140].

Эрозивный красный плоский лишай может явиться маркером некоторых видов соматической патологии (тяжелых форм желудочно-кишечных нарушений, различных лейкозов, трофических изъязвлений неизвестного генеза и прочих). Тяжелая эрозивно-язвенная форма КПЛ СОР может быть одним из компонентов синдрома Гриншпана-Потекаева [31, 54, 92, 101, 115, 334, 376, 409, 415, 426]. Кроме того, при эрозивно-язвенной форме повышен риск малигнизации очагов поражения СОР [29, 101, 140, 314, 360, 391, 396, 424].

В исследовании Л.В. Ильиной (2005) на основании обследования 60 больных женщин постклимактерического периода установлено, что в данной группе чаще встречаются более тяжелые клинические формы КПЛ, которые в ряде случаев могут малигнизироваться: эрозивно-язвенная (43,3%) и экссудативно-гиперемическая (45%). Дерматоз часто торпиден к проводимой терапии, периоды ремиссии недолговременны, характерно тяжелое клиническое течение (ярко выраженная гиперемия и инфильтрация, наличие пузырных элементов, долго незаживающие эрозии) [77].

По данным V. Vudimir с соавторами (2014), диагноз КПЛ СОР может быть поставлен только на основании клинического обследования, однако в атипичных случаях клинический диагноз должен быть подтвержден гистопатологическими методами [387]. Многие ученые отмечают, что при микробиологическом и серологическом исследовании специфических изменений

не выявляется [80]. К патоморфологическим особенностям реорганизации слизистой оболочки щеки в очагах поражения КПЛ относятся снижение функциональной активности, нарушения процессов ороговения, пролиферации и дифференцировки эпителиоцитов (акантоз, гранулез, апоптоз, сочетание гиперкератоза и паракератоза), выраженная воспалительно-клеточная инфильтрация собственной пластинки. Выраженность морфологических изменений зависит от тяжести заболевания и возрастает у больных с эрозивно-язвенной формой [203, 294, 317, 334, 376, 409, 415, 422, 426].

Для дифференциальной диагностики тяжелых заболеваний и классификации их форм возможно использовать нейронные сети, которые привлекательны с интуитивной точки зрения, ибо они основаны на примитивной биологической модели нервных систем. Известны удачные примеры применения нейросетевого подхода для построения интеллектуальных информационных систем, в частности для дифференциальной диагностики синдромных поражений слизистой оболочки рта и кожи [60].

### **1.3 Оценка качества жизни больных с заболеваниями слизистой оболочки рта**

В стоматологической практике в последние годы отмечается неуклонный рост заболеваний СОР, которые приводят к ухудшению качества жизни больных, лишая их привычного питания и значительно снижая трудовой и профессиональный потенциал [15, 32, 48, 76, 332, 368, 371, 383, 386]. В первую очередь это относится к красному плоскому лишая, начало которого носит, как правило, благоприятный характер, но при недостаточном купировании обострений и дальнейшем прогрессировании он может явиться причиной развития онкологической патологии [29, 101, 140, 314, 360, 391, 396, 424].

Снижение качества жизни пациентов происходит за счет проявления и последствий хронического болевого симптома, дискомфорта и функциональных расстройств в полости рта при наличии эрозивно-язвенных, везикуло-буллезных и атрофических поражений – это основное осложнение КПЛ СОР и ККГ по мнению специалистов приводит к существенному ухудшению качества жизни больных особенно при синдроме Гриншпана-Потекаева [368, 370, 291, 386, 407].

По данным О.В. Летаевой (2012), выявлено выраженное отрицательное влияние КПЛ на качество жизни больных со средним групповым дерматологическим индексом качества жизни (ДИКЖ), равным 19 баллам при средней степени тяжести, и увеличением ДИКЖ в среднем до 27 баллов у пациентов с тяжелым течением процесса, в особенности у женщин [119].

Качество жизни – это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, которая основана на его субъективном

восприятию. Качество жизни (КЖ) в современной медицине – это надежный, эффективный, высокоинформативный и экономически обоснованный способ оценки здоровья больного как на индивидуальном, так и групповом уровне. Оценка КЖ может быть использована для прогноза и оценки эффективности проводимого лечения [48, 154].

Стоматологические заболевания влияют на общее здоровье, причиняя значительную боль и страдание, изменяют рацион питания, речь, благополучие человека, влияя, таким образом, на качество жизни [32, 48, 76, 332, 340, 368, 371]. Зубочелюстная система как уникальное (с точки зрения анатомии и физиологии) сосредоточие важнейших функциональных элементов различных органов играет большую роль в обеспечении качества жизни, в связи с чем термин «стоматологическое здоровье» можно рассматривать, как самостоятельную социально-медицинскую категорию. Достижение оптимального уровня стоматологического здоровья как важнейшего фактора, обеспечивающего высокое качество жизни людей, необходимо считать одной из стратегических задач современной стоматологии [216]. Связь между состоянием зубочелюстной системы и качеством жизни была подтверждена многими авторами. Так, по данным Э.Г. Борисовой с соавторами (2019), стоматологическое здоровье играет значительную роль в поддержании высокого качества жизни любого человека. Результаты исследования показали, что качество жизни снизилось по большинству вопросов шкал опросника SF-36. Наибольшая отрицательная динамика была отмечена по шкалам «ролевое функционирование» (RP) (46 баллов из 100) и «показатели жизненной активности» (VT) (27 баллов из 50). Снижение качества жизни обусловлено ощущением постоянного дискомфорта и болевыми ощущениями в челюстно-лицевой области, тревожным состоянием пациента и психологической дезадаптацией. Врачу-стоматологу необходимо своевременно диагностировать патологии, выбирать правильную тактику лечения, избегая ошибок, проводить профилактику осложнений [76].

Чаще исследования посвящены проблемам ортопедической реабилитации пациентов, в том числе с использованием дентальных имплантатов, пародонтологическим заболеваниям, патологии твердых тканей зубов [32, 48, 76, 156, 332, 340]. Работы, касающиеся влияния заболеваний СОР на качество жизни, в специальной литературе встречаются реже [50, 86, 386].

Оценка качества жизни в стоматологии основана на заполнении специальных опросников, вопросы которых обычно касаются того, как проблемы в полости рта сказываются на физическом самочувствии пациентов, его способности полноценно питаться, общаться с другими людьми, выполнять социальные функции. Специальные опросники отражают проблемы, наиболее важные для конкретной нозологической формы, используются для оценки качества жизни пациентов, страдающих определенным заболеванием [15, 48, 216].

В последние годы разработано более 10 основных индексов, позволяющих оценить влияние стоматологического здоровья на качество жизни. Стоматологический индекс Oral Health

Impact Profile (ОНП) – профиль влияния стоматологического здоровья по частоте цитирования и высокому потенциалу многообразной интерпретации результатов при различных формах стоматологической патологии признается одним из наиболее полных и многопрофильных инструментов, а потому расценивается ВОЗ, как «золотой стандарт» для оценки КЖ больных стоматологического профиля. В отечественных исследованиях влияния стоматологического здоровья на показатели КЖ используется русскоязычная версия индекса ОНП в упрощенном варианте (ОНП-14) [15].

В исследованиях КЖ пациентов с различной патологией СОР по результатам двух опросов (общий опросник SF-36 и специализированный тест «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49) было установлено, что более всего КЖ страдало у больных с синдромом жжения полости рта, однако наихудшие показатели были в группе больных с КПЛ СОР и афтозным стоматитом [371].

В работе Т.В. Либик (2010) было показано, что клинические проявления типичной формы КПЛ СОР отрицательно сказывались на уровне КЖ больных, а десквамативный гингивит при КПЛ СОР приводит к снижению стоматологических параметров КЖ преимущественно за счет проявлений симптомов боли и дискомфорта. В работе убедительно доказано, что рациональное лечение десквамативного гингивита сопровождалось не только улучшением стоматологического статуса пациентов, но и повышением уровня КЖ. Осложненные формы плоского лишая сопровождаются достоверно более выраженным снижением качества жизни по интегральному показателю ОНП-49-RU, чем неосложненные формы. Вовлечение в процесс десны и развитие КПЛ-ассоциированных заболеваний пародонта приводят к дополнительной и наиболее значимой утрате стоматологических составляющих качества жизни, в первую очередь – за счет составляющих физического дискомфорта и физических расстройств [121].

Тестирование больных красным плоским лишаем с помощью опросника качества жизни ВОЗ КЖ-100 В.И. Русиновым (2009) выявило низкие показатели в физической, психологической и социальной сферах [198].

#### **1.4 Красный плоский лишай слизистой оболочки рта как предраковое заболевание**

По сведениям экспертов ВОЗ, с начала текущего века отмечается рост числа больных, страдающих атрофической, веррукозной и эрозивно-язвенной формами красного плоского лишая. Описано злокачественное перерождение красного плоского лишая, что послужило поводом для причисления КПЛ СОР к факультативно предраковым заболеваниям с частотой малигнизации от 0,07-5,8% до 10-12% [29, 54, 56, 101, 140, 183, 246, 314, 343, 346, 360, 361, 380, 391, 395, 403, 424].



Иммуногистохимические исследования S. Roomawat с соавторами (2011) показали измененную экспрессию CDK4 и p16, что является признаком злокачественного потенциала КПЛ СОР [396].

Озлокачествление процесса при КПЛ СОР, особенно эрозивно-язвенной и атрофической форм, значительно выше, чем озлокачествление соответствующих кожных поражений, выявляемых только в 0,17% случаев. Эрозивно-язвенные формы КПЛ слизистой рта и половых органов в 0,4-1,5% трансформируются в плоскоклеточный рак [390].

По данным Н.В. Тиуновой (2009), в структуре предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ красный плоский лишай является самой распространенной патологией и составляет 65,6% от общего числа больных [226].

Вероятность злокачественного перерождения красного плоского лишая в полости рта в эпидермоидную карциному у женщин в два раза выше, чем у мужчин, а при наличии гепатита С риск малигнизации возрастает в три раза у пациентов обоего пола [51].

По данным М. Nico (2011), развитие плоскоклеточной карциномы при КПЛ СОР возможно только в случаях «старых» поражений [384]. Очень важным, с точки зрения диагностики канцерогенеза, является появление инфильтрата в основании эрозии, а также участков дискератоза в её окружении (эта форма может принимать бластоматозный характер). На признаки начинающегося бластоматоза могут указывать также значительное увеличение очагов поражения по площади, изменение цвета веррукозных элементов из белого в жёлто-серый или коричневый, появление вегетации и грануляций на дне язв. Канцерогенез при КПЛ СОР регулируется путем комплексного сигнала от различных ингибиторов опухоли: TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-12 [14, 303, 351, 360, 391].

Современная стоматология располагает диагностическими тестами, которые позволяют дискретно подходить к оценке физиологического и патологического статуса тканей полости рта [43, 87].

При диагностике красного плоского лишая СОР используются метод аутофлюоресцентной диагностики (АФД), хемилюминесцентный онкоскрининговый тест-метод «Визилайт Плюс» (ViziLite Plus), метод компьютерной визуализации (интраоральная камера Sopro LIFE), которые позволяют выявить ранние изменения в тканях и провести мониторинг скрытых патологических изменений СОР у пациентов, значительно повышая качество диагностики [20, 34, 121, 161, 162, 212, 427].

Ранняя диагностика изменений слизистой оболочки рта при КПЛ является важнейшим средством профилактики онкогенеза [43, 183, 391]. В настоящее время активно проводятся исследования по выявлению влияния различных патологических процессов в организме человека на частоту встречаемости клеток с аномалиями ядра в буккальном эпителии, так как он является

своеобразным "зеркалом" состояния всего организма. Ряд ученых указывают на возможность применения критерия "число клеток с генетическими аномалиями" в качестве маркера озлокачествления при ранней диагностике онкологических заболеваний, а также при выявлении онкогенных факторов. Так, например, воронежский профессор В.Н. Калаев в своей работе (2016), ссылаясь на данные зарубежных авторов (A. Saruhanoglu, 2014; M. Sanchez-Siles, 2011; S. Grover et al., 2012), пишет о повышении уровня клеток с микроядрами в предраковом состоянии и у больных карциномой. Исследования выявили увеличение доли клеток с микроядрами у лиц, страдающих красным плоским лишаем, по сравнению с контролем. Проведены сравнение частот встречаемости микроядер у больных красным плоским лишаём, лейкоплакией и подслизистым фиброзом ротовой полости при разных способах окрашивания. При использовании всех типов красителей были найдены статистически значимые различия между контрольной и исследуемыми группами [82, 245, 270, 279].

В России отмечается отчетливая тенденция роста заболеваемости злокачественными новообразованиями СОР. Так, за последние 15 лет более чем в два раза увеличилось количество больных с опухолями СОР, которые превышают 5-7 случаев на 100 тысяч населения. При этом выявляемость на I-II стадиях составляет 33,9% из числа вновь взятых на учет. Это свидетельствует о низкой эффективности мероприятий по профилактике и своевременному выявлению онкопатологии в амбулаторной стоматологической лечебной сети [87].

С целью предупреждения возможной малигнизации длительно существующих гипертрофических и эрозивно-язвенных очагов поражения больные и пациенты с частыми рецидивами болезни должны находиться на диспансерном наблюдении [29, 51, 54, 253, 310, 384, 441].

Систематическое и своевременное проведение лечебно-профилактических мероприятий пациентам с различными формами КПЛ позволяет изменить характер течения заболевания, предотвратить обострения, перевести тяжелую форму в более легкую. Больные со всеми формами плоского лишая подлежат диспансерному наблюдению. При локализации патологии на слизистой оболочке полости рта и красной кайме губ с эрозивно-язвенной формой – четыре раза в год [54]. Пациенты с экссудативно-гиперемической, гиперкератотической, эрозивно-язвенной и буллезной формами в первый год диспансеризации вызываются на повторные осмотры через 1,5-2 месяца и входят в группу с декомпенсированным течением и устойчивыми патологическими изменениями [125].

Решающее значение в профилактике рецидивов плоского лишая слизистой оболочки полости рта имеет успешное лечение соматических заболеваний и функциональных нарушений деятельности нервной системы [29, 101, 187].

## **1.5 Лечение пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ**

Принимая во внимание тот факт, что красный плоский лишай слизистой оболочки рта является локальным проявлением общего заболевания, протекающего с нарушением многих систем организма, отличается полиэтиологичностью и частой резистентностью к проводимой терапии предпочтение отдается комплексному лечению, воздействующему одновременно на несколько патогенетических звеньев. При любой форме заболевания проводят комплексное лечение – местное и общее, направленное на ликвидацию воспалительного процесса, сопутствующей патологии в полости рта, а также выявленных общих заболеваний [54, 67, 101, 187, 247, 384].

Учитывая сложность лечения КПЛ СОР, особенно тяжелых перманентно-текущих форм заболевания, в отечественной и зарубежной специальной литературе описано множество методов и средств терапии КПЛ СОР. Комплексное лечение КПЛ СОР строится с учетом симптомов клинического течения заболевания, длительности и остроты процесса, психоэмоционального статуса пациента, эффективности проводимого ранее лечения, обязательного привлечения врачей-интернистов, данных лабораторных исследований. Терапевтические воздействия, направленные на санацию организма, являются ведущими в комплексном лечении плоского лишая слизистой оболочки рта, особенно его эрозивно-язвенной формы, отличающейся крайне торпидным течением. Эрозивный красный плоский лишай может явиться маркером различной соматической патологии. С этой целью проводится тщательный сбор анамнеза с целью выявления роли провоцирующих факторов [20, 51, 67, 129, 178, 201, 388, 413].

Больным КПЛ в первую очередь проводят санацию полости рта, сошлифовывание острых краев зубов, профессиональную гигиену, замену пломб из амальгамы и другие. Удаляют также аномально расположенные и подвижные зубы [29, 54, 129, 187, 384].

При назначении гигиенических мероприятий больным КПЛ СОР в последние годы большое внимание уделяется зубным пастам и эликсирам на основе антисептиков, солевых компонентов, экстрактов трав и растений, имеющих щелочной рН. Для повышения эффективности лечения экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной форм КПЛ СОР целесообразно проводить программу лечебных мероприятий на фоне использования солесодержащей зубной пасты Пародонтакс, зубного эликсира Лизомукоид, серии препаратов Асепта [23, 27, 162, 242].

Результаты исследования С.Л. Блашковой с соавторами (2018) показали, что включение гипоаллергенной лечебно-профилактической зубной пасты с природными активными добавками, ионами серебра и лизоцимом в комплекс лечения красного плоского лишая с проявлениями на слизистой оболочке рта повышает мотивацию к выполнению гигиенических процедур, что

подтверждает динамика индекса эффективности гигиены, сокращение и исчезновение субъективных и достоверную положительную динамику клинических признаков в среднем у 86,7% обследуемых пациентов [27].

Особого внимания заслуживает рациональное протезирование: необходимо учитывать, что присутствие в полости рта разнородных металлов недопустимо, базис съемного протеза изготавливается из бесцветной пластмассы [103, 108, 119, 152]. По данным зарубежных авторов, пациентам с КПЛ СОР не противопоказано протезирование на имплантатах, однако, по мнению М.Н. Aboushelib (2016), перед их установкой необходимо провести курс лечения с кортикостероидами и низкоинтенсивным лазерным облучением мягких тканей на участки установки имплантатов [252, 351, 375].

Исключаются такие факторы, как курение, прием алкоголя [125]. При экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формах, кроме того, запрещается прием горячей, грубой, острой и пряной пищи [29, 101, 140, 423].

Учитывая нарушения психоэмоциональной сферы у больных КПЛ СОР, в комплекс лечения включают нейротропные и седативные препараты. Для выбора адекватной терапии показано проведение психологического тестирования с применением тестов на выявление тревожности (тест Спилбергера-Ханина) и депрессии (тест Бека) [195]. Из седативных препаратов хорошо зарекомендовали себя корень валерианы, трава пустырника, нутрицевтические препараты и их комбинации: Персен-форте, Новопассит, настойка пиона [29, 54, 101, 125, 129, 187]. Показано проведение гипнотерапии, электросна [304]. Некоторые авторы отмечают, что пациенты с КПЛ имеют склонность к депрессивным состояниям, что позволяет расширить соответствующую терапию применением таких легких антидепрессантов, как Негрустин, Оптимистин, Коаксил, Паксил [74, 260]. Лица с сопутствующей психопатологией, особенно с симптомами депрессии или тревожности нередко нуждаются в специализированной помощи [384].

Имеются данные об успешном использовании Мексидола в комплексной терапии у больных красным плоским лишаем в виде таблеток и инъекций 5% раствора под элементы поражения при эрозивно-язвенной форме заболевания. Клиническая эффективность проведенного лечения с Мексидолом у больных плоским лишаем слизистой оболочки рта составляет 96%, традиционного – 81,5% [195, 204]. Применение препарата Мексидол способствовало формированию ремиссии у 53,13% пациентов и значительному улучшению у 37,5% пациентов, что соответствовало показателям группы больных, которые получали Метипред [165, 204, 205]. По данным Т.И. Лемецкой с соавторами (2008), использование Мексидола в таблетках и в виде зубной пасты «Мексидол dent fito» позволяет повысить эффективность лечения и удлинить период ремиссии за счет общего и местного влияния препарата на патогенез заболевания [116].

По данным Н.Е. Тиуновой (2009), эффективность комплексного лечения красного плоского лишая СОР при включении анксиолитика Генотен и антиоксиданта Кудесан в сочетании с иммуномодулятором Имудон составила 93% [226].

В связи с нарушениями процессов метаболизма больным показана витаминотерапия. Наиболее важным в этом плане является витамин А с натуральными каротиноидами, его синтетические аналоги, и ретиноиды – дериваты витамина А (Тигазон, Неотигазон, Этретинат, Тазаротен), которые уменьшают интенсивность воспалительной реакции, влияют на состояние клеточных мембран и нормализуют процессы пролиферации. В исследованиях ряда авторов доказано действие витамина А на стимуляцию естественных киллеров, которым принадлежит важная роль в противоопухолевой резистентности организма [29, 101, 102, 129, 411, 414, 440].

Витамин Е – а-токоферола ацетат, являясь синергистом витамина А, обладает антиоксидантными свойствами, обеспечивает защиту полиненасыщенных жирных кислот и липидов клеточных мембран от перекисного окисления и повреждения свободными радикалами. У больных КПЛ витамин Е используется, как ингибитор системы цитохрома Р-450, что позволяет при комплексном лечении кортикостероидами снизить суточную дозу и сократить сроки стероидной терапии, а также улучшить прогноз лечения КПЛ СОР [101, 425].

Поливитаминный препарат Аевит, содержащий витамины А и Е, показан больным при длительном хроническом течении болезни и поражении слизистых оболочек, в связи с чем используется стоматологами, как базовый препарат в традиционных схемах лечения КПЛ. Сочетание витаминов А и Е с циклоспорином при эрозивно-язвенной форме КПЛ предупреждает озлокачествление элементов поражения СОР [26, 411].

В комплексное лечение КПЛ СОР также рекомендуется включать витамины С, РР, U, витамины группы В и поливитамины [29, 70, 140]. При лечении различных форм КПЛ хорошо зарекомендовал себя Ксантинола никотинат, который сочетает в себе свойства веществ группы теofilлина и никотиновой кислоты. Препарат обладает вазодилатирующим, антиагрегатным действием, что патогенетически предопределяет целесообразность его использования в комплексе лечения больных КПЛ [70].

Анализ научной литературы показал, что применение кортикостероидов в различных фармакологических формах по-прежнему остается основой лечения как кожных, так и слизистых поражений КПЛ. До настоящего времени кортикостероидам отводят ведущее место в терапии тяжелых перманентно-рецидивирующих форм КПЛ СОР, что связано с их действием на основные звенья патогенеза заболевания. Препараты этой группы обладают сочетанием мощных и противовоспалительных и иммунодепрессивных свойств и, таким образом, оказывают разносторонний быстрый эффект на иммунопатологические процессы при осложненных формах КПЛ [29, 55, 67, 70, 102, 148, 187, 388, 341, 367].

Больным эрозивно-язвенной, экссудативно-гиперемической и буллезной формами КПЛ СОР в схему лечения включают кортикостероидные препараты, синтетические противомалярийные препараты и никотиновую кислоту [29, 70, 278, 431, 440].

Однако, по данным ряда авторов, системные ГКС обладают относительно невысокой терапевтической активностью и широким спектром осложнений и побочных эффектов. При приеме больших суточных доз, развиваются такие осложнения, как угнетение функции коры надпочечников (медикаментозный синдром Иценко-Кушинга), «стероидная мышечная дистрофия», гипертрихоз, возможно повышение артериального давления («стероидная гипертензия»), увеличение содержания глюкозы в крови («стероидный диабет»), поражение ЖКТ (обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки), замедление процессов регенерации и другие осложнения. В редких случаях у больных на фоне приема КС (Преднизолона, Триамцинолона) могут возникнуть аллергические реакции. При наличии противопоказаний применение КС нежелательно, но реальная польза от них все-таки выше риска усугубления имеющегося состояния [54, 55, 158, 204].

Учитывая возраст и отягощенный анамнез пациентов, страдающих КПЛ СОР, очевидно, что большинство из них имеют ограничения к применению системных ГКС. Это приводит к необходимости поиска новых безопасных методов лечения тяжелых форм заболевания [16].

Одним из путей решения данной задачи является использование топических (местных) глюкокортикостероидов (Т-ГКС). В отличие от системных глюкокортикоидов, эти препараты имеют следующие преимущества: высокое сродство к рецепторам, выраженная местная противовоспалительную активность, минимальное системное действие, что обусловлено использованием их в невысоких концентрациях [22, 26, 99, 112, 123, 239, 298, 293, 341, 352, 356, 379, 419, 432, 434].

Механизм действия наружных глюкокортикостероидов обусловлен подавлением воспалительной реакции, благодаря сосудорасширяющему эффекту, торможению пролиферации клеток эпидермиса, ингибированию высвобождения медиаторов воспаления из эозинофилов и нейтрофилов, подавлению активности гиалуронидазы и т.д. [26, 341, 352, 356, 379, 419, 434].

По данным А.В. Шакировой (2015), гормональные препараты на основе бетаметазона (Тридерм и Дипроспан), применяемые местно в комплексном лечении КПЛ СОР обладают выраженным противовоспалительным действием, способствуют уменьшению площади гиперемии и отека, а также эрозий в 6-8 раз. Наибольшая эффективность лечения в отдаленные сроки наблюдалась при использовании инъекционной формы бетаметазона (инъекции по типу мандибулярной анестезии) [249].

В настоящее время в классификации Т-ГКС, согласно Всемирной организации здравоохранения, по активности выделены следующие 7 классов: класс I – сверхсильные, класс II –

очень сильные, классы III, IV, V, VI – средней силы, класс VII – низкой силы. Топические глюкокортикостероиды IV поколения (нефторированные) признаются наиболее предпочтительными в применении, поскольку они удачно сочетают положительные свойства своих предшественников: обладают высокой активностью и минимальным нежелательным действием, характерным для гидрокортизона ацетата. Они могут применяться при хронических процессах – для длительного курсового лечения [85].

По данным Н.М. Шупинько, среди Т-ГКС IV поколения 3 класса активности (Европейская классификация J. Miller и D. Munro, 2006) наилучшее сочетание высокой биологической активности и незначительного побочного действия присуще метилпреднизолону ацепонату 0,1 % (Адвантан). Метилпреднизолон ацепонат обладает особой фармакокинетикой: благодаря высокой липофильности коротких цепей жирнокислотных остатков, входящих в Адвантана, он быстро проникает в ткани, где в результате гидролитического расщепления образуются более активные метаболиты. Их пролонгированная прочная связь с рецепторами продлевает лечебный эффект, обеспечивая однократное применение препарата в сутки, а быстрая конъюгация метилпреднизолон-21-пропионата с глюкуроновой кислотой исключает риск развития его системных побочных эффектов [261]. Из всех существующих топических ГК, Адвантан имеет самый низкий терапевтический индекс, то есть наилучшее соотношение возможного риска побочных явлений и терапевтической эффективности [237, 261].

Следуя рекомендациям J.G. Samarasa с соавторами (2008), в группу дерматозов, для лечения которых требуются сильные Т-ГКС, нужно отнести и красный плоский лишай [298]. Эффективность метилпреднизолон ацепоната была подтверждена множественными исследованиями как российских, так и зарубежных авторов.

В научной литературе представлены многочисленные свидетельства успешного опыта применения Адвантана. Высокий терапевтический эффект низкий системный эффект и высокая безопасность препарата позволяют применять его в случае необходимости длительного назначения (в течение 21 дня) наружной глюкокортикоидной терапии КПЛ. Целесообразность рационального использования метилпреднизолон ацепоната (Адвантан) в комплексном лечении деструктивных форм КПЛ не вызывает сомнений [51, 237].

Многие ученые приводят убедительные доказательства эффективности применения отдельных групп топических стероидов в лечении тяжелых эрозивно-язвенных, везикуло-буллезных поражений СОР, включая и КПЛ. Местное применение кортикостероидов – это первичная терапия эрозивной формы КПЛ СОР [384].

Однако некоторые авторы описывают случаи устойчивости ряда пациентов к терапии высокоактивными кортикостероидами, а также отсутствия эффекта применения Клобетазола у

больных КПЛ на фоне тяжелой гепатопатологии [85]. Кроме того, отмечается, что продолжительное использование топических стероидов может провоцировать развитие дисбиоза в полости рта, проявляющегося в виде кандидозной инфекции, иногда неприятного вкуса, тошноты, сухости во рту, боли в горле [29, 51, 99, 336, 341, 420, 434].

При распространенных, тяжелых и резистентных формах КПЛ СОР целесообразно применение системных глюкокортикостероидов в сочетании с производными 4-аминохинолина. Включение в схему комбинированного метода производных 4-аминохинолина обусловлено их противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. Данные препараты тормозят аутоиммунный процесс, являются слабыми цитостатиками, угнетают функцию макрофагов, что купирует аутоцитолит [29, 101, 102, 388, 347]. Исследователь К.Г. Каракоев с соавторами (2014) доказали высокую эффективность и рекомендовали к применению противомаларийный препарат последнего поколения Мефлохин для комплексной терапии ЭЯФ КПЛ СОР [265].

В связи с тем, что в этиопатогенезе КПЛ, в том числе и СОР, одна из ведущих ролей отводится иммунным механизмам, в практике лечения заболевания применяются препараты, направленные на их регуляцию [3, 186, 187]. Однако необходимо учитывать, что для правильного выбора иммунокорректирующего препарата необходимо проведение иммунологического обследования больных с консультацией клинического иммунолога [57].

Описаны результаты использования интерферонов и индукторов интерферонов, рекомбинантного альфа3-интерферона Реаферон-НС-липид [54, 227]. Однако Н.С. Потекаев и соавторы (2010) описали случай ухудшения течения КПЛ на фоне применения индуктора интерферона [211].

По данным Э.Г. Борисовой с соавторами (2018), включение в комплекс лечения гиперкератотической формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта аппликации линимента 5% циклоферона на область очагов поражения (по 20 минут два раза в день курсом 14 суток) оказывает выраженное иммунокорректирующее действие, выражающееся в нормализации уровней цитокинов ИЛ-4, ИЛ-8 в десневой жидкости и нормализации синтеза основного фактора местного иммунитета полости рта – секреторного иммуноглобулина А до уровня нормы [219].

Ряд исследователей применяли иммуносупрессивные препараты (Тимодепрессин, Циклоспорин, Панавир), как системные, так и местные для лечения различных форм КПЛ, в том числе и при поражении СОР [209, 262].

В научной литературе для лечения больных КПЛ описано применение препаратов эндогенного происхождения, в частности, экстрактов тимуса. Положительный клинический эффект получен при использовании таких препаратов, как Вилозен [209], Ликопид [186], Глутоксим [153], Полиоксидоний [73, 186], комплекс Иммуномакс + Гепон [207], сублингвальные таблетки Галавит [243], Тимопрессин [40, 262].



При неэффективности иммуномодулирующей терапии в схему лечения включают местное применение иммунодепрессанта Циклоспорина А, который подавляет выработку провоспалительных цитокинов посредством прекращения стимуляции интерлейкинового каскада [81, 175].

По данным Н.В. Тиуновой и Л.М. Лукиных (2013), комплексное этиопатогенетическое лечение КПЛ СОР с включением в схему Имудона, обладающего специфическим и неспецифическим иммуностропным действием, увеличивая содержание лизоцима в слюне, стимулируя выработку антител и фагоцитарную активность макрофагов и аппликаций 0,25% раствора Дерината в сочетании с Тенотеном и Кудесаном позволяет добиться стабилизации процесса у 93% больных [125, 126, 226].

В последние годы возрос интерес к антигомотоксической терапии КПЛ СОР. С успехом были использованы препараты Траумель С в виде мази и Мукоза композитум, Коэнзим Композитум, Убихинон Композитум в виде инъекций внутримышечно у больных с различными формами КПЛ [260]. Препарат Мукоза композитум – комплексный препарат, на 50% состоящий из вытяжек органного происхождения (слизистых оболочек различного происхождения и локализации). Лечебный эффект обусловлен выраженной противовоспалительной и антиэрозивной активностью [6].

При лечении всех клинических форм заболевания показано назначение антиоксидантов, нормализующих состояние клеточных мембран [209]. По данным Л.А. Седовой (2014), с целью достижения стойкого клинического результата и минимального риска возникновения нежелательных явлений целесообразно использовать в качестве фармакотерапии антиоксидант Этилметилгидроксипиридин сукцинат системно в сочетании с местным применением ополаскивателя для полости рта Mexidol dent [205].

Купирование болевого симптома и нарушения микроциркуляции, иммуномодулирующее и антипрокоагулянтное действия достигаются при проведении нативной гирудотерапии и использовании гирудофармакотерапии (препарат Пиявит) у больных осложненными формами КПЛ СОР в сочетании с сердечно-сосудистой патологией [39].

Учитывая тот факт, что провоцирующим фактором в развитии КПЛ может быть инфекционный агент, во многих клиниках широко применяются антибактериальные и противогрибковые препараты [148, 207]. Имеются данные об эффективности препарата Метронидазол при идиопатическом КПЛ [297, 327].

Учитывая, что слизистая оболочка полости рта является тканью-мишенью для половых стероидных гормонов, предложено использование в лечении КПЛ СОР гормональной замести-

тельной терапии препаратами эстрадиола. Высокий эффект был достигнут при эрозивно-язвенной форме: клиническое излечение в 33,3% случаев, значительное улучшение – в 57,1% случаев [175].

По данным Т.Л. Осиповой (2013), для повышения эффективности лечения эрозивно-язвенной формы плоского лишая СОР целесообразно дополнить программу лечебных мероприятий применением в клинической практике трехспирального коллагенсодержащего препарата Эмалан и пробиотика Лородент на фоне использования солесодержащей зубной пасты Пародонтакс [162].

Местное лечение тяжелых деструктивных форм КПЛ СОР проводится с целью обезболивания, устранения воспалительной реакции и эпителизации эрозивно-язвенных элементов на слизистой оболочке рта.

Для ускорения эпителизации, нормализации функции эпителиальных клеток, предотвращения прогрессирования явлений гиперкератоза применяют аппликации масляного раствора витамина А, 5-10%-метилурациловую мазь, Каратолин, масло облепихи и шиповника [29, 54, 140, 434], композицию, состоящую из а-токоферола ацетата, ретинола ацетата, даларгина, анестезина, метилцеллюлозы с целью более быстрой эпителизации эрозий и язв у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта на фоне первичного гипотиреоза [203].

Исследователем С.А Хановой (2015) разработана поликомпонентная адгезивная мазь, содержащая облепиховое масло, 0,5% преднизолоновую мазь, Солкосерил-дентальную адгезивную пасту, витамин А и ингибитор протеолиза – β-аминокапроновую кислоту при соотношении действующих компонентов в пропорции 2:2:4:1:1. Включение данной композиции в комплексную схему патогенетического лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта сокращает сроки лечения по сравнению с традиционными методами в среднем от 5 до 9 дней [238].

В составе комплексной терапии пациентов с типичной формой красного плоского лишая высокой лечебной эффективностью характеризуется местное применение мукоадгезивного геля Тизоль [214], а также сочетание гелевой композиции аквакомплекса титана глицеросольвата (тизоль) с гиалуронидазой (лидазой) [193].

Высокоэффективным является применение лекарственных биоразтворимых пленок с тимоптином, галавитом [225, 263].

Местное применение Циклоспорина А в лечении красного плоского лишая СОР уменьшает риск побочных эффектов, не перегружая пациента препаратами. Для полосканий раствор капсулы Циклоспорина А используется в 50 мл воды для инъекций в течение 20 дней [175].

По данным Ю.А. Македоновой (2018), при комбинированном использовании лекарственной композиции Тизоля с L-аргинином и тромбоцитарной плазмы процесс регенерации слизистой оболочки у пациентов с КПЛ проходит более интенсивно [133].

В последние годы появились исследования применения ингибиторов кальциневрина: Такролимуса, 1% Пимекролимуса (мазь Элидел) в лечении эрозивно-язвенных форм КПЛ СОР [121, 302, 342, 355, 429]. Однако, результаты отечественных авторов показали не высокую эффективность данных препаратов [153], а М. Cedro и его соавторы (2006) привели данные о возможном увеличении риска малигнизации КПЛ СОР у пациентов в результате канцерогенного воздействия Такролимуса при местном использовании и возможности развития карциномы [302]. В связи с этим, по данным R.R. Shetty с соавторами (2016), актуально местное применение 0,02% гиалуроновой кислоты, при использовании которой отмечено значительное облегчение симптомов КПЛ СОР [417].

## **1.6 Физические методы в структуре медицинской помощи и лечении различных заболеваний**

В современных условиях страховой медицины актуальны задачи по разработке и применению технологий с использованием физических факторов в комплексном лечении многих заболеваний [234]. Активное совершенствование немедикаментозных способов терапии КПЛ СОР приобрело особенно большое значение в связи с возрастанием побочных эффектов, противопоказаний и различных токсико-аллергических реакций при применении различных медикаментозных средств, используемых в лечении данного заболевания.

В начале XXI века методы физиотерапии получили значительное развитие в реализации различных лечебных, оздоровительных и реабилитационных программ. Анализ приоритетов развития современной медицины свидетельствует о неуклонном возрастании удельного веса лечебных физических факторов в структуре видов медицинской помощи. Подтверждением этого явилось включение методов физиотерапии в стандарты оказания первичной медико-санитарной помощи в соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» у больных с различной патологией [2, 234].

Особое внимание при составлении алгоритмов физиотерапии рекомендуется уделять дифференцированному подходу выбора метода воздействия в зависимости от ведущего звена патогенеза заболевания [130, 179, 234]. Эффективность комплексной терапии любого заболевания (в том числе и заболеваний слизистой оболочки рта) повышается при соблюдении общих принципов лечебно-профилактического использования физических факторов:

- диалектическое единство теории и практики (глубокого знания патогенетических аспектов болезни, с одной стороны, и механизмов действия физических факторов – с другой);

- универсальность, основанная на едином (рефлекторном) механизме действия всех лечебных физических факторов и универсальном характере процессов саногенеза (механизмов восстановления нарушенной саморегуляции организма на протяжении болезни);
- единство этиотропного, патогенетического и симптоматического подходов (назначение такого метода, который бы одновременно ослаблял или устранял влияние этиологического фактора, воздействовал бы на основные патогенетические звенья и важнейшие симптомы заболевания);
- малые дозировки, способные стимулировать собственные защитные силы организма, оказывать преимущественно регуляторное и тонизирующее влияние на различные системы, вызывать гомеостатический эффект;
- адекватность воздействия, согласно которой время, методика применения и основные параметры физического фактора должны соответствовать характеру, остроте и фазе патологического процесса;
- индивидуализация физиотерапии (лечение конкретной болезни у данного больного; проведение процедур с учетом биоритмов больного);
- динамизм лечения (учет состояния больного в каждый данный момент и динамики самого патологического процесса);
- комплексность воздействия (с учетом сложившихся представлений о патологической системе как основе болезни) на детерминанту этой патологической системы, особо важного при хронических заболеваниях и полипатиях;
- варьирование параметров воздействия (изменение в процессе курсового лечения условий проведения физиотерапевтических процедур, дозиметрических характеристик);
- преэминентность – строгий учет всего спектра предшествующего лечения у больного, получавшего физиотерапию [231].

Физиотерапевтические методы лечения в отечественных клинических рекомендациях стоят, как правило, на последнем месте, но в зарубежных источниках они занимают чаще второе место (после наружной терапии, перед системной). Действительно, эти методы не так тяжелы для больного, и при отсутствии противопоказаний хорошо переносятся [5, 192, 130].

В научной литературе имеются многочисленные данные о применении различных физических методов в лечении КПЛ, в том числе слизистой оболочки рта. Для коррекции нейротрофических процессов при КПЛ используется электросон. Он нормализует функциональное состояние головного мозга, улучшает кровоснабжение, что способствуют повышению и восстановлению регуляторной роли ЦНС относительно деятельности различных органов и систем [26]. Целесообразно назначение гальванического воротника или электрофореза с бромом по Щербак, диатермии шейных симпатических узлов, рефлексотерапии [65, 26].

Включение транскраниальной электростимуляции (ТЭС) в схему лечения больных КПЛ СОР, по данным С.В. Барковой (2007), способствовало нормализации нарушений со стороны психологического и вегетативного статуса пациентов. Включение в схему лечения ТЭС позволяет снизить количество применяемых препаратов, исключить из схемы лечения седативные препараты [16].

Убедительно доказан положительный эффект применения рефлексотерапии в лечении КПЛ. Отмечаются хорошие результаты при использовании методики корпоральной акупунктуры, электроакупунктуры и комбинации данной методики с аурикулярной акупунктурой [74, 101].

В лечении КПЛ находят свое применение диадинамометрия, д'Арсонвализация, гальванизация, КВЧ – терапия (крайне высокочастотная терапия), криотерапия [62, 110]. Отмечены положительные результаты при включении в комплексную терапию КПЛ таких методов, как электрофорез с никотиновой кислотой, гепарином, димефосфоном, интраназальный интал-электрофорез, воздействие постоянным и импульсным магнитным полем; магнитолазерная терапия, фонофорез с левамизолом седативными и противовоспалительными средствами, ультрафонофорез левзеи, топических стероидов, квантовая гемотерапия. С успехом используются гипербарическая оксигенация, ингаляции, индуктотермия поясничной области, диадинамические токи, криодеструкция, дозированный очаговый вакуум [6, 11, 73, 172, 231, 232, 234, 249, 326, 382].

По данным Е.Г. Сабанцевой (2005), использование курса NO-терапии (экзогенного оксида азота) в комплексном лечении воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой оболочки рта позволило воздействовать на ключевые патогенетические звенья расстройств микроциркуляции. На фоне NO-терапии значительно быстрее улучшилась тканевая гемодинамика, нормализовались нарушения микроциркуляции, что привело к ускорению эпителизации эрозий и язв слизистой оболочки рта. Эта терапия рекомендована для клинического применения у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта [202].

Учитывая тот факт, что большинство больных КПЛ СОР и ККГ имеют в анамнезе соматическую патологию (сердечно-сосудистую, эндокринную и другие), применение многих физических факторов в программе лечения ограничено определенными противопоказаниями к их использованию. В связи с этим возникает необходимость поиска новых простых, доступных и безопасных методов лечения с минимальным количеством побочных эффектов и противопоказаний при тяжелых формах КПЛ СОР и ККГ.

Одним из таких методов является озонотерапия, которая традиционно относится к вспомогательным методам лечения, однако проведенные за последние десятилетия лабораторные и клинические исследования убедительно доказали, что озон в терапевтических дозах работает, как

лекарство, и его биохимический и фармакологический потенциалы находятся в области ортодоксальной медицины [292].

Медицинский озон – это озонкислородная смесь, полученная из сверхчистого кислорода путем его разложения в слабом электрическом разряде или посредством ультрафиолетового облучения. В медицине озон используется в виде озон-кислородной смеси в концентрациях от 1 до 40 мкг озона на 1 мл кислорода [18].

Как пишет В.А. Маланчук с соавторами (2000), история использования медицинского озона начинается с XX века. В 1911 году М. Эберхарт использовал озон при лечении туберкулеза, анемии, пневмонии, диабета. Однако широкое внедрение озона в медицинскую практику в начале XX века сдерживалось по объективным причинам. Среди них – отсутствие материалов для озонотерапевтической аппаратуры, химически устойчивых к действию озона, сложность измерения концентрации озона и его дозирования. Преодоление данных технических проблем в последние десятилетия способствовало широкому внедрению озонотерапии в медицину [157].

Предпосылкой использования озона в медицине являются его физико-химические и биологические свойства. Озон (от греческого *ozon* – пахнущий) – это газ голубого цвета с резким запахом, сильный окислитель вследствие того, что легко отдает один атом кислорода, является аллотропом кислорода [139]. Биологическое действие озона на организм осуществляется опосредовано через образование «озонидов» – соединений озона с органическими соединениями, содержащими двойные связи: свободные аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, никотинамид – коэнзим [397]. В высоких концентрациях озон способен окислять белки, атакуя гистидиновые и тирозиновые остатки, деструктивно действовать на ДНК [328]. В связи с чем высокие дозы озона используются для дезинфекции, в то время как низкие концентрации способствуют эпителизации и заживлению [18].

Применение озона в медицине основано на широком спектре механизмов воздействия на организм, а именно, в терапевтических дозах он действует, как иммуномодулирующее, противовоспалительное, антибактериальное, противовирусное, фунгицидное, антистрессовое, анальгезирующее средство, используется также с целью устранения эндогенной и экзогенной интоксикации, улучшения микроциркуляции, стимуляции регенерации [18, 328]. Столь широкий перечень лечебных влияний медицинского озона, а также отсутствие тератогенного и канцерогенного свойств в совокупности с простотой методик, делает озонотерапию привлекательной для широкого внедрения в клиническую практику [18, 24].

Уменьшение степени тканевой гипоксии является одним из механизмов противовоспалительного действия озонотерапии. Положительный эффект озона связан с выделением эндотелиоцитами так называемых «эндотелиальных факторов расслабления сосудов», к которым относится оксид азота (NO) [18].

Бактерицидный эффект озона объясняется нарушением целостности оболочек бактериальных клеток, вызываемым окислением фосфолипидов и липопротеидов. Обнаружено также проникновение озона внутрь микробной клетки, вступление его в реакцию с веществами цитоплазмы. Кроме того, за счет небольшого размера, молекула озона обладает лучшей проникающей способностью по сравнению с молекулами других антисептических препаратов, что является преимуществом в воздействии на патогенные микроорганизмы, организованные в биопленки [18, 19, 285, 286, 287].

Обезболивающий эффект раневой поверхности при озонировании обусловлен несколькими факторами: уменьшением воздействия бактерий и их токсинов на нервные окончания поверхности раны; тормозящим влиянием озона на периферические нервные окончания; усилением метаболизма и элиминации продуктов, вызывающих активацию болевых рецепторов, благодаря увеличению тканевой оксигенации [18, 95, 285, 286].

Иммуномодулирующее действие озона выражается в активации выработки лимфоцитами и моноцитами цитокинов (интерферона, туморнекротизирующего фактора, интерлейкинов), принимающих непосредственное участие в регуляции активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета [18, 285, 286].

Зарубежный автор V. Воссі (1995) выделяет следующие основные методы озонотерапии: парентеральные (внутривенный, внутриаартериальный, внутримышечный, подкожный, внутрисуставной) и локальные (интраназальный, интравагинальный, накомный, колоректальный) [292].

Сегодня озонотерапия успешно применяется практически во всех областях медицины: общей и военно-полевой хирургии [78], ревматологии, ожоговых клиниках [221], в акушерстве и гинекологии [199], гастроэнтерологии [69], дерматологии [33], офтальмологии, отоларингологии, при лечении инфекционных болезней [254] сердечно-сосудистой, нервной систем и других заболеваниях [18, 397].

Многочисленные данные свидетельствуют о широком применении озона в комплексном лечении различных стоматологических заболеваний. При этом используются как общепринятые в медицине методы озонотерапии, так и специфические для стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [12, 18, 24, 25, 78, 95, 107, 132, 139, 141, 287, 322, 329, 333].

Опубликованные данные по использованию озонотерапии при стоматологических заболеваниях в основном связаны с местным использованием озона [18, 287, 322]. Прямое действие озона, обнаруживаемое при локальном применении в виде дезинфекционной активности (бактерицидное, фунгицидное, вирицидное), используется для очищения ран, усиления местной антимикробной защиты и активации векторов местного иммунитета [18, 24, 52, 133, 134, 139, 141, 206, 213, 220, 286, 287]. Озонотерапия используется при проведении хирургических вмешательств на челюстях в условиях инфицирования [93].

Данные Н.Б. Кокота (2012) свидетельствуют о высокой эффективности использования высокочастотного генератора озона «ОЗОНИКС» в амбулаторной практике хирургической стоматологии. У пациентов, получавших в комплексном лечении озонотерапию, независимо от концентрации озона, при операции цистэктомии отмечается ранняя регенерация костной ткани [95].

Аппликации озонированного масла и орошение озонированным физиологическим раствором периимплантатных областей, по данным И. К. Базаевой (2013), полностью нивелируют признаки локального воспаления после 10 процедур. Озонирование осуществляется на медицинской озонотерапевтической установке «Медозонс БМ АОТ-01-АРЗ-01» с концентрацией 5 мг/л [13].

По данным Н.А. Яновой (2009), использование радиохирургии и местной озонотерапии в комплексном лечении предраковых заболеваний слизистой оболочки рта приводит к значительному уменьшению болевого синдрома, выраженности отека в области послеоперационной раны, способствует ускорению процессов гранулирования и эпителизации раны на СОР.

Озон обладает сильным антимикробным действием против кариесогенных микроорганизмов и, благодаря хорошей проникающей способности, оказывает антисептическое действие не только на поверхности, но и проникает в заместительный дентин. Озон обеспечивает окисление продуктов жизнедеятельности бактерий, что приводит к сдвигу рН в щелочную сторону и способствует поступлению минеральных ионов в твердые ткани зуба. По данным клинических исследований, обработка озонкислородной смесью способствует реминерализации твердых тканей зуба, что повышает эффективность лечения кариеса в стадии пятна и гиперестезии зубов [37, 44, 47, 134, 264, 339, 378].

Автор Ю.Н. Воронова (2011) отмечает, что при использовании озона (система «Heal Ozone») и аминофторидов на участках с гиперчувствительностью дентина происходит значительное и достоверное увеличение эндотелиальной и миогенной активности микрососудов в пульпе зуба. Этот процесс свидетельствует об активации в ней кровотока, который обеспечивает усиленное кровоснабжение одонтобластов и тем самым повышает минерализацию дентина, снижая гиперестезию дентина у пациентов с заболеваниями пародонта [37].

При применении в эндодонтии преимуществом озона является высокая эффективность в отношении микрофлоры корневого канала, как организованной в пленку, так и в виде суспензии [84, 91, 141, 213, 220, 240, 258, 428].

При применении в комплексном лечении заболеваний пародонта озон не только показывает высокую эффективность в отношении пародонтопатогенных микроорганизмов, но и улучшает процесс заживления после оперативных вмешательств, в том числе после имплантации [134, 160, 222].



Имеются сообщения о применении озонотерапии для лечения заболеваний слизистой оболочки рта при, различного вида, стоматитах, причем, как правило, при воспалительных заболеваниях, плохо поддающихся традиционному лечению (часто рецидивирующие герпетические стоматиты, кандидоз и т.д.). Авторы Д.К. Дзгоева (2014), Г.Ф. Мамедова (2015) рекомендуют сочетание местной озонотерапии и методов общего воздействия озона. Подобная схема лечения позволяет в более короткие сроки достичь стойкой ремиссии у большинства больных [52, 136].

Исследователь Т. Kumar и его соавторы (2016) показали, что применение озонированного оливкового масла дважды в день, в течение максимум 6 месяцев, у больных с афтозным стоматитом, герпесом, кандидозом и ангулярным хейлитом и КПЛ СОР вызвало регрессию заболевания. Несмотря на большую активность газообразного озона, данный метод может быть использован с положительным результатом без побочных эффектов, его можно рассматривать, как минимально инвазивную терапию для лечения заболеваний СОР [329].

Данные Ю.Н. Шиловой (2007) свидетельствуют, что применение озонированного оливкового масла у курящих людей всех возрастных групп нормализует микроциркуляцию слизистой, функциональные свойства эпителиоцитов, улучшает морфологические характеристики эпителия, что способствует сохранению барьерной функции СОР [256].

С целью ликвидации тканевой гипоксии патогенетически обосновано применение в комплексном лечении больных КПЛ СОР кислородно-озоновой терапии в виде внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора три раза в неделю. На курс нужно 5-7 процедур, всего необходимо 1-2 курса с интервалом 3-6 месяцев [100, 176].

Современный этап озонотерапии в стоматологии связан с именем Брам Ван Дика, который создал аппарат Ozi Care (2002) – настольный генератор озона, предназначенный для стоматологии. В современных аппаратах для получения озона применяют генераторы, синтезирующие озон из чистого кислорода или воздуха. В генераторах используют ультрафиолетовое излучение, а также электросинтез в газовом разряде. Интерес представляют портативные озонаторы, имеющие автономное кислородное и электрическое обеспечение, которые могут быть использованы в амбулаторной практике. Одним из таких устройств является аппарат Prozone (компания W&H, Австрия), предназначенный для применения в практике врача-стоматолога при лечении воспалительных заболеваний пародонта, заболеваний слизистой полости рта, а также для применения в эндодонтии и кариеологии, в ортодонтии, хирургии и имплантологии. Данный аппарат представляет собой генератор газообразного озона из атмосферного воздуха при помощи электрического тока высокого напряжения. Аппарат Prozone отличается удобством в обращении, легкостью управления и применения. Принцип действия аппарата достаточно прост: с помощью специального насоса происходит забор воздуха в устройство, далее воздух подается в фильтр, предназначенный для очистки воздуха и удаления из него влаги, и, наконец, чистый сухой воздух

направляется в генератор. Аппарат работает с использованием смеси озона и кислорода, которая подается с высокой точностью дозирования. Для различных областей применения установлены соответствующие дозировки (6", 12", 18", 24"). Запатентованный датчик не допускает превышения минимального объема дозы озона и тем самым позволяет добиться оптимальных результатов лечения. Наконечники аппарата предназначены для подачи озона непосредственно к месту обработки [134, 160, 206, 258].

Эффективность аппарата Prozone была проверена в некоторых зарубежных работах. Все эксперименты показали уменьшение количества бактерий при обработке поверхности озона в течение 24 секунд. Поскольку средний размер моляра равен примерно 5,8 мм, бактерицидное воздействие в течение 24 секунд считается эффективным. В журнале *Clinical Oral Investigations*, *Online First™* (2011) были опубликованы результаты работы исследователя S. Eick с соавторами по воздействию озона на периодонтопатогенные виды микроорганизмов *in vitro*. Было доказано, что озон обладает сильным антибактериальным действием на периодонтопатогенные микроорганизмы, поэтому он может применяться в качестве дополнительного средства при лечении пародонтита. Антисептическая обработка пародонтальных пространств с применением газовой озонкислородной смеси (аппарат Prozone) является эффективным, безболезненным, удобным и безопасным в применении, не имеющим побочных эффектов методом обработки пародонтальных карманов при лечении воспалительных заболеваний пародонта [330, 404].

Имеются данные об использовании аппарата Prozone в эндодонтии, а также лечении некоторых заболеваний слизистой оболочки рта [128, 136, 160, 258].

Автором И.В. Семенцовым (2012) разработана методика местного применения низких концентраций озона в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области с использованием аппарата Prozone. По данным автора, в комплексное лечение таких пациентов целесообразно включить применение низких концентраций озона при местной обработке раны в виде озонированного физиологического раствора, озono-воздушной газовой смеси в первой и второй фазах воспалительного процесса и в виде озонированного масляного раствора в третьей фазе воспалительного процесса [206].

Аппарат Prozone не требует специальных условий и длительного обучения персонала, а применение озона в комплексном лечении стоматологических заболеваний не приводит к значительному удлинению стандартного протокола лечения [128, 258].

Таким образом, данные научной литературы свидетельствуют о высокой терапевтической активности газообразного озона при лечении больных с разнообразной стоматологической патологией (прежде всего воспалительной природы). Это обусловлено выраженными детоксикационными, иммуностимулирующими и регенераторными свойствами. Метод озонотерапии патогене-

тически обоснован, обладает высокой клинической эффективностью, сравнительно прост. В терапевтических концентрациях озон не обладает токсическим и побочным действием, не вызывает аллергии, хорошо переносится больными. Озон, как местный антисептик, обладает широким спектром антимикробного действия, не вызывает появления резистентных форм микроорганизмов. Это определяет целесообразность применения озонотерапии в стоматологии и преимущества метода перед традиционными методиками.

Опыт Российской и Европейской школ озонотерапии свидетельствует о том, что использование озона в качестве лечебного средства значительно повышает эффективность лекарственной терапии, позволяет в ряде случаев заменить или уменьшить фармакологическую нагрузку на пациента. На фоне озонотерапии восстанавливаются собственные кислородозависимые реакции и процессы больного организма. Технические возможности современных медицинских озонаторов, обладающих возможностями сверхточной дозировки, позволяют применять озон в диапазоне низких терапевтических концентраций аналогично общепринятым фармакологическим средствам [128, 136, 157, 160, 258, 285, 329].

Кроме озонотерапии, эффективным методом физиотерапии является фототерапия. Первые сведения о светолечении (применение солнечных ванн с лечебной целью) можно обнаружить в трудах Гиппократов. Официальная история светолечения начинается в XIX веке. В этот период произошли важные события, которые во многом изменили представления об электромагнитном излучении оптического диапазона. К этим событиям относятся открытие УФ излучения с длиной волны 200-400 нм, открытие бактерицидного действия коротковолнового УФ-излучения и многие другие научные достижения [2, 90, 118, 151, 382, 435, 439].

Включение в комплексное лечение разных форм КПЛ метода фототерапии обосновано и оправдано физиологически. Фототерапию (UVB и ПУВА-терапия) можно рассматривать, как терапию выбора распространенных форм КПЛ [102, 267]. Кроме этого, используют экстракорпоральную фотохимиотерапию [150, 192], дальнюю длинноволновую терапию [192], УФ-облучение, узкополосное УФ-В облучение [435, 439], облучение очагов поражения монохроматическим красным излучением с длиной волны 660 нм [200, 277, 352], фотодинамическую терапию [1, 171, 188, 189, 272, 353, 362, 400]. Доказана высокая эффективность применения источников линейно-поляризованного света (ЛПС), аппарата Биоптрон в лечении КПЛ СОР, особенно при его деструктивных формах [20].

Фотодинамическая терапия при эрозивно-язвенной и буллезной формах красного плоского лишая СОР, по данным Е.С. Абрамовой и А.В. Гусевой (2014), способствует уменьшению воспалительного процесса, воздействуя на провоспалительные цитокины и микробный фактор, тем самым ускоряя эпителизацию элементов поражения и увеличивая сроки ремиссии заболевания [1].

В комплексной терапии больных эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР применяются методы экстракорпоральной фотохимиотерапии [325, 358], экстракорпорального фотофореза [331, 437].

Наиболее часто в лечении эрозивно-язвенных поражений СОР, в том числе КПЛ, используется лазеротерапия. Многочисленные исследования доказали ее противовоспалительное, гипосенсибилизирующее, репаративное, бактериостатическое, обезболивающее, рефлексогенное действие [27, 29, 109, 113, 110, 251, 309, 438]. Разработаны параметры лазерной терапии для снятия воспаления СОР при ЭГФ и ЭЯФ КПЛ [62, 68, 152, 224].

В настоящее время в основном применяют лазерные диоды с длиной волны 635 нм, например, портативный лазерный терапевтический стоматологический аппарат В-Cure Laser Dental Pro (Good Energies®, Israel), 5-го поколения с матрицами, состоящими из импульсных полупроводниковых (Ga Al As) лазерных диодов, генерирующих инфракрасное лазерное излучение (длина волны 808 нм, мощность 250 мВт, частота импульсов 14 кГц). Они не только надёжнее, удобнее, дешевле, но и эффективнее используемых ранее гелий-неоновых лазеров [17, 27, 68, 103, 151, 200, 269, 309].

По данным Н.Н. Jajarm (2011), низкоинтенсивное лазерное излучение при ЭЯФ КПЛ СОР сопоставимо с действием топических стероидов [352].

Одним из вариантов фототерапии является хромотерапия. Хромотерапия – это использование с лечебно-профилактическими целями видимого излучения (760-400 нм). Специфичность лечебных эффектов различных участков оптического излучения зависит от длины волны. Еще в 1910 году В.М. Бехтерев установил, что красное и оранжевое излучение возбуждает корковые центры и подкорковые структуры, синее и фиолетовое – угнетает их, а зеленое и желтое – уравнивает процессы торможения и возбуждения в коре головного мозга. Хромотерапия показана при неврозах, расстройствах сна, трофических язвах, вяло заживающих ранах, воспалительных процессах [2, 17].

В основе лечебного действия светового излучения различных длин волн лежат фотофизические и фотохимические реакции, связанные с поглощением света биотканью [2, 90, 142, 232, 197, 400].

Многие ученые отмечают высокую биологическую активность монохроматического света, особенно красного. Красный цвет обладает мощным противовоспалительным действием, стимулирует пролиферацию и эпителизацию различных язв, ран. Кроме того, достоверно установлена сопоставимость биологического и клинического эффекта лазерного излучения и некогерентного монохроматического света [2, 118, 180, 181, 182].

Заслуживают внимания разработанные в последние годы источники светодиодного излучения красного цвета (СДИКЦ), работа которых основана на применении «мягкого» воздействия

на биологические ткани. С помощью светоизлучающего устройства излучаемая энергия направляется непосредственно к пораженным тканям. В физиотерапии обычно применяется низкоинтенсивное световое (НИС) воздействие, не приводящее к нагреву тканей организма более чем на 1°C. Электромагнитная энергия в тканях переходит в тепловую. При импульсном режиме отмечается слабое тепло, достаточное для активного воздействия на нервно-сосудистую систему, что приводит к снятию спазма и расширению сосудов, ускорению кровотока, повышению тканевой проницаемости, уменьшению застойных явлений, повышению ферментативной активности и резистентности тканей и организма в целом [42].

Механизмы красного НИС воздействия, по мнению некоторых авторов [142], связаны не с непосредственным его влиянием на ткани, а с раскрытием запасенной в тканях организма энергии. Клетки организма очень активно реагируют на красный свет указанной длины волны. При облучении красным светом с длиной волны  $625\pm 10$  нм происходит электрическая перезарядка клеточных мембран. Если свет импульсный, с правильно подобранными параметрами, то эти процессы происходят максимально эффективно. При этом многократно усиливается обмен веществ, за счет чего ускоряется заживление ран и других повреждений, снимаются воспаления и отеки, уменьшаются болевые синдромы [2, 142, 168, 319]. На системном уровне происходит положительное воздействие на нейроэндокринную и иммунную системы, кроветворение и кровообращение, общий метаболизм, трофику и регенерацию [142].

Модулированное световое излучение в импульсном режиме имеет существенное преимущество по своему биологическому и лечебному действию по сравнению с излучением непрерывного действия [128, 142]. Оптимальная частота модуляции терапевтического НИС, вероятно, находится в интервале 80-90 Гц [118, 142].

По данным А.А. Кунина, С.А. Соловьевой (2013), в комплексном лечении хронического гингивита по некоторым позициям модулированное светодиодное излучение в красной области спектра имело достоверные преимущества перед инфракрасным лазерным излучением [109, 180].

Экспериментально и клинически установлено, что светодиодное излучение красного цвета (СДИКЦ) оказывает биостимулирующее, противоотечное, противовоспалительное действие на клетки, активизирует эпителизацию, усиливает микроциркуляцию в зоне раневого дефекта [45].

В последние годы широкое распространение получили аппараты, в которых в качестве источника некогерентного излучения использованы инфракрасные, красные, синие и другие светодиоды. Красный свет от светодиодов в физиотерапевтических аппаратах и лампах имеет достаточно большую плотность мощности излучения, поэтому в механизме лечебного действия его можно сравнивать с красным лазерным излучением [232].

В научной литературе имеются многочисленные данные о положительном воздействии СДИКЦ при раневом процессе в хирургии, оториноларингологии и других областях медицины [42, 45]. Так, в гинекологии, по данным И.В. Гордеевой (2007), применение светодиодного излучения красного цвета с длиной волны 632 нм в лечении эрозии шейки матки сокращает сроки эпителизации по сравнению с традиционными медикаментозными методами лечения до 7 суток, обеспечивает хорошее заживление эрозивного дефекта. Разработанный и научно обоснованный метод применения СДИКЦ на зону эрозии шейки матки, улучшающий результаты консервативного лечения, рекомендован для самостоятельной и комплексной терапии больных [42].

Накоплен большой опыт проведения процедур с использованием НИС и разработано множество методик лечения различных стоматологических заболеваний [21, 109, 168, 170, 180, 182]. Результаты клинических испытаний Активатора Светодиодного LED-Актив 05, который в режиме красного света создает низкоинтенсивное импульсное излучение (НИС) со следующими параметрами: длина волны  $625 \pm 10$  нм, частота импульсной модуляции 80 Гц, плотность мощности излучения  $140 \text{ мВт/см}^2$  позволяют рекомендовать его для профилактики начального кариеса, так как модулированный красный свет способствует ликвидации кариесогенности зубного налета и приводит к выраженному усилению кариесрезистентности.

По данным Н.Н. Соломатиной (2013), для улучшения ближайших и отдаленных результатов лечения хронического верхушечного периодонтита традиционное внутриканальное лечение целесообразно дополнить светотерапией, используя специально разработанное светодиодное устройство, позволяющее воздействовать непосредственно на ткани периодонта [218].

Источники диодного красного света с успехом используются в лечении заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки рта, включая хронический рецидивирующий афтозный и герпетический стоматиты, эрозивно-язвенную форму красного плоского лишая, гингивиты, пародонтиты и другие воспалительные заболевания [21, 35, 83, 94, 118, 159, 180, 181].

При комплексном лечении начальной формы пародонтита модулированным диодным светом в красной области спектра (LED-актив) была получена положительная динамика местного иммунитета в полости рта. Семидневный курс светодиодного облучения полости рта при начальных формах пародонтита по 16 минут в день в составе комплексной терапии дает клиническую ремиссию в 100% случаев (исчезают отек, гиперемия, кровоточивость) [21, 94].

Воздействие монохроматическим красным светом «Устройством локального облучения красным светом» (УЛОКС) при изменении тканей пародонта воспалительного характера в ходе ортодонтического лечения способствует более динамичному купированию воспалительной реакции [83].

По данным Э.Г. Борисовой с соавторами (2018), диодный красный свет, генерируемый аппаратом «Светозар» (длина волны –  $665 \pm 15$  нм, частота –  $80 \pm 5$  Гц) позволяет в кратчайшие

сроки, уже после первого применения, снизить болезненность, сопровождающую пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом, способствуя ускорению эпителизации пораженных участков слизистой оболочки полости рта [28].

Как было показано в работах ряда авторов, терапевтическое воздействие НИС на воспаленную слизистую полости рта практически всегда дает положительный клинический эффект. Ввиду высокой терапевтической эффективности монохроматического красного света, он рекомендуется для коррекции патологических состояний слизистой оболочки полости рта и пародонта воспалительного характера, выявляемых на клинических этапах ортопедического лечения [118, 159, 181].

По данным Е.С. Калининой с соавторами (2011), применение светотерапии с использованием диодного света красного спектра аппаратом УЛОКС при лечении красного плоского лишая приводит к устранению клинических симптомов и пролонгированию периода ремиссии, нормализации показателей местного иммунитета слизистой оболочки рта [35, 83].

Применение светодиодного излучения красного диапазона обусловлено выраженным клиническим эффектом при лечении заболеваний, отсутствием неприятных ощущений во время процедуры, благоприятной психологической настроенностью больных, отсутствием осложнений [42].

Многие ученые отмечают, что применение светотерапии в сочетании с медикаментозными препаратами (фотофорез) оказывает более выраженный терапевтический эффект в лечении различной патологии, в том числе дерматологической [236, 326, 331, 401].

Фотофорез, производя минимальный повреждающий эффект и оказывая явную пользу в лечении аутоиммунных заболеваний, демонстрирует четкие преимущества по сравнению с химиотерапевтическими методами и использованием иммунодепрессантов [179, 326, 401].

В исследовании И.В. Гордеевой (2007) было доказано, что для ускорения процессов регенерации и более полного и равномерного заживления патологического очага при эрозии шейки матки показано назначение СДИКЦ в сочетании с метилурацилом [42].

Применение фотофореза геля Холисала с использованием поляризованного света (Биоптрон) после дентальной имплантации способствует раннему купированию клинических признаков локального воспаления, способствует усилению процессов репарации и остеоинтеграции у больных, что подтверждается данными ультразвукового и рентгенологического исследования [196].

Применение фотофореза Пантовегина позволяет потенцировать противовоспалительное, микроциркуляторное и трофическое действие низкоинтенсивного лазерного излучения с иммунокорректирующим, общеукрепляющим воздействием Пантовегина в раннем послеоперационном периоде у больных со средней и тяжелой степенью пародонтита [63].

Применение фотофореза в лечении больных хроническим катаральным гингивитом, основанном на одномоментном использовании импульсного низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона 1500 Гц и геля Метрогил Дента, способствует быстрому, выраженному и стойкому купированию воспалительного процесса [49].

Сочетание применения инфракрасного лазерного излучения и фотофореза Мильгаммы позволяет получить выраженный и стойкий терапевтический эффект при хроническом генерализованном пародонтите. Данный метод лечения нормализует микроциркуляцию в пародонтальных тканях и способствует восстановлению структур десны [241].

Применение фотофореза Колегеля (поляризованный свет «Биоптрон») у больных хроническим афтозным стоматитом, по данным Л.А. Маркиной (2012), вызывает быстрое и выраженное формирование анальгетического, противовоспалительного и регенерационного эффектов, что подтверждается полным регрессом основной клинической симптоматики и эпителизацией эрозивно-язвенных элементов слизистой полости рта с терапевтической эффективностью 94,3% [138].

Описано успешное применение в комплексном лечении КПЛ СОР лазеротерапии в сочетании с Холисал-гелем [120]. При поражении кожи применяли итрий-алюминий-гранатового лазера и топического такролимуса [307].

Использование экстракорпорального фотофореза позволяет добиться стойкой ремиссии у пациентов с противопоказаниями к применению кортикостероидов [437]. Эффективность терапии осложненных форм КПЛ СОР, основанных на использовании топических ингибиторов кальциневрина или высокоактивных стероидов в сочетании со светотерапией Биоптрона, возрастает на 25,8% [20].

По данным ряда авторов, фотофорез, комбинация фототерапии с топическими стероидами на протяжении 4 недель является методом выбора для лечения распространенных форм КПЛ [79, 102].

Сложный характер патогенеза и клинических проявлений любого заболевания диктует необходимость комплексного подхода к использованию терапевтических средств, в том числе и лечебных физических факторов. Комплексное применение физических факторов лечения осуществляется в виде комбинирования и сочетания.

Сочетание – это одновременное воздействие двумя и более физическими факторами на одну и ту же область тела пациента. Комбинирование представляет последовательное (разновременное) воздействие физическими факторами, которые могут применяться в один день с вариантами:

а) последовательное, близкое к сочетанному (одно воздействие следует за другим без перерыва);



б) с временными интервалами.

Сочетанное и комбинированное использование физических факторов (или сочетанная физиотерапия) получило в последнее время бурное развитие в медицине, а разработка новых сочетанных и комбинированных методов физиотерапии является одним из перспективных путей оптимизации и развития физических методов лечения [143, 231].

Имеются данные о применении в медицине комбинации различных видов физиотерапии, в том числе с озонотерапией. Положительные результаты получены при использовании озонотерапии и ультразвукового метода лечения больных генитальным кандидозом, низкоинтенсивного лазерного излучения и озонотерапии в комплексном лечении рожи [254], магнито-ИК-свето-лазерной и озонотерапии в лечении острого эндометрита, озонотерапии и магнитно-инфракрасно-лазерного излучения в лечении синдрома диабетической стопы [97], озона и низкочастотного ультразвука в лечении гнойных ран [61].

Комбинированная физиотерапия используется в лечении стоматологических заболеваний, в частности, при патологии тканей пародонта и слизистой оболочки рта. Применение фото- и мезофотофореза стимуляторов метаболизма и противомикробных препаратов в сочетании с адаптогенами приводит к компенсации капиллярного базального кровотока и гидротации тканей пародонта с коррекцией нейрорегуляторных функций [179]. Аппликации на десну озонированного растительного масла с одновременным воздействием ультразвуком уменьшает распространенность воспалительного процесса при хроническом генерализованном пародонтите. Под влиянием магнитно-лазерного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести отмечается стойкое улучшение клинического состояния, микроциркуляции пародонта и нормализация микробиоценоза слизистой оболочки полости рта, увеличиваются сроки ремиссии.

По данным Н.Г. Рамазанова (2016), комплексное применение озонотерапии и магнитотерапии у пациентов с периимплантитом вызывает достоверное повышение клинической эффективности на 22-35 % по сравнению с традиционной терапией и на 12-18 % по сравнению с использованием озона и переменного магнитного поля в качестве монофакторной терапии [190].

Местное воздействие озона и энергии низкочастотного ультразвука [222], озона и контактной дарсонвализации позволяет добиться положительных биологических и терапевтических эффектов: сокращения сроков купирования воспалительных явлений в тканях пародонта исчезновению кровоточивости десны после 3-4 процедур. Афты и язвы слизистой оболочки полости рта эпителизируются в течение трех-четырех дней. Особенно эффективна данная терапия при лечении герпетических поражений [141].

В экспериментах на животных установлена достоверная эффективность озono- и фототерапии преобразованным красным светом в лечении ожоговых, длительно незаживающих и огнестрельных ран мягких тканей. При этом наилучшие результаты получены при комбинированном применении озона и преобразованного красного света [45].

Применение озонотерапии и миллиметроволновой терапии в комплексе лечебных мероприятий при хирургических вмешательствах на челюстях в условиях инфицирования интенсивно снижает активность местной воспалительной реакции в послеоперационном периоде, что выражается в достоверном уменьшении в ротовой жидкости уровня провоспалительного цитокина интерлейкин-1. Снижение концентрации лактоферрина ротовой жидкости свидетельствовало о выраженной антибактериальной направленности данного метода лечения [93].

Многими авторами отмечена положительная динамика клинических проявлений в результате применения сочетанной и комбинированной физиотерапии кожных проявлений КПЛ: сочетанной ультрафиолетовой фототерапии [252], магнито-инфракрасно-лазерных процедур [106].

Применение бальнеофотохимиотерапии с дополнительным введением препарата Панавир у больных красным плоским лишаем тяжелой степени оптимизирует терапию, а также способствует формированию более длительной клинической ремиссии [235].

Однако в лечении КПЛ СОР комбинированные методы фотодинамической терапии используются крайне ограничено.

Так, по данным Т.И. Арунова (2010), при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта применение озono-лазерной терапии способствует хорошему противовоспалительному эффекту и быстрой эпителизации после снятия зубных протезов из нержавеющей стали и применения озono-лазерной терапии. В 93% случаев происходит полная, и в 7% случаев частичная эпителизация пораженных участков [10].

Таким образом, обзор отечественной и зарубежной научной литературы по проблеме стоматологических проявлений красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ свидетельствует о том, что в современных условиях проблема диагностики и лечения заболевания остается актуальной, что подтверждается тенденцией к постоянному росту числа больных, тяжестью клинических проявлений, недостаточной эффективностью методик лечения, учащением проявления тяжелых форм заболевания, рефрактерных к терапии, возможностью озлокачествления. Все вышесказанное диктует необходимость дальнейшего поиска эффективных технологий лечения на фоне рациональной организации специализированной стоматологической помощи больным данного профиля.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа была выполнена на базе кафедры стоматологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Воронежской областной клинической стоматологической поликлиники совместно с кафедрой генетики цитологии и биоинженерии биолого-почвенного факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет».

### 2.1 Материал исследования

Для решения поставленных задач был проведен анализ 2520 заключений консультативных журналов кафедры стоматологии института дополнительного профессионального образования (ИДПО) ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, шести городских стоматологических поликлиник г. Воронежа и клинического обследования 1230 пациентов стоматологического профиля с заболеваниями слизистой оболочки рта за период с 2009 по 2019 год. Пациенты были направлены на лечебно-консультативный прием на кафедру из стоматологических клиник г. Воронежа, Воронежской, Белгородской и Липецкой областей.

При проведении клинико-лабораторных исследований соблюдались этические принципы, установленные Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации врачей, (принятой 18-й Всемирной Медицинской Ассамблеей в Хельсинки, Финляндия, июнь, 1964 г. и дополненной в 1975, 1983, 1989, 1996 годах) и Национальным стандартом Российской Федерации Надлежащая клиническая практика (GCP).

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ (Протокол №7 от 28.11.2013).

Среди обследованных пациентов большинство (84,2%) составили жители г. Воронежа, 15,7% – жители Воронежской, Белгородской и Липецкой областей. На консультацию профильные пациенты были направлены врачами-стоматологами стоматологических поликлиник областного центра (65,5%), частных стоматологических клиник и кабинетов (24,1%), и ЛПУ населенных пунктов областей (10,4%). Подробная медико-социальная характеристика пациентов группы наблюдения представлена в главе 3, пункт 3.1.

Для упорядочения методов исследования был разработан дизайн экспериментальных, клинико-социологических и клинико-лабораторных этапов, представленный ниже в виде структурной схемы на Рисунке 2.1.

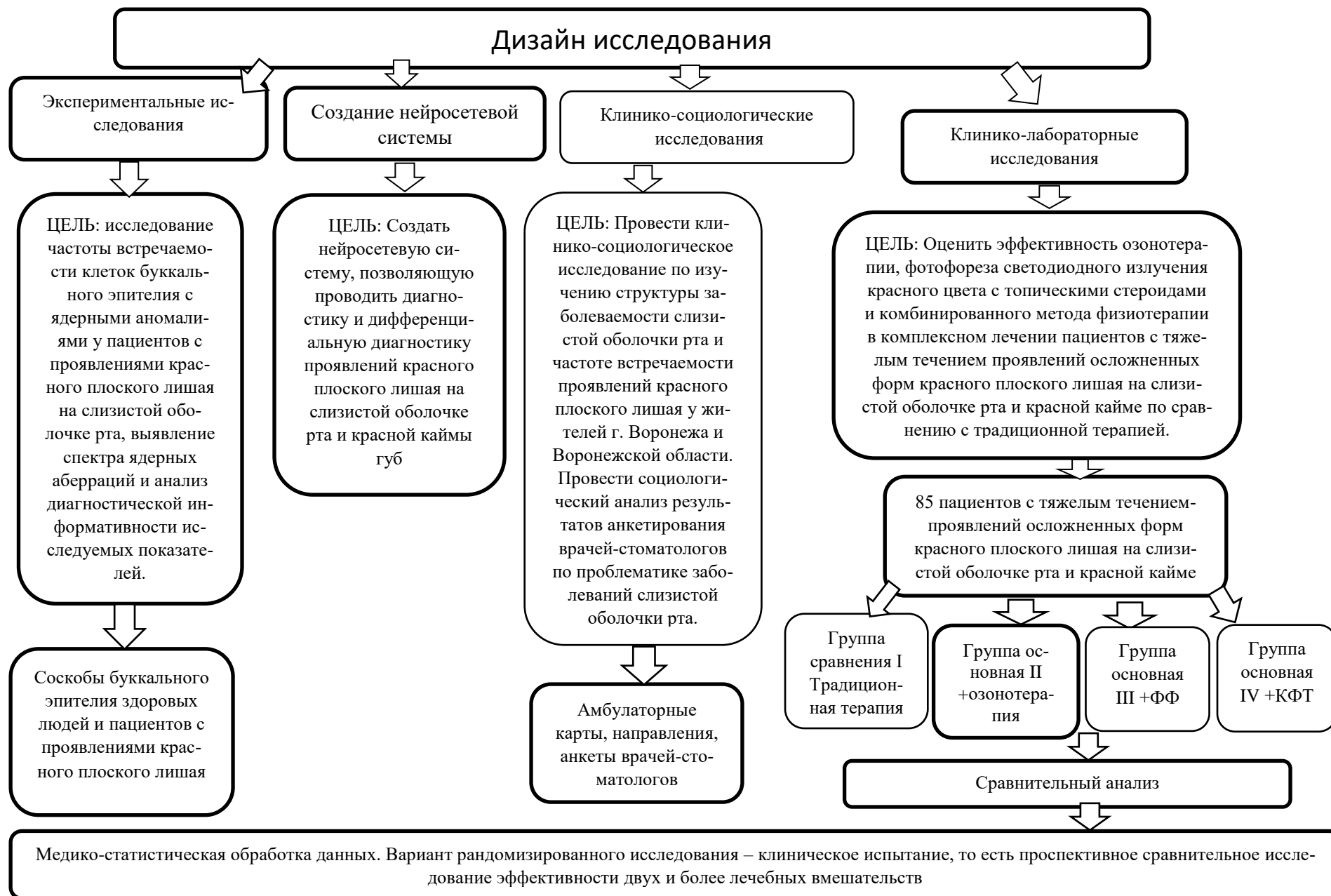


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Частота выявления различных форм проявлений красного плоского лишая в инфраструктуре заболеваний слизистой оболочки рта за период ретроспективного анализа составила 13,8% (212 человек). Среди них преобладали лица женского пола –195 (92%) больных. Лица мужского пола составили 17 человек (8%) из числа обследованных. Характер распределения больных по полу и возрасту представлен в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет						Итого	
	25-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Абс.	%
Мужской	0	0	1	6	9	1	17	8%
Женский	2	5	14	92	73	9	195	92%
Всего:	2	5	15	98	82	10	<b>212</b>	100%
%	0,9%	2,4%	7,1%	46,2%	38,7%	4,7%	-	100%

Из представленных данных Таблицы 2.1 следует, что большая часть пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ (84,9 %) находилась в возрасте от 51 до 70 лет.

При постановке диагноза использовали клиническую классификацию профессора Е.В. Боровского и профессора А.Л. Машкиллейсона (1984), которая предусматривает выделение шести форм проявлений плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ: типичную, гиперкератотическую, экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную, буллезную и атипичную.

Кроме того, была использована классификация профессора Г.В. Банченко с соавторами (2000), которые выделяют две основные группы нозологических форм проявлений красного плоского лишая: неосложнённая (без выраженных воспалительных признаков) и осложнённая. К неосложнённой группе относят папулёзную форму, линейную, сетчатую, кольцевидную, пигментную. Осложнённые формы заболевания сопровождаются воспалительной реакцией и включают экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную, буллезную, гиперкератозную.

Согласно международной классификации МКБ10, выделяли следующие обозначения.

Лишай красный плоский (L43):

L43.0 Лишай гипертрофический красный плоский;

L43.1 Лишай красный плоский буллезный;

L43.2 Лишаевидная реакция на лекарственное средство;

L43.3 Лишай красный плоский подострый (активный);

L43.8 Другой красный плоский лишай;

L43.9 Лишай красный плоский неуточненный.

Диагноз красный плоский лишай ставили совместно с врачами-дерматологами.

Распределение пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке рта по формам заболевания представлено на Рисунке 2.2.

Как видно из данных рисунка, самой распространенной формой проявления КПЛ на СОР и ККГ была типичная форма КПЛ – 97 больных (45,7%).



Рисунок 2.2 – Распределение больных по клиническим формам заболевания (доля в % от 212 пациентов).

Экссудативно-гиперемическую форму КПЛ диагностировали у 41 больного (19,3%), эрозивно-язвенную – у 52 (24,5%), буллезную форму – у 8 (3,8%), гиперкератотическую – у 14 (6,6%) больных.

Для проведения клинико-лабораторного этапа исследования при оценке эффективности различных подходов к лечению были определены критерии включения и не включения пациентов в группы для проведения исследования.

Критерии включения:

1. Экссудативно-гиперемическая и эрозивно-язвенная формы проявления КПЛ на СОР и ККГ, как наиболее часто встречающихся осложненных форм заболевания.
2. Согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.
3. Пациенты обоего пола.
4. Пациенты в возрасте от 25 до 75 лет.
5. Непрерывно-рецидивирующее течение заболевания.
6. Малая эффективность проводимой ранее терапии.
7. Отсутствие противопоказаний к назначению физических факторов воздействия (озон и светодиодное излучение красного света).

Критерии не включения:

1. Наличие у пациентов тяжелой сопутствующей соматической патологии других систем организма в острой стадии и в стадии декомпенсации, являющиеся противопоказаниями для проведения назначаемой терапии.

2. Злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекция.

3. Психические заболевания, злоупотребления алкоголем или наркотиками в анамнезе.

4. Беременность, кормление грудью.

Критериями исключения пациентов из проведения исследования являлись следующие:

1. Отказ пациента от обследования.

2. Выявленные в процессе проведения исследования противопоказания к проведению назначаемой терапии.

Для выполнения задач исследования в соответствии с критериями включения была сформирована группа, включающая 85 пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных формами проявления КПЛ (экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами) на СОР и ККГ, в том числе 7 (8,2%) мужчин и 78 (91,8%) женщин в возрасте от 41 до 75 лет.

Количественное распределение пациентов по полу, возрасту и форме заболевания представлено на рисунке 2.3.

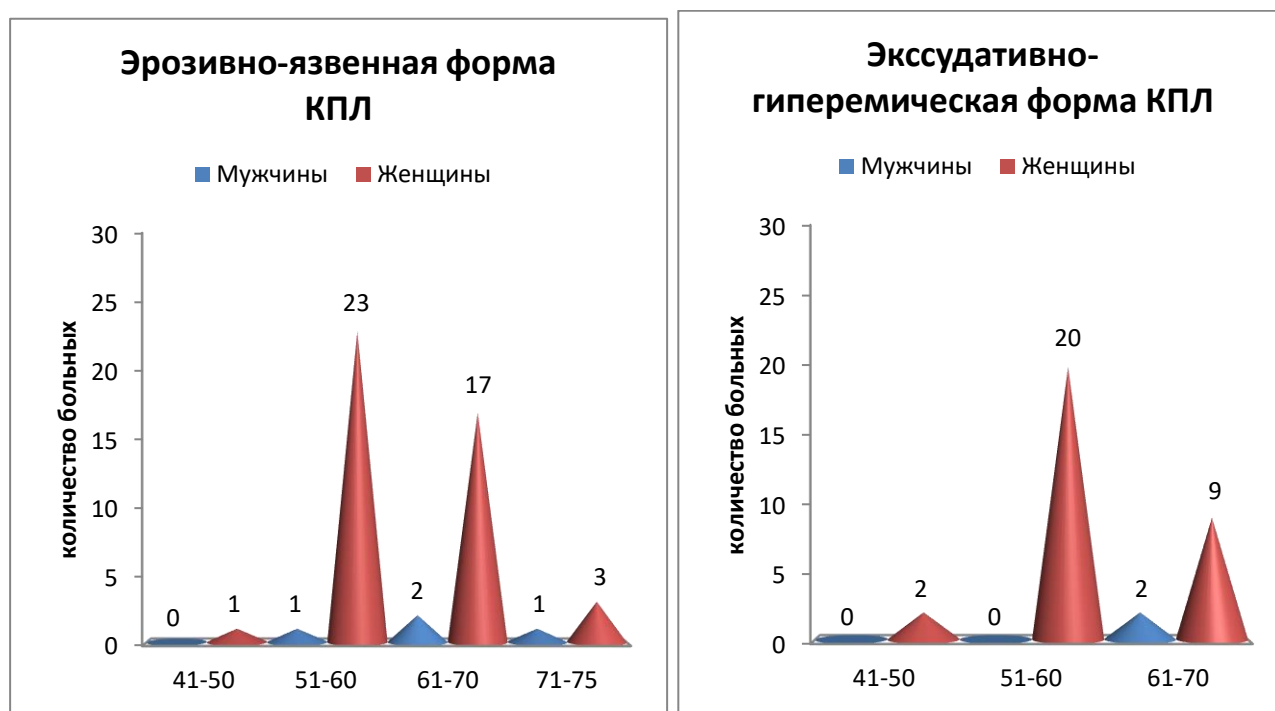


Рисунок 2.3 – Количественное распределение пациентов по полу, возрасту и форме заболевания.

Из данных представленных диаграмм следует, что среди пациентов с проявлениями осложненных форм (экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами) КПЛ на СОР и ККГ преобладали женщины в возрастной группе 51-60 лет (46,9%). Из клинических проявлений КПЛ среди осложненных форм преобладала эрозивно-язвенная (72,8%).

## **2.2 Схема обследования пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ**

Все пациенты с проявлениями осложненных форм (экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами) красного плоского лишая на слизистой оболочке рта были обследованы по специально разработанной программе, включающей основные и дополнительные методы исследования.

Программа обследования больных КПЛ СОР и ККГ включала этапы исследования, представленные в Таблице 2.2.

Изучение качества репаративных процессов слизистой оболочки рта у пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта после проведения лечения с использованием физиотерапевтических методов проводили на основании клинического обследования СОР, данных фотодокументирования и цитологического исследования элементов поражения.

## **2.3 Клинические методы обследования**

Клиническое обследование пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта включало выявление жалоб, тщательный сбор анамнеза, осмотр полости рта по общепринятой методике.

При выяснении жалоб для анализ субъективных ощущений больных (выраженность боли) использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) в диапазоне от 0 до 10 баллов, позволяющую объективировать данный компонент жалоб (Рисунок 2.4).



Таблица 2.2 – Основные и дополнительные методы исследования

1. Методы клинической оценки			2. Методы дополнительных и лабораторных исследований
1	2	3	4
1.1. Анализ жалоб	1.2. Анамнез развития заболевания	1.3. Данные осмотра	2.1. Фотодокументирование клинического материала (интраоральная видеокамера).
	Длительность заболевания	Общее состояние;	2.2. Люминесцентное обследование (онкоскрининговая тест-система «ВизиЛайт плюс»).
	Предполагаемые причины возникновения	Внешний осмотр: контуры лица; состояние кожи лица; состояние лимфоузлов; состояние губ	2.3. Определение наличия гальванических токов.
	Профессиональные вредности	Состояние слизистой оболочки рта: цвет, степень увлажненности, локализация и размер элементов поражения, (Топографическая схема элементов поражения при заболевании слизистой оболочки рта Roed-Petersen&Renstrup, в модификация Гилевой О.С., 2008), феномен изоморфной реакции Кебнера;	2.4. Общий и биохимический анализы крови.

1	2	3	4
	Пусковой момент заболевания	Состояние языка: цвет, степень увлажненности, локализация и размер элементов поражения, (Топографическая схема элементов поражения при заболевании слизистой оболочки рта Roed-Petersen&Renstrup, в модификация Гилевой О.С., 2008);	2.5. Цитологический методы исследования
	Наличие стресс-фактора в развитии заболевания	Состояние кожных покровов тела	2.6. Бактериологический методы исследования.
	Количество рецидивов в год	Патология тканей пародонта	2.7. Молекулярно-генетическое исследование для идентификации IL-1A-889, IL-1B+3953, IL-1RN+2018 полиморфизмов кластера генов Интерлейкина-1.
	Сроки эпителизации афт, язв;	Зубная формула	2.8. Оценка психологического статуса (опросник Спилбергера и Ю.Л. Ханина).

1	2	3	4
	Проводилось ли ранее лечение и чем	интенсивности кариеса зубов (КПУ): гигиеническое состояние полости рта по упрощенному индексу гигиены Грин-Вермиллиона (ОHI-S, J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964),	2.9. Исследование качества жизни (анкета ОНIP-14).
	Эффективность проводимого ранее лечения		
	Сопутствующие заболевания по данным анкеты (см. Приложение А) и результатам заключений врачей-специалистов	Местные экзогенные факторы риска (острые края зубов, разрушенные зубы, пломбы из амальгамы, протезы, изготовленные из разнородных металлов, протезы, вызывающие хроническую травму СОР).	
	Прием медикаментов по поводу сопутствующих заболеваний.		

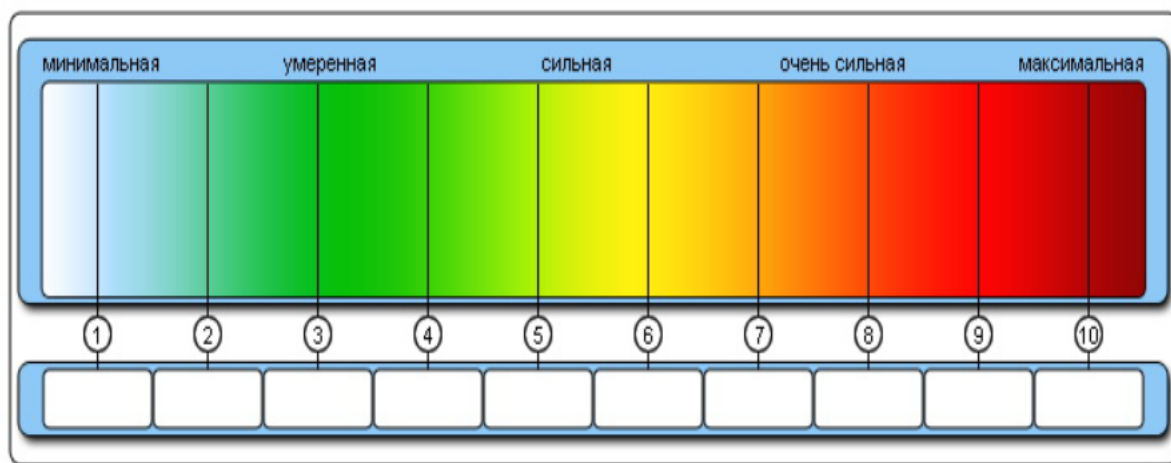


Рисунок 2.4 – Визуально-аналоговая шкала (ВАШ).

При сборе анамнеза обращали внимание на сроки появления первых признаков заболевания и причины их возникновения по мнению больного, наличие стресс-фактора в анамнезе, длительность заболевания, частоту обострений, проводимое ранее лечение и его эффективность, сопутствующую соматическую патологию и прием лекарственных препаратов, присутствие профессиональных вредностей, наличие элементов поражения на коже. У женщин выявляли наличие менопаузы.

При внешнем осмотре оценивали состояние кожи лица и других видимых участков, красной каймы губ, углов рта, лимфатических узлов.

Осмотр собственно полости рта проводили по общепринятой схеме: осмотр преддверия полости рта, прикуса, обследование слизистой оболочки рта, языка, тканей пародонта, твердых тканей зубов. Определяли интенсивности кариеса зубов (КПУ), уровень гигиены полости рта по упрощенному индексу гигиены Грин-Вермиллиона (ОНИ-S, J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964).

Выявляли местные экзогенные факторы риска КПЛ СОР. В том числе, учитывали наличие съемных и несъемных протезов, их качество и наличие в их конструкции разнородных металлов. По показаниям проводили рентгенологическое обследование зубов и костной ткани альвеолярных отростков челюстей с целью выявления очагов одонтогенной инфекции.

При осмотре слизистой оболочки рта и языка оценивали цвет, степень увлажненности, наличие элементов поражения (папул, эрозий, пузырей). Для характеристики патологических элементов на слизистой оболочке рта и красной каймы губ определяли локализацию, размеры очага поражения, четкость границ, состояние тканей, окружающих патологический процесс (эритема, отек), возвышение над уровнем слизистой оболочки, болезненность при пальпации, наличие инфильтрата в основании. Локализация элементов поражения определялась с помощью Топографической схемы элементов поражения при заболевании слизистой оболочки рта Roed-Petersen&Renstrup в модификации профессора Гилевой О.С. (2008).

Определяли феномен изоморфной реакции Кебнера, проявляющийся возникновением свежих первичных элементов, свойственных данному заболеванию, на месте раздражения слизистой оболочки любым экзогенным фактором. Учитывали состояние зубов и протезов, контактирующих с очагом поражения.

## 2.4 Дополнительные методы обследования

### 2.4.1 Фотодокументирование

Фотодокументирование клинических проявлений КПЛ на СОР и ККГ проводили с помощью интраоральной видеокамеры (Trophy) (Рисунок 2.5а) или фотокамеры (Canon350D) (Рисунок 2.5 б) при первичном осмотре в ходе лечения, по завершению лечения и при диспансерных осмотрах.

Целью фотодокументирования было улучшение визуализации очагов поражения СОР для дифференциальной диагностики проявлений КПЛ на СОР, документального подтверждения положительной динамики заболевания в ходе лечебных мероприятий, а также наблюдение за состоянием СОР и ККГ при диспансерных осмотрах.

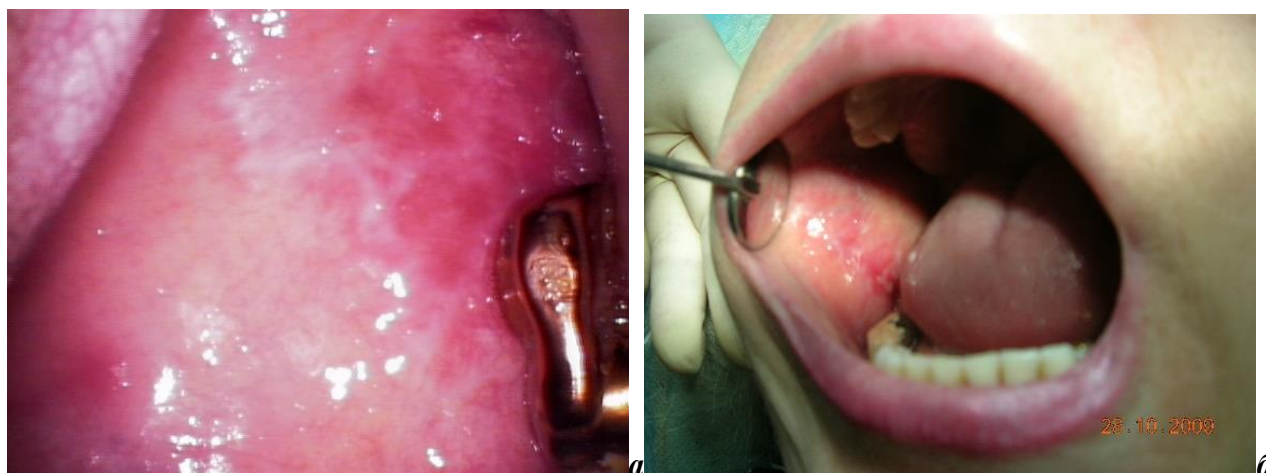


Рисунок 2.5 – Фотодокументирование очагов поражения с помощью интраоральной видеокамеры (а) или фотокамеры (б).

### 2.4.2 Люминесцентный метод диагностики

Учитывая возможность малигнизации элементов поражения СОР при КПЛ, для исключения признаков озлокачествления и дифференциальной диагностики с онкологическими заболеваниями в ходе осмотра больных был использован интраоральный онкоскрининговый тест «Визилайт Плюс» (ViziLite Plus) (Зила Фармасьютикалз, США) (Рисунок 2.6.).

Система идентификации и маркирования патологических изменений в тканях полости рта ViziLite Plus состоит из собственно ViziLite и системы маркирования патологических изменений в тканях полости рта (при помощи запатентованного раствора Zila Tolonium Chloride) TBlue.

Обнаруженные при помощи ViziLite изменения подлежат далее исследованию и мониторингу с применением системы маркирования патологических изменений в тканях полости рта TBlue.

Набор ViziLite Plus с TBlue содержит флакон с раствором (1% Acetic Acid Solution); хемилюминесцентные источники света ViziLite®Lightsticks; держатели хемилюминесцентных источников света ViziLite®Retractors; упаковки для маркировки поражений слизистой полости рта и губ.



Рисунок 2.6 – Онкоскрининговый тест «Визилайт Плюс» (ViziLite Plus).

Система маркирования патологических изменений в тканях полости рта TBlue 630TM представлена тремя тампонами, два из которых смочены в 1% растворе уксусной кислоты, а один – в растворе TBlue 630TM, аналогичном метакроматическому витальному красителю, известному под названием «толуидин синий». Нанесение на слизистую оболочку полости рта такого цитоплазматического дегидратирующего средства, как раствор уксусной кислоты, позволяет более наглядно увидеть возникшие в ней различные патологические изменения, проявляющиеся благодаря модификации свойств преломления на пораженных участках. Это происходит в атипичном неогрубевшем плоском эпителии по причине повышения ядерно-цитоплазматического соотношения клеток.

Алгоритм применения онкоскринингового теста «Визилайт Плюс» (ViziLite Plus) следующий:

1. Осмотр полости рта (Рисунок 2.7).



Рисунок 2.7 – Осмотр полости рта.

2. Полоскание полости рта пациентом 1% раствором уксусной кислоты ViziLite в течение 30-60 секунд (Рисунок 2.8).

Подсушивание слизистой оболочки слабым напором воздуха из шприца «вода-воздух».



Рисунок 2.8 – Раствор уксусной кислоты (1%) для полоскания полости рта.

3. Активация специального одноразового источника света «Визилайт Плюс» путем надламывания посередине до характерного хруста (Рисунок 2.9).

4. Встряхивание осветительной палочки ViziLite, чтобы равномерно смешать ее содержимое. Установка его в одноразовый держатель для фонарика (Рисунок 2.10 а, б).

5. Осмотр полости рта пациента с использованием «фонарика» ViziLite в специальных очках ВизиЛайт (Рисунок 2.11).



Рисунок 2.9 – Активация источника света ViziLite Plus.



а



б

Рисунок 2.10 – Установка источника света ViziLite Plus  
в одноразовый держатель.



Рисунок 2.11 – Осмотр полости рта пациента с  
использованием «фонарика» ViziLite в специальных очках.



Если при осмотре с помощью источника света «Визилайт Плюс» выявляются поражения слизистой оболочки рта, отчетливо светящиеся белым светом, далее используется система для маркировки поражений слизистой оболочки ротовой полости красителем «ТBlue» (Рисунок 2.12, 2.13).

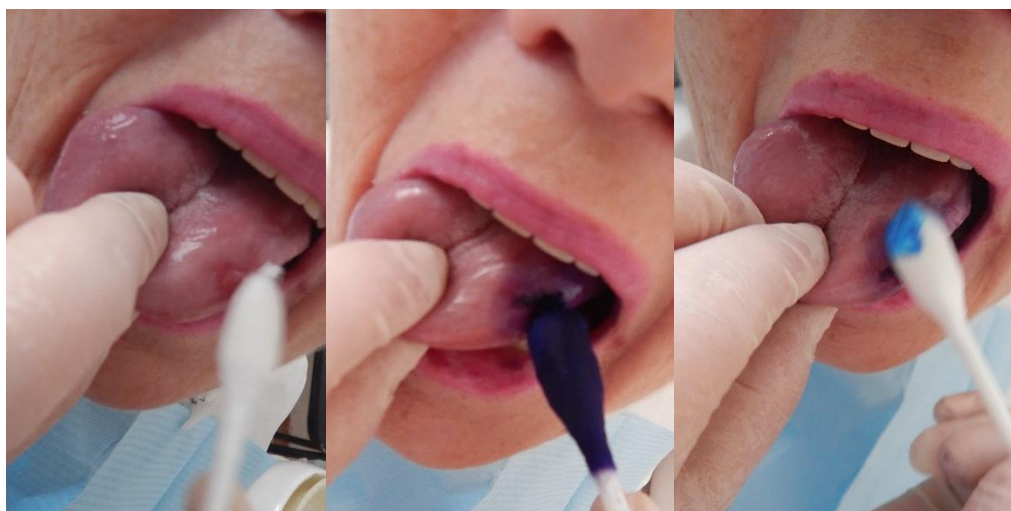


Рисунок 2.12 – Последовательность использование трех тампонов красителя «ТBlue» ViziLite Plus.

Все обнаруженные светящиеся белым цветом участки ротовой полости, прокрашиваемые красителем «ТBlue» («толуидин синий») и несмываемые после использования соответствующего этапа теста (Рисунок 2.13), отмечаются на топографической карте полости рта пациента, фотографируются, и пациент немедленно направляется к специалисту для биопсии ткани из прокрашенного участка слизистой оболочки рта.

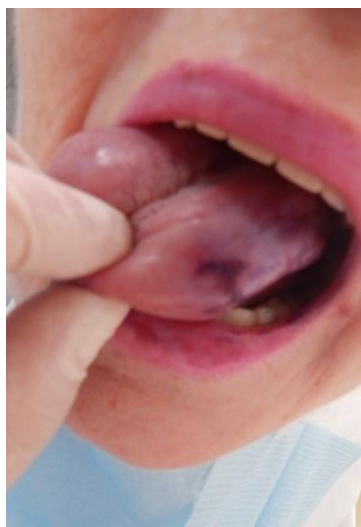


Рисунок 2.13 – Пациентка 3. Наличие несмываемого синего окрашивания очага поражения на боковой поверхности языка при использовании красителя «ТBlue» теста ViziLite Plus.

### 2.4.3 Определение наличия гальванических токов

У пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта с наличием во рту ортопедических конструкций из металла измеряли гальванические токи с помощью аппарата «ЭЛОЗ-1». За норму принимали показатели микротоков от 1 до 10 мкА.

### 2.4.4. Оценка психологического статуса

Для определения уровня реактивной и личностной тревожности психоэмоциональное состояние пациентов оценивали по данным психологического тестирования с помощью «Шкалы самооценки уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина». Тест является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивной тревожности как состояния) и личностной тревожности (как устойчивой характеристики человека).

Личностная тревожность (ЛП) характеризует устойчивую склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагируя состоянием тревоги. Личностная тревожность является свойством личности. Очень высокая личностная тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, эмоциональными, невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями, что имеет прямое отношение к КПЛ СОР. Реактивная тревожность, наоборот, бывает вызвана какой-либо конкретной ситуацией. Реактивная тревожность (РТ) характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью.

Шкала самооценки Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина состоит из двух частей (анкет, заполняемых больными), разделяющих реактивную и личностную тревожность.

Показатели РТ и ЛП подсчитываются по формулам:

$$РТ = \sum_1 - \sum_2 + 50,$$

где  $\sum_1$  – сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам 3, 4, 6, 7, 9, 13, 14, 17, 18;

$\sum_2$  – сумма остальных зачеркнутых цифр (пункты 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 19, 20);

$$ЛП = \sum_1 - \sum_2 + 35,$$

где  $\sum_1$  – сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40;

$\sum_2$  – сумма остальных зачеркнутых цифр (пункты 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39).

При интерпретации результат оценивали следующим образом:

- до 30 – низкая тревожность;
- 31-45 – умеренная тревожность;
- 46 и более – высокая тревожность.

Полученные данные вносили в карту обследования больных КПЛ СОР и использовали для оценки психологического статуса больных.

#### **2.4.5 Выявление сопутствующих заболеваний**

С целью определения общего состояния пациентов и взаимосвязи клинического течения проявлений КПЛ на СОР с другими заболеваниями организма проводились клинический и биохимический анализы крови и консультации профильных врачей-специалистов (с привлечением дополнительных методов обследования по показаниям).

#### **2.4.6 Цитологический методы исследования**

Изучение качества репаративных процессов СОР у пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта проводилось на основании клинического обследования СОР, данных фотодокументирования и цитологического исследования элементов поражения.

Материал для цитологического исследования забирали непосредственно с патологического элемента слизистой оболочки рта (эрозии, язвы) и окружающей зоны, до проведения физиотерапевтических процедур, на 3, 7 и 10 день проведения курса лечения. Препараты окрашивали по Романовскому-Гимза, гематоксилином и эозином. Исследования проводили на базе Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

#### **2.4.7 Бактериологический метод исследования**

Материал для посева у пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ брали непосредственно с патологического элемента (эрозии, язвы) до и после проведения курса лечения с использованием физических факторов.

Исследования проводили на базе бактериологической лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Воронежской области».

## 2.4.8 Молекулярно-генетическое исследование

Тест на индивидуальную предрасположенность к воспалительным процессам полости рта основан на DNA-STRIP технологии и характеризуется полиморфизмом IL-1A - 889; IL-1B +3953; IL-1 RN +2018. Процедура состоит из трех ступеней: изоляции ДНК, многократной амплификации и обратной гибридизации.

При проведении теста GenoType-IL1 (HAIN-LIFE SCIENCE, Германия) стерильным тампоном брали мазок со слизистой оболочки щеки у пациента, помещали тампон с материалом в специальную стерильную центрифужную пробирку и отправляли в лабораторию с сопроводительным бланком.

Тест позволяет определить риск возникновения воспалительных процессов полости рта, опосредуемому ИЛ-1 (Рисунок 2.14).



Рисунок 2.14 – Риски возникновения воспалительных процессов полости рта, опосредуемому ИЛ-1 с помощью теста GenoType-IL1 (HAIN-LIFE SCIENCE, Германия).

Исследования проводили на базе молекулярно-генетической лаборатории Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «НИУ БелГУ – Белгородский государственный национальный исследовательский университет», «Межрегиональный центр стоматологических инноваций».

### 2.4.9 Методика изготовления цитологических препаратов для проведения теста буккального эпителия

Перед приготовлением препаратов пациенты прополаскивают рот водой; стерильным шпателем, предварительно обработанным спиртом, делается соскоб слизистой оболочки щеки выше линии смыкания жевательных зубов; взятый материал наносят на стекло и высушивают на воздухе; окрашивают красителем. Окрашивание азур-эозином по Романовскому-Гимза проводят по следующей схеме: отфильтрованный водный раствор азур-эозина по Романовскому-Гимза (1:5) наносят на препарат и выдерживают 20 мин при комнатной температуре, затем накрывают препарат покровным стеклом и убирают излишки красителя фильтровальной бумагой; проводят анализ от 1000 до 3000 отдельно лежащих, с непрерывными краями, клеток.

### 2.5 Исследование качества жизни (анкеты ОНП-14)

В настоящей работе был использован опросник качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-14 (Slade G.D., Spenser A.J., 1997), валидированный применительно к больным с заболеваниями пародонта и соответствующий международным требованиям IQOLA (Барер Г.М. и соавт., 2006; Мохова В.А., 2010).

Поскольку предметом изучения были проявления красного плоского лишая как системного заболевания на слизистой оболочке рта и красной кайме губ, то для исследования качества жизни использовали именно сокращенную до 14 вопросов русскоязычную версию опросника ОНП-49, успешно применяемую в стоматологии (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Опросник качества жизни  
(профиль влияния стоматологического здоровья ОНП-14)

Вопрос	Периоды опроса		
	1-до лечения,	2- после лечения	
	1	2	3
1. Отсутствие вкуса к пище из-за проблем в полости рта			
2. Есть ли болевые ощущения в полости рта?			
3. Есть ли у Вас затруднения при приеме пищи?			
4. Ваше питание неудовлетворительно из-за проблем в полости рта?			

Вопрос	Периоды опроса		
	1-до лечения,	2- после ле-	3
	1	2	3
5. Приходится ли Вам прерывать прием пищи из-за проблем в полости рта?			
6. Испытываете ли Вы неудобство при общении с людьми из-за проблем в полости рта?			
7. Трудности при произнесении слов (при разговоре).			
8. Есть ли чувство стесненности в общении с людьми?			
9. Ставят ли Вас проблемы в полости рта в неловкое положение при общении?			
10. Повышенная раздражительность при общении с людьми?			
11. Испытываете ли Вы затруднения в обычной работе из-за проблем в полости рта?			
12. Становится ли Ваша жизнь менее интересной из-за проблем в полости рта?			
13. Мешают ли эти проблемы отдыхать, расслабляться?			
14. Бывает ли полная неспособность к действиям из-за проблем в полости рта?			

Варианты ответов на 14 вопросов теста следует оценивать по пятибалльной шкале (0 – никогда, 1 – иногда, 2 – время о времени, 3 – часто, большую часть времени, 4 – все время). Чем больше сумма ответов (от 0 до 56), тем более вероятно, что человек страдает от стоматологических болезней.

По итоговой сумме баллов определяют уровень качества жизни пациентов в соответствии с интервалами:

- 0-12 – хороший уровень качества жизни,
- 13-24 – удовлетворительный,
- 25-56 – неудовлетворительный уровень качества жизни (Смирнягина В.В., 2007; Мохова Е.В., 2010).

Периоды контрольного тестирования отмечены цифрами:

- 1 – до лечения,
- 2 – после лечения.

Пациентам, подписавшим письменное информированное согласие на участие в данном исследовании в соответствии с критериями включения, предлагали ответить на каждый из 14 вопросов опросника.

Параметры КЖ у пациентов с проявлениями КПЛ в полости рта были изучены в динамике, до лечения и после завершения курса лечения.

## **2.6 Методы лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ**

Проводимое комплексное лечение было направлено на ликвидацию воспалительных явлений СОР, эпителизацию эрозивно-язвенных элементов поражения СОР. В ходе терапии соблюдали принципы индивидуального подхода к каждому пациенту с учетом данных общего и местного статуса.

Лечение пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта начиналось в первую очередь с устранения местно травмирующих факторов (сошлифовывание острых краев зубов, пломб, удаление разрушенных зубов, коррекция некачественных зубных протезов и т.д.). После снятия острых воспалительных явлений рекомендовались замена пломб из амальгамы, несъемных ортопедических конструкций из разнородных металлов, рациональное протезирование.

Всем больным была рекомендована щадящая диета с обязательным исключением алкоголя, острой, горячей и другой раздражающей слизистой оболочку рта пищи.

Для гигиены полости рта рекомендовались нераздражающие, мало пенящиеся зубные пасты и мягкая зубная щетка на период острых воспалительных явлений.

С пациентами проводили разъяснительные беседы о заболевании, целью которых было формирование адекватного отношения к болезни и снижение остроты симптома канцерофобии. Необходимость и важность подобных бесед обусловлена наличием у большинства больных психогенного фактора в развитии проявлений КПЛ на СОР.

### **2.6.1. Базовое медикаментозное лечение пациентов с тяжелым проявлением осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ**

В группе сравнения применялась традиционная медикаментозная терапия, включающая общее и местное лечение.

Общее лечение включало базовую терапию – комбинированный поливитаминовый препарат, содержащий жирорастворимые витамины А и Е (Аевит по 1 капсуле 3 раза в день), седативные препараты (настойка пиона, пустырника или Новопассит - курс до 1,5 месяцев), препараты, улучшающие микроциркуляцию (Никотиновая кислота по 1 таблетке 2 раза в день).

Кроме того, при ЭЯФ вводились системные ГКС Дексаметазон, Триамцинолон) и производное 4-аминохинолина (Иммард) (по схеме).

Местное лечение включало полоскание антисептиками (Хлоргексидин, Стоматофит), аппликации мазей на основе высокоактивного топического стероида метилпреднизолона ацепоната (Адвантан) элементы поражения слизистой оболочки рта два раза в день, после еды на 10-15 минут (курс – 2 недели); при ЭЯФ – дополнительно, аппликации кератопластиков (Солкосерил дентальной адгезивной пасты, масляного раствора витамина А и препараты его содержащие), 2-3 раза в день, после еды на 10-15 мин. (курс до 1 месяца). Продолжительность курса медикаментозной терапии составляла не менее 30 дней.

### **2.6.2 Физические методы лечения пациентов с тяжелым проявлением осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ**

В основных группах в план лечения дополнительно были включены местная озонотерапия с использованием аппарата «Prozone», фотофорез (светодиодное излучение красного цвета (СДИКЦ) «Активатором светодиодным LED-Актив 05» в сочетании с высокоактивным топическим стероидом «Адвантан»); комбинированный метод физиотерапии: озонотерапии и фотофореза.

Протоколы физиотерапевтических методов лечения пациентов с тяжелым проявлением осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ разработаны на кафедре стоматологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко автором данного диссертационного исследования.

#### **2.6.2.1. Протокол проведения озонотерапии у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ**

Собственная методика местного применения низких концентраций газообразного озона в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ с использованием аппарата



«Prozone» австрийской фирмы «W&H» (Рисунок 2.15) подтверждена рационализаторским предложением автора (удостоверение № 1609 от 02.09.2016).

Принцип действия аппарата Prozone состоит в следующем. Озон является высокоэнергетической формой состояния кислорода, вырабатывается путем воздействия электрического тока на подвергнутый фильтрации воздух непосредственно перед выполнением обработки. С помощью специального насоса происходит забор воздуха в устройство. Воздух подается в фильтр, который предназначен для его очистки и удаления из него влаги. Затем чистый, сухой воздух поступает в генератор.

Озон образуется под действием высокого напряжения, приложенного к керамической пластине. Этот принцип называется “коронным разрядом”. Озон генерируется в специальной камере, расположенной в базовом блоке (Рисунок 2.16).



Рисунок 2.15 – Аппарат озонотерапии для стоматологии «Prozone» («W&H»).

Для получения озона с помощью эффекта “короны” очень важно, чтобы воздух внутри камеры генератора озона был сухим. Поэтому сразу же после включения прибора автоматически выполняется продувка (30-90 секунд), гарантирующая полное удаление влаги, которая может оставаться в аппарате. Аппарат работает с использованием смеси озона и кислорода, которая подается с высокой точностью дозирования.

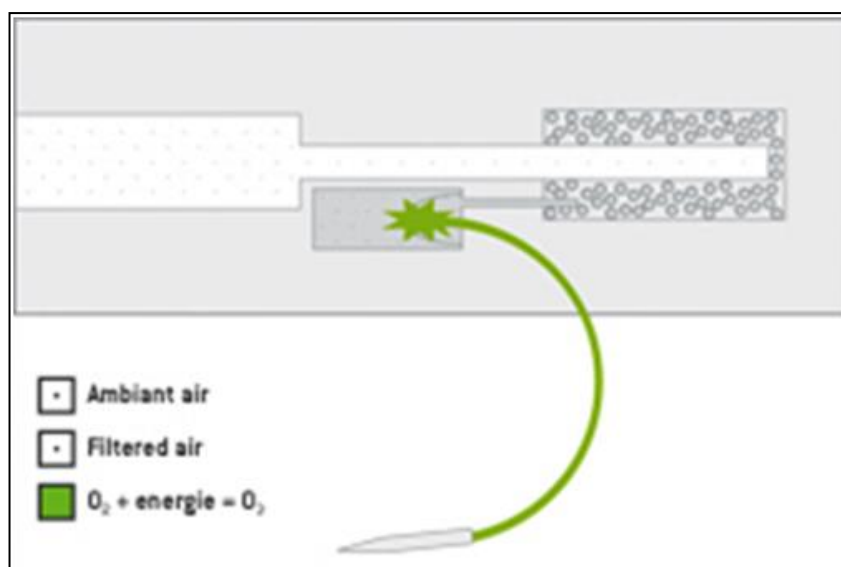


Рисунок 2.16 – Принцип действия аппарата Prozone.

Аппарат Prozone подключается к сети электропитания, оснащен четырьмя программными кнопками для различных случаев применения озона с соответствующими дозировками (6", 12", 18", 24"). Подача озона к месту обработки происходит через специальный наконечник с насадкой. Запатентованный датчик не допускает превышения минимального объема дозы озона и тем самым позволяет добиться оптимальных результатов лечения. При применении аппарата рекомендуется всегда использовать высокий уровень расхода газа – 50 л/мин. В конце каждой процедуры снова происходит автоматическая десятисекундная продувка.

Протокол выполнения процедуры озонотерапии при КПЛ СОР включает следующие действия:

1. на наконечник аппарата Prozone устанавливается насадка и специально разработанный раструб для обработки слизистой оболочки рта (патент на полезную модель № 175627) (Рисунок 2.17);
2. на панели управления аппарата выбирают программу «6 секунд (на одно поле)»;
3. наконечник с установленной на нем насадкой подводят как можно ближе к месту выполнения процедуры (эрозии, язвы) (на расстояние 1-2 мм) (Рисунок 2.18);
4. подачу озона активируют нажатием на педаль;
5. процедуру повторяют на следующем поле;
6. процедуры проводят ежедневно. Курс лечения – 10 процедур.



Рисунок 2.17 – Раструб на насадку для обработки озоном участков поражения слизистой оболочки рта.



Рисунок 2.18. – Выполнение процедуры озонотерапии с помощью аппарата «Prozone» («W&H») и специально разработанного раструба на насадку.

### 2.6.2.2 Протокол проведения фотофореза в сочетании с топическими стероидами у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ

Разработанная методика фотофореза с применением светодиодного излучения красного цвета (СДИКЦ) и высокоактивного топического стероида метилпреднизолона ацепонат (Адвантан) подтверждена рационализаторским предложением (удостоверение № 1701 от 19.01.2017).

Источник светодиодного излучения красного цвета (СДИКЦ) – Активатор светодиодный LED-Актив 05 (ООО «Медторг+», Воронеж) представлен на Рисунке 2.19.



Рисунок 2.19 – Светодиодный источник излучения «Активатор светодиодный LED-Актив 05».

Излучающее устройство – это четыре светодиода красного, синего, зеленого и белого цветов, собранные в едином корпусе. Подача питающего напряжения осуществляется с помощью микроконтроллера, который задает его амплитуду, частоту и скважность в зависимости от выбранного цвета излучения.

Параметры излучения для красного цвета: длина волны 625 нм; плотность мощности излучения 140мВт/см<sup>2</sup>; частота импульсов 76 Гц, скважность 4,33.

Протокол выполнения процедуры следующий:

1) на эрозии и язвы СОР наносят шпателем мазь «Адвантан» (топический стероид – метилпреднизолона ацепонат) (Рисунок 2.20 а);

2) наконечник источника светодиодного излучения красного света (СДИКЦ) подводят к очагу поражения на расстоянии 1-2 мм и воздействуют в течение двух минут на одно поле (Рисунок 2.20 б);

3) процедуры проводят ежедневно. Курс лечения – 10 процедур.



Рисунок 2.20 а – Нанесение на зону эрозии топического стероида



Рисунок 2.20 б – Воздействие источником излучения «Активатор светодиодный LED-Актив 05»

### **2.6.2.3 Протокол комбинированного метода озонотерапии и фотофореза у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ**

Комбинированный метод лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ с использованием озонотерапии и фотофореза проводили по разработанной автором методике, подтвержденной рационализаторским предложением (удостоверение № 1702 от 19.01.2017).

Протокол комбинированного метода физиотерапии КПЛ с использованием озонотерапии и фотофореза состоит в последовательном воздействии на каждый очаг поражения СОР озонотерапии в течение 6 секунд на одно поле и воздействия и СДИКЦ – двух минут на одно поле. Процедуры проводят ежедневно. Количество процедур – 10.

Для оценки клинической эффективности разработанных на кафедре физиотерапевтических методов лечения пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта учитывались разработанные нами критерии:

1. Исход заболевания:

- изменение субъективных ощущений: исчезновение или уменьшение самопроизвольных болей, болей при приеме пищи и речи;

- динамика клиническо-лабораторных показателей: снижение интенсивности воспалительной реакции, эпителизация эрозивно-язвенных элементов, уменьшение количества папулезных элементов. Изучение качества репаративных процессов слизистой оболочки рта у пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая проводилось на основании клинического обследования СОР, данных фотодокументирования, цитологического, микробиологического исследования элементов поражения;

2. Развитие побочных реакций.

3. Оценка качества жизни пациентов после окончания курса лечения.

4. Продолжительность ремиссии заболевания.

Клиническая эффективность лечения оценивалась после окончания курса комплексного лечения с включением физиотерапии и через 6 месяцев после его проведения.

По окончании курса лечения все пациенты с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта находились на диспансерном наблюдении: осмотр проводили не менее 4 раза в год.

Клинические данные диспансерного наблюдения вносились в разработанную нами «Карту-вкладыш диспансерного наблюдения больных с заболеваниями СОР». Исходя из результатов динамического диспансерного наблюдения, определялась эффективность проведенного лечения и нуждаемость пациентов в профилактических или повторных курсах лечения рецидивов заболевания.

## **2.7 Статистическая обработка данных исследования**

Статистическая обработка количественных данных, полученных в процессе диссертационного исследования, проведена с использованием критериев современной доказательной медицины, включая следующие этапы:

1. подготовка и проверка первичных данных с разбиением на группы и подгруппы;
2. оценка количественных и качественных показателей;
3. проверка соответствия вида распределения выборки исследуемых показателей нормальному закону и проверка статистических гипотез;

4. межгрупповое и внутригрупповое сравнение полученных данных по изучаемым признакам параметрическими либо непараметрическими методами на этапах исследования;

5. выявление статистической и клинической значимости полученных результатов.

Представленное в данной работе исследование является вариантом рандомизированного исследования, называемого клиническим испытанием. Клиническое испытание в данном случае – это проспективное сравнительное исследование эффективности двух и более лечебных вмешательств, когда группы формируются с использованием рандомизации с учетом критериев включения и исключения. При этом существует гипотеза, которую выдвинули до проведения исследования относительно эффективности предлагаемых методов лечения, что и проверяется в ходе испытания (Реброва О.И., 2002).

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с помощью методов математической статистики, реализованных в пакете прикладных компьютерных программ STATISTICA 13.0 Treal фирмы StatSoftInc. для персонального компьютера в системе Windows.

Группы пациентов с тяжелыми формами КПЛ были сформированы в зависимости от метода лечения. Расслоение данных осуществлялось в зависимости от возраста, пола, социального статуса.

Как уже было указано выше, показатели качества жизни оценивали по дискретной шкале ОНП-14 (14 вопросов) по пятибальной шкале в прямой зависимости: чем больше сумма баллов (от 0 до 56), тем выше вероятность воздействия стоматологических факторов. Условно была принята следующая градация характеристики качества жизни пациента:

- от 0 до 12 баллов – хороший уровень качества жизни;
- от 13 до 24 баллов – удовлетворительное качество жизни;
- от 25 до 56 баллов – у пациента плохое качество жизни.

Первичные количественные и качественные данные были введены в таблицы в соответствующие таблицы данных статистического компьютерного прикладного пакета STATISTICA и проанализированы средствами подпрограмм описательной статистики, включающей такие этапы проверки, как соответствие первичных данных исследования нормальному закону распределения, равенство дисперсий распределений признаков при сравнении изучаемых групп пациентов, подсчет средних значений исследуемых показателей.

Критический уровень статистической значимости  $p$  был принят равным 0,05.

Условия нормальности анализируемых данных и равенства дисперсий распределений признаков в сравниваемых группах проверялись средствами модуля "Основные статистики и таблицы" пакета STATISTICA 13.0 Treal с использованием критерия Шапиро-Уилкса.

«Критерий нормальности позволяет проверить следующую нулевую гипотезу: распределение признака не отличается от нормального распределения, альтернативная гипотеза – распределение признака отличается от нормального. Если рассчитанное значение  $p$  больше заданного, то есть  $p > 0,05$ , то распределение исследуемого признака можно считать нормальным» (О.Ю. Реброва, 2002).

При сравнении четырех групп с нормальными данными использовали  $t$ -критерий для независимых групп с поправкой Бонферрони. согласно которой каждое из полученных  $p$ -значений сравнивается не с исходным критическим значением  $p_1 = 0,05$ , а с  $p_1/m$ , где  $m$  - число проверяемых гипотез. Процедура деления исходного уровня значимости  $0,05$  на  $6$  в данном случае позволяет вычислить поправку Бонферрони, равную значению  $p_1 = 0,05/6 = 0,008$ . В случае сравнения трех групп критический уровень значимости был равен  $p_1 = 0,05/3 = 0,017$ .

Для тех данных, которые не имели нормального распределения и условие равенства дисперсий признаков в сравниваемых группах не соблюдалось, использовали методы непараметрической статистики, в том числе критерий Манна-Уитни для независимых групп с проверкой нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий в группах, вычисляли медиану, верхний и нижний квартили.

Сравнивались значения исследуемых признаков до и после лечения. В этом случае для нормальных данных использовали  $t$ -критерий для зависимых групп, для значений, несоответствующих нормальному закону, – критерий Вилкоксона.

Полученные результаты интерпретировались следующим образом;

- если рассчитанное значение удовлетворяло условию  $p > p_1$  то нулевая гипотеза об отсутствии различий групп по изучаемому признаку не отклонялась;
- если вычисленное значение удовлетворяло условию  $p < p_1$ , то нулевая гипотеза отклоняется и принимается альтернативная гипотеза о существовании различий групп по изучаемому признаку.

В итоге в различных ситуациях принималась либо нулевая, либо альтернативная гипотеза по различным показателям качества жизни.

Результаты проведенной автором статистической обработки данных представлены в тексте работы в виде таблиц (см. ГЛАВА 4) с указанием количества пациентов  $n$  для каждой из групп, значений среднего арифметического  $M$ , среднеквадратического  $s$  в виде  $M \pm s$ , медианы  $Me$  и 25-го и 75-го квартилей для каждой из групп в виде  $Me (q_1, q_2)$ , символами «\*», «#» отмечены признаки, статистически значимо отличные от соответствующих показателей.

Как известно, медиана в математической статистике используется для описания центральной тенденции распределений количественных признаков независимо от закона распределения данных, равна значению признака, разделяющего пополам распределение наблюдаемых величин



на интервале значений. Интерквартильный отрезок содержит центральные 50% значений признака, процентильный отрезок содержит 80% данных, и эти отрезки используются вместе с медианой для описания данных, имеющих распределение, отличное от нормального (О.Ю. Реброва, 2002; Т. Гринхальх, 2004).

### **2.7.1 Использование ROC-анализа для подтверждения установленного диагноза красного плоского лишая**

Использование ROC-анализа дало возможность определить цитогенетические критерии, позволяющие подтвердить диагноз «красный плоский лишай», полученный в результате отбора наиболее информативных признаков и интерпретации микроядерного теста в буккальном эпителии, рассчитав их критические значения, чувствительность и специфичность для использования в качестве диагностических тестов.

Увеличение количества клеток с микроядрами в области поражения красным плоским лишаем является признаком генетической нестабильности, которая может запустить процесс их озлокачествления. Распознавание ядерных aberrаций на фоне деструкции ядра дает возможность диагностировать у пациентов красный плоский лишай.

ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) – кривая, которая наиболее часто используется для представления результатов бинарной классификации в машинном обучении. Так как классов всего два, один из них называется классом с положительными исходами, второй – с отрицательными исходами. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных случаев от количества неверно классифицированных отрицательных случаев. В рамках ROC-анализа первые называются истинно положительным, вторые – ложноотрицательным множеством. При этом предполагается, что у классификатора имеется некоторый параметр, варьируя который, получают то или иное разбиение на два класса. Этот параметр часто называют порогом, или точкой отсечения (cut-off value). В зависимости от него будут определяться различные величины ошибок I и II рода.

Ошибка I рода или ложноположительный исход классификации имеет место, когда отрицательное наблюдение распознано моделью, как положительное. Ошибкой II рода (ложноотрицательным исходом) классификации называют случай, когда положительное наблюдение распознается, как отрицательное.

Суть ошибок I и II рода можно рассмотреть с помощью таблицы сопряженности (confusion matrix), которая строится на основе результатов классификации моделью и фактической (объективной) принадлежностью примеров к классам (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Таблица сопряженности

Модель	Фактически положительно	Фактически отрицательно
Положительно	TP	FP
Отрицательно	FN	TN

- TP (*True Positives*) – правильно классифицированные положительные примеры (истинно положительные случаи).
- TN (*True Negatives*) — верно классифицированные отрицательные примеры (истинно отрицательные случаи).
- FN (*False Negatives*) — положительные примеры, классифицированные, как отрицательные (ошибка I рода). В этом случае можно употребить термин «ложный пропуск», когда интересующее исследователя событие ошибочно не обнаруживается (ложно отрицательные примеры).
- FP (*False Positives*) — отрицательные примеры, классифицированные как положительные (ошибка II рода). Это ложное обнаружение, т.к. при отсутствии события ошибочно выносятся решение о его присутствии (ложноположительные случаи).

Когда прогнозируется вероятность наличия заболевания, то положительным исходом будет класс «Больной пациент», отрицательным – «Здоровый пациент». В противном случае, если нужно определить вероятность того, что человек здоров, то положительным исходом будет класс «Здоровый пациент».

При анализе чаще оперируют не абсолютными показателями, а относительными – долями, выраженными в процентах:

- доля истинно положительных случаев (True Positives Rate), TPR;
- доля ложноположительных примеров (False Positives Rate), FPR.

Важными являются два определения: чувствительность и специфичность модели. Ими определяется объективная ценность любого бинарного классификатора.

Чувствительность (Sensitivity) – это есть доля истинно положительных случаев.  $Se = TPR = (TP / (TP + FN)) \times 100\%$ .

Специфичность (Specificity) – доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы моделью.  $Sp = (TN / (TN + FP)) \times 100\%$ .

Следует заметить, что  $FPR = 100 - Sp$ .

Модель с высокой чувствительностью часто дает истинный результат при наличии положительного исхода (обнаруживает положительные примеры). Наоборот, модель с высокой специфичностью чаще дает истинный результат при наличии отрицательного исхода (обнаруживает

отрицательные примеры). Если рассуждать в терминах диагностики заболевания, когда модель классификации пациентов на больных и здоровых называется диагностическим тестом, то получится следующее:

- суть чувствительного тест проявляется в гипердиагностике – максимальном предотвращении пропуска больных.
- специфичный тест определяет только истинно больных. Это важно в случае, когда, например, лечение пациента связано с серьезными побочными явлениями, и гипердиагностика пациентов не желательна.

ROC-кривая получается следующим образом:

Для каждого значения порога отсечения, которое меняется от 0 до 1 с шагом  $dx$  (например, 0,01) рассчитываются значения чувствительности  $Se$  и специфичности  $Sp$ . В качестве альтернативы порогом может являться каждое последующее значение примера в выборке.

Строится график зависимости: по оси  $Y$  откладывается чувствительность  $Se$ , по оси  $X$  –  $FPR=100-Sp$ , доля ложноположительных случаев.

Для идеального классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100% или 1,0 (идеальная чувствительность), а доля ложноположительных примеров равна нулю. Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели. Наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагональной прямой, тем менее эффективна модель. Диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, т.е. полной неразличимости двух классов.

При визуальной оценке ROC-кривых расположение их относительно друг друга указывает на их сравнительную эффективность.

Своеобразным методом сравнения ROC-кривых является оценка площади под кривыми. Теоретически она изменяется от 0 до 1,0, но поскольку модель всегда характеризуется кривой, расположенной выше положительной диагонали, то обычно говорят об изменениях от 0,5 («бесполезный» классификатор) до 1,0 («идеальная» модель). Численный показатель площади под кривой обозначается  $AUC$  (Area Under Curve).

В научной литературе используют следующую экспертную шкалу для значений  $AUC$ , по которой можно судить о качестве модели (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Экспертная шкала

<b>Интервал AUC</b>	<b>Качество модели</b>
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

Индекс Юдена – это разность между долями истинных положительных случаев у больных и ложноположительных у лиц без болезни.

Результаты применения ROC-анализа представлены в Главе 5.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИКО-СОЦИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящее время распространенность стоматологических заболеваний в нашей стране остаётся достаточно высокой. Патология слизистой оболочки рта (СОР) и красной каймы губ (ККГ) не занимает ведущее место в структуре заболеваемости, однако представляют значительный интерес со стороны стоматологов, дерматологов, онкологов и других специалистов. Это объясняется сложностью диагностики, отсутствием четких механизмов развития некоторых заболеваний СОР и ККГ, тяжелым, нередко перманентным течением, существующей тенденцией к озлокачествлению.

Актуальность проблемы определяется также частой взаимосвязью заболеваний слизистой оболочки рта с общим состоянием организма пациента.

К сожалению, в официальной медицинской статистике не отражаются данные о структуре заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ, что, вероятно, связано с их небольшой распространенностью и отсутствием профильных специалистов в лечебных учреждениях, занимающихся именно этой патологией (как правило, это врачи стоматологи-пародонтологи, работающие только в крупных лечебно-профилактических учреждениях стоматологического профиля, в сферу деятельности которых входит диагностика, лечения и реабилитация большой группы больных с различными заболеваниями тканей пародонта).

Однако, как показывает собственный опыт, лечение пациентов, обратившихся за стоматологической помощью с патологией СОР и ККГ, представляет одну из наиболее сложных проблем в стоматологии, прежде всего из-за трудностей в диагностике заболеваний этой области организма.

### **3.1 Результаты клинико-социологических исследований при оценке структуры заболеваемости слизистой оболочки рта в городе Воронеже и Воронежской области**

Одной из задач проведенного исследования было определение структуры заболеваний СОР и губ пациентов на основе данных консультативного приема сотрудниками кафедры стоматологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и данных стоматологических поликлиник г. Воронежа за период с 2010 по 2019 год. За указанный период был проведен анализ 2520 амбулаторных карт, заключений консультативных журналов кафедры и врачей-стоматологов-пародонтологов стоматологических клиник. Проведено также клиническое обследование 879 пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта и губ, обратившихся за консультативной помощью по направлениям

ЛПУ г. Воронежа и Воронежской области. Данные по структуре заболеваний слизистой оболочки рта приведены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Структура и распространенность заболеваний слизистой оболочки рта в г. Воронеже и Воронежской области

Заболевания слизистой оболочки рта	Всего	Доля в %
Кандидоз	226	25,7%
Красный плоский лишай	212	24,1%
Лейкоплакия	102	11,6%
Хейлиты	51	5,8%
Аллергические поражения СОР и губ	31	3,6%
Рецидивирующий афтозный стоматит	23	2,6%
Травматические поражения	14	1,6%
Герпетический стоматит	35	4,0%
Многоформная экссудативная эритема	24	2,7%
Глоссалгия	94	10,7%
Пузырчатка	11	1,3%
Синдром Мелькерсона-Розенталя	9	1,0%
Другие заболевания	47	5,3%
<b>Итого</b>	<b>879</b>	<b>100,00%</b>

Данные таблицы свидетельствует о высокой заболеваемости слизистой оболочки рта и губ у взрослого населения города Воронежа и Воронежской области.

Первое место в структуре заболеваемости занимают кандидозные поражения СОР и губ (25,7%), из них 95% – хронический кандидозный глоссит. Красный плоский лишай СОР и ККГ занимает второе место (24,1%). Кроме того, часто встречающимися являются лейкоплакия СОР и губ (11,6%) и глоссалгия (10,7%).

### **3.2 Оценка результатов анкетирования врачей-стоматологов терапевтов по вопросам диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта и губ**

Для изучения состояния вопроса диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта автором в период с 2012 по 2019 год было проведено анкетирование 275 врачей стоматологов, слушателей циклов усовершенствования кафедры стоматологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Анализ данных специально разработанных анкет показал, что большинство врачей-стоматологов (93%) окончили Воронежский медицинский университет (ранее академию, институт). Стаж работы на момент заполнения анкет составил от одного года до 42 лет. В государственных лечебных учреждениях работали 81% стоматологов (71% в областном центре, 29% в районных центрах и участковых больницах). В частных стоматологических клиниках работали 19% опрошенных.

Большую часть врачей, принявших участие в анкетировании, составили стоматологи-терапевты (83%), стоматологи общей практики составили 7%, пародонтологи – 10%. В бюджетном отделении государственных лечебных учреждений вели прием 73% опрошенных врачей, в отделении платных услуг и частных клиниках – 27%. Таким образом, все участвующие в опросе были медицинскими работниками с высшим медицинским образованием, с различным стажем от врачей-интернов до специалистов с большим практическим опытом. Большинство врачей указали, что работают в городских государственных лечебных учреждениях в бюджетных отделениях стоматологами-терапевтами.

Положительно на вопрос «Проводите ли Вы диагностику заболевания слизистой оболочки рта?» ответили 84% слушателей, а на вопрос «Проводите ли Вы лечение заболевания слизистой оболочки рта?» только 32%.

Полученные данные свидетельствуют о том, что диагностику данной патологии проводят в основном специалисты терапевтического стоматологического профиля, и только треть стоматологов-терапевтов, в основном врачи-пародонтологи, занимаются профессионально лечением заболеваний слизистой оболочки рта. Из-за отсутствия стоматологов-пародонтологов в сельских, а часто и в районных медицинских учреждениях, больные с данной патологией для получения квалифицированной помощи вынуждены обращаться в областной центр.

По данным проведенного анкетирования, первые места по сложности в диагностике для врачей-стоматологов занимают многоформная экссудативная эритема и синдром Стивенса-Джонсона (48% опрошенных), второе место занимает красный плоский лишай (33%), третье место – онкологические заболевания слизистой оболочки рта (28%). Кроме того, по данным анкет,

трудности возникают при диагностике таких заболеваний, как лейкоплакия (26%), специфические инфекции (26%), аллергические заболевания (14%), кандидоз (7%), язвенно-некротический стоматит (5%), декубитальная язва (5%).

Из методов диагностики, используемых врачами для уточнения диагноза заболеваний слизистой оболочки рта, в основном были указаны осмотр (19%), общий (38%) и биохимический (12%) анализы крови, посев и микроскопия микрофлоры полости рта (19%), консультации специалистов (5%), рентгенография (9%). Большая часть опрошенных не ответили на данный вопрос, что свидетельствует о невысоком уровне знаний специалистов по основным и дополнительным методам диагностики заболеваний СОР и ККГ.

На вопрос анкеты «Считаете ли Вы необходимым наличие специального документа, например, вкладыша для описания и ведения пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта в амбулаторную карту стоматологического больного?» положительно ответили большинство врачей-стоматологов (79%), что подтверждает необходимость разработки специального документа для описания клинической картины, результатов проведенных методов обследования, назначаемого лечения, динамики течения заболеваний слизистой оболочки рта с целью улучшения качества диагностики и терапии данной патологии.

Таким образом, анализ данных анкетирования по вопросам, касающимся диагностики и лечения заболеваний СОР и ККГ, а также консультативных направлений на кафедру, показал, что в данном разделе терапевтической стоматологии существуют определенные проблемы. Низкое качество диагностики и лечения заболеваний СОР и ККГ требует необходимости уделять большее внимание изучению этого раздела студентами, а также врачами-стоматологами в системе непрерывного медицинского образования.

### **3.3 Разработка индивидуальной специальной карты-вкладыша для пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта**

Оценка анамнеза, клинических особенностей течения, результатов клинических и лабораторных методов обследования и динамики наблюдения проведена с помощью разработанной автором карты-вкладыша для пациентов с заболеваниями СОР.

Данные, полученные в результате обследования пациентов, вносились в медицинскую карту стоматологического больного, форма №043/у, и в специальные, успешно апробированные на практике, индивидуальные карты-вкладыши для пациентов с заболеваниями СОР (первичный и повторный осмотр) и подтвержденные рацпредложением №1607 от 07.04.16. (см. Приложение А, Б, В).



Разработка данной формы документации была обусловлена следующими причинами. Основной документ для учета работы врача-стоматолога любой специальности «Медицинская карта стоматологического больного форма №043/у», утвержденная приказом МЗ СССР «Об утверждении форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения» от 04.10.1980 №1030, используемая на стоматологическом приеме, в том числе специалистами, занимающимися лечением заболеваний слизистой оболочки рта, во многом не приспособлена для описания клинической картины больных с данной патологией.

В «Медицинской карте стоматологического больного форма №043/у» не выделены графы для описания анамнеза жизни и ограничены строки для описания анамнеза заболевания, что особенно важно при наличии заболеваний СОР.

Для описания стоматологического статуса необходимо учитывать рекомендации ВОЗ по осмотру слизистой оболочки рта, языка, губ. По данной схеме обследуют внутренние поверхности щек по линии смыкания зубов, твердое и мягкое небо (цвет), ретромолярные, сублингвальные области дна полости рта; внутренние поверхности губ, углы рта. При осмотре языка оценивают его цвет; размер, отпечатки на нем зубов, наличие и характер налета, состояние сосочков, десквамация, гипертрофия, наличие борозд, складок, эрозий, язв. При осмотре губ определяют цвет красной каймы, состояние кожи и слизистой оболочки в области углов рта, рельеф губ, сухость, наличие чешуек и прочих гистоморфологических элементов. Выявляют местные травматические факторы – острые края зубов и т.д. Отмечают элементы поражения, их локализацию, размеры (мм, см), цвет, рельеф, плотность, болезненность, спаянность с окружающими тканями и другие характеристики, что особенно важно при наблюдении за динамикой клинической картины в процессе лечения, а также диспансерного наблюдения за больными.

Для выполнения данных рекомендаций по описанию патологии СОР в форме №043/у крайне ограничены строки. Не предусмотрены отдельные разделы для описания состояния слизистой оболочки рта и губ при диспансерном наблюдении за больными с заболеваниями СОР.

Существующая потребность в обновлении стоматологической документации для больных с заболеваниями СОР была подтверждена опросом врачей-слушателей кафедры стоматологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Анализ 275 анкет врачей-стоматологов, занимающихся диагностикой и лечением больных с заболеваниями СОР, показал, что большая часть специалистов данного профиля (79%) испытывают потребность в специальной документации для пациентов с заболеваниями СОР.

Разработанные автором документы позволяют провести подробное описание клинической картины заболевания СОР с учетом анамнеза (для упрощения сбора анамнеза пациенты самостоятельно заполняют анкету с указанием соматической патологии). Разработана и апробирована

также электронная форма индивидуальной карты-вкладыша пациента с заболеваниями слизистой оболочки рта, с помощью которой создается компьютерная база данных ведения истории таких пациентов.

В паспортной части указывается фамилия, имя, отчество, пол, возраст, профессия пациента. Раздел анамнеза включает жалобы, характеризующие общее состояние больного и жалобы со стороны полости рта. Указывается длительность заболевания, пусковой момент заболевания, количество рецидивов в год (при хронических заболеваниях СОР), проводимое ранее лечение и его эффективность.

Раздел «сопутствующая патология» заполняется исходя из данных карты здоровья (заполняет сам больной на бумажном носителе) и (или) заключений соответствующих специалистов. Затем вносятся подробные данные осмотра больного: внешний осмотр, состояние кожи лица, кожных покровов тела (видимых участков), губ, языка, слизистой оболочки рта. При наличии элементов поражения слизистой оболочки рта и языка они фиксируются на «Топографической схеме элементов поражения при заболевании слизистой оболочки рта» (Roed-Petersen&Renstrup, в модификации Гилевой О.С., 2008). Элемент поражения обозначается соответствующей цифрой, и зарисовывается на схеме соответственно количеству, локализации и размеру в полости рта больного.

В электронную карту вносятся данные фотодокументирования (изображение, полученное с помощью интраоральной видеокамеры или фотокамеры). В карте фиксируется состояние тканей пародонта и зубная формула с указанием гигиенического индекса. Обязательно отражается наличие местно-травмирующих факторов для очагов поражения СОР, наличие съемных протезов и их состояние. После постановки предварительного диагноза в соответствующие разделы карты вносятся данные дополнительных и лабораторных методов обследования (назначаемые по показаниям). На основании полного обследования ставится окончательный диагноз, назначается общее, местное лечение и общие рекомендации по режиму питания, гигиене полости рта и т.д. Указывается дата повторного осмотра пациента.

При диспансерном наблюдении за пациентами с заболеваниями СОР заполняется «Индивидуальная карта диспансерного наблюдения стоматологического больного с заболеваниями слизистой оболочки рта». В данной карте фиксируются данные на момент диспансерного осмотра с учетом первичного осмотра.

### **3.4. Клиническая характеристика и особенности проявления тяжелого течения проявления осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочки рта и красной кайме губ**

Для выполнения задач исследования клинические наблюдения были выполнены у 85 пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.

При определении критериев выделения тяжелого течения проявления КПЛ на СОР учитывалось следующее: распространенность процесса на СОР и ККГ, длительность и частота обострений, длительность ремиссий, выраженность субъективных ощущений (боль), эффект от предшествующих стандартных методов терапии, изменение качества жизни пациентов.

Критерии определения тяжелого течения осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ включают следующие факторы:

- 1) осложненные экссудативно-гиперемическая или эрозивно-язвенная формы заболевания;
- 2) степень выраженности боли от 4-7 баллов по ВАШ;
- 3) непрерывно-рецидивирующий характер течения (обострение заболевания в пределах одного месяца после окончания лечения).
- 4) резистентность к проводимому традиционному лечению;
- 5) сумма баллов по шкале качества жизни ОНП-14 более 20.

Внутриструктурный анализ проявлений КПЛ на СОР и ККГ показал, что тяжелое непрерывно-рецидивирующего течения осложненных форм диагностировано у 85 пациентов. Чаще подобный вариант течения отмечался при эрозивно-язвенной форме заболевания (50 человек, 58,8% от числа больных тяжелой формой КПЛ), экссудативно-гиперемическая форма при тяжелом течении была выявлена у 35 лиц (41,2%) (Рисунок 3.1).

Среди пациентов, страдающих тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ, преобладали лица женского пола – 79 (93,0%) пациентов. Лица мужского пола составили 6 человек (7,0%) среди обследованных пациентов.

Характер распределения пациентов по полу и возрасту представлен в Таблице 3.2, согласно данным которой большая часть пациентов, 80 человек (94,1 %) находились в возрасте от 51 до 70 лет.



Рисунок 3.1 – Распределение клинических форм тяжелого течения проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.

Изучение особенностей клинической картины тяжелого течения проявлений осложненных форм красного плоского лишая на СОР и ККГ показало, что длительность заболевания составила от полугода до 10 лет (Таблица 3.3).

Таблица 3.2 – Распределение пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет						Итого:	
	25-30	31-40	41-50	51-60	61-70	70 лет и старше	Абс.	%
Мужчины	0	0	0	1	4	1	6	7%
Женщины	0	0	4	40	31	4	79	93%
<b>Итого</b>	0	0	4	41	35	5	85	100%
%	0	0	4,7%	48,2%	41,2%	5,9%	-	100%

Таблица 3.3 – Распределение пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ по длительности заболевания

Клиническая форма КПЛ СОР и ККГ		Длительность заболевания					Всего
		до 1 года	1-3 лет	3-5 лет	5-10 лет	свыше 10 лет	
Эрозивно-язвенная		4	30	8	5	3	50
Экссудативно-гиперемическая		2	23	6	2	2	35
<b>Итого</b>	Абс.	6	53	14	7	5	85
	%	7,0%	62,4%	16,5%	8,2%	5,9%	100%

Как видно из данных Таблицы 3.3, большинство (62,4%) пациентов страдали заболеванием на протяжении от года до трех лет. Продолжительность заболевания от пяти до десяти лет выявлена у 8,2%, более десяти лет – у 5,9% пациентов.

В ходе исследования было обращено внимание на социальный статус обследуемых. Распределение пациентов по социальному составу представлено на диаграмме (Рисунок 3.2).



Рисунок 3.2 – Распределение пациентов по социальному статусу.

Анализ социального статуса показал, что среди работающих пациентов значительное число составляли педагогические работники (учителя школ – 10 человек), отмечавшие в анамнезе присутствие стрессовых ситуаций на работе, которые влияли на течение заболевания. На втором месте среди пациентов с тяжелым течением проявлений КПЛ на СОР и ККГ были работники

финансовой сферы (9 человек), так же отмечавшие наличие профессиональных стрессов. Большинство (64,7%) пациентов были пенсионеры, но и среди них были лица, ранее работавшие педагогами и бухгалтерами.

Таким образом, изучение социального статуса пациентов с тяжелым течением проявлений КПЛ на СОР и ККГ показало прямое влияние стрессовых ситуаций в профессиональной деятельности, в особенности у школьных учителей (работающих или работавших ранее и находящихся на пенсии) на течение заболевания.

### **3.4.1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ**

Основными жалобами пациентов при тяжелом течении проявлений осложненных форм КПЛ СОР и ККГ были жалобы на боли в полости рта различной интенсивности.

Эрозивно-язвенная форма (ЭЯФ) заболевания характеризовалась наиболее тяжёлыми клиническими проявлениями. Самопроизвольные и индуцированные боли (при приеме пищи, особенно жесткой, горячей, кислой и острой, чистке зубов и речи) испытывали 100% пациентов (5-7 баллов по ВАШ). Кроме того, все (100%) пациенты ЭЯФ КПЛ жаловались на постоянное чувство дискомфорта: 95,3% указывали на жжение слизистой оболочки рта, 48,2% – на «стянутость» слизистой оболочки, 36,5% отмечали сухость в полости рта.

При проявлениях на СОР экссудативно-гиперемической форме (ЭГФ) КПЛ самопроизвольные боли и индуцированные боли (при приеме пищи, особенно жесткой, горячей, кислой и острой, чистке зубов и речи) испытывали 95,3% пациентов (3-5 баллов по ВАШ). А 89,4% больных жаловались на постоянное чувство дискомфорта, в том числе жжение слизистой оболочки рта (90,5%), «стянутость» слизистой оболочки (78,8%), сухость в полости рта (31,8%).

Необычный вид слизистой полости рта, наличие эрозивно-язвенных элементов в сочетании со страхом, вызванным названием ранее поставленного диагноза «красный плоский лишай», возможность свободного доступа к популярной и специальной медицинской литературе, включая интернет, приводили большинство пациентов (54,1%) к различным фобиям. У 30,6% больных ЭГФ КПЛ и у 35,3% больных ЭЯФ КПЛ было отмечено наличие фобии «заразности» заболевания, причем только у лиц женского пола. Канцерофобия отмечалась у лиц обоего пола: у 21 пациента (24,7%) ЭЯФ КПЛ и у 8 (9,4%) пациентов ЭГФ КПЛ (Рисунок 3.3).

Анализ данных анамнеза позволил выявить, что предполагаемыми причинами возникновения дебюта проявления КПЛ на СОР 30% пациентов считали перенесение ими стресса (в семье)

или ситуаций, связанных с повышенным психоэмоциональным напряжением (в семье или на работе), 16,7% пациентов не смогли указать на провоцирующий фактор.

Пусковыми моментами обострения заболевания при тяжелом течении проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ 40 пациентов считали различные стрессовые ситуации (нервное перенапряжение), 9 человек – обострение хронических соматических заболеваний, 19 – употребление некоторых пищевых продуктов (шоколад, орехи, клубника, майонез, спиртные напитки), 18 – стоматологические вмешательства в полости рта (чаще – протезирование зубов).

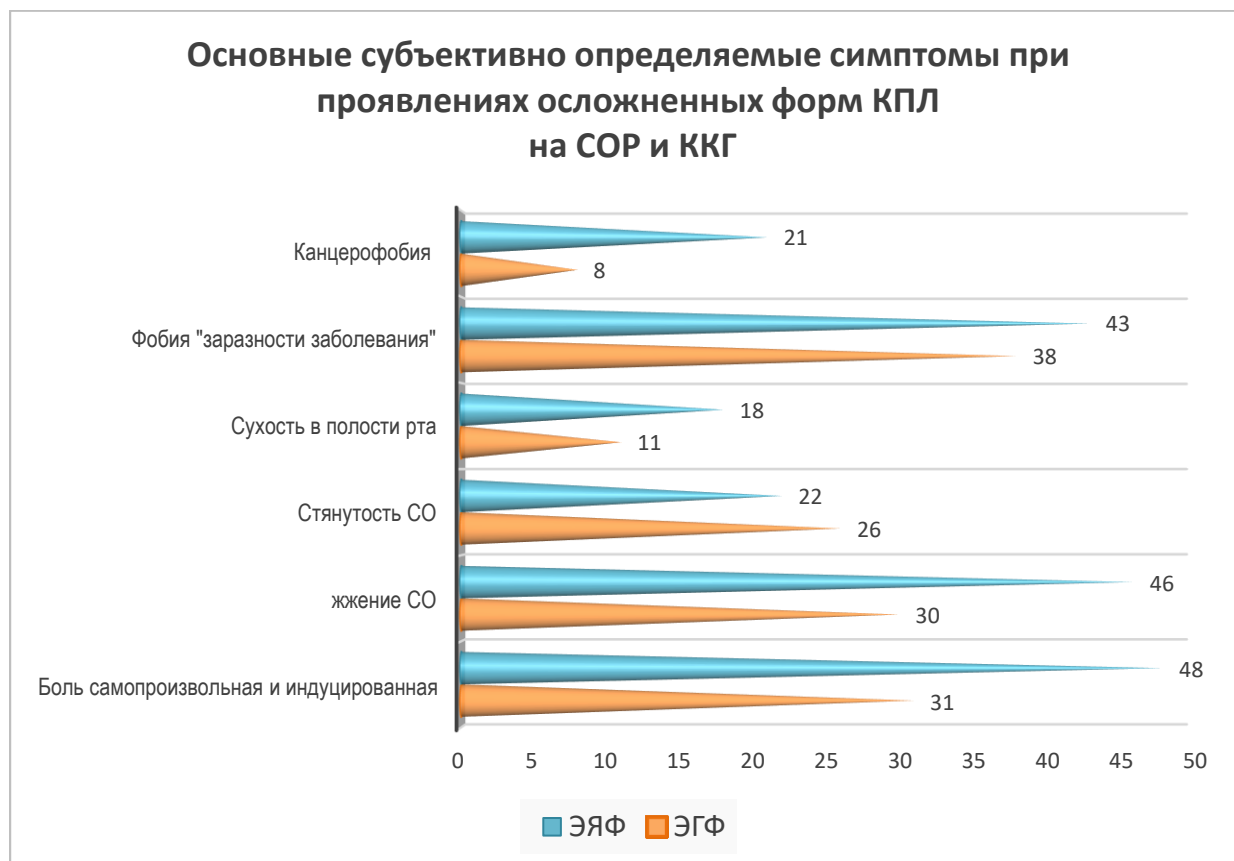


Рисунок 3.3 – Распространенность основных субъективно определяемых симптомов у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ (дано количество больных).

Основные факторы, провоцирующие обострение заболевания при тяжелом течении проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ, в процентном соотношении представлены на Рисунке 3.4.

Как следует из полученных данных, наличие стресс-фактора в развитии заболевания (стрессовых факторов в дебюте и обострении заболевания) выявлено у большинства (56,5%) пациентов с тяжелым течением проявления КПЛ на СОР и ККГ.

Заболевание у всех больных протекало перманентно. Сроки эпителизации эрозий и язв при ЭЯФ КПЛ составляли более 3-х недель. У 21 (24,7%) первичного пациента, лечение которым не проводилось, а также у 17 (20,0%) пациентов на фоне терапии эрозивно-язвенные элементы не эпителизировались.

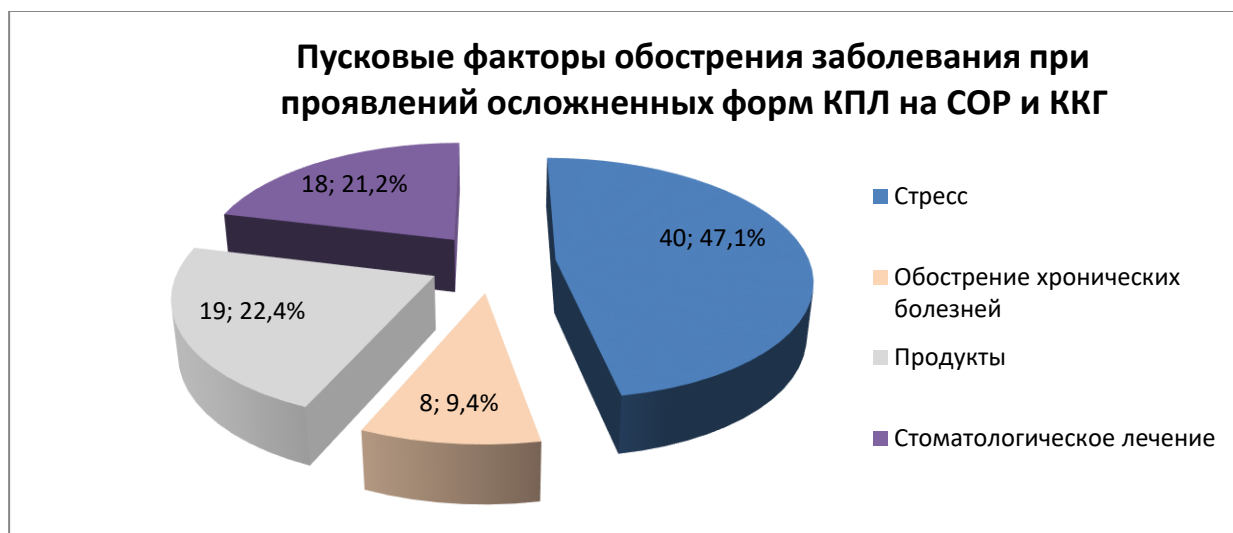


Рисунок 3.4 – Пусковые факторы обострения заболевания.

Большинству пациентов – 60 (70,6%) – ранее назначалось лечение врачом-стоматологом, семи больным (8,2%), с проявлениями КПЛ на СОР и коже – дерматологом.

Со слов пациентов, а также исходя из данных консультативных направлений, в общем лечении, назначаемом стоматологами, использовали в основном ретинола ацетат, десенсибилизирующие препараты, поливитамины.

Чаще назначалась только местная терапия с применением многочисленных лекарственных препаратов (масляные растворы витаминов, метилурациловая мазь, Холисал, Солкосерил, Актовегин, противогрибковые препараты, Камистад, Метрогил-дента, Имудон, различные антисептики, в том числе растительного происхождения, мази с кортикостероидами и т.д.).

Часто у одного пациента в схеме лечения одновременно присутствовало до 6 -7 препаратов для местного применения (Рисунок 3.5).

Как видно из данных рисунка, наиболее часто в общем лечении проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ назначались ретинола ацетат (90%), десенсибилизирующие препараты (52%), поливитамины (76%). Для местного лечения чаще всего применяли различные антисептики, в том числе растительного происхождения (100%), масляные растворы, содержащие витамин А (97%), различные формы Солкосерила (96%), гель Метрогил-дента (91%), гель Холисал (57%).





Рисунок 3.5 – Медикаментозные средства, наиболее часто используемые в лечении пациентов (данные анамнеза).

Анализ данных о ранее проводимом лечении показал, что у 22 (25,9%) больных ЭЯФ КПЛ оно было неэффективно – эрозии не эпителизировались, у 20 (23,5%) больных ЭЯФ КПЛ и 12 (14,1%) ЭЯФ КПЛ – малоэффективно (ремиссии не более трех недель). Незначительный эффект проводимого лечения способствовал формированию у 28,2% больных отрицательного психологического настроя на дальнейшую терапию заболевания.

На основании выше указанных данных сотрудниками кафедры стоматологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко была проведена оценка уровня оказания стоматологической помощи пациентам с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ (по направлениям на консультативный прием), проанализированная по следующим показателям: качество

диагностики (расхождение диагнозов), правильность формулирования диагноза, количество случаев гипердиагностики, грамотность назначения средств и методов общей и местной терапии.

Анализ 568 консультативных направлений на кафедру врачей-стоматологов из ЛПУ города и области свидетельствует, что чаще всего выявляется расхождение при диагностике таких заболеваний, как красный плоский лишай, различные формы хейлитов, эрозивно-язвенные поражения СОР, глоссалгия. При комплексном обследовании больных сотрудниками кафедры было выявлено, что несовпадения в диагнозах при направлении и окончательном диагнозе составили 35%. В 21% случаев диагноз при направлении не был поставлен и целью консультации была диагностика заболевания. Кроме проблем с уточнением патологии слизистой оболочки рта, направление пациентов на консультацию часто было связано с трудностями, возникающими в процессе лечения различных заболеваний СОР и губ: неэффективность ранее проводимого лечения составила 10%, низкая эффективность проводимого лечения – 15%.

Данные осмотра показали, что общее состояние всех обследуемых пациентов не страдало. Внешний осмотр контуров лица, изменений также не выявил. При осмотре слизистой оболочки полости рта и губ обнаруживались изменения, характерные для проявлений эрозивно-язвенной или экссудативно-гиперемической формы КПЛ.

Как уже было указано выше, проявление эрозивно-язвенной формы КПЛ СОР и ККГ при тяжелом течении заболевания встречалась чаще, в 59,3% случаев характеризуясь резко выраженной воспалительной реакцией с отеком и гиперемией слизистой оболочки и ККГ. На фоне воспаления располагались эрозии и язвы округлой или полигональной формы, покрытые фибриновым налетом, после удаления которого отмечалась кровоточивость. Вокруг эрозивно-язвенных элементов и в других анатомических зонах СОР располагались типичные для КПЛ папулы, сливающиеся в различные узоры.

По данным осмотра, фотодокументирования и топографирования (Рисунок 3.6) элементов поражения проявлений КПЛ на СОР и ККГ эрозивно-язвенная форма чаще встречалась на слизистой оболочке щек в ретромолярной области (19, 20 – коды топографирования, здесь и далее), по линии смыкания зубов (19, 20) и на боковых поверхностях языка (44, 45) (Рисунок 3.7).

Локализация элементов поражения на СОР и ККГ при тяжелом течении проявлений осложненной эрозивно-язвенной формы КПЛ в процентном соотношении представлена на рисунок 3.8.

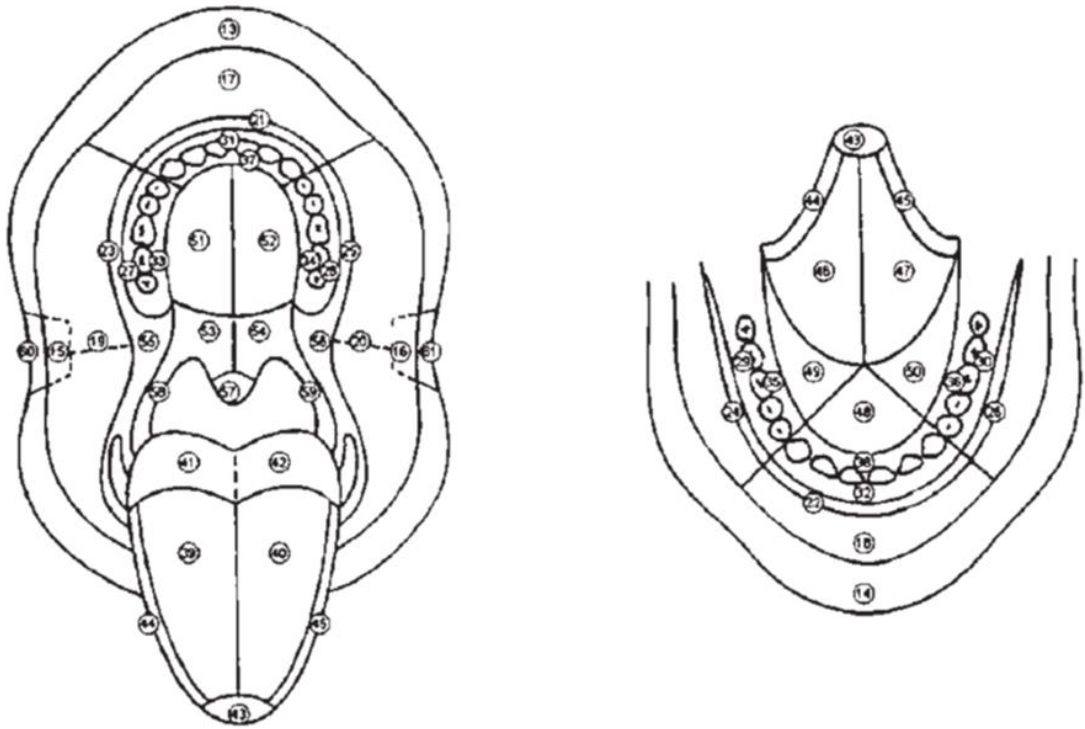


Рисунок 3.6 – Модифицированная схема-топограмма слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ с 61 топографическим кодом (О.С. Гилева и соавт., 2008).



Рисунок 3.7 – Эрозии на фоне гиперемии и гиперкератоза:  
а – на слизистой оболочке щеки (19), б – боковой поверхности языка (45).



Рисунок 3.8 – Локализация элементов поражения на слизистой оболочке рта и красной кайме губ при тяжелом течении проявлений эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая.

Как показано на рисунке, основными локализациями эрозивно-язвенных элементов в полости рта при проявлении осложненной эрозивно-язвенной формы КПЛ на СОР и ККГ были слизистая оболочка щек (19, 20) (96,1%), ретромолярная область (19, 20) (91,2%), слизистая оболочка боковой поверхности языка (44, 45) (59,3%), слизистая оболочка спинки языка (44, 45) (35,6%), слизистая десны (17, 18) (26,5%).

Значительно реже поражения слизистой оболочки распространялись на красную кайму губ (13, 14) (12,1%), слизистую губ (17, 18) (15,5%), подъязычную область (48, 49, 50) (14,8%).

Проявления эрозивно-язвенной формы КПЛ на красной кайме губ хорошо видны на Рисунке 3.9.

Учитывая данные схемы топографирования, патологические элементы поражения СОР при эрозивно-язвенной форме заболевания поражали одну анатомическую область в 2,1 % случаев, две – в 5,1%, 3 и более – в 92,8%, что приводило к генерализованному характеру поражения СОР и ККГ.



Рисунок 3.9 – Эрозии на фоне гиперкератоза при проявлении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая на красной кайме и слизистой губы.

Поражения кожи у пациентов с проявлениями эрозивно-язвенной формой КПЛ на СОР и ККГ были обнаружены у 11 человек (12,9%) (Рисунок 3.10 а, б). Поражение слизистых оболочек других органов (из анамнеза) – у 10 человек (11,8%).



Рисунок 3.10 а – Папулы на коже предплечья при красном плоском лишае.



Рисунок 3.10б –Папулы на коже кисти руки  
при красном плоском лишае.

Экссудативно-гиперемическая форма при тяжелом течении проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ встречалась реже, в 41,2% случаев. В такой ситуации на гиперемированной, отечной слизистой оболочке рта располагались типичные папулы, которые сливались в бляшки или различные рисунки (Рисунок 3.11).

Основываясь на данных внешнего осмотра, фотодокументирования и топографирования элементов поражения КПЛ СОР и ККГ, можно сказать, что осложненная ЭГФ чаще встречалась на слизистой оболочке щек в ретромолярной области, по линии смыкания зубов и на боковых поверхностях языка.

Локализация элементов поражения при проявлении осложненной экссудативно-гиперемической форме КПЛ на СОР и ККГ по данным осмотра, фотодокументирования и топографирования элементов поражения представлена на рисунке 3.12, на котором видно, что основными локализациями элементов поражения в полости рта у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненной экссудативно-гиперемической формы КПЛ на СОР и ККГ были слизистая оболочка щек (19, 20) (96,5%), ретромолярная область (19, 20) (85,2%), слизистая оболочка боковой поверхности языка (44, 45) (51,1%), спинки языка (39, 40) (41,1%), слизистая десны (17, 18) (25,3%).



Рисунок 3.11 – Папулы, отек, гиперемия на слизистой щек (а), боковой поверхности языка (б), десны (в) при проявлении эксудативно-гиперемической формы красного плоского лишая на слизистой полости рта.

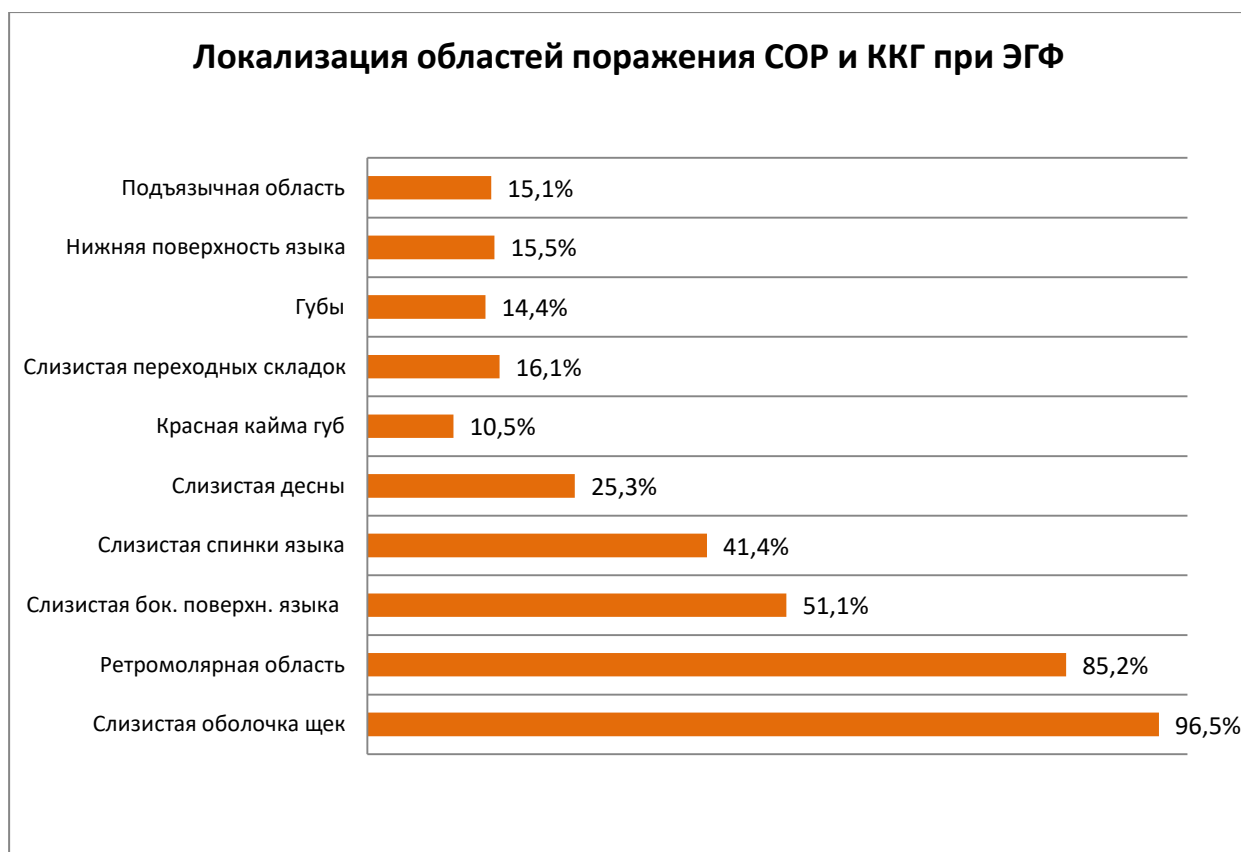


Рисунок 3.12 – Локализация элементов поражения на слизистой оболочке рта и красной кайме губ при тяжелом течении экссудативно-гиперемической формы красного плоского лишая.

Значительно реже поражения слизистой оболочки распространялись на красную кайму губ (13, 14) (10,5%), слизистую переходных складок (21, 22, 23, 24, 25, 26) (16,1%), слизистую губ (17, 18) (14,4%), нижней поверхности языка (46, 47) (15,5%) и подъязычной области (48, 49, 50) (15,1%).

Основываясь на схемах топографирования, можно сказать, что патологические элементы поражения СОР при экссудативно-гиперемической форме КПЛ СОР и ККГ поражали одну анатомическую область в 24,1 % случаев, две – в 30,5%, 3 и более – в 45,4%.

Поражения кожи у больных экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР и ККГ были обнаружены у пяти пациентов (5,9%). Поражение слизистых оболочек других органов (из анамнеза) выявлено у четырех пациентов (4,7%). Изолированное поражение СОР при тяжелом течении заболевания было обнаружено у 61 больного (75,3 %). Сочетанное поражение СОР и кожи при тяжелом течении было обнаружено у 16 пациентов (18,8%). Сочетанное поражение СОР и других слизистых оболочек выявлено у 14 пациентов (16,5%), сочетанное поражение СОР, кожи и других слизистых – у 4 (4,7%) (Рисунок 3.13).



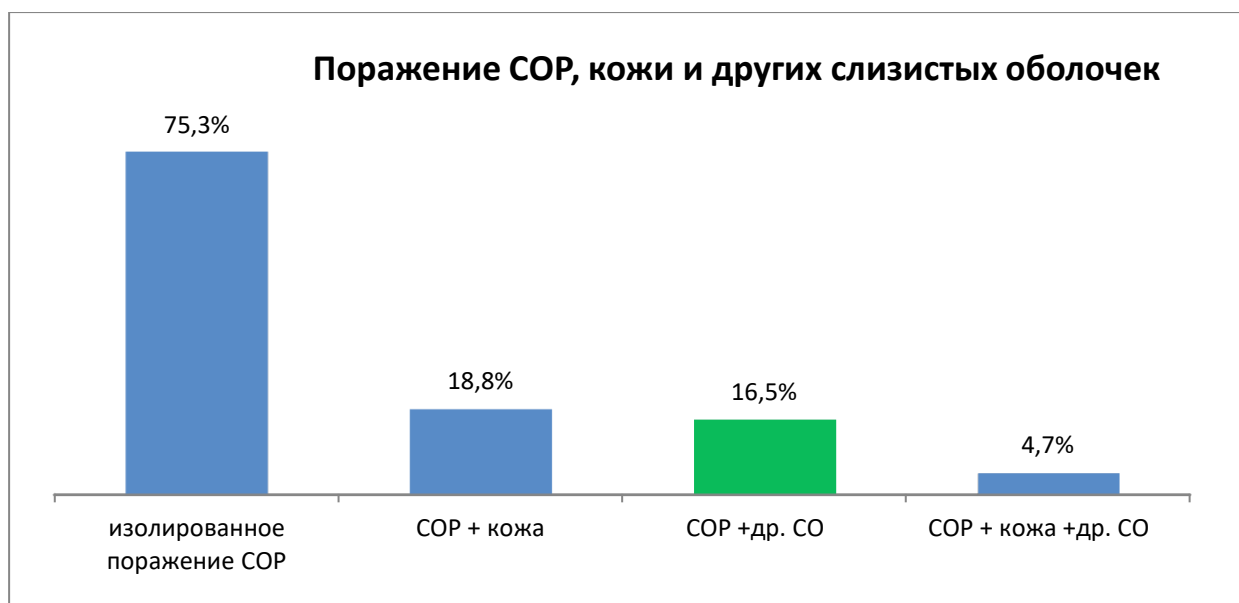


Рисунок 3.13 – Структура и распространенность (%) изолированных и сочетанных поражений слизистой оболочки рта, кожи и других слизистых оболочек при тяжелом течении проявлений осложненных форм заболевания.

По данным анамнеза и анализа «Анкет здоровья», все пациенты (100%) с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ имели сопутствующие соматические болезни. Структура и распространенность возможных факторов системного риска представлены в Таблице 3.4.

Как видно из данных таблицы, чаще всего пациенты с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ страдали патологией ЖКТ, в структуре которой преобладали хронические воспалительные заболевания желудка и поджелудочной железы. Заболевания сердечно-сосудистой системы у 36 пациентов были представлены, в основном, артериальной гипертензией.

Сочетанная с КПЛ эндокринная патология была представлена заболеваниями щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз, тиреоидит, кисты щитовидной железы) и сахарным диабетом.

Среди заболеваний бронхолегочной системы в основном диагностировали хронический бронхит.

Патология мочеполовой системы была представлена хроническим пиелонефритом, ХПН, нефроптозом, заболевания гепатобилиарной системы – хроническим холециститом.

Наличие аллергических заболеваний отмечено у 10 пациентов, в основном это были аллергические реакции на лекарственные препараты.

Таблица 3.4 – Структура и частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая

Сопутствующие заболевания органов и систем	Всего (n=85)	
	Абс.	%
Заболевания желудочно-кишечного тракта	69	85,2
<i>Гастрит</i>	58	71,6
<i>Панкреатит</i>	28	34,6
<i>Колит</i>	4	4,9
<i>Дуоденит</i>	4	4,9
Заболевания гепатобилиарной системы	24	29,6
<i>Хронический холецистит</i>	24	29,6
Заболевания почек	20	24,7
<i>Пиелонефрит</i>	6	7,4
<i>Нефроптоз</i>	2	2,45
<i>ХПН</i>	4	4,9
<i>Киста</i>	3	3,7
Заболевания бронхо-легочной системы	12	14,8
<i>Хронический бронхит</i>	9	11,1
<i>Бронхиальная астма</i>	1	1,2
Заболевания эндокринной системы	14	17,3
<i>Сахарный диабет</i>	6	7,4
<i>Заболевания щитовидной железы</i>	8	9,9
Заболевания сердечно-сосудистой системы	36	44,4
<i>Артериальная гипертензия</i>	31	38,3
Аллергические заболевания	10	12,3
Заболевания женской половой сферы	15	18,5
Заболевания опорно-двигательного аппарата	42	51,85
<i>Остеохондроз</i>	38	46,9
<i>Артроз</i>	2	2,45
<i>Ревматоидный полиартрит</i>	2	2,45
Онкологические заболевания (проведенные операции)	4	4,9

У 42 больных тяжелой формой КПЛ СОР и ККГ выявлены заболевания опорно-двигательного аппарата: остеохондроз, артроз, бурсит различной локализации, ревматический полиартрит. Онкологические заболеваний были представлены ранее проведенными операциями по поводу злокачественных новообразований.

Таким образом, установлено, что все 100% пациентов, страдающих тяжелыми формами КПЛ СОР и ККГ, имели сопутствующие заболевания внутренних органов и систем, преимущественно органов пищеварения (85,2%), опорно-двигательного аппарата (51,8%) и сердечно-сосудистой системы (44,4%).

Причем у подавляющего большинства больных имелась полиорганная патология с сочетанием нескольких хронических заболеваний. У трех (4%) пациентов было выявлено сочетание гипертонической болезни и сахарного диабета (синдром Гриншпана).

### **3.4.2 Стоматологический статус пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ**

При анализе стоматологического статуса пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ было выявлено высокое значение упрощенного индекса гигиены ОНИ-S ( $3,21 \pm 0,22$ ). При оценке факторов неудовлетворительной гигиены полости рта из анамнеза было выявлено, что основными причинами является невозможность или затрудненность стандартной чистки зубов рта из-за воспалительно-деструктивных поражений СОР, а также, в ряде случаев, раздражающего действия некоторых средств гигиены полости рта на воспаленные и эрозированные зоны СОР (как правило, это сильно пенящиеся зубные пасты, во всех случаях выбранные пациентами самостоятельно на основании различного вида рекламы).

Ряд пациентов – 31 (36,5%) – нуждались в лечении зубов по поводу как неосложненного, так и осложненного кариеса. Индекс КПУ составил  $10,5 \pm 2,3$  с превалирующей составляющей индекса «У». Высокая нуждаемость пациентов в лечении зубов в основном была связана с болевым симптомом и наличием эрозивно-язвенных элементов поражения СОР и ККГ.

Основные показатели стоматологического статуса пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ представлены в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Показатели стоматологического статуса

пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой полости рта

Показатели стоматологического статуса	Результаты
УИГ	$3,21 \pm 0,22$
КПУ	$10,51 \pm 2,31$
Заболевания пародонта	42 (52%)
Нуждаемость в ортопедическом лечении	43 (53%)

У 42 пациентов (49,4%) имелись различные виды заболеваний тканей пародонта, в том числе пародонт-ассоциированного поражения КПЛ в виде упорно протекающего десквамативного гингивита (47,6%).

Более половины пациентов (45 человека, 52,9%) нуждались в ортопедическом лечении, из них 18 человек – в первичном изготовлении зубных протезов по причине частичной вторичной адентии, 25 пациентам (29,4%) требовалась замена ортопедических конструкций. У 17 пациентов (20%) обострение заболевания (или дебют) были связаны с первичным или повторным протезированием. Зубные протезы (чаще съемные) в данных случаях выступали, как местный травмирующий фактор, вызывая ухудшение состояния, и вынуждали отказаться от его использования.

Девяти пациентам (10,6%) требовалась замена несъемных протезов из разнородных металлов (при наличии гальванических токов более 10 мкА и жалоб, соответствующих гальванозу).

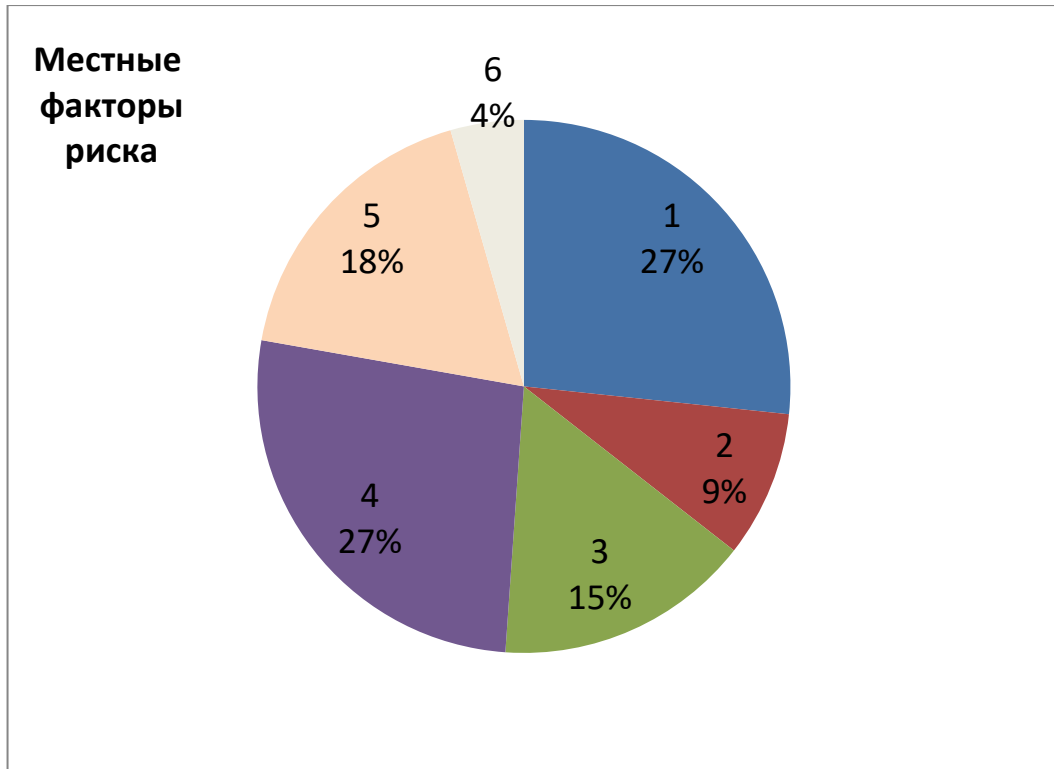
Нередко высокая нуждаемость пациентов в протезировании зубов была связана сложностями или отказом в ортопедическом лечении из-за перманентного воспалительно-эрозивного поражения слизистой оболочки рта.

У 38 пациентов (44,7%) было выявлено наличие местных травмирующих факторов: пломбы из амальгамы, кариес или некачественные пломбы в пришеечной области, острые края зубов при патологической стираемости, травматическая окклюзия, несостоятельные ортопедические конструкции, несъемные протезы из разнородных сплавов металлов, зубы, препарированные под искусственные коронки, с остатками цемента после снятия несъемных ортопедических конструкций.

У пяти (5,9%) пациентов обострение КПЛ СОР в виде эрозивно-язвенной формы возникло после протезирования мостовидными протезами «с напылением»; у 15 (17,6%) – металлокерамическими протезами.

Структура и распространенность описанных местных факторов риска у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ представлены на Рисунке 3.14.

Неправильная диагностика заболевания СОР нередко приводила к снятию только что изготовленных зубных протезов, то есть наличие в полости рта местных травмирующих факторов в виде препарированных зубов с остатками цемента и отсутствие адекватной терапии КПЛ ухудшали состояние больного. Как правило, локализация элементов поражения КПЛ, особенно эрозивно-язвенных, на СОР соответствовала расположению местно-травмирующих факторов (Рисунок 3.15).



1 - Травматизация слизистой оболочки несостоятельными съёмными и несъёмными протезами
2 - Наличие разнородных металлов в полости рта и ГТ>10 мкА
3 - Контакт слизистой оболочки с пломбирочным материалом (в том числе, амальгамой)
4 - Одиночно стоящие зубы вследствие частичной вторичной адентии, зубы, стоящие вне дуги зубного ряда
5 - Острые края кариозных полостей, разрушенных зубов
6 - Курение (продукты табака)

Рисунок 3.14 – Структура и распространенность местных факторов риска у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.



Рисунок 3.15 – Примеры проявления местных факторов риска при проявлении осложненных форм красного плоского лишая на слизистой полости рта.

### 3.5 Данные дополнительных исследований

#### 3.5.1 Люминесцентное обследование пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ

Люминесцентное обследование было проведено всем пациентам с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ. При проведении первого этапа теста (осмотра с помощью источника света «ВизиЛайт Плюс») только у трех (3,5%) больных были выявлены очаги поражения слизистой оболочки рта, отчетливо светящиеся белым светом. При дальнейшем использовании теста «ВизиЛайт плюс» у данных больных (второй этап) система для маркировки поражений слизистой оболочки красителем «ТBlue 630TM» (толуидин синий) показала наличие несмываемого синего окрашивания очагов поражения СОР у всех трех больных (Рисунок 3.16).

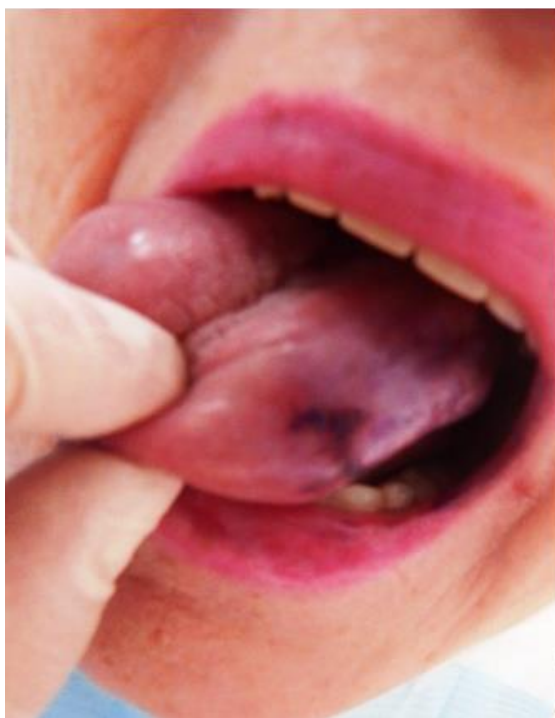


Рисунок 3.16 – Пациентка 3. Наличие несмываемого окрашивания «ТBlue 630TM» очага поражения на боковой поверхности языка.

Дальнейшее обследование (биопсия) у специалиста-онколога подтвердили наличие онкологической патологии у двух пациентов, у одного пациента с проявлением ЭЯФ КПЛ на СОР наличие онкологической патологии не подтвердилось.

### 3.5.2 Данные общего и биохимического анализов крови пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ

Показатели морфологического состава крови у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Показатели морфологического состава крови у пациентов с тяжелым течением проявлений КПЛ на СОР и ККГ,  $M \pm s$

Показатели, единицы измерения	Норма	Количество больных	
		ЭГФ КПЛ n=35	ЭЯФ КПЛ n=50
1.Эритроциты, $10/л^{12}$	$4,6 \pm 0,6$	$4,1 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,8$
2.Гемоглобин, г/л	$122,0 \pm 2,7$	$120,0 \pm 2,8$	$120,0 \pm 2,6$
3.Лейкоциты, $10/л^9$	$5,3 \pm 0,2$	$7,3 \pm 0,2$	$9,6 \pm 0,8^*$
4.Эозинофилы, %	$2,0 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,4$
5.Нейтрофилы палочкоядерные, %	$3,0 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,5$	$3,3 \pm 0,6$
6.Нейтрофилы сегментоядерные, %	$60,0 \pm 2,0$	$62,0 \pm 2,5$	$61,0 \pm 2,8$
7.Лимфоциты, %	$31,0 \pm 2,0$	$29,0 \pm 1,8$	$29,4 \pm 2,1$
8. Моноциты, %	$4,0 \pm 0,05$	$5,0 \pm 0,01$	$5,1 \pm 0,02$
9.СОЭ, мм/час	$7,0 \pm 0,9$	$8,0 \pm 0,6$	$11,0 \pm 0,5^{* \#}$

Примечание: различия статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ) в случаях:

\* - при сравнении с показателями здоровых людей,

# - при сравнении показателей в группах больных

Из приведенных данных видно, что тяжелое течение проявлений на СОР эрозивно-язвенной формы КПЛ сопровождалась типичными изменениями (увеличение содержания лейкоцитов, повышение СОЭ), отражающими умеренно выраженную неспецифическую реакцию на воспалительно-деструктивные изменения СОР.

Результаты определения основных показателей обменных процессов приведены в табл. 3.7, из данных которой следует, что изменения основных показателей обменных процессов у паци-



ентов с тяжелым течением проявлений осложненных ми КПЛ на СОР и ККГ находились в пределах возможных физиологических колебаний, соответственно изменениям, характерным для имеющейся соматической патологии.

Таблица 3.7 – Показатели обменных процессов у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ,  $M \pm s$

Показатели, единицы измерения	Норма	Количество больных	
		ЭГФ КПЛ n=35	ЭГФ КПЛ n=50
1. Общий белок сыворотки крови, г/л	$75,0 \pm 3,9$	$72,0 \pm 2,9$	$73,0 \pm 2,7$
2. Глюкоза крови, ммоль/л	$4,3 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,9$	$5,3 \pm 0,9$
3. Мочевина, ммоль/л	$5,0 \pm 1,08$	$5,2 \pm 1,05$	$5,3 \pm 1,07$
4. Креатинин, ммоль/л	$0,06 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$	$0,05 \pm 0,08$
5. Холестерин, ммоль/л	$5,3 \pm 0,02$	$5,5 \pm 0,03$	$5,6 \pm 0,07$
6. Билирубин свободный, ммоль/л	$11,2 \pm 0,06$	$11,1 \pm 0,08$	$11,8 \pm 0,05$
7. АсАТ, ммоль/л	$54,0 \pm 1,08$	$56,0 \pm 1,09$	$57,0 \pm 1,09$
8. АлАТ, ммоль/л	$69,0 \pm 1,09$	$70,0 \pm 1,05$	$70,0 \pm 1,08$

Примечание: статистически значимых различий при сравнении с показателями здоровых людей и при сравнении показателей в группах больных нет ( $p > 0,05$ ).

### 3.5.3 Показатели цитологического исследования у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ

У пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ наблюдались выраженные воспалительно-деструктивные изменения слизистой оболочки рта, определяемые клинически, а при цитологическом исследовании отмечались признаки значительной деструкции эпителия.

При цитологическом исследовании мазков отпечатков при тяжелых проявлениях осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ до начала лечения отмечались признаки деструкции эпителия, лейкоцитарной инфильтрации. Присутствовали крупные пласты поверхностного, промежуточного, базального и парабазального слоев эпителия, обнаружение которых, подтверждало выраженность воспалительных и атрофических процессов слизистой оболочки полости рта.

В мазках-отпечатке содержались эпителиоциты с мелкозернистой оксифильной цитоплазмой. Ядра значительной части клеток были правильной формы и содержали умеренное количество эухроматина. Одновременно обнаруживалось большое количество безъядерных эпителиоцитов.

Строма в пределах пласта эпителия была интенсивно инфильтрирована мелкоядерными клетками со значительной примесью лейкоцитов. Присутствовали небольшие скопления полихроматофильного вещества, в которых можно было обнаружить структуры сморщенных клеток, а также мелкоклеточные клетки инфильтрата. Рассеянные мелкие клетки имели отчетливо выраженное ядро и оптически пустую цитоплазму. Выявлены клетки с перинуклеарными вакуолями. Обнаруженные aberrации свидетельствуют о процессах денатурации в клетках (Рисунок 3.17).

Данная цитологическая картина свидетельствовала о значительных воспалительных и дистрофических изменениях слизистой оболочки рта у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ.

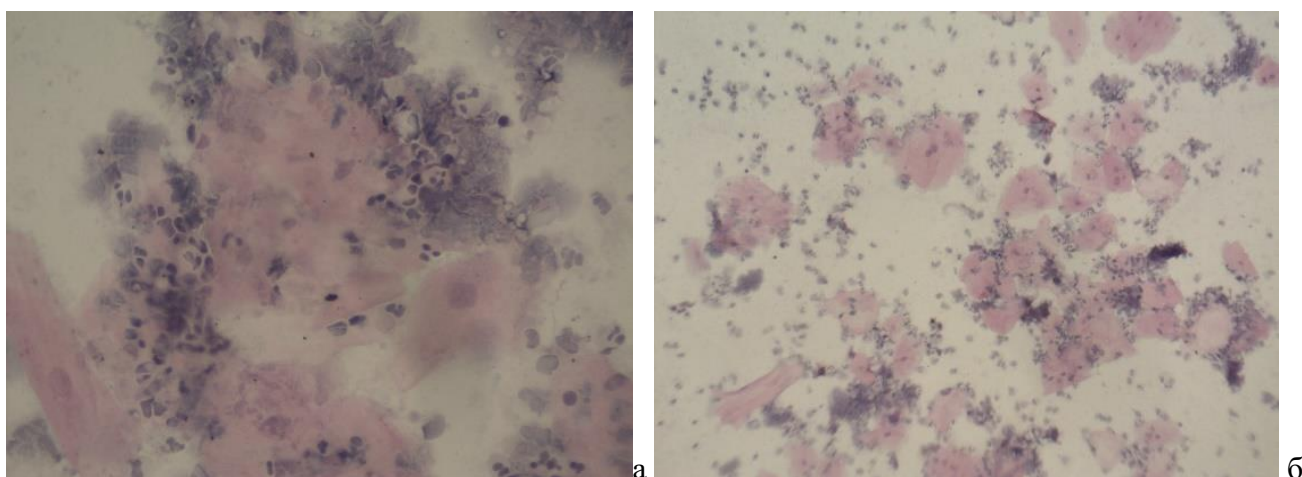


Рисунок 3.17 – Цитологическая картина мазков-отпечатков с очагов поражения при тяжелом течении проявлений осложненных форм красного плоского лишая до лечения

(а – эрозивно-язвенная форма; б – экссудативно-гиперемическая форма)

Окр. Гематоксилином и эозином ( $\times 400$ ).

### 3.5.4 Показатели микробиологического исследования у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ

Проведенное обследование у 68 пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ позволило выделить 41 культуру микроорганизмов, представителей 18 таких видов, как *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus bovis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter diversus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Candida albicans*, *Bacteroid esfragilis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Pseudomonas spp* (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Видовые особенности микрофлоры до лечения

Микроорганизмы	Частота выделения у пациентов		Количество в 1 мл
	Абс	%	
Стрептококки spp.	26	37,5	$1 \times 10^4$
Стафилококки spp.	34	50	$1,9 \times 10^3$
Грибы рода <i>Candida</i>	34	50	$6,5 \times 10^3$
Бактерии группы кишечных палочек (БГКП)	34	50	$3,2 \times 10^3$
Анаэробные микроорганизмы	17	25	$1,1 \times 10^3$
Неферментирующие Гр-палочки	17	25	$1,45 \times 10^3$

Анализ данных бактериологических посевов свидетельствует о более выраженной колонизации очагов поражения КПЛ представителями кокковой флоры. Кроме того, в 50% случаев были обнаружены грибы рода *Candida albicans*.

Частота высеваемости других видов микроорганизмов была различна, однако во всех случаях отмечался «массивный рост» колоний.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что тяжелое течение проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ сопровождается значительными изменениями микробиоты полости рта, характерными для дисбактериоза.

### **3.5.5 Результаты молекулярно-генетического исследования для идентификации ИЛ-1 у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ**

Анализ на индивидуальную предрасположенность пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ к воспалительным процессам полости рта, опосредуемым ИЛ-1, показал, что у 40 лиц (47% пациентов) она была определена, как Риск типа «А».

Пациенты такого генотипа имеют нормальную выработку провоспалительного ИЛ-1, наряду с нормальным подавлением воспалительных реакций. Генетической предрасположенности к развитию интенсивных воспалительных процессов нет. Иммунная реакция в пределах нормы.

У 15,3% пациентов (13 человек) индивидуальная, генетически обусловленная предрасположенность к возникновению воспалительных процессов полости рта, опосредуемому ИЛ-1, была определена как Риск типа «В».

Пациенты с данным типом риска имеют выработку провоспалительного ИЛ-1 несколько выше нормы наряду с нормальной выработкой ингибирующего ИЛ-1 антагониста. Пациенты имеют небольшую предрасположенность к развитию воспалительных процессов в полости рта.

Риск типа «С», при котором имеется излишняя выработка провоспалительного ИЛ-1 (с полиморфизмом генов), наряду с усиленной выработкой ингибиторов воспалительных реакций был выявлен в 28,2% случаев (24 пациента). При данном типе риска возможна интенсивная иммунная реакция при экзогенных воздействиях на ткани.

У 31,8% пациентов (27 человек) индивидуальная, генетически обусловленная предрасположенность к возникновению воспалительных процессов полости рта, опосредуемому ИЛ-1, была определена как Риск типа «D».

Иммунная система пациентов с данным генотипом вырабатывает провоспалительный ИЛ-1 несколько больше нормы, наряду с усиленной продукцией ингибиторов воспаления.

Вероятна повышенная восприимчивость к развитиям инфекционных воспалительных процессов (Рисунок 3.18).

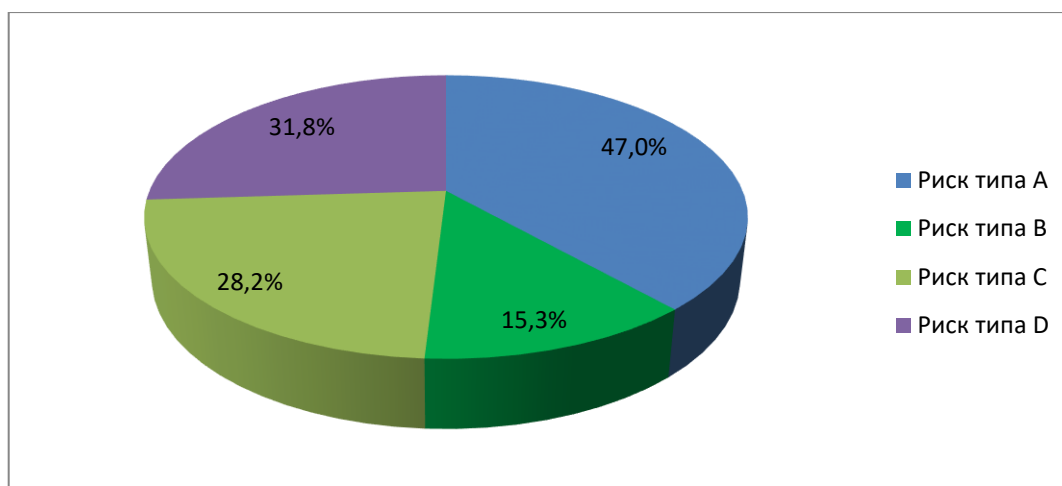


Рисунок 3.18 – Данные молекулярно-генетического исследования для идентификации IL-1.

### **3.6. Результаты оценки психологического статуса пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ по опроснику Спилбергера-Ханина**

Результаты исследования психологического статуса пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОП и ККГ показали, что подавляющее число обследованных имели отклонения со стороны психологического статуса в разной степени проявления.

Для выявления и изучения имеющихся отклонений в психологическом состоянии 85 пациентов с проявлениями КПЛ на СОП и ККГ было проведено психологическое тестирование, направленное на определение уровня реактивной и личностной тревожности по методике Спилбергера-Ханина. Анализ анкет тестирования показал, что у всех пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОП и ККГ в различной степени было выявлены характеристики дезадаптации, в том числе бессонница, навязчивые страхи, например, канцерофобия, чувство повышенного беспокойства и тревоги.

У большей части пациентов до лечения был выявлен умеренный и высокий уровень реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности.

Реактивная или ситуативная тревожность как состояние характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: напряжением, беспокойством, озабоченностью, нервозностью. Это состояние возникает, как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию, и может быть разным по интенсивности и динамичности во времени. Более выраженными оказались показатели личностной тревожности (ЛТ).

Под личностной тревожностью понимается устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность субъекта к тревоге и предполагающая наличие у него тенденции воспринимать достаточно широкий диапазон ситуаций как угрожающие, отвечая на каждую из них определенной реакцией. Как предрасположенность, личная тревожность активизируется при восприятии определенных стимулов, расцениваемых человеком как опасные для самооценки, самоуважения.

Оценка показателей реактивной тревожности до лечения показала, что среди пациентов высокий уровень выявлен у 43 (50,6%) обследуемых, умеренный – у 35 (41,2%), а низкий – у 7 человек (8,2%) (Рисунок 3. 19).

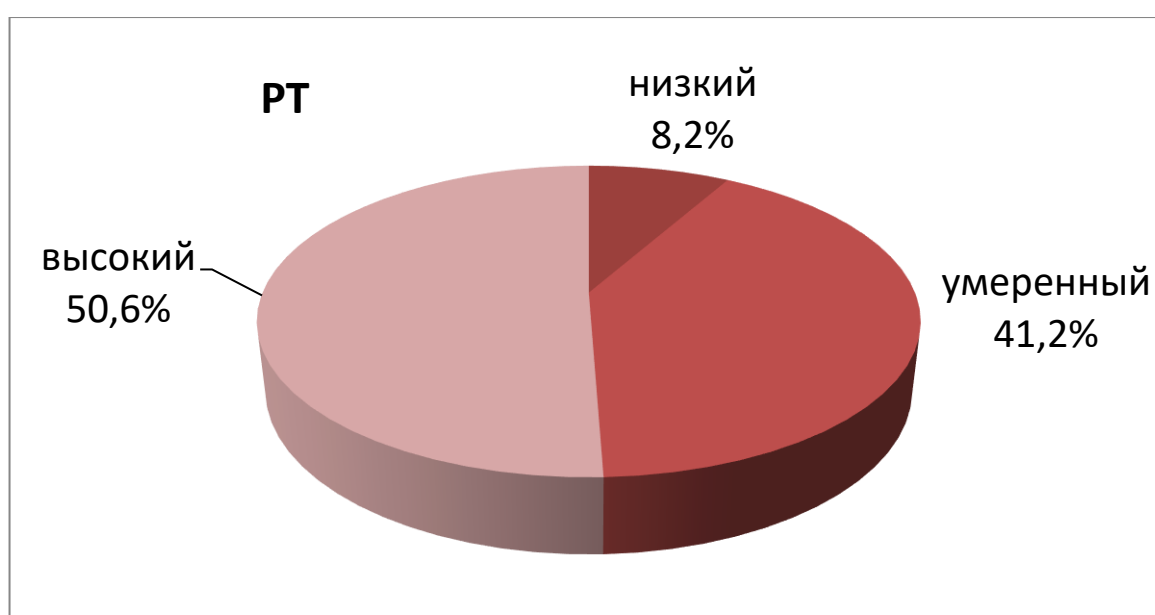


Рисунок 3.19 – Оценка реактивной тревожности (РТ) с помощью опросника Спилбергера-Ханина до лечения.

Изучив состояние личностной тревоги (ЛТ) до лечения у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ, выявили, что высокий ее уровень встречается у 61 пациента (71,8%), умеренный – у 16 (18,8%) пациентов, а низкий – у 8 (9,4%) пациентов (Рисунок 3.20).

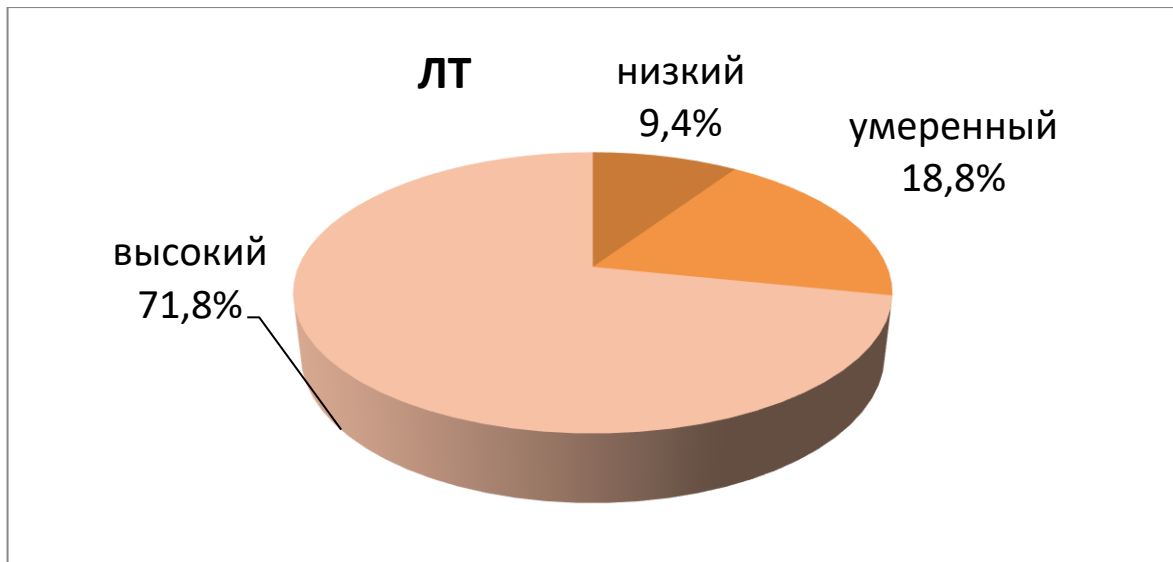


Рисунок 3.20 – Оценка личностной тревожности (ЛТ) с помощью опросника Спилбергера-Ханина до лечения.

Как известно, определенный уровень тревожности является естественной характеристикой человека. Но, как показали результаты исследования, подавляющая часть обследуемых имела до лечения слишком высокий уровень РТ и ЛТ, что согласуется с данными других авторов, которые оценивали наличие нарушений со стороны психологического статуса у больных КПЛ по методу Спилбергера-Ханина [10, 24, 81].

Таким образом, обследование пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ с помощью теста тревожности Спилберга-Ханина показало возможность усугубления тяжести болезни в результате психотравмирующего воздействия. Установленные изменения показателей ЛТ и РТ – свидетельство тесной взаимосвязи между тяжестью заболевания и психоэмоциональным состоянием больных. Прогрессирующий рост показателей РТ и ЛТ с усилением тяжести процесса на слизистой полости рта свидетельствует об их патогенетической значимости в развитии заболевания.

### **3.7 Характеристика качества жизни пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ до лечения**

До начала лечения все пациенты (85 человек) с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ были опрошены с помощью стоматологического теста ОНIP-14 независимо от формы заболевания для выявления связи показателей качества жизни и эффективности проводимой терапии.

По итоговой сумме баллов определяли уровень качества жизни пациентов по интервалам, где 0-12 – хороший уровень качества жизни, 13-24 – удовлетворительный, 25-56 – неудовлетворительный уровень качества жизни.

Собственное качество жизни как «хорошее» отметили 10 пациентов (11,8%), как «удовлетворительное» – 12 человек (14,1%), как «неудовлетворительное» – 63 пациента (74,1%) (Рисунок 3.21).

Сумма баллов ответов при оценке качества жизни с помощью опросника ОНП-14 у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ варьировалась от 9 до 48 баллов.

График подсчитанных баллов, отсортированных по возрастанию, наглядно подтверждает, что более половины (57 человек), страдающих проявлениями красного плоского лишая на слизистой полости рта, оценили свой уровень качества жизни до лечения как «неудовлетворительный» (сумма набранных пациентами баллов более 24) (Рисунок 3.22).

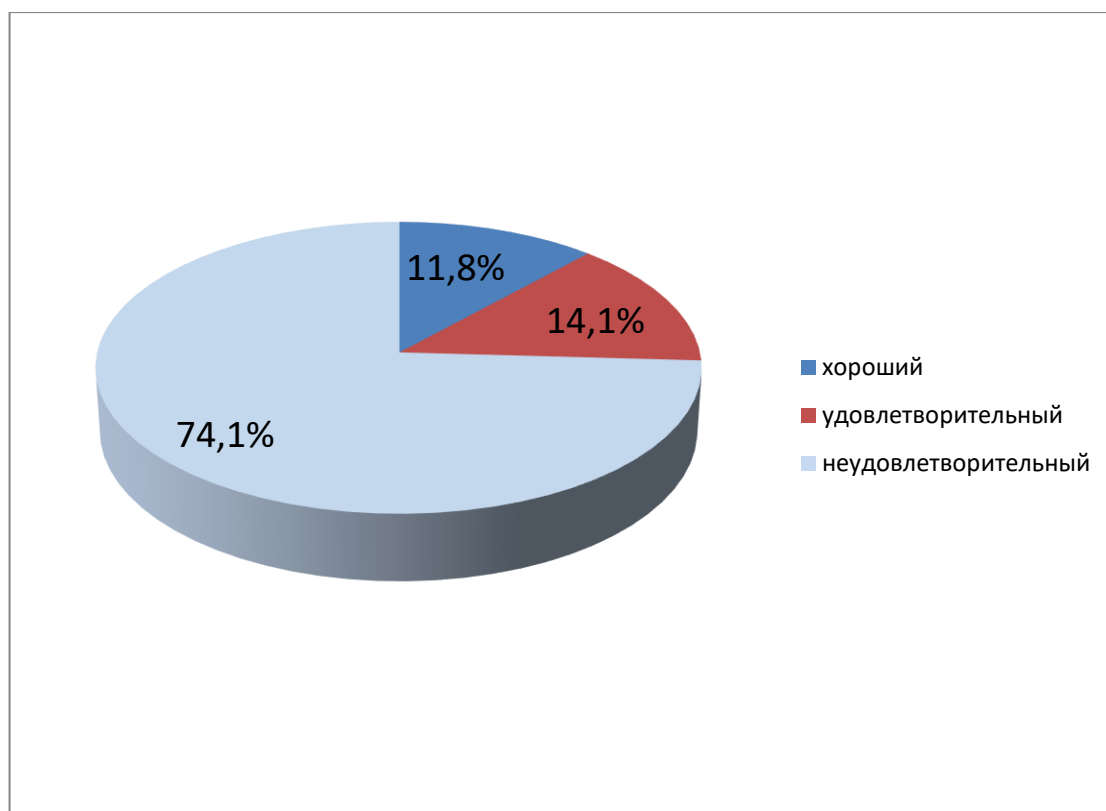


Рисунок 3.21 – Оценка качества жизни пациентами с помощью стоматологического опросника ОНП-14 до лечения.



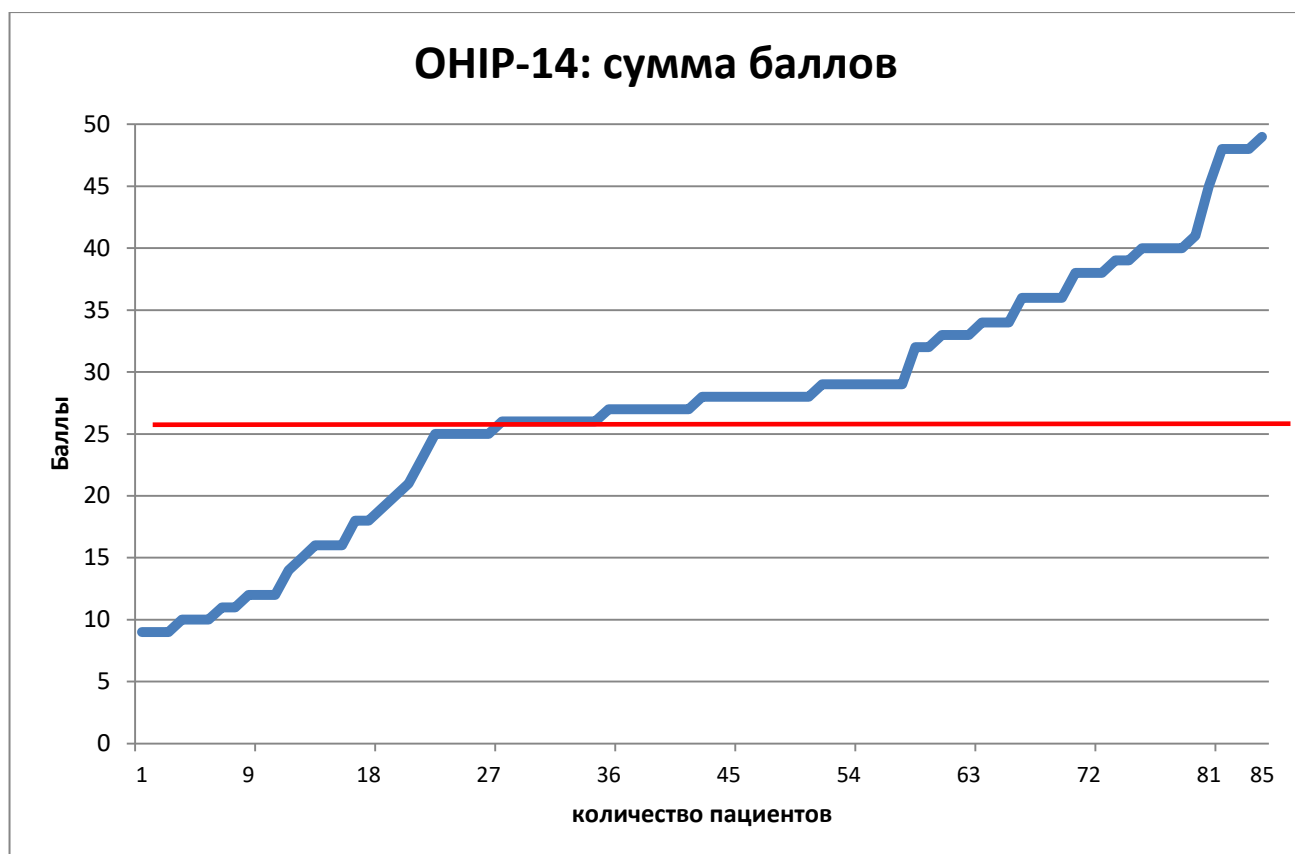


Рисунок 3.22 – Распределение данных по сумме баллов при оценке качества жизни пациентов с помощью опросника стоматологического ОНIP-14 до лечения (85 человек).

Данные проведенного исследования свидетельствуют о высокой заболеваемости слизистой оболочки рта и губ у взрослого населения города Воронежа и Воронежской области, в структуре которой красный плоский лишай СОР и ККГ занимает второе место (24,1%).

Результаты анкетирования врачей-стоматологов терапевтов выявили наличие проблем в диагностике заболеваний слизистой оболочки рта, необходимость разработки вкладыша в амбулаторную карту стоматологического больного для описания данной патологии. Комплексное обследование больных с заболеваниями СОР выявило несовпадение в диагнозах при направлении и окончательном диагнозе в 35% случаев.

Таким образом, анализ данных анкетирования по вопросам, касающимся диагностики и лечения заболеваний СОР, а также консультативных направлений на кафедру, показал, что в данном разделе терапевтической стоматологии существуют определенные проблемы. Низкое качество диагностики и лечения заболеваний СОР и губ требует большего внимания при изучении этого раздела студентами, а также врачами-стоматологами в системе непрерывного медицинского образования.

При проведении комплексного клинического обследования больных с КПЛ СОР и ККГ были определены критерии выделения тяжелых форм заболевания:

- 1) экссудативно-гиперемическая или эрозивно-язвенная формы заболевания;
- 2) степень выраженности боли от 3-7 баллов по ВАШ; 3) непрерывно-рецидивирующий характер течения (обострение заболевания в пределах одного месяца после окончания лечения);
- 4) резистентность к проводимому традиционному лечению;
- 5) сумма баллов по шкале качества жизни ОНП-14 более 20. Более половины пациентов, страдающих тяжелыми формами КПЛ СОР и ККГ, оценили свой уровень качества жизни до лечения как «неудовлетворительный».

\*\*\*

Результаты исследований, полученных по представленному выше направлению, опубликованы автором в следующих работах:

1. Серикова О. В. Результаты анкетирования врачей по вопросам местной анестезии в терапевтической стоматологии //Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20. – № 2. – С. 437-440.
2. Серикова О. В. Особенности клинической характеристики пациентов с тяжелыми формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта //Стоматология славянских государств: сборник трудов IX межд. научно-практ. конф., посвящ. 140-летию Белгородского гос. нац. исслед. университета. – Белгород ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2016. – С. 404-408.
3. Структура заболеваемости слизистой оболочки рта и губ на консультативном приеме. //Матер. 21 Межд. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. – СПб., май, 2016. – С. 131-132.

## ГЛАВА 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ПРИМЕНЕНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В КОМПЛЕКСНОМ  
ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПРОЯВЛЕНИЙ  
ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ НА  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ РТА И КРАСНОЙ КАЙМЕ ГУБ**

В зависимости от комплекса проводимых лечебных процедур все пациенты с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ были распределены на 4 группы (Таблица 4.1):

- 1 группа сравнения включала 22 человека, в том числе 20 женщин в возрасте от 45 лет до 75 и двое мужчин 48 и 65 лет, которым проводили традиционное медикаментозное лечение;
- 2 группа основная включала 21 человека, в том числе 20 женщин в возрасте от 47 до 74 лет и одного мужчину и 63 лет, которым проводили комплексное лечение с применением озонотерапии, используя аппарат «Prozone» австрийской фирмы «W&H»;
- 3 группа основная состояла из 20 лиц, в том числе 18 женщин в возрасте от 40 лет до 70 и двух мужчин 56 и 72 лет которые получали комплексное лечение с применением фотофореза светодиодного излучения красного цвета (СДИКЦ) и высокоактивного топического стероида (Адвантан);
- 4 группа основная включала 22 пациента, в том числе 20 женщин в возрасте от 45 лет до 75 и двух мужчин 55 и 69 лет, которым проводилось комплексное лечение с применением комбинированной физиотерапии (озонотерапия и фотофорез).

Таблица 4.1 – Распределение пациентов по клиническим группам

Группы	Подгруппы		Всего
	А (ЭЯФ)	В (ЭГФ)	
Группа сравнения I	12	10	22
Группа основная II	13	8	21
Группа основная III	11	9	20
Группа основная IV	12	10	22
Итого	48	37	85

В каждой группе были выделены две подгруппы в соответствии с клиническими формами заболевания: подгруппа А с проявлениями эрозивно-язвенной (ЭЯФ) формы КПЛ, подгруппа В с проявлениями экссудативно-гиперемической (ЭГФ) формы КПЛ.

Выделенные группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, показателям общесоматического здоровья и формам заболевания.

Эффективность физических методов в комплексной терапии тяжелых проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ оценивали по следующим параметрам.

1. Динамика клинической картины заболевания:

- динамика болевых ощущений в полости рта по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ);

- изменение симптомов воспаления СОР и ККГ (наличие отека и гиперемии);

- сроки эпителизации эрозивно-язвенных элементов;

- осложнения от применяемого лечения.

2. Динамика лабораторных показателей:

- изменение цитологических показателей;

- динамика микробиологических показателей;

- изменение показателей общего анализа крови и обменных процессов.

3. Сроки клинической ремиссии.

4. Динамика показателей психологического статуса

5. Динамика показателей качества жизни.

Для оценки результатов лечения использовали следующие критерии:

- «ремиссия» – полный регресс клинических проявлений КПЛ СОР и ККГ;
- «значительное улучшение» это трансформация экссудативно-гиперемической формы в типичную, а эрозивно-язвенной – в экссудативно-гиперемическую;

- «улучшение» – сокращение размеров эрозий и уменьшение воспалительных явлений;

- «без эффекта» – сохранение воспалительных явлений и эрозивно-язвенных элементов на слизистой оболочке рта и красной каймы губ и субъективных ощущений (болезненность, невозможность приема пищи).

- «ухудшение» – увеличение числа и размеров элементов поражения СОР, усиление субъективных ощущений, переход в более тяжелую форму.

Состояние ремиссии, значительного улучшения и (или) улучшения оценивали, как положительный терапевтический эффект.

#### 4.1. Динамика клинической картины у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм заболевания под влиянием различных методов физиотерапии

В процессе комплексной терапии пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ положительные изменения клинической картины были отмечены во всех группах проведенного исследования.

Если до лечения 98% пациентов с проявлениями осложненных форм КПЛ предъявляли жалобы на интенсивные болевые ощущения (4-5 баллов по ВАШ) и чувство жжения в полости рта, то под влиянием комплексного лечения на 5-6-й день интенсивность боли и жжения снизились во всех группах (Рисунки 4.1, 4.2).

В группе IA уменьшение болевых ощущений у 90% пациентов наблюдалось к 6 дню (2-3 балла), окончательное купирование боли было отмечено к 12-15 дню у 96% пациентов. У 4% пациентов сохранялись умеренные болевые ощущения и чувство жжения. В группе IB уменьшение болевых ощущений у 95% пациентов наблюдалось к 5 дню (2-3 балла), окончательное купирование боли было отмечено у 100% пациентов к 12-15 дню.

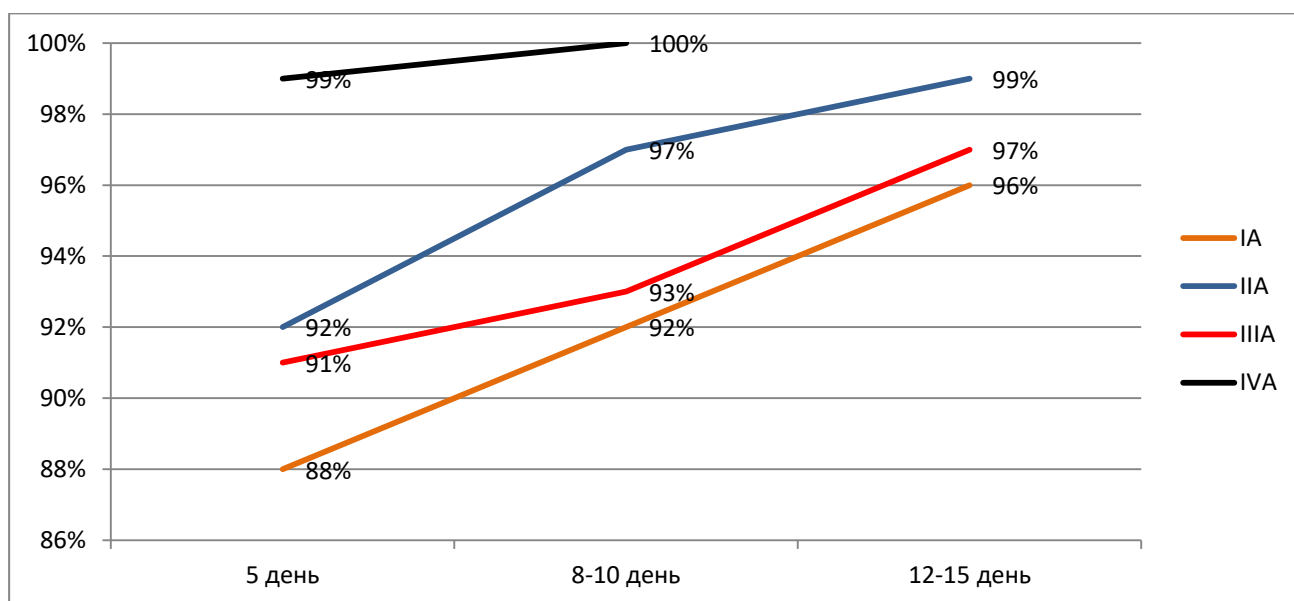


Рисунок 4.1 – Уменьшение боли и жжения под действием различных методов физиотерапии у пациентов с проявлениями эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая.

В группе IIA уменьшение болевых ощущений у 92% пациентов наблюдалось к 5 дню, окончательное купирование боли было отмечено к 12-14 дню у 99% пациентов (2-3 балла). У 1%

пациентов сохранялись умеренные болевые ощущения и чувство жжения. В группе IIВ уменьшение болевых ощущений у 98% пациентов наблюдалось к 5 дню, окончательное купирование боли было отмечено у 100% пациентов к 10 дню (1-2 балла).

В группе IIIА уменьшение болевых ощущений у 91% пациентов наблюдалось к 5 дню (2-3 балла), окончательное купирование боли было отмечено к 12-14 дню у 97% пациентов. У 3% пациентов сохранялись умеренные болевые ощущения и чувство жжения (1-3 балла). В группе IIIВ уменьшение болевых ощущений у 97% пациентов наблюдалось к 5 дню, окончательное купирование боли было отмечено у 100% пациентов к 8-10 дню.

В группе IVА уменьшение болевых ощущений у 99% пациентов наблюдалось к 5 дню (2-3 балла), окончательное купирование боли было отмечено к 8-10 дню у 100% пациентов. В группе IVВ у 100% пациентов к 8-10 дню боль, жжение и дискомфорт в полости рта отсутствовали.

Как видно из данных рисунков 4.1, 4.2, лучшие показатели по признаку снижения боли и жжения в полости рта были отмечены в IV группе исследования при применении комбинированной физиотерапии (озонотерапия и фотофорез топических стероидов).

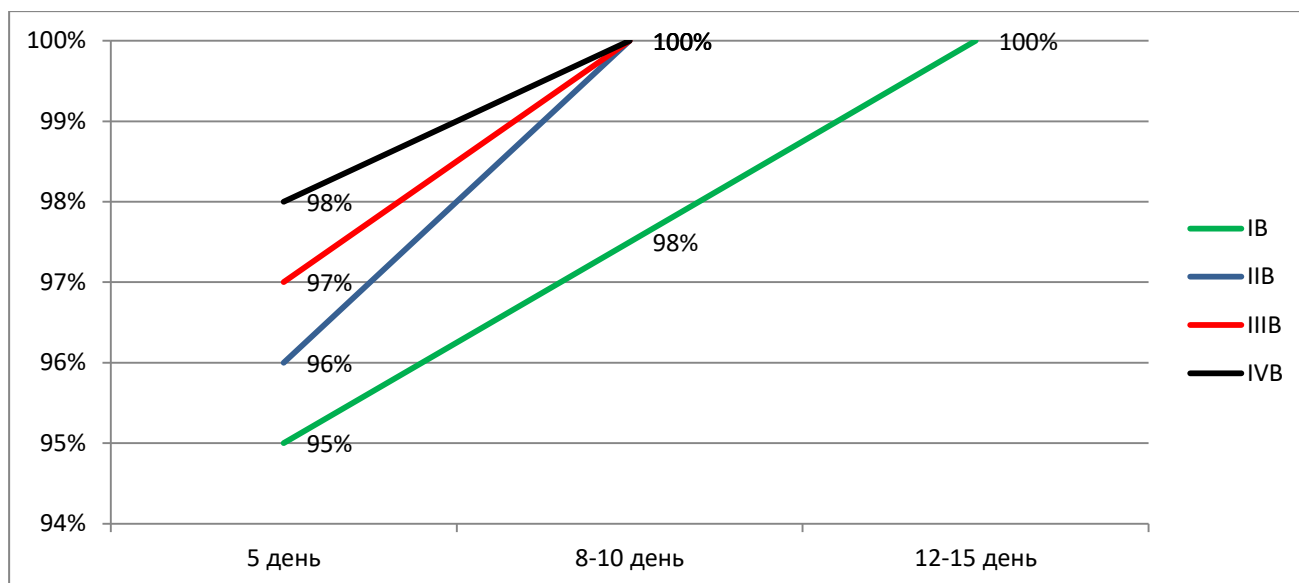


Рисунок 4.2 – Уменьшение боли и жжения под действием различных методов физиотерапии у пациентов с проявлениями эксудативно-гиперемической формы красного плоского лишая.

Комплексное лечение с использованием физических методов способствовало не только снижению или полному купированию болевых ощущений и жжения, но и уменьшению остроты симптомов воспаления СОР, проявлявшихся в виде отека и гиперемии слизистой оболочки у 100% больных тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ (Рисунки 4.3, 4.4).

Уменьшение воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки рта в группе IA отмечено к 7 дню лечения у 42 % (5) пациентов, к 10 дню – у 67 % (8), к 15 дню – у 83 % (10).

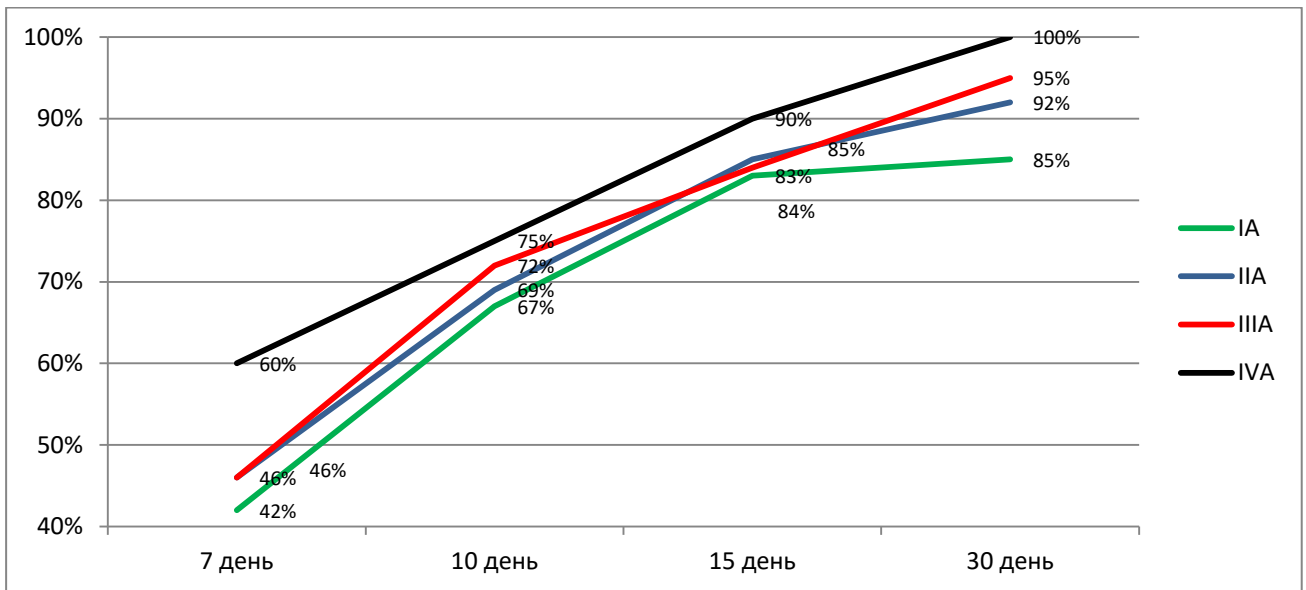


Рисунок 4.3 – Уменьшение воспалительной реакции под действием различных методов физиотерапии у больных с проявлениями эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая.

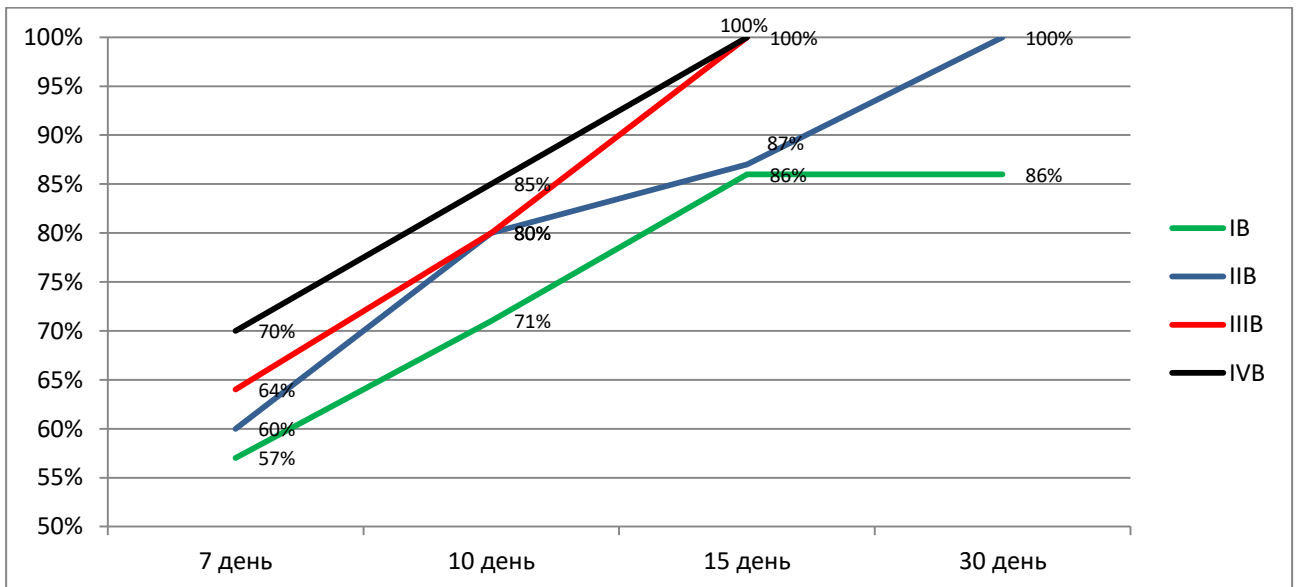


Рисунок 4.4 – Уменьшение воспалительной реакции под действием различных методов физиотерапии у пациентов с проявлениями экссудативно-гиперемической формы красного плоского лишая.

Полное купирование воспалительной реакции СОР отмечено к 30 дню у 83% (10) пациентов. Умеренная воспалительная реакция сохранялась у 17% исследуемых, наблюдался переход из ЭЯФ в ЭГФ КПЛ. В группе IB уменьшение воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки рта отмечено к 7 дню лечения у 57% (4) пациентов, к 10 дню – у 71% (5), к 15 дню – у 79% (6). Полное купирование воспалительной реакции СОР отмечено к 30 дню у 84% пациентов (16), наблюдался переход из ЭГФ КПЛ в типичную форму заболевания, характеризующуюся только наличием папулезного рисунка на неизменной слизистой оболочке.

Во II группе уменьшение воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки рта в подгруппе IIА отмечено к 7 дню лечения у 46 % (6) пациентов, к 10 дню – у 69% (9), к 15 дню – у 85 (11) %. Полное купирование воспалительной реакции СОР отмечено к 30 дню у 92% (12) пациентов. Умеренная воспалительная реакция сохранялась у одного пациента. В подгруппе IIВ уменьшение воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки рта отмечено к 7 дню лечения у 60 % пациентов (5), к 10 дню – у 80% (6), к 15 дню – у 87% (7). Полное купирование воспалительной реакции СОР отмечено к 30 дню у 100 % пациентов (8), наблюдался переход из ЭГФ КПЛ в типичную форму, характеризующуюся наличием папулезного рисунка на неизменной слизистой оболочке рта.

В подгруппе IIIА уменьшение воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки рта отмечено к 7 дню лечения у 46 % пациентов (5), к 10 дню – у 72% (7), к 15 дню – у 84 % (9). Полное купирование воспалительной реакции СОР отмечено к 30 дню у 95% (10) пациентов. Умеренная воспалительная реакция сохранялась у одного человека, наблюдался переход из ЭЯФ в ЭГФ заболевания.

В группе IIIВ уменьшение воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки рта отмечено к 7 дню лечения у 64 % пациентов (6), к 10 дню – у 80 % (7). Полное купирование воспалительной реакции СОР отмечено к 15 дню у 100% больных, наблюдался переход ЭГФ КПЛ в типичную форму, характеризующуюся только наличием одиночных папул или папулезного рисунка на невоспаленной слизистой оболочке рта.

Уменьшение воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки рта в группе IVA отмечено к 7 дню лечения у 60 % пациентов (7), к 10 дню – у 75 % (9), к 15 дню – у 90%(10). Полное купирование воспалительной реакции СОР отмечено к 30 дню у 100% пациентов.

В группе IVB уменьшение воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки рта отмечено к 7 дню лечения у 70% пациентов (6), к 10 дню – у 85 % (7), к 15 дню – у 100 %. К 30 дню у 100% пациентов, наблюдался переход из ЭГФ КПЛ в типичную форму КПЛ, которая проявлялась только наличием папул или папулезного рисунка на неизменной слизистой оболочке рта.



Как видно из выше представленных данных на Рисунках 4.3 и 4.3, более выраженный противовоспалительный эффект оказывает лечение пациентов с тяжелым течением проявления осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ с включением комбинированной физиотерапии с использованием озонотерапии и фотофореза высокоактивных топических стероидов, что выражалось в устранении воспалительной реакции слизистой оболочки в более короткие сроки и у большей доли пациентов по отношению к группе сравнения и группам исследования II и III.

Физические методы в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением проявления осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ способствовали стимуляции регенерации слизистой оболочки в очагах поражения при ЭЯФ заболевания, что проявлялось в уменьшении размеров эрозивно-язвенных очагов и эпителизации эрозий и язв.

Динамику процессов регенерации оценивали по визуальному уменьшению размеров эрозий и язв в процессе лечения, процессу и срокам их окончательной эпителизации, изменению цитологических показателей.

Средние размеры дефектов уменьшились до 50% от исходного состояния, на 7-8 сутки – до 35%, на 10-12 сутки – до 10%.

Динамика процесса заживления эрозивно-язвенных элементов СОР в группах исследования оценивалась по количеству пациентов с признаками эпителизации при контрольных осмотрах.

Через семь дней после начала лечения в группе IA эпителизация очагов поражения была установлена у 8,3% (1 пациент), в группе IIА– у 23,1% (3), в группе IIIА– у 27,3% (3), в группе IVА– у 33,3% (4 человека) от общего числа пациентов.

Через 10 дней уменьшение очагов поражения и их эпителизация наблюдалась у 41,7% (5) пациентов в группе IA, в группе IIА– у 46,1% (6), в группе IIIА– у 63,6% (7), в группе IVА– у 66,7% (8 пациентов).

При контрольном наблюдении больных в сроки 15 дней после начала лечения эпителизацию эрозивно-язвенных элементов отмечали в группе IA у 58,3% (7) пациентов, в группе IIА– у 76,9% (10), в группе IIIА– у 81,8% (9), в группе IVА– у 91,7% (11) от общего числа пациентов.

При осмотре по окончании курса терапии через 30 дней полная эпителизация патологических элементов СОР была установлена у 75,0% (9) пациентов в группе IA, у 100% (13) – в группе IIА, у 100% (11) – в группе IIIА, у 100% (12) в группе IVА (Рисунок 4.5).

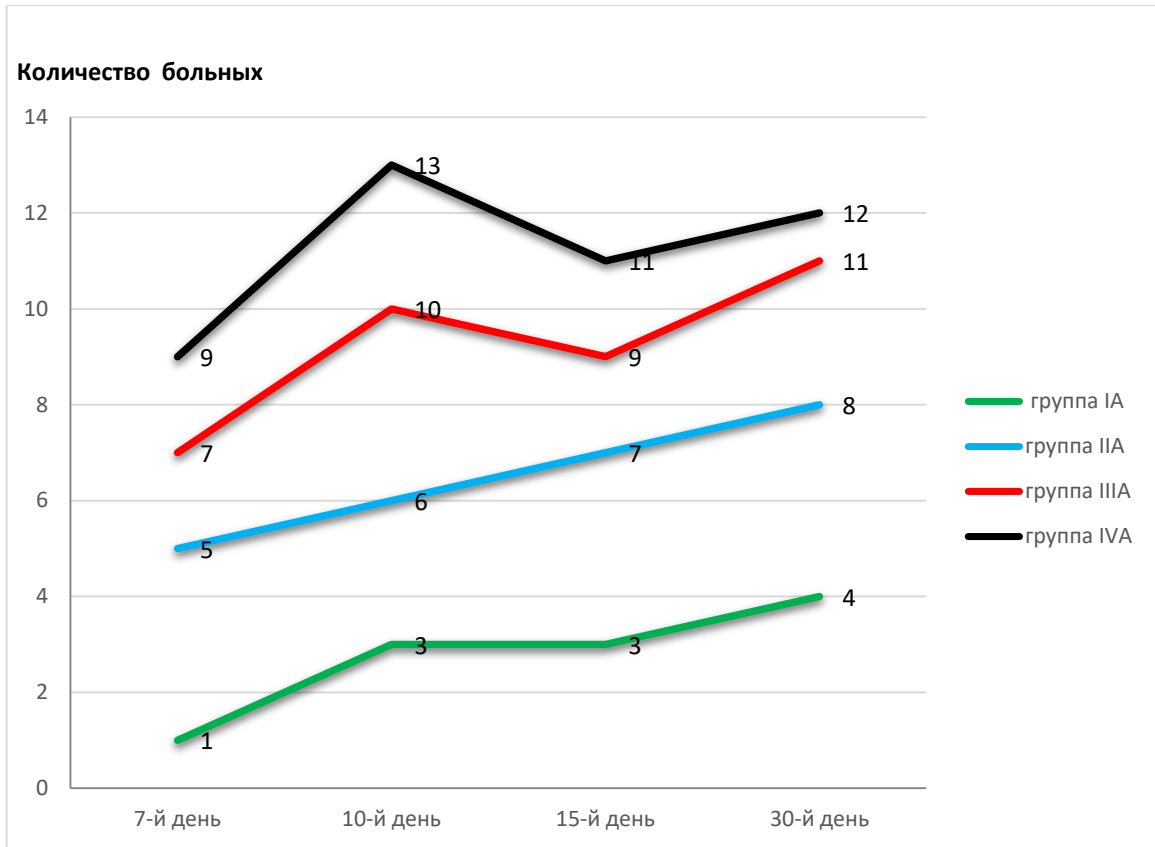


Рисунок 4.5 – Динамика процесса эпителизации под действием лечения у пациентов с проявлениями эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая.

Из данных рисунка видно, что процесс эпителизации эрозивно-язвенных элементов при ЭЯФ у пациентов с тяжелым течением заболевания наиболее активно протекал при использовании в комплексном лечении комбинированной физиотерапии (озонотерапия и фотофорез высокоактивных топических стероидов). Заживляющий эффект КФТ был особенно выражен при одиночных эрозиях и язвах на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.

Сроки окончательной эпителизации эрозивно-язвенных элементов в основных группах (ЭЯФ-подгруппы А) и группе сравнения (подгруппа А) под влиянием различных методов ФТ у пациентов с тяжелым течением проявлением ЭЯФ КПЛ на СОР и ККГ составили от 10 до 21 дней. Окончательная эпителизация в группе IA была отмечена в сроки  $17 \pm 2$  дня.

В подгруппе IIA окончательная эпителизация эрозивно-язвенных элементов зарегистрирована через  $14 \pm 2$  дня, в подгруппе IIIA – через  $14 \pm 1$  дня, в подгруппе IVA – через  $12 \pm 1$  дня (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Средние сроки эпителизации эрозивно-язвенных элементов под действием различных методов физиотерапии у пациентов с проявлениями эрозивно-язвенной формы,  $M \pm s$

Подгруппы	Сроки эпителизации (дни)
IA	17±2
IIA	14±2*
IIIA	14±1*
IVIA	12±1*

Примечание: \* – различия статистически значимы при сравнении со значением подгруппы IA при  $p < 0,017$

Как видно из данных таблицы, статистически значимое ( $p < 0,017$ ) сокращение сроков эпителизации отмечено в группах II, III и особенно IV (подгруппы A) при сравнении с подгруппой IA. Таким образом, применение физических методов в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением проявлений КПЛ на СОР и ККГ способствует ускорению заживления эрозивно-язвенных элементов при ЭЯФ КПЛ СОР. В группе IA у трех пациентов с генерализованным поражением СОР (вовлечение в патологический процесс более 3-х зон поражения СОР) полная эпителизация всех эрозивно-язвенных элементов не наступила.

Все пациенты хорошо переносили физические методы лечения. Побочных явлений во время и после проведения процедур не наблюдалось.

Применение в основной схеме лечения пациентов с тяжелым течением проявления осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ системных глюкокортикостероидов (ГКС) (дексаметазон) сопровождалось у восьми пациентов (9,4% от общего количества больных) различного рода осложнениями. В процессе лечения у этих пациентов отмечались такие побочные явления, как артериальная гипертензия (33,3%), диспепсические явления (66,7%) (Рисунок 4.6).

Возможность возникновения побочных реакций на фоне применения системных глюкокортикостероидов (дексаметазон), а также ускоренная положительная динамика клинической картины в процессе лечения в группах II, III, IV позволили снизить дозу и сократить курс лечения системными кортикостероидами в подгруппах IIA у 30,7% (4 пациента), IIB – у 62,5% (5), в подгруппах IIIA у 36,4% (4), IIIB – у 55,5% (9), в подгруппах IVIA у 50,0% (6), IIVB – у 88,9% (8 пациентов) (Рисунок 4.7).



Рисунок 4.6 – Побочные явления при применении системных глюкокортикостероидов.

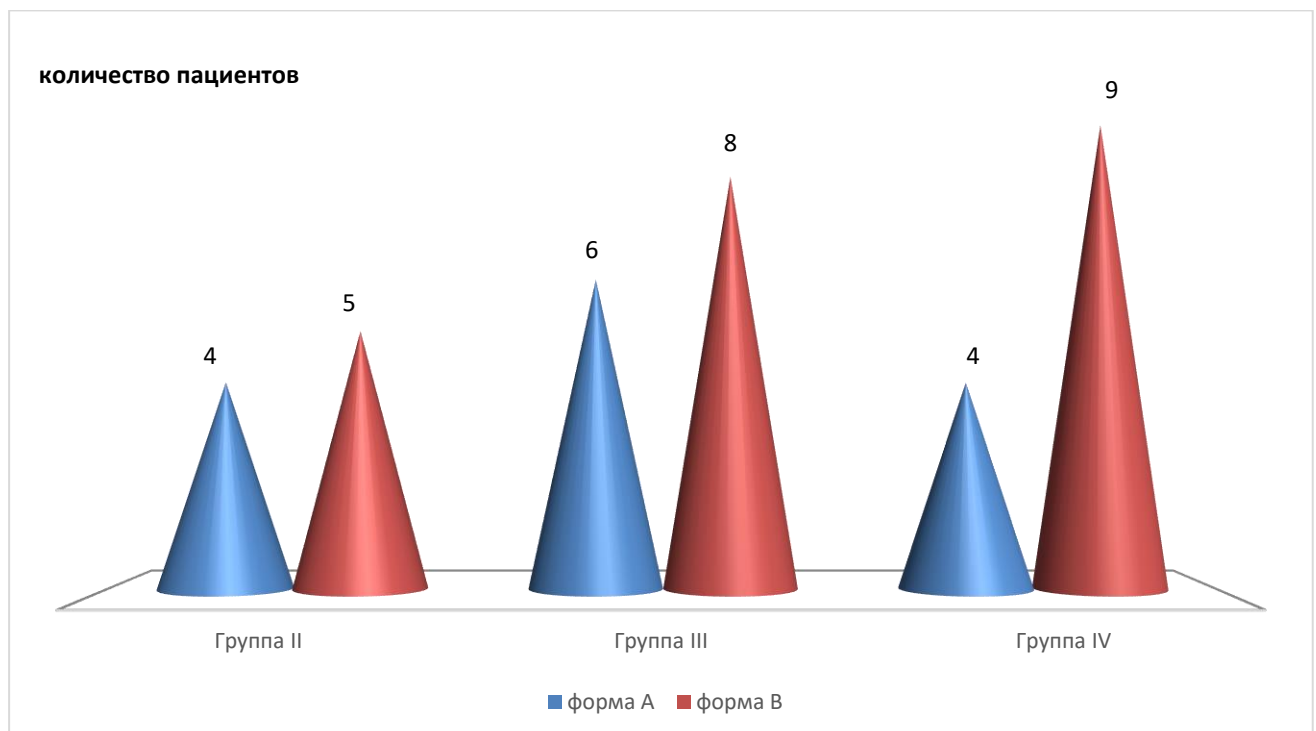


Рисунок 4.7 – Количество пациентов со снижением дозы системных глюкокортикостероидов в основных группах.

Под влиянием комплексного лечения пациентов с проявлениями осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ в группе IA ремиссия отмечалась у 16,7% (2 пациента), значительное улучшение

наблюдалось – у 66,7% (7), улучшение – 25% (3). В группе IV ремиссия отмечалась у 14,3% (1), значительное улучшение наблюдалось – у 85,7% (6) (Рисунок 4.8).

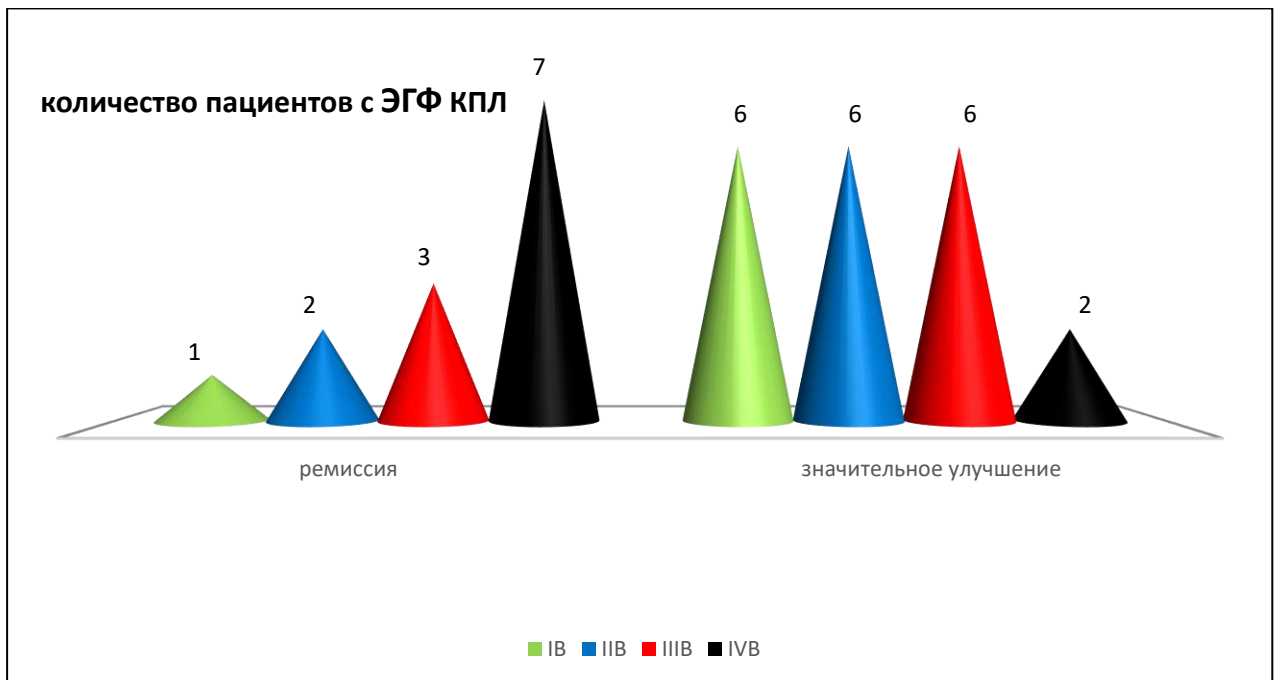
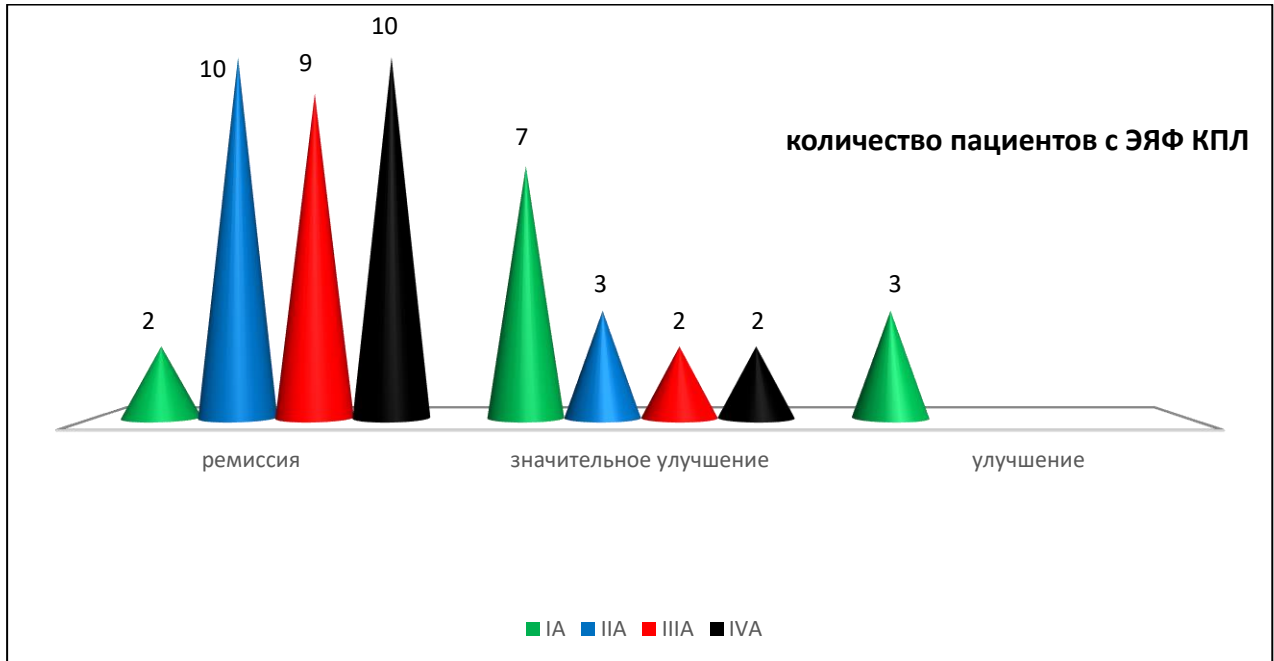


Рисунок 4.8 – Клиническая оценка результатов лечения пациентов с тяжелым течением проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.

Во второй группе под влиянием комплексного лечения пациентов с проявлениями осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ с использованием физических методов (озонотерапия) в подгруппе IIА ремиссия отмечалась у 76,9% (10) пациентов, значительное улучшение наблюдалось – у 23,1% (3) пациентов. В группе IIВ ремиссия отмечалась у 25% (2), значительное улучшение – у 75% (6 пациентов).

В подгруппе IIIА под влиянием комплексного лечения пациентов с проявлениями осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ с использованием физических методов (фотофорез высокоактивных топических стероидов) ремиссия отмечалась у 81,8% (9) пациентов, значительное улучшение наблюдалось – у 18,2% (2 пациента). В подгруппе IIIВ ремиссия отмечалась у 33,3% (3 пациента), значительное улучшение – у 66,7% (6) пациентов.

Под влиянием комплексного лечения пациентов с проявлениями осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ с использованием физических методов (комбинированная физиотерапия – газообразный озон и фотофорез) в подгруппе IVА ремиссия отмечалась у 83,3% (10) пациентов, значительное улучшение наблюдалось – у 16,7% (2 пациента). В подгруппе IVВ ремиссия отмечалась у 77,8% (7) пациентов, значительное улучшение – у 28,6% (2 пациента).

Состояния «без эффекта» и «ухудшение» ни у одного больного из всех групп наблюдения не было выявлено.

Как видно из данных представленного выше Рисунка 4.9, лучшие результаты лечения пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая на СОР и ККГ получены при использовании комбинированной физиотерапии в подгруппах IVА, IVВ.

Таким образом, в результате анализа результатов проведенного лечения наилучший клинический эффект наблюдался у пациентов с проявлениями экссудативно-гиперемической формы КПЛ СОР и ККГ в группе, где в комплексное лечение была включена КФТ (озон и фотофорез топических стероидов).

## **4.2 Динамика лабораторных показателей при использовании физических методов в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ**

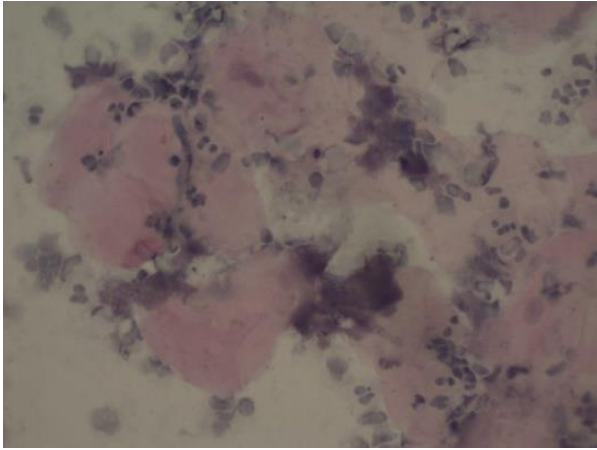
### ***4.2.1 Динамика показателей цитологической картины у пациентов с проявлениями эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая на слизистой оболочке рта***

Изменения цитологической картины под влиянием различных методов физиотерапии у пациентов тяжелым течением проявления эрозивно-язвенной формы КПЛ на СОР и ККГ выглядели следующим образом: к третьему дню в микропрепаратах больных группы IA присутствовали как мелкие группки, так и одиночные крупные клетки плоского эпителия с хорошо выраженным ядром округлой формы с рыхлым хроматином и неразличимым ядрышком, перинуклеарно были видны единичные мелкие вакуоли, часть из которых сливались друг с другом, в светлой цитоплазме располагались единичные мелкие базофильные «пылевые» и «мелкокапельные» включения.

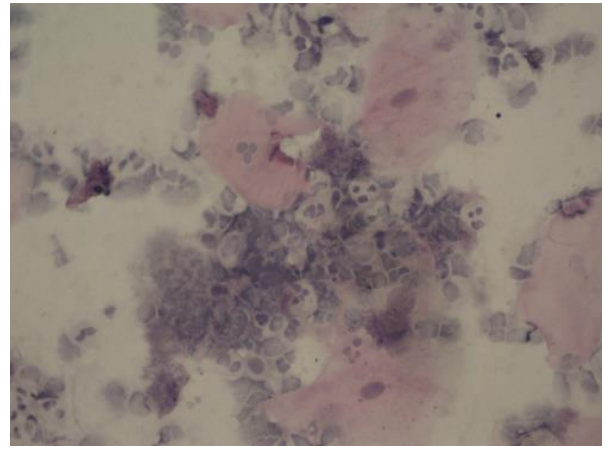
Инфильтрация стромы слабо выражена. Фон препарата был представлен полиморфно-ядерными лейкоцитами и моноцитами. Скопления полихроматофильного вещества наблюдались редко и малых размеров. Мелких рассеянных клеток было много. В микропрепаратах подгрупп ПА, ПШ, ПВА присутствовали клетки плоского эпителия, расположенные мелкими группами, и имеющие преимущественно полигональную форму. Ядро клетки округлое, с мелкодисперсным хроматином, в некоторых ядрах просматривались округлые ядрышки. Цитоплазма оксифильная, однородная с большим количеством крупнокапельных базофильных включений. Фоном микропрепарата являлась рассеянная смешанно клеточная инфильтрация, состоящая большей частью из мононуклеарных лейкоцитов и относительно малого количества нейтрофилов, мелких рассеянных клеток было мало.

Таким образом, на третий день наблюдения можно было говорить о снижении воспаления в группах наблюдения, о чём свидетельствовало снижение как абсолютного, так и относительного количества нейтрофилов в «фоновом» окружении препарата и увеличение числа мононуклеарных лейкоцитов.

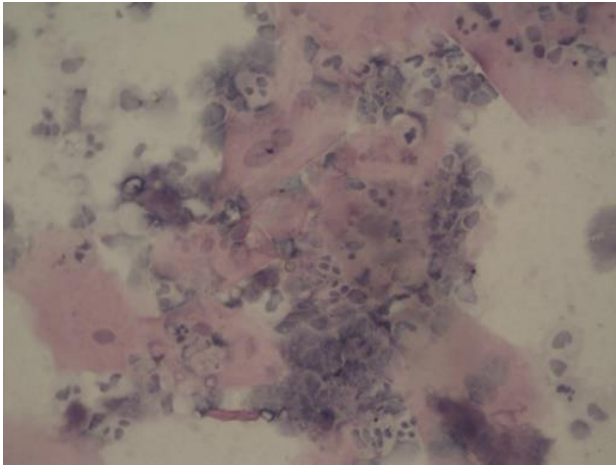
Кроме того, преобладание в препаратах эпителиоцитов полигональной формы с большим количеством базофильных включений, может свидетельствовать о том, что это эпителиальные клетки, вероятнее всего, из шиповатого или поверхностного слоёв. Эти слои эпителиального пласта могли появиться в микропрепарате в результате «наползания» верхнего слоя в ходе начала эпителизации (Рисунок 4.9).



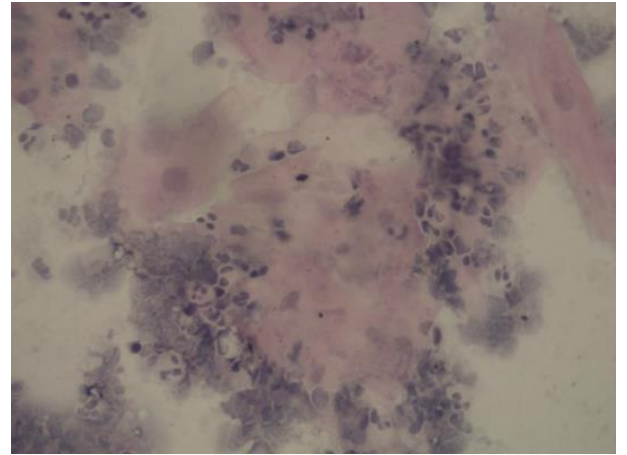
*Третьи сутки после лечения в подгруппе IA.*



*Третьи сутки после лечения в подгруппе II A.*



*Третьи сутки после лечения в подгруппе III A.*

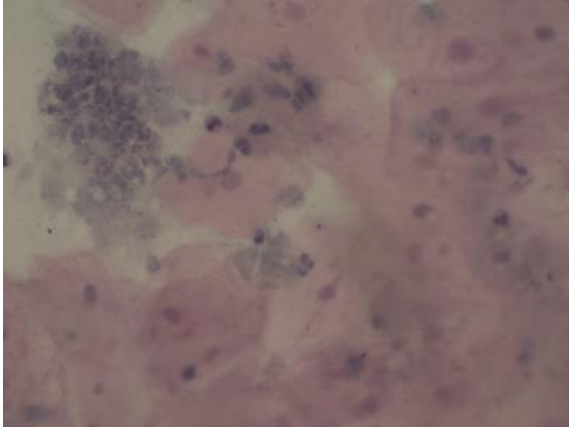


*Третьи сутки после лечения в подгруппе IV A.*

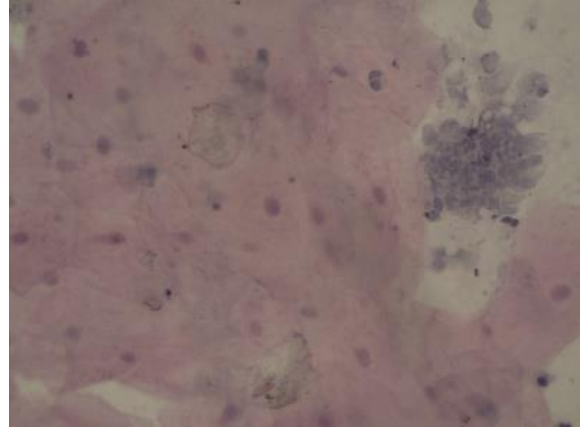
Рисунок 4.9 – Цитологическая картина мазка-отпечатка с эрозивно-язвенного поражения СОР на третьи сутки после лечения. Окр. Гематоксилином и эозином ( $\times 400$ ).

Анализ цитологической картины отпечатков СОР на седьмой день лечения показал, что в микропрепаратах подгруппы IA видны отдельно лежащие эпителиоциты с хорошо сохраненной структурой (Рисунок 4.10). Ядра большинства из них были слабо различимы, цитоплазма оптически светла без вакуолей и включений, фон препарата представлен единичными нейтрофильными лейкоцитами. Не было полихроматофильных фрагментов, наблюдали мало рассеянных мелких клеток. В микропрепаратах подгрупп II A, III A, IV A присутствовало большое количество клеток плоского эпителия, тесно расположенных и напоминающих единый пласт.

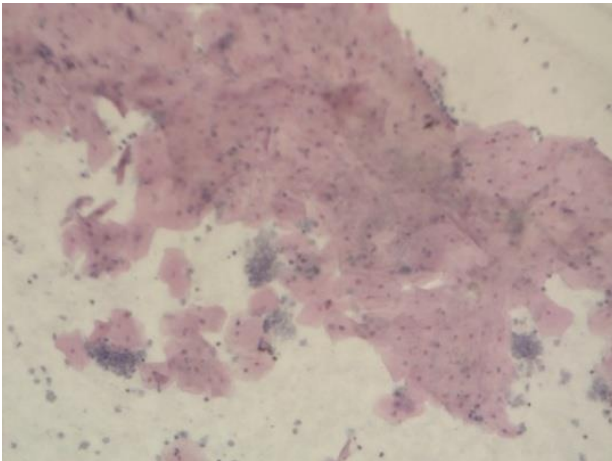




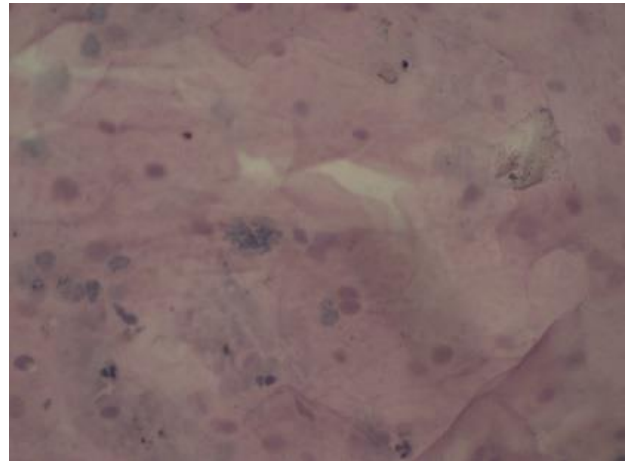
*Седьмые сутки после лечения в подгруппе IA.*



*Седьмые сутки после лечения в подгруппе IIА.*



*Седьмые сутки после лечения в подгруппе IIIА.*



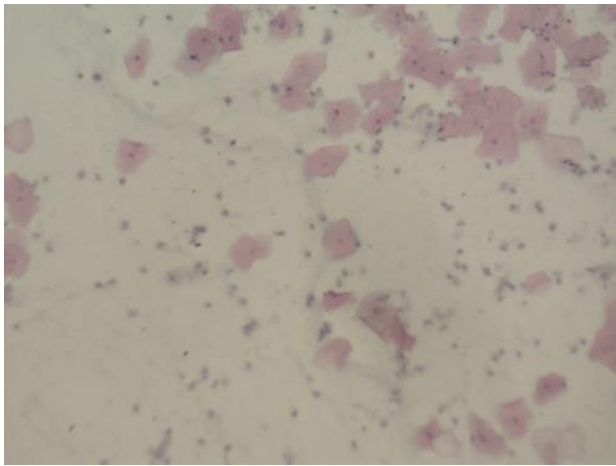
*Седьмые сутки после лечения в подгруппе IVА.*

Рисунок 4.10. Цитологическая картина мазка-отпечатка с очага эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки рта на седьмые сутки после лечения.

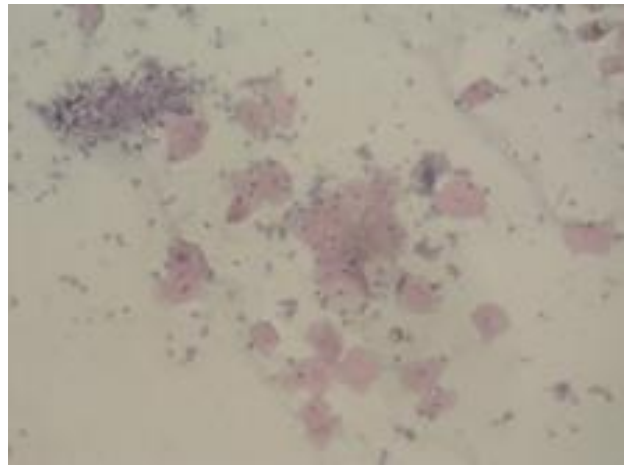
Окр. Гематоксилином и эозином (×400)

Ядра исследуемых клеток были круглыми с неразличимыми ядрышками. Цитоплазма светлая с единичными крупными базофильными включениями. Фон препарата был представлен единичными лейкоцитами нейтрофильного ряда, большая часть лейкоцитов располагалась в виде групп вокруг эпителиальных клеток. Слои эпителиального пласта были наиболее выражены в подгруппе IVА. Таким образом, на седьмые сутки наблюдения признаки положительной динамики нарастали, особенно в подгруппе IVА.

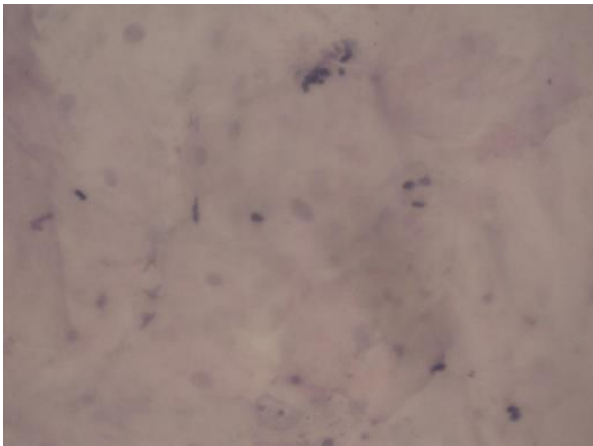
К десятому дню лечения морфологическая картина препаратов подгруппы IA была сходна с картиной, наблюдаемой на седьмые сутки исследования (Рисунок 4.11).



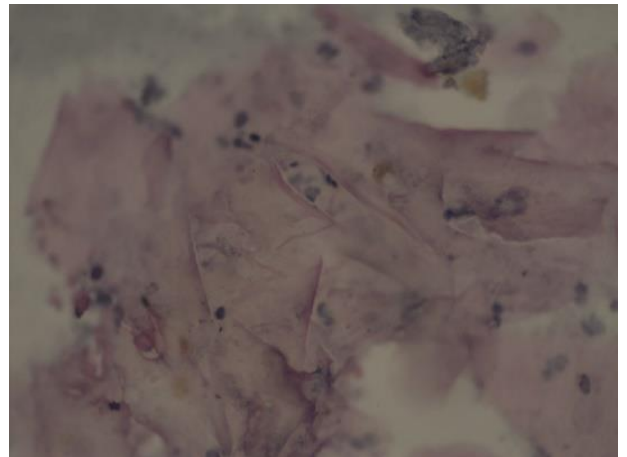
*Десятые сутки после лечения в подгруппе IA.*



*Десятые сутки после лечения в подгруппе IIA.*



*Десятые сутки после лечения в подгруппе IIIA.*



*Десятые сутки после лечения в подгруппе IVa.*

Рисунок 4.11 – Цитологическая картина мазка-отпечатка с очага эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки рта на десятые сутки после лечения.

Окр. Гематоксилином и эозином ( $\times 400$ ).

Преимущественно определялись отдельно лежащие эпителиоциты с хорошо сохраненной структурой. Однако имели место скопления рыхло расположенных аналогичных клеток. Имелось большое количество клеток плоского эпителия полигональной формы, тесно прилежащих друг к другу, в непосредственной близости к ним были видны «комки» нейтрофильных лейкоцитов. Ядра клеток были крупными с мелкодисперсным хроматином без ядрышек, а цитоплазма светлой с крупными включениями мелких и среднего размера базофильных «капель». Фон препарата был представлен небольшим количеством нейтрофильных лейкоцитов.

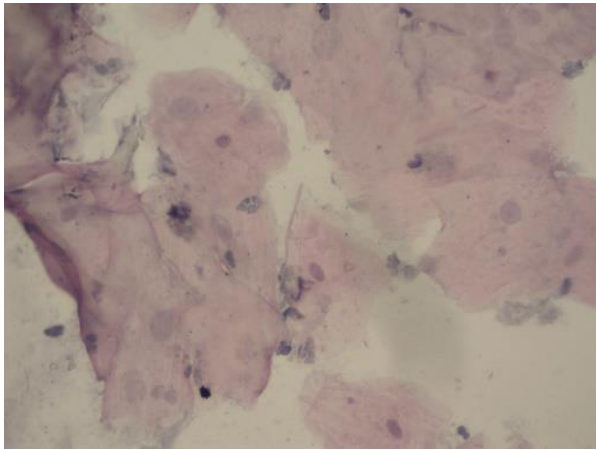
В микропрепаратах подгрупп ПА, ПИА, IVA присутствовало большое количество клеток плоского эпителия, тесно расположенных единым пластом. Цитоплазма клеток была светлой с единичными базофильными включениями, ядра клеток круглыми со слабо различимыми ядрышками. В препарате различались лейкоцитами нейтрофильного ряда, большая часть лейкоцитов располагалась группами вокруг эпителиальных клеток. Эпителиальные пласты были наиболее выражены в подгруппе IVA.

Таким образом, на десятые сутки признаки положительной динамики наблюдались преимущественно в подгруппе IVA.

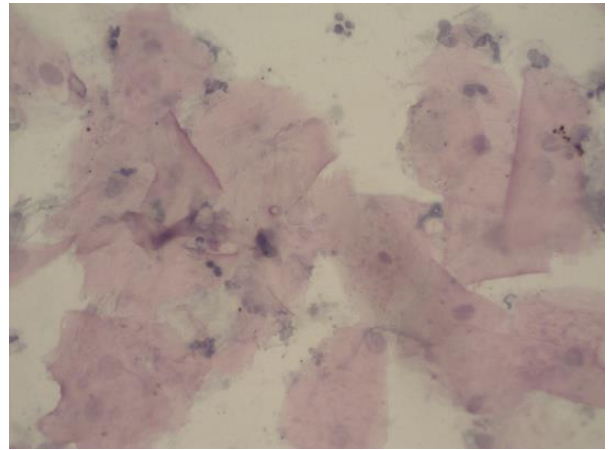
К 20-му дню лечения во всех группах наблюдалось увеличение числа клеток поверхностного эпителия, формирующие хорошо выраженные эпителиальные пласты, наиболее выраженные в подгруппе IVA. Следовательно, на 20-е сутки были выявлены признаки процесса репаративной регенерации эпителия СОР (Рисунок 4.12).

Сравнительная характеристика изменения показателей цитологической картины эпителизации очагов поражения в ходе лечения больных при ЭЯФ КПЛ и ККГ в подгруппах исследования представлена на Рисунке 4.13.

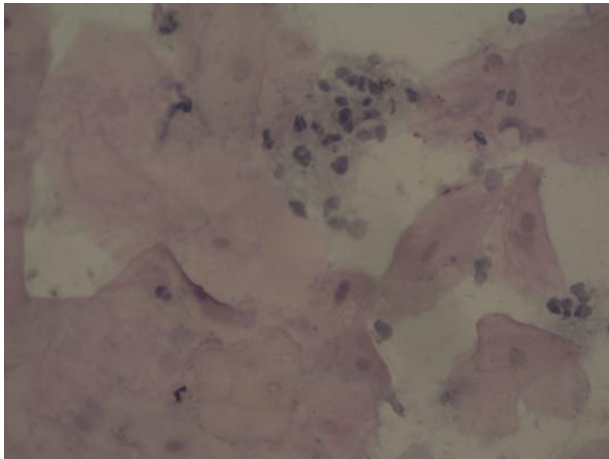
Таким образом, полученные результаты исследования цитологической картины мазков отпечатков с очагов эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки рта при тяжелых формах красного плоского лишая свидетельствуют о более высокой интенсивности репаративных процессов слизистой оболочки рта при включении в схему комплексного лечения заболевания комбинированной физиотерапии.



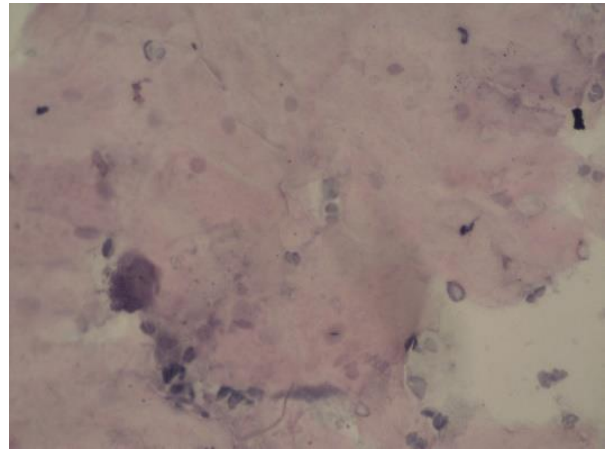
*20-е сутки после лечения в  
подгруппе IA.*



*20-е сутки после лечения в  
подгруппе IIА.*



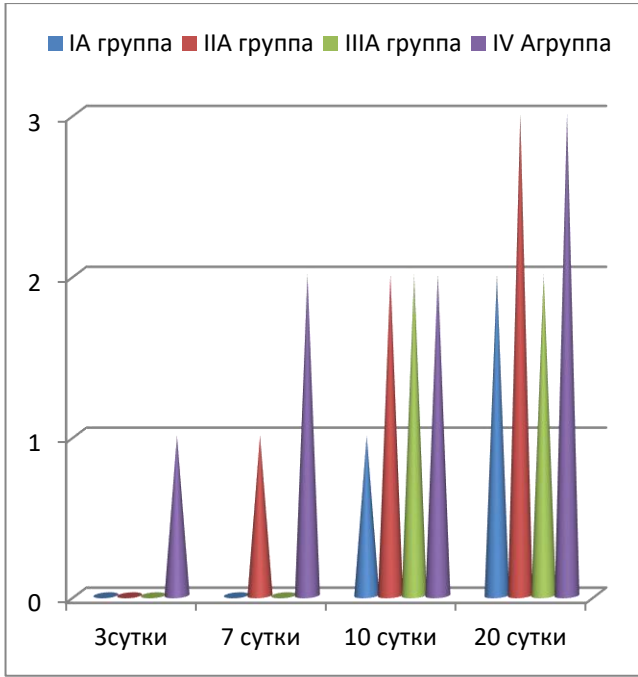
*20-е сутки после лечения в  
подгруппе IIIА.*



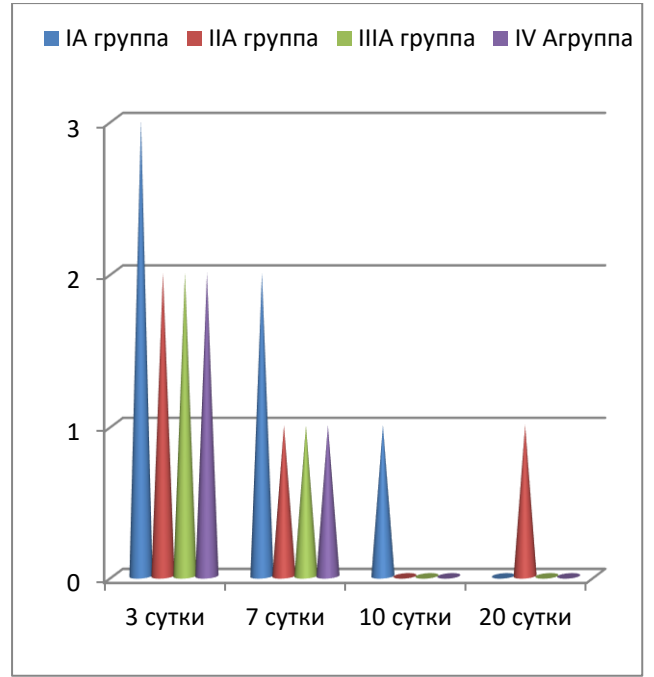
*20-е сутки после лечения в  
подгруппе IVА.*

Рисунок 4.12 – Цитологическая картина мазка-отпечатка с очага эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки рта на двадцатые сутки после лечения.

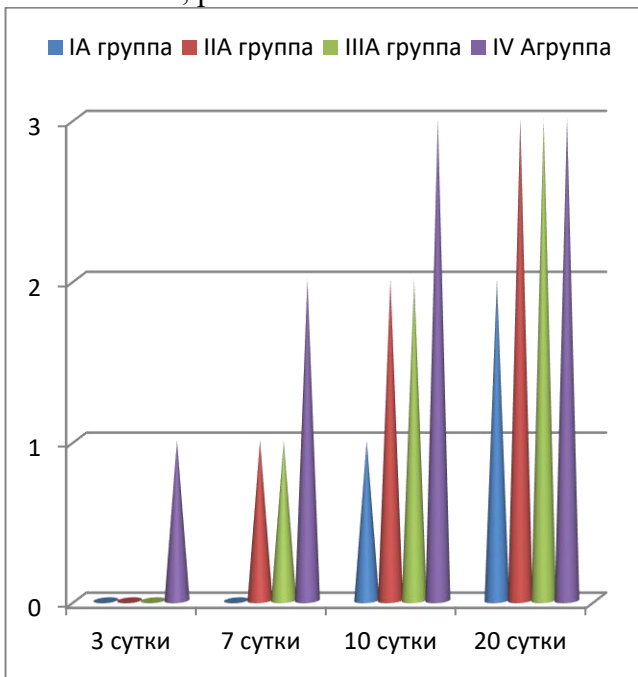
Окр. Гематоксилином и эозином ( $\times 400$ ).



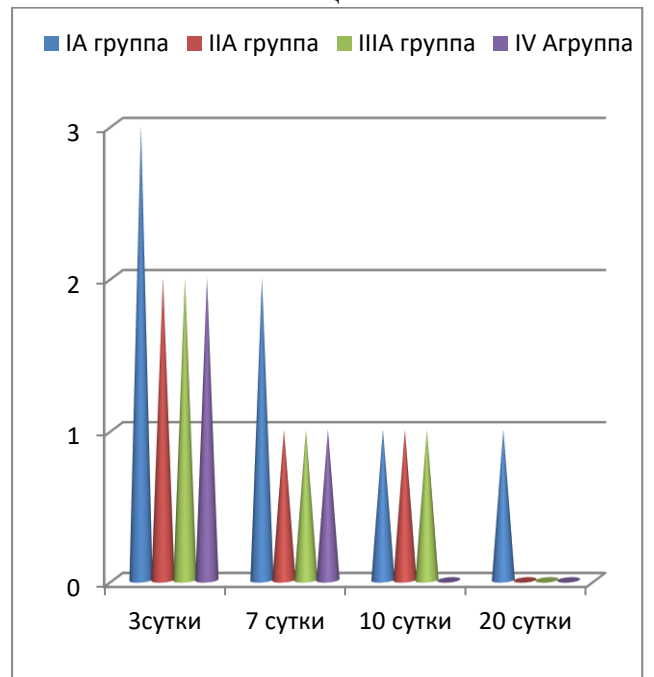
Рост количества эпителиальных клеток, расположенных пластами



Снижение количества нейтрофильных лейкоцитов



Рост клеток эпителия поверхностного слоя



Снижение признаков дегенеративных изменений в клетках эпителия

*Примечание:* по вертикальной оси даны коды изменения признаков: 0 – отсутствие выраженности признака; 1 – слабое выражение признака; 2 – признак выражен умеренно; 3 – признак выражен значительно

Рисунок 4.13 – Динамика показателей цитологической картины эпителизации очагов поражения в ходе лечения пациентов с проявлениями эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая в подгруппах.

#### ***4.2.2 Результаты микробиологических исследований***

Анализ данных бактериологических посевов со слизистой оболочки рта, проведенных после лечения с применением физических методов пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ, показал изменение микробиоты полости рта.

Под воздействием физических факторов в посевах у наблюдаемых пациентов уменьшилось количество анаэробных микроорганизмов, неферментирующих Гр- палочек, грибов рода *Candida* преимущественно у больных групп II и IV.

Таким образом, можно говорить о положительном влиянии озона и КФТ (озонотерапия и фотофорез) на микробную флору полости рта пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ (Таблица 4.3).

#### ***4.2.3 Динамика показателей крови и обменных процессов у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ***

Изменение показателей крови и обменных процессов у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ в результате лечения в подгруппах IA, IB, IIA, IIB представлено в Таблице 4.4, в подгруппах IIIA, IIIB, IVA, IVB – в Таблице 4.5. Из приведенных данных видно, что во всех группах пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ после лечения отмечались изменения, соответствующие нормализации показателей после купирования воспалительно-деструктивных изменений на СОР.

Результаты определения основных показателей обменных процессов пациентов групп исследования приведены в Таблице 4.6.

Из данных таблицы следует, что изменения основных показателей обменных процессов у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ остались в пределах возможных физиологических колебаний, соответственно изменениям, характерным для имеющейся соматической патологии.

Таблица 4.3 – Динамика результатов микробиологического исследования

Группы	Стрептококки spp.		Стафилококки spp.		Грибы рода Candida		БГКП		Анаэробы		Неферментирующие Гр- палочки	
	Час- стота	Титр	Час- тота	Титр	Час-тота	Титр	Час- стота	Титр	Час- тота	Титр	Час-тота	Титр
IA (n=12)	3 (33%)	$9,8 \times 10^3$	5 (50%)	$1,7 \times 10^3$	5 (50%)	$5,3 \times 10^3$	4 (44%)	$2,9 \times 10^3$	3 (33%)	$1,0 \times 10^3$	3 (33%)	$1,4 \times 10^3$
IIA (n=13)	4 (44%)	$9,2 \times 10^3$	4 (44%)	$1,4 \times 10^3$	2 (22%)	$4,1 \times 10^3$	3 (33%)	$2,6 \times 10^3$	1 (11%)	$0,3 \times 10^2$	2(22%)	$1,25 \times 10^3$
IIIA (n=11)	2 (33%)	$9,5 \times 10^3$	3 (50%)	$1,9 \times 10^3$	2 (33%)	$4,8 \times 10^3$	2 (33%)	$2,8 \times 10^3$	3 (33%)	$0,9 \times 10^3$	3 (33%)	$1,4 \times 10^3$
IVA (n=12)	2 (29%)	$9,2 \times 10^3$	2 (29%)	$1,7 \times 10^3$	2 (29%)	$4,1 \times 10^3$	2 (29%)	$2,7 \times 10^3$	1 (14%)	$0,3 \times 10^2$	2 (29%)	$1,2 \times 10^3$
IVB (n=10)	3 (33%)	$9,7 \times 10^3$	4 (44%)	$1,6 \times 10^3$	5 (50%)	$5,2 \times 10^3$	4 (44%)	$2,9 \times 10^3$	2 (20%)	$0,9 \times 10^3$	2 (20%)	$1,5 \times 10^3$
IIIB (n=8)	5 (45%)	$9,3 \times 10^3$	3 (27%)	$1,7 \times 10^3$	3 (27%)	$4,0 \times 10^3$	4 (36%)	$2,6 \times 10^3$	2 (18%)	$0,4 \times 10^2$	3 (27%)	$1,3 \times 10^3$
IIIB (n=9)	3 (43%)	$9,4 \times 10^3$	3 (43%)	$1,8 \times 10^3$	3 (43%)	$4,5 \times 10^3$	2 (29%)	$2,8 \times 10^3$	3 (33%)	$0,8 \times 10^3$	3 (33%)	$1,3 \times 10^3$
IVB (n=10)	3 (43%)	$9,2 \times 10^3$	2 (25%)	$1,8 \times 10^3$	2 (25%)	$4,2 \times 10^3$	3 (25%)	$2,6 \times 10^3$	1 (13%)	$0,4 \times 10^2$	2 (25%)	$1,3 \times 10^3$

Таблица 4.4 – Динамика показателей морфологического состава крови у пациентов в группах IA, IB, ПА, ПБ (M±s)

Показатели	Норма	Подгруппы							
		IA (n=12)		IB (n=8)		ПА (n=13)		ПБ (n=9)	
		До лечения	После	До лечения	После	До лечения	После	До лечения	После
Эритроциты, 10/л <sup>12</sup>	4,6±0,6	4,5±0,2	4,5±0,4	4,4± 0,1	4,5±0,2	4,4±0,1	4,6±0,2	4,4± 0,1	4,4±0,2
Гемоглобин, г/л	122,0±2,7	120,2 ±4,1	121,8±4,6	119,0±1,5	119,2 ±2,0	120,4±1,0	120,0±3,4	118,0±1,1	118,9±0,9
Лейкоциты, 10/л <sup>9</sup>	5,3±0,1	6,1 ± 0,3*	5,6±0,2#	5,9 ±0,1	5,3±0,2	6,0 ±0,1	5,6±0,2#	5,5 ±0,3	5,4±0,2
Эозинофилы, %	2,0±0,1	2,1±0,2	2,1±0,1	2,0±0,09	2,0± 0,1	2,0± 0,1	2,1± 0,1	2,0±0,1	2,0±0,1
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,0±0,4	3,0±0,1	3,1±0,1	3,0±0,1	3,1±0,1	3,0±0,1	3,0±0,1	3,0±0,1	3,0±0,1
Нейтрофилы сегментоядерные, %	60,0±2,0	60,4 ±1,6	61,0±0,9	60,6±1,7	60,4±1,2	60,4±1,3	60,2±1,1	59,2±1,4	60,3±1,4
Лимфоциты, %	31,0±2,0	27,0 ±1,3*	29,4±1,3*	28,1±0,9*	30,4±0,4#	28,0±0,6*	29,2±1,2*	28,7±0,7*	29,5±0,7
Моноциты, %	4,0±0,05	4,0 ± 0,1	4,1± 0,1	3,9±0,2	4,0±0,2	3,9±0,1	4,0±0,1	3,9±0,1	4,0±0,2
СОЭ, мм/час	7,0±0,9	11,7±1,1*	9,0±0,7*	11,0±1,0*	8,0±1,1#	11,5±0,2*	8,0±1,0#	10,0±0,8*	8,4±0,9#

Примечание: \* - статистически значимые различия при сравнении с показателями нормы (p<0,05)

# - статистически значимые различия при сравнении данных до и после лечения (p<0,05)



Таблица 4.5 – Динамика показателей морфологического состава крови у пациентов в группах IIIA, IIIB, IVA, IVB (M±s)

Показатели	Норма	Подгруппы							
		IIIA (n=11)		IIIB (n=9)		IVA (n=12)		IVB (n=10)	
		До лечения	После	До лечения	После	До лечения	После	До лечения	После
Эритроциты, 10/л <sup>12</sup>	4,6±0,6	4,4±0,1	4,5± 0,3	4,5±0,1	4,5±0,1	4,3±0,1	4,6± 0,4	4,4± 0,2	4,5± 0,2
Гемоглобин, г/л	122,0±2,7	119,3 ±2,2	121,0±1,7	120,0±3,1	120,1±1,0	119,1±1,7	120,0±2,2	118,0±2,6	119, 0±2,2
Лейкоциты, 10/л <sup>9</sup>	5,3±0,1	6,2 ± 0,3	5,7± 0,2#	6,0 ± 0,1*	5,4±0,1#	6,0±0,2	5,4± 0,1#	5,4± 0,3	5,4± 0,1
Эозинофилы, %	2,0±0,1	2,0±0,1	2,0± 0,1	2,0±0,1	2,0±0,1	2,0± 0,1	2,0± 0,1	2,0± 0,1	2,0± 0,1
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,0±0,4	3,0± 0,1	3,10 0,1	3,1±0,1	3,0±0,1	3,0± 0,1	3,0± 0,1	3,0± 0,1	3,0± 0,1
Нейтрофилы сегментоядерные, %	60,0±2,0	59,7 ± 1,9	60,8 ±0,9	60,1±1,7	60,0±1,2	59,0±1,0	60,1 ±1,8	60,2 ±1,1	60,1±1,4
Лимфоциты, %	31,0±2,0	27,9 ±0,6*	30,5±0, 4#	28,1 ±0,8*	30,2±0,5#	29,3±1,4*	30,6±1,2	28,2±0,4*	31,0±1,2#
Моноциты, %	4,0±0,05	4,0 ± 0,04	4,0±0,2	3,9±0,3	4,0±0,2	3,8±0,1	4,0± 0,3	4,0±0,1	4,0± 0,2
СОЭ, мм/час	7,0±0,9	10,8±1,4*	9,5±0,8*#	12,0±1,9*	8,0±0,9#	10,5±1,6*	8,0 ± 0,7#	10,0±0,8*	8,0±1,1#

Примечание: \* - статистически значимые различия при сравнении с показателями нормы (p<0,05)

# - статистически значимые различия при сравнении данных до и после лечения (p<0,05)

Таблица 4.6 – Показатели обменных процессов у пациентов с проявлениями осложненных форм заболевания, (M±s)

Подгруппы (до и после лечения)		Общий белок сыво- ротки крови, г/л	Глюкоза крови, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	Билирубин свободный, ммоль/л	АсАТ, ммоль/л	АлАТ, ммоль/л
		<i>Норма</i>							
		75,0±3,9	4,3±0,8	5,0±1,08	0,06±0,01	5,3±0,02	11,2±0,06	54,0±1,08	69,0±1,09
IA n=12	До	74,0 ± 1,4	5,3 ± 0,2	5,1 ± 0,2	0,07 ± 0,02	5,7 ± 0,5	11,3 ± 0,2	54,6±1,8	70,2±2,8
	После	75,0 ± 1,3	4,9 ± 0,3	5,1 ± 0,2	0,06 ± 0,01	5,7 ± 0,4	11,1 ± 0,2	54,7±1,2	69,8±2,8
IB n=10	До	73,9 ± 1,5	5,3 ± 0,2	5,0 ± 0,2	0,06 ± 0,02	5,6 ± 0,5	10,8 ± 0,2	56,8±2,0	70,1±3,0
	После	74,1 ± 1,5	4,8 ± 0,2	5,1 ± 0,3	0,06 ± 0,01	5,7 ± 0,5	11,3 ± 0,2	54,8±2,0	70,0±2,7
IIA n=13	До	73,9 ± 1,8	5,4 ± 0,2	5,1 ± 0,2	0,07 ± 0,02	5,7 ± 0,5	12,1 ± 0,3	54,0±1,5	70,3±2,9
	После	74,2 ± 2,1	5,4 ± 0,3	5,1 ± 0,1	0,06 ± 0,02	5,6 ± 0,4	11,4 ± 0,3	54,5±2,0	69,9±2,6
IIB n=8	До	74,3 ± 1,4	5,4 ± 0,2	5,1 ± 0,3	0,06 ± 0,01	6,1 ± 0,6	11,3 ± 0,2	56,3±1,8	70,0±2,5
	После	74,6 ± 1,3	5,4 ± 0,2	5,0 ± 0,2	0,06 ± 0,01	5,7 ± 0,2	11,3 ± 0,2	54,2±1,7	70,4±2,5
IIIA n=11	До	73,9 ± 1,6	5,4 ± 0,2	5,1 ± 0,2	0,05 ± 0,01	5,6 ± 0,6	11,2 ± 0,2	55,7±1,9	69,7±2,3
	После	74,2 ± 1,5	5,3 ± 0,2	5,1 ± 0,2	0,06 ± 0,01	5,7 ± 0,5	11,1 ± 0,2	54,6±2,0	71,0±2,3
IIIB n=9	До	74,0 ± 3,4	5,4 ± 0,7	5,0 ± 0,3	0,04 ± 0,01	6,4 ± 0,5	10,9 ± 0,1	54,0±1,9	70,0±1,1
	После	75,0 ± 2,7	5,4 ± 0,9	4,9 ± 0,2	0,05 ± 0,08	5,3 ± 0,3	11,3 ± 0,4	54,0±1,8	69,0±1,1
IVA n=12	До	73,0 ± 3,5	5,5 ± 1,6	5,0 ± 0,2	0,06 ± 0,05	5,3 ± 0,9	11,0 ± 0,3	55,0±1,5	71,0±1,1
	После	74,0 ± 1,2	5,5 ± 1,2	4,8 ± 0,2	0,05 ± 0,03	6,0 ± 0,3	11,2 ± 0,2	54,0±1,4	70,0±1,1
IVB n=10	До	74,0 ± 2,4	5,6 ± 0,5	5,0 ± 0,2	0,06 ± 0,04	5,8 ± 0,5	10,8 ± 0,2	55,0±1,7	71,5±1,1
	После	75,0 ± 2,9	5,5 ± 0,8	4,7 ± 0,1	0,04 ± 0,04	5,4 ± 0,2	11,2 ± 0,1	54,0±1,7	69,0±1,09

Примечание: статистически значимых различий при сравнении с показателями нормы, а также при сравнении данных

до и после лечения не выявлено ( $p > 0,05$ ).

### 4.3. Результаты диспансерного наблюдения

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, находились на диспансерном наблюдении. Осмотры проводились после окончания курса лечения один раз в три месяца при проявлениях ЯЭФ и один раз в полгода при проявлениях ЭГФ КПЛ на СОР и ККГ.

Отдаленные результаты лечения пациентов групп наблюдения оценивали по длительности срока ремиссии в днях. Сравнительная оценка сроков ремиссии в группах пациентов представлена в Таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Сроки ремиссии у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ, выраженные в днях ( $M \pm s$ )

Подгруппы	Группа сравнения I	Группа основная II	Группа основная III	Группа основная IV
А (ЭЯФ)	93±2	105±2*	108±3*	120±3*#
В (ЭГФ)	183±2	193±2*	201±1*	243±2*#

Примечание: \* - статистически значимые различия показателей основных II, III, IV групп при сравнении с показателями группы I ( $p < 0,017$ ); # - статистически значимые различия показателей группы IV при сравнении с показателями группы II, III, ( $p < 0,008$ ). Статистически значимых различий между II и III групп нет ( $p > 0,008$ ).

Как видно из данных таблицы, сроки ремиссии при проявлении ЭЯФ КПЛ составили в группе сравнения в среднем 93±2 дней. В основных группах исследования длительность ремиссии наблюдалась от 105±2 дня в подгруппе IIА и 108±3 дней в подгруппе IIIА до 120±33 дней в подгруппе IVА. При проявлении ЭГФ КПЛ сроки ремиссии в группе сравнения составили в среднем 183±2 дней. В основных группах исследования длительность ремиссии наблюдалась от 193±2 дней в подгруппе IIВ, 201±1 дня в подгруппе IIIВ и до 243±2 дня в подгруппе IVВ

Различия между основными подгруппами и подгруппой сравнения статистически значимы ( $p < 0,008$ ). Статистически значимых различий между значениями длительности срока ремиссии у больных II и III групп не отмечено ( $p > 0,008$ ).

Наиболее выраженный противорецидивный эффект наблюдался после проведения комплексного лечения с использованием ФТ (наибольший срок ремиссии при использовании КФТ) при проявлении экссудативно-гиперемической формы заболевания, что сопровождалось регистрацией клинической ремиссии заболевания. При проявлении эрозивно-язвенной формы КПЛ на СОР и ККГ противорецидивный эффект комплексной терапии также был наиболее выражен

при включении в комплекс лечебных мероприятий ФТ (наибольший срок ремиссии при использовании КФТ), что сопровождалось или регистрацией клинической ремиссии, или «значительным улучшением» и «улучшением» состояния.

Таким образом, включение КФТ в схему лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ привело к увеличению срока ремиссии у больных IVA и IVB подгрупп по сравнению с больными группы сравнения I, в которой применялась традиционная схема лечения.

#### 4.4. Сравнительная оценка показателей теста Спилбергера-Ханина до и после лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм заболевания с применением физических методов

Психологическое исследование пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ до и после лечения проводилось с помощью шкалы самооценки И.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина. Анализировали состояние реактивной тревожности (РТ) как состояние в данный момент времени и личностной тревожности (ЛТ), являющейся устойчивой характеристикой человека.

Оценка показателей реактивной тревожности до лечения показала, что среди пациентов высокий уровень выявлен у 43 обследуемых, умеренный – у 35, а низкий – у 7 человек.

После проведенного лечения низкая реактивная тревожность была выявлена у 53 человек, умеренная – у 24 человек, высокая тревожность осталась у 8 больных с КПЛ (Рисунок 4.17).



Рисунок 4.17 – Показатели реактивной тревожности до и после лечения.

Анализ состояния личностной тревоги (ЛТ) до лечения у больных КПЛ СОР и губ показал, что высокий ее уровень был отмечен у 61 (71,7%) пациента, умеренный – 16 (18,8%), а низкий – у 8 (9,4%) (Рисунок 4. 18).

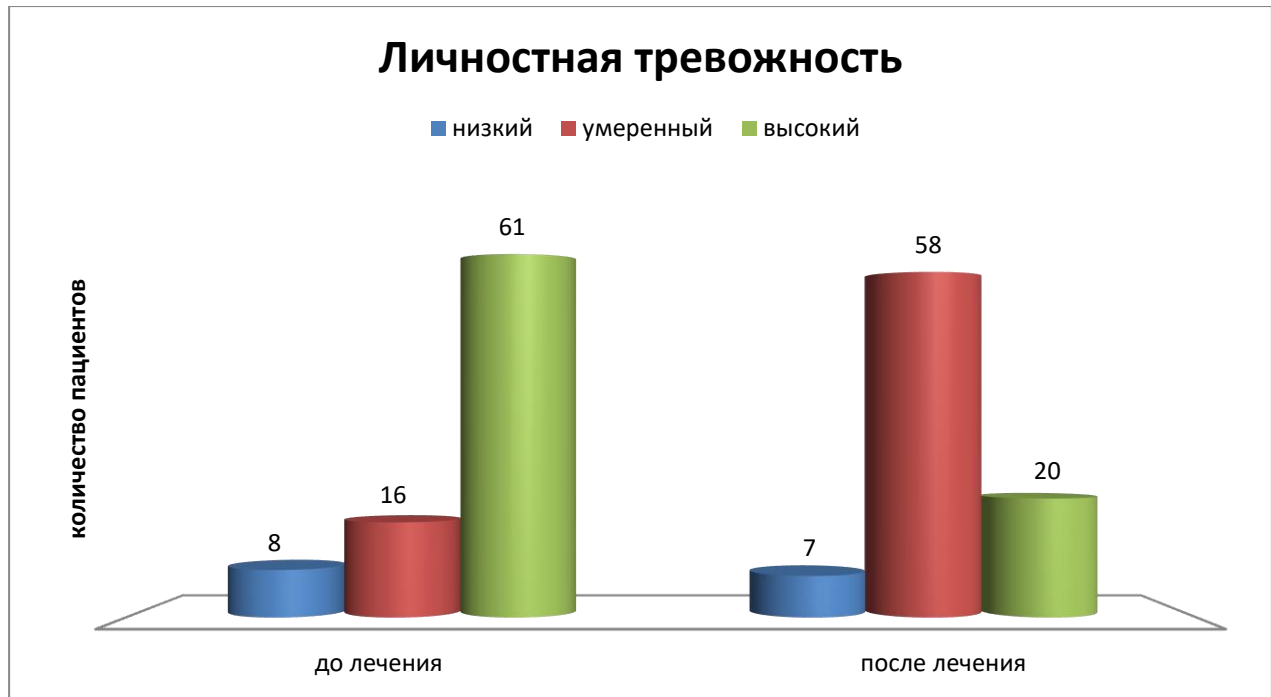


Рисунок 4.18 – Показатели личностной тревожности до и после лечения.

После проведенного лечения низкая личностная тревожность была выявлена у 7 человек, умеренная – у 58 человек, высокая тревожность осталась у 20 пациентов с КПЛ.

Следовательно, в результате проведенного лечения произошло изменение личностной позиции пациентов по отношению к болезни, к себе и к окружающим, о чем свидетельствуют данные психологического тестирования с помощью опросника Спилбергера-Ханина.

#### **4.5 Изменение показателей качества жизни пациентов с тяжелым течением осложненных форм заболевания при использовании физических методов лечения**

После проведенного лечения 85 пациентов были опрошены с помощью стоматологического теста ОНП-14 независимо от формы заболевания для выявления связи показателей качества жизни и эффективности проводимой терапии.

Сумма баллов ответов при оценке качества жизни с помощью опросника ОНП-14 после лечения у пациентов с проявлениями КПЛ на СОР варьировала от 8 до 35 баллов, причем собственное качество жизни как «хорошее» отметили 31 пациента (36,5%), как «удовлетворительное» – 52 человек (61,2%), как «неудовлетворительное» – 2 пациента (2,4%), что свидетельствует

о значительном улучшении их состояния после проведенной терапии, тогда как до лечения только 10 пациентов оценили свое состояние как «хорошее, 12 человек – как «удовлетворительное», 63 человека – как «неудовлетворительное» (Рисунок 4.14).

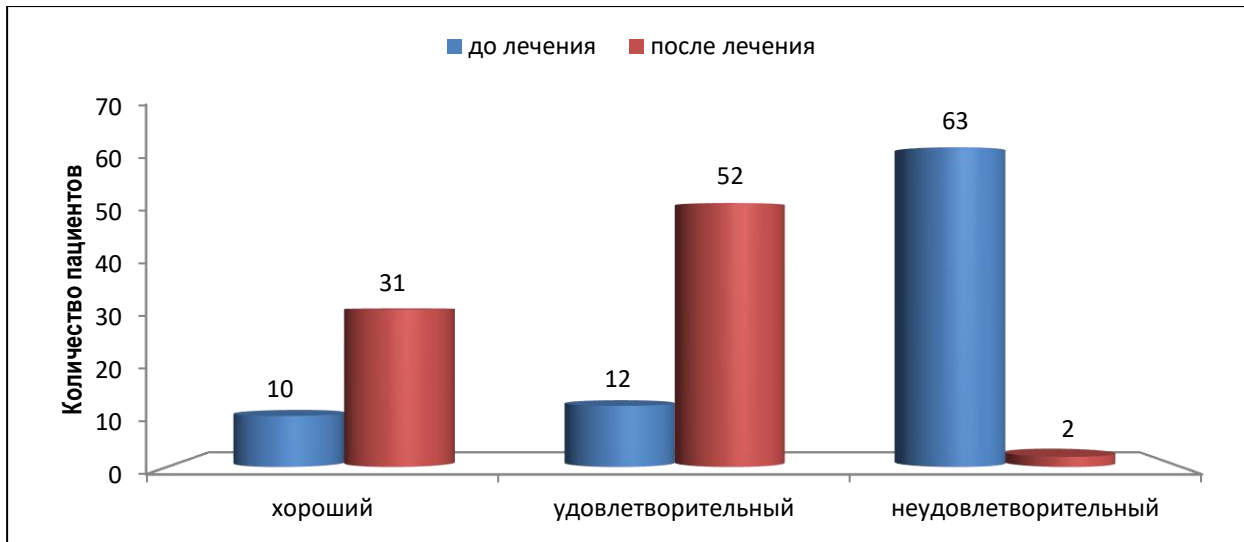


Рисунок 4.14. Сравнительная оценка качества жизни пациентами до и после лечения.

Таким образом, большая часть пациентов (83 человека из 85), страдающих проявлениями красного плоского лишая СОР и ККГ, оценили свой уровень качества жизни после лечения как «хороший» и «удовлетворительный». Медиана суммы до лечения была равна 28 (24;34) баллов, после лечения медиана статистически значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшилась до значения 21 (15; 23), то есть качество жизни пациентов в среднем изменилось от плохого к удовлетворительному.

Процесс динамики качества жизни наглядно виден на диаграмме, отражающей в виде графиков изменение количества баллов до и после лечения для всех пациентов (см ниже Рисунок 4.15), учитывая следующую градацию характеристики качества жизни пациента:

- от 0 до 12 баллов – хороший уровень качества жизни;
- от 13 до 24 баллов – удовлетворительное качество жизни;
- от 25 до 56 баллов – у пациента плохое качество жизни.

Следует отметить, что несколько параметров опросника ОНП-14, наиболее значимых при данном заболевании, которые связаны с болевыми ощущениями в полости рта и приемом пищи (боль, ухудшение вкуса, трудности приема пищи, прерывание процесса приема пищи), значительно улучшились после проведенного лечения, что наглядно представлено на Рисунке 4.16.

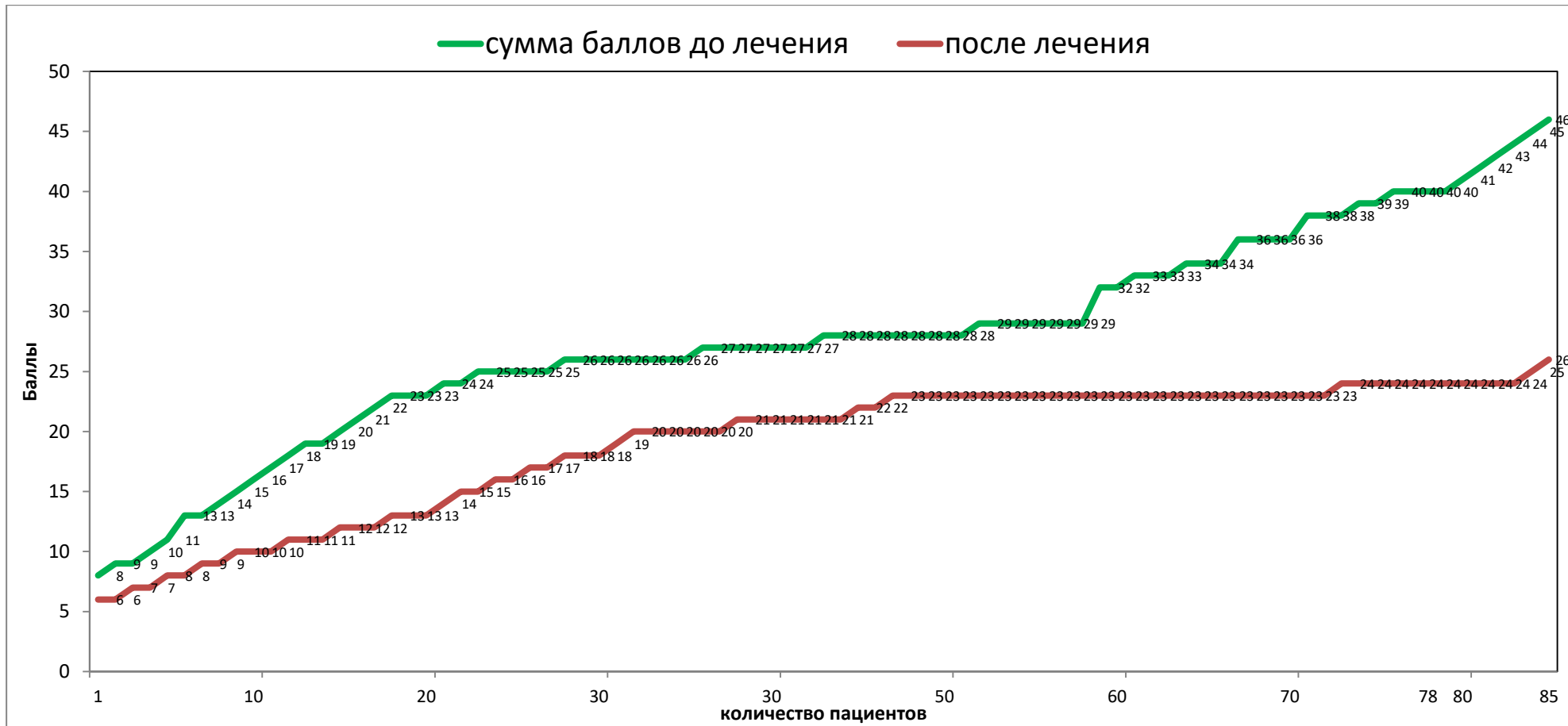


Рисунок 4.15 – Распределение данных по сумме баллов при оценке качества жизни с помощью опросника ОНП-14 у пациентов с тяжелым течением проявлений заболевания до и после лечения (85 человек).

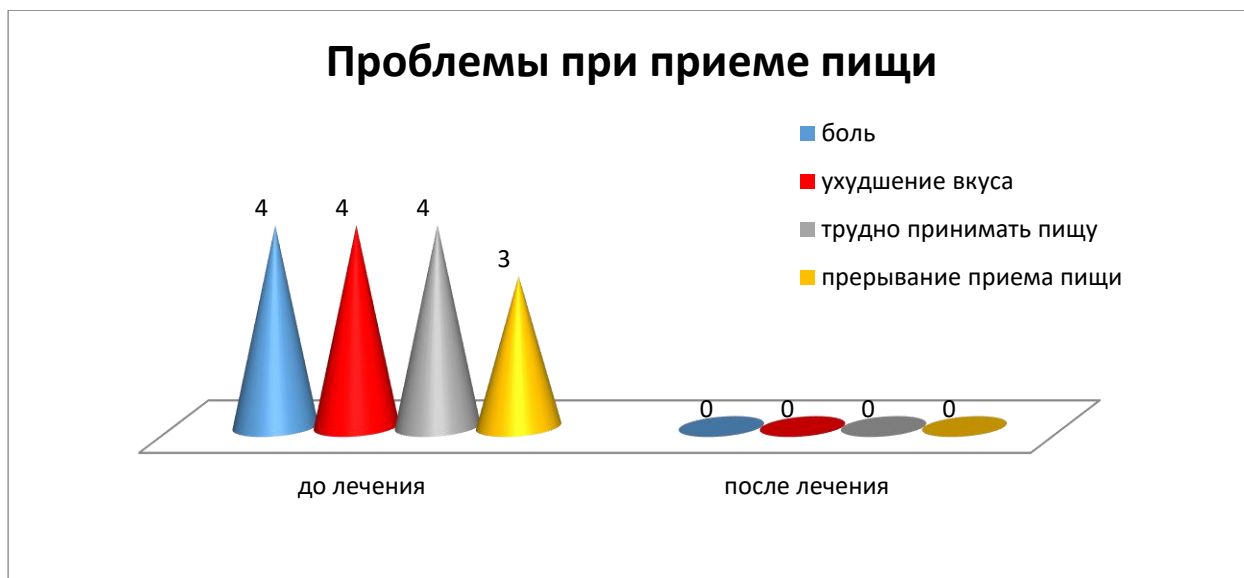


Рисунок 4.16 – Динамика средних показателей (медиан) качества жизни при приеме пищи пациентами до и после лечения.

Таким образом, для проведения клинического этапа диссертационного исследования все больные с тяжелыми формами течения КПЛ СОР и ККГ были распределены на 4 группы в зависимости от комплекса проводимых лечебных процедур.

Автором были разработаны следующие протоколы физиотерапевтических методов лечения:

- методика местного применения низких концентраций газообразного озона в комплексном лечении больных тяжелыми формами КПЛ СОР и ККГ с использованием аппарата «Prozone» австрийской фирмы «W&H»,
- специальная насадка для обработки СОР (патент № 175627);
- методика фотофореза с применением светодиодного излучения красного цвета (СДИКЦ) и топического стероида (Адвантан) (удостоверение № 1701 от 19.01.2017), где источник светодиодного излучения красного цвета (СДИКЦ) – это «Активатор светодиодный LED-Актив 05» (ООО «Медторг+», Воронеж);
- комбинированный метод лечения тяжелых форм КПЛ СОР и ККГ с использованием озонотерапии и фотофореза (удостоверение № 1702 от 19.01.2017).

Сравнительная клиничко-лабораторная оценка эффективности применения физических методов в комплексной терапии тяжелых форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ показала, что наилучший клинический эффект достигнут в группе больных экссудативно-гиперемической формой заболевания, где была использована комбинированная физиотерапия (озон и фотофорез топических стероидов).



Результаты исследований, представленные в 4 главе, опубликованы автором в следующих работах:

1. Использование сочетанной физиотерапии в лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта //Вестник новых медицинских технологий. - 2014. Т. 21. № 2. С. 65-68.
2. Применение газообразного озона в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта// Вестник новых медицинских технологий. – 2016 – Т. 23, № 2 – С. 201–205.
3. Клинический опыт использования газообразного озона в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта// Матер. VII Межд. конф: Стоматология славянских государств. - Белгород, ноябрь 2014. - С. 376-379.
4. Использование физических методов в комплексном лечении тяжелых форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта //Матер. VIII Межд. конф: Стоматология славянских государств. - Белгород, 27 окт. - 1 ноября 2015. - С. 252-255.
5. Использование комбинированной физиотерапии в лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта//Матер. 20 Межд. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. - СПб., июнь, 2015. - С. 120-121.

## ГЛАВА 5

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АНОМАЛИЙ В КЛЕТКАХ  
БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ  
ТЕЧЕНИЕМ ПРОЯВЛЕНИЙ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ КРАСНОГО ПЛОСКОГО  
ЛИШАЯ НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ РТА И КРАСНОЙ КАЙМЕ ГУБ**

Бурное развитие и широкое внедрение в биомедицину молекулярно-биологических методов верификации экспрессии генов, кодирующих синтез сигнальных молекул, играющих определенную роль в развитии многих заболеваний, позволили создать новое направление-диагностическую иммуноцитохимию. В связи с этим одной из актуальных задач является поиск биологических объектов (органов и тканей), доступных для прижизненного исследования, верификация в которых экспрессии сигнальных молекул позволит оптимизировать прижизненную диагностику социально-значимых заболеваний (Yashpal M. et.al., 2013) [199].

Внимание исследователей в качестве возможного материала для неинвазивной диагностики привлекает буккальный эпителий. Буккальный эпителий является пограничной зоной между внешней и внутренней средой организма (Bruschweiler E.D. et. al., 2014). Забор материала со внутренней поверхности щеки является неинвазивной процедурой, обладая большой информативностью. Изменение функциональной активности клеток буккального эпителия (процессы клеточного обновления и дифференцировки, экспрессия различных сигнальных молекул) во многом отражают состояние локального и системного гомеостаза организма или его нарушений при патологических состояниях (ПОЛЯКОВА).

Микроядерный тест в буккальном эпителии появился в 80-е годы XX века. Благодаря тому, что он достаточно быстр, легок, нетравматичен, экономически выгоден, получил признание многих исследователей и широко применяется, как биомаркер генетических нарушений в организме. В 2001 году был запущен международный проект – HUMNXL (HUMAN MicroNucleus project on exfoliated buccal cells), посвященный микроядерному тесту слущивающихся клеток ротовой полости.

Микроядра – внутриклеточные хроматиновые образования, обособленные от ядра. Они представляют собой хромосомные фрагменты и отдельные целые хромосомы, «потерянные» во время митозов в результате апоптоза клетки и деструкции ядра в результате мутационного воздействия. Помимо микроядер многие ученые анализируют и другие ядерные аномалии: протрузии, кариопикноз, кариорексис, апоптозные тела. Расширение спектра исследуемых аномалий ядра повышает специфичность метода.

Микроядерный тест в буккальном эпителии может быть использован в клинической практике для выявления ранних форм многих заболеваний. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, бронхиальной астме, обструктивной болезни легких, красном плоском лишае, раке различных органов отмечается повышение цитогенетической нестабильности в буккальном эпителии.

Данные научной литературы указывают на возможность использования ядерных аббераций в качестве маркера озлокачествления в ранней диагностике онкологических заболеваний. Многочисленные исследования подтверждают повышение уровня клеток с микроядрами у больных карциномой, причем доля клеток с микроядрами увеличивается по мере приближения к области поражения (Ramirez A., 2002). Предшественником карциномы может служить красный плоский лишай слизистой полости рта [199, 337].

Ранняя диагностика изменений слизистой оболочки рта при КПЛ является важнейшим средством профилактики онкогенеза [42, 236, 373]. Поиск маркеров предраковых и раковых состояний является важной задачей клеточной биологии и медицины. В настоящее время активно проводятся исследования по выявлению влияния различных патологических процессов в организме человека на частоту встречаемости клеток с аномалиями ядра в буккальном эпителии, так как он является своеобразным "зеркалом" состояния организма.

Микроядерный тест в буккальном эпителии ротовой полости один из самых широко используемых методов для оценки генетического гомеостаза организма. Это обусловлено тем, что микроядерный тест клеток слизистой оболочки ротовой полости является неинвазивным, достаточно быстр, экономически выгоден, не требует специального оборудования для культивирования клеток. Он получил признание многих исследователей, стал популярным и широко применялся, как биомаркер генетических нарушений в организме

Ряд ученых указывают на возможность применения критерия "число клеток с генетическими аномалиями" в качестве маркера озлокачествления при ранней диагностике онкологических заболеваний, а также при выявлении онкогенных факторов. Так, например, в работе В.Н. Калаева (2016) [199] есть ссылки на данные зарубежных авторов (A. Saruhanoglu, 2014; M. Sanchez-Siles, 2011; S. Grover et al., 2012) о повышении уровня клеток с микроядрами в предраковом состоянии и у больных карциномой, исследуемый показатель возрастал по мере приближения к зоне поражения. При доброкачественных новообразованиях также было обнаружено увеличение количества клеток с микроядрами, а после удаления опухоли наблюдалось его снижение. Исследования выявили увеличение доли клеток с микроядрами у лиц, страдающих красным плоским лишаем, по сравнению с контролем. Более высокие значения частот выявления клеток с микроядрами в области поражения свидетельствуют о нарастании в нем генетической нестабильности, что может способствовать озлокачествлению этих клеток.

Данный факт отмечается рядом автором при исследовании предраковых состояний. Так, красный плоский лишай является предшественником карциномы ротовой полости. Проведены сравнение частот встречаемости микроядер у больных красным плоским лишаём, лейкоплакией и подслизистым фиброзом ротовой полости при разных способах окрашивания. При использовании всех типов красителей были найдены статистически значимые различия между контрольной и исследуемыми группами [136, 161, 227, 362].

В связи с вышеизложенным, одной из задач данной диссертационной работы было исследование частоты встречаемости клеток буккального эпителия с ядерными аномалиями у пациентов, проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ, выявление спектра ядерных aberrаций и анализ диагностической информативности исследуемых показателей при оценке риска осложнений.

Исследования проводили на базе кафедры стоматологии института дополнительного профессионального образования ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и кафедры генетики, цитологии и биоинженерии медико-биологического факультета ВГУ. Проведен анализ встречаемости ядерных aberrаций в клетках буккального эпителия у пациентов в возрасте от 50 до 60 лет, больных красным плоским лишаём. В качестве контроля были выбраны пациенты стоматологического профиля той же возрастной группы без данного заболевания.

Сбор эпителия со слизистой оболочки ротовой полости пациентов с красным плоским лишаём осуществляли из области поражения и выше линии смыкания зубов вне очага поражения стерильным шпателем. Изготовление препаратов и их анализ осуществляли по методике, описанной в работе В.Н. Калаева с соавторами (2012) [337]. Собранный материал наносили на обезжиренное предметное стекло, распределяя его так, чтобы получился равномерный слой. Образцы высушивали и окрашивали азур-эозином по Романовскому-Гимзе в течение 20 минут. Анализ полученных материалов проводили с помощью микроскопа Laboval-4 (Carl Zeiss, Jena). Всего исследовано 40 препаратов с анализом 45 738 клеток. Критические уровни значимости при проверке статистических гипотез: 0,05; 0,01; 0,001.

Согласно данным Л.П. Сычевой (2012) [136], все нарушения, фиксируемые при просмотре препаратов, классифицированы следующим образом (Рисунок 5.1):

- 1) цитогенетические показатели (микроядро, протрузии типа «язык» и «разбитое яйцо»);
- 2) показатели деструкции ядра (перинуклеарная вакуоль, кариопикноз, кариорексис, кариолизис);
- 3) показатели пролиферации (насечка).

Для статистической обработки данных использовали пакеты прикладных компьютерных программ Statistica 6.0 и Stadia. Изучаемые данные соответствовали нормальному закону при проверке с помощью критерия Шапиро–Уилка, который применяется при исходно неизвестном

среднем значении и среднем квадратическом отклонении. Формат данных представлен в виде среднего значения и среднеквадратического отклонения ( $M \pm s$ ).

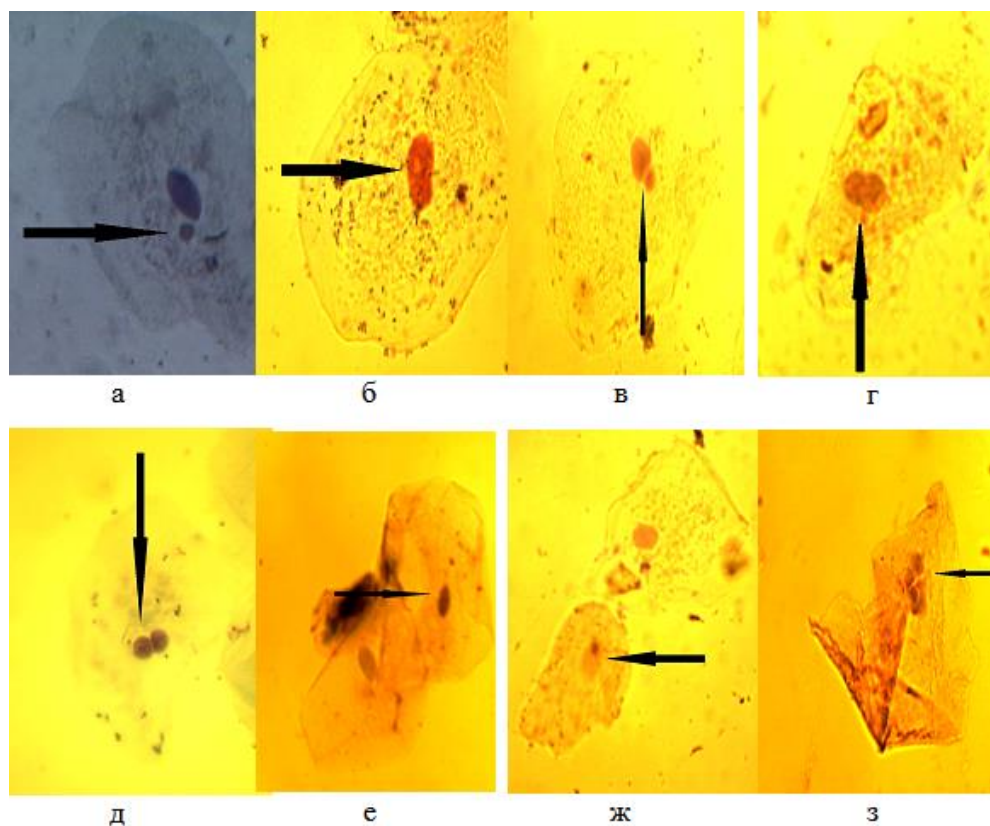


Рисунок 5.1 – Ядерные aberrации в клетках буккального эпителия пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой полости рта.

Обозначения: а – микроядро; б – перинуклеарная вакуоль; в – протрузия типа “язык”; г – насечка; д – протрузия типа “разбитое яйцо”;  
 е – карипикноз; ж – кариолизис; з – кариорексис.  
 Окрашивание азур-эозином по Романовскому-Гимза.  
 Увеличение: 40x1,5x10.

Для поиска цитологических показателей с диагностической ценностью применяли ROC-анализ методом DeLong et al (1988) с использованием программы MedCalc 17.1.

Анализировали следующие параметры: AUC (area under curve) – площадь под кривой, которая характеризует диагностическую ценность показателя (0,9-1,0 – отличная; 0,8-0,9 – очень хорошая; 0,7-0,8 – хорошая, 0,6-0,7 – средняя, 0,6 и меньше – неудовлетворительная), чувствительность и специфичность теста, критические значения ("cut-off point") показателей.

В процессе исследования буккального эпителия у пациентов с КПЛ СОР и губ выявлено изменение количества клеток с ядерными отклонениями при сравнении с данными группы контроля (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Частота выявления нарушений в буккальных эпителиоцитах у пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой полости рта, и в норме ( $M \pm s$ ), %

Нарушения		Опыт		Контроль
		вне очага поражения	зона поражения	
Цитогенетические показатели	микроядро	2,2±0,2	2,7±0,1**	2,0±0,3
	протрузия типа «разбитое яйцо»	1,0±0,2	1,0±0,3	0,9±0,3
	протрузия типа «язык»	0,5±0,2	0,8±0,1	1,0±0,3
Показатели деструкции ядра	перинуклеарная вакуоль	5,5±0,5**	5,88±0,45**	10,6±0,6
	кариорексис	3,1±0,7 #а	5,04±0,23#	0,4±0,1
	кариопикноз	6,5±0,4**	6,94±0,82**	3,3±0,5
	кариолизис	0,1±0,1#а	0,65±0,11	2,5±0,3
Показатель пролиферации ядра	насечка	5,0±0,3	5,06±0,31	4,7±0,3
Общая частота встречаемости всех нарушений		24,0±0,7*б	28,1±1,3*	25,2±1,0

Примечания:

а – различия между частотой встречаемости нарушений в области поражения и вне области статистически значимы ( $p < 0,05$ );

б – различия между частотой встречаемости нарушений в очаге поражения и вне очага статистически значимы ( $p < 0,01$ );

\* – различия с контролем статистически значимы ( $p < 0,05$ );

\*\* – различия с контролем статистически значимы ( $p < 0,01$ );

# – различия с контролем статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Дисперсионный анализ позволил установить зависимость частоты встречаемости нарушений от наличия красного плоского лишая для признаков: «общая частота встречаемости всех нарушений», «показатели деструкции ядра», «число клеток с микроядрами». Для признаков «общая частота встречаемости всех нарушений», «число клеток с микроядрами» обнаружена зависимость встречаемости нарушений от места взятия пробы у больного (в очаге поражения и вне его) (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Результаты дисперсионного анализа частоты выявления клеток с ядерными аномалиями в буккальном эпителии пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке рта

Нарушения		Способ анализа данных	
		без учета данных вне очага поражения	с учетом данных вне очага поражения
Цитогенетические показатели	микроядро	–	Влияние фактора *
	протрузия типа «разбитое яйцо»	–	–
	протрузия типа «язык»	–	–
Показатели деструкции ядра	перинуклеарная вакуоль	Влияние фактора #	Влияние фактора #
	кариорексис	Влияние фактора #	Влияние фактора #
	кариопикноз	Влияние фактора #	Влияние фактора #
	кариолизис	Влияние фактора #	Влияние фактора #
Показатель пролиферации ядра	насечка	-	-
Общая частота встречаемости всех нарушений		Влияние фактора *	Влияние фактора *

Примечание: \* – влияние фактора статистически значимо при  $p < 0,05$ ; # – влияние фактора статистически значимо при  $p < 0,001$ .

Выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение числа клеток с патологиями у пациентов с проявлениями КПЛ СОР и ККГ при сравнении с данными контрольной выборки ( $25,2 \pm 0,9\%$ ). В области поражения болезнью количество клеток с аномалиями ( $28,1 \pm 1,3\%$ ) было больше по сравнению с теми областями буккального эпителия, которые находились вне данной зоны ( $24,0 \pm 0,7\%$ ). Различия данных вне зоны поражения с данными области поражения были статистически значимы при  $p < 0,01$ .

Выявляемость микроядер и клеток с деструктивными ядрами (кариопикноз, кариорексис) в буккальном эпителии области поражения была значимо выше, чем в контрольной группе.

Частота встречаемости таких показателей деструкции ядра, как перинуклеарная вакуоль, кариолизис, в опытной группе была статистически значимо ниже по сравнению с контролем.

Следует отметить, что количество клеток с деструкцией ядра отличалось от контрольных данных у пациентов с проявлениями КПЛ и вне очага поражения; для показателей «число клеток с микроядрами» и «общее число нарушений» оно было выше только в очаге поражения.

Изменение числа клеток с патологиями, обусловленными деструкцией ядра, как в очаге поражения, так и вне его свидетельствует о генерализованности воздействия заболевания, вызывающего ядерные аберрации в клетках во всей ротовой полости.

Однако появление ядерных аномалий относится к редким событиям, и распределение частот их встречаемости не подчиняется нормальному закону. Поэтому наблюдается широкий размах варьирования исследуемых признаков, 95% доверительные интервалы значений изучаемых показателей у больных красным плоским лишаем перекрываются с таковыми в группе здоровых обследуемых (таблица 5.3), что затрудняет использование полученных данных в качестве референтных значений для диагностики патологического процесса в тканях ротовой полости.

Таблица 5.3 – Границы 95 % доверительных интервалов для показателей цитогенетической нестабильности (‰) в буккальном эпителии при проявлениях красного плоского лишая и в контроле

Нарушения		Опыт		контроль
		вне очага поражения	зона поражения	
Цитогенетические показатели	микроядро	1,65-2,75	2,15-3,33	1,65-2,33
	протрузия типа “разбитое яйцо”	0,52-1,50	0,45-1,55	0,55-1,25
	протрузия типа “язык”	0,02-1,02	0,25-1,45	0,62-1,33
Показатели деструкции ядра	перинуклеарная вакуоль	4,00-7,00	4,55-7-55	8,15-13,00
	кариорексис	1,95-4,35	3,95-6,15	0,00-2,57
	кариопикноз	5,00-8,00	0,00-2,55	1,25-5,85
	кариолизис	0,00-1,95	0,00-2,00	0,00-4,55
Показатель пролиферации ядра	насечка	4,90-5,11	4,95-5,18	4,60-4,81
Совокупная частота встречаемости всех нарушений		22,96-25,00	27,96-29,55	23,96-27,86

Применение ROC-анализа позволило разрешить данную методическую проблему и оценить диагностическую ценность отдельных цитогенетических признаков для выявления патологии.



Установлено, что для образцов, отобранных в зоне линии смыкания зубов, ни один из исследованных признаков не имеет диагностической ценности (площадь под кривой составляет не более 0,5).

Учет общего количества нарушений позволяет диагностировать патологию с чувствительностью 80% и специфичностью 60%, используя в качестве точки отсечения значение 25,3%.

Для образцов, отобранных непосредственно в зоне поражения, наибольшую диагностическую ценность представляют показатели кариолизиса, кариорексиса, частоты встречаемости перинуклеарных вакуолей, кариопикноза (Таблица 5.4, Рисунки 5.2-5.5).

Таблица 5.4 – Диагностическая ценность некоторых цитогенетических показателей для постановки диагноза «красный плоский лишай»

Показатель	Площадь под кривой	Индекс Юдена	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точка отсечения
Кариолизис	1,0	1,0	100,0	100,0	0,9
Кариорексис	1,0	1,0	100,0	100,0	1,1
Перинуклеарная вакуоль	0,98	0,9	90,0	100,0	7,0
Кариопикноз	0,91	0,9	90,0	100,0	5,9

Анализ полученных результатов позволил установить, что показатели частот встречаемости признаков кариолизиса и кариорексиса в клетках тканей в области поражения красным плоским лишаем слизистой оболочки рта имеют абсолютную диагностическую ценность: чувствительность и специфичность тестов составляет 100%, что исключает получение и ложноотрицательных, и ложноположительных результатов (Рисунки 5.2, 5.3).

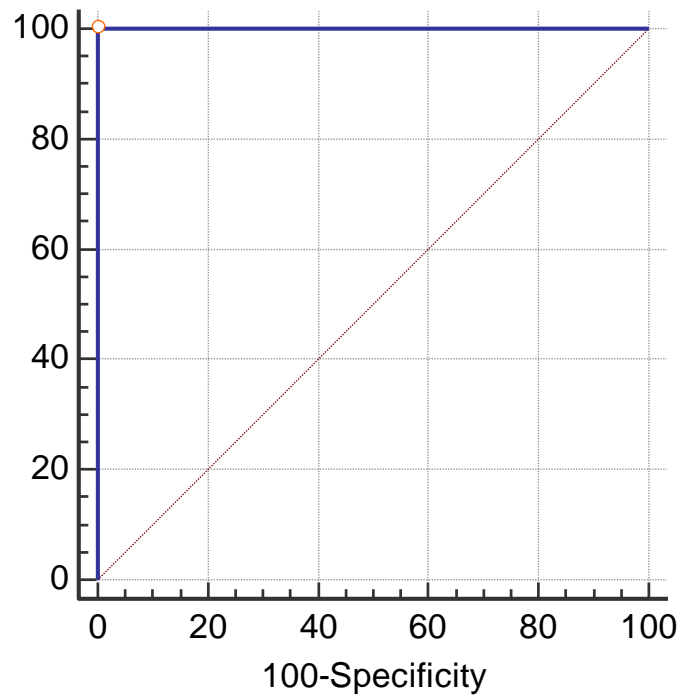


Рисунок 5.2 – ROC-анализ показателя «кариолизис» для диагностики проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта.

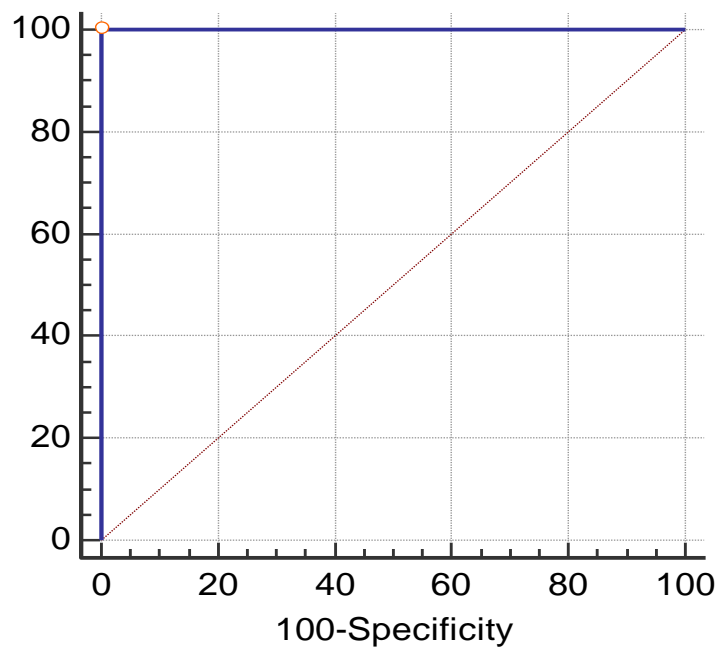


Рисунок. 5.3 – ROC-анализ показателя «кариорексис» для диагностики проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта.

Дополнительным подтверждением диагноза может служить определение частот выявления перинуклеарных вакуолей и кариопикнозов (рисунки 5.4, 5.5).

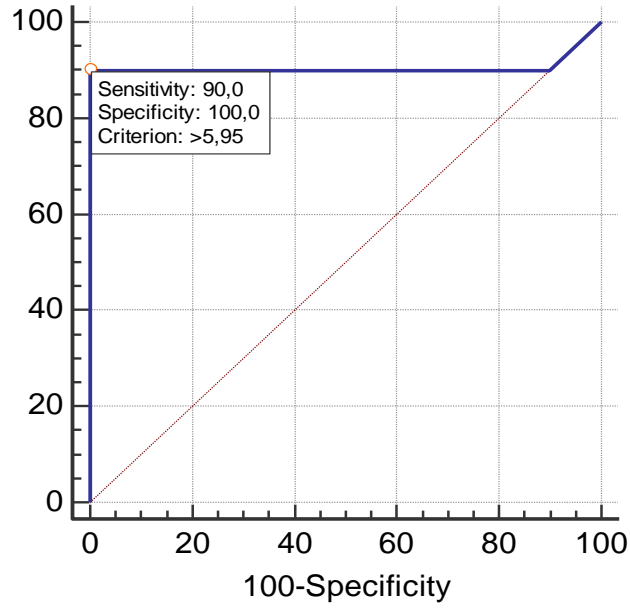


Рисунок 5.4 – ROC-анализ показателя «перинуклеарная вакуоль» для диагностики проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта.

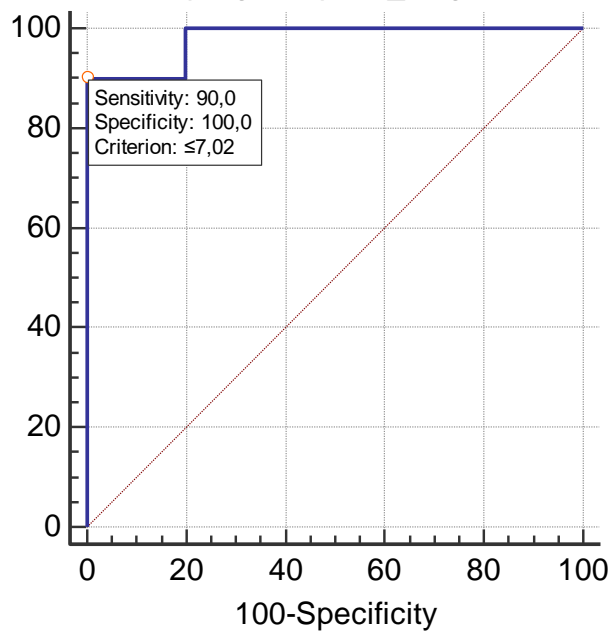


Рисунок 5.5 – ROC-анализ показателя «кариопикноз» для диагностики проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта.

Чувствительность представленных тестов равна 90% при 100%-ой специфичности. Это означает, что возможность гипердиагностики снижается, а вероятность получения ложноотрицательных результатов исключается.

Таким образом, для выявления проявлений КПЛ СОР и ККГ можно использовать значения частот выявления диагностически информативных ядерных изменений в клетках буккального эпителия в области поражения (Таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Значения частот встречаемости прогностически информативных ядерных аномалий в клетках буккального эпителия, рекомендуемых для диагностики проявлений красного плоского лишая, %

Аномалия ядра	Больные	Здоровые
Кариолизис	<0,9	>0,9
Кариорексис	>1,1	<1,1
Перинуклеарная вакуоль	<7,0	>7,0
Кариопикноз	>5,9	<5,9

Проведенные исследования свидетельствуют об увеличении количества клеток с аномальными микроядрами у пациентов в возрасте старше 50 лет с проявлениями КПЛ на СОР и ККГ по сравнению с группой контроля, что согласуется с результатами работы, проведенной М. Mukherjee с соавторами [362].

Микроядерный тест буккальных эпителиоцитов, являясь легко доступным, нетравматичным для забора материала, не требуя высокотехнологичного оборудования, может помочь при ранней диагностике красного плоского лишая. Выявив частоты встречаемости нарушений при данном заболевании и сравнив их с таковыми у здоровых людей, можно определить, при каких значениях велик риск развития КПЛ СОР и ККГ.

Таким образом, проведенные исследования, связанные с оценкой микроядерного теста буккальных эпителиоцитов, позволили утверждать следующее:

1. Общее число клеток с аномалиями, а также частоты встречаемости некоторых ядерных aberrаций (микроядер, кариорексиса, кариопикноза) было выше у пациентов, с проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и коасной кайме губ, чем у здоровых людей, а частоты встречаемости некоторых показателей деструкции ядра (кариолизис и перинуклеарные вакуоли) были ниже, чем в контрольной группе.

2. Повышение частоты встречаемости клеток с микроядрами в очаге поражения красным плоским лишаем свидетельствовало о нарастании генетической нестабильности, которая запускает процесс их озлокачествления в 2-3 % случаев.

3. На основании проведенного ROC-анализа, ядерные аберрации, связанные с деструкцией ядра, можно рекомендовать к использованию в качестве маркеров при идентификации патологически измененных тканей при заболевании красным плоским лишаем. Для подтверждения диагноза также можно рекомендовать определение частот встречаемости перинуклеарных вакуолей и кариопикнозов в клетках из зоны поражения.

4. Контроль динамики частот встречаемости кариопикнозов и кариорексиса в процессе развития заболевания позволяет оценить эффективность применяемой терапии, своевременно корректировать ее и прогнозировать риск развития злокачественных новообразований.

\*\*\*

Результаты исследований, полученных при изучении буккального эпителия, представлены автором в следующих публикациях:

1. Исследование аномалий в клетках буккального эпителия у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта и губ/ О.В. Серикова, В.Н. Калаев, А.Ю. Васильева, Е.А. Калаева, З.А. Филиппова //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15. № 3. – С. 611-616. [http://ssmj.ru/system/files/2019\\_03\\_611-616.pdf](http://ssmj.ru/system/files/2019_03_611-616.pdf).

2. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: современные методы диагностики и физические факторы в комплексной терапии. Монография/ О.В. Серикова, В.Н. Калаев, Б.Р. Шумилов, Н.А. Соболева – Воронеж: Издательство Ритм, 2020. – 162 с.; протокол № 2 от 24.09.2020 решения Ученого совета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

3. Аномалии в клетках буккального эпителия у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта/ О.В. Серикова, В.Н. Калаев, А.Ю. Васильева, Е.А. Калаева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание 2019. – Т.13. № 5. – С. 7-14. <http://medtsu.tula.ru/VNMT/abstract/e19a5.pdf>.

4. Серикова Е.Н. Использование ROC-анализа для подтверждения алгоритмически установленного диагноза красного плоского лишая / Е.Н. Серикова, В.Н. Калаев, О.В. Серикова //Информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2020): Сборник трудов по материалам VI Международной конференции и молодежной школы. В 4-х томах. /Под редакцией В.А. Соболева. – 2020. – С. 262-266. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43818342>.

5. Serikova E. Using ROC analysis to confirm algorithmic all established diagnosis of lichen planus / E Serikova, V Kalaev and O. Serikova //Journal of Physics: Conference Series, Volume 1745, The VI International Conference on Information Technology and Nanotechnology (ITNT-2020) 26-29 May 2020, Samara, Russia. Citation E Serikova et al 2021 *J. Phys.: Conf. Ser.* 1745 012057. Published under licence by IOP Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1745/1/012057>.

## ГЛАВА 6

**РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗРАБОТКИ АЛГОРИТМОВ ДИАГНОСТИКИ И  
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОЯВЛЕНИЙ КРАСНОГО ПЛОСКОГО  
ЛИШАЯ НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ РТА И КРАСНОЙ КАЙМЕ ГУБ  
И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Диагностика красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ вызывает значительный интерес у стоматологов, дерматологов, онкологов и врачей других специальностей. Это объясняется отсутствием четких механизмов развития заболевания, тяжелым, нередко перманентным течением, существующей тенденцией к озлокачествлению элементов поражения, а также взаимосвязью с общим состоянием организма пациента.

Лечение пациентов, обратившиеся за стоматологической помощью с патологией слизистой оболочки рта и губ, является одной из наиболее сложных проблем в стоматологии из-за трудностей диагностики заболеваний в этой области организма.

В связи с тем, что опыт автора диссертационного исследования охватывает четверть века наблюдений, можно констатировать тот факт, что встречаемость ошибочных диагнозов по годам не имеет тенденции к снижению. И это несмотря на то, что в специальной литературе, в том числе и предназначенной для врачей-стоматологов вопросам клинико-лабораторной диагностики заболеваний год от года уделяется все больше внимания.

Автором был проведен анализ клинико-лабораторных характеристик проявлений красного плоского лишая (КПЛ) на СОР и ККГ, создана соответствующая экспертная база знаний, проведен отбор наиболее информативных признаков (вид эрозивно-язвенных элементов, наличие местного раздражающего фактора, наличие воспалительного инфильтрата в основании эрозии, язвы, характер жалоб, течение заболевания, возраст и пол больных, «излюбленная локализация», поражение кожи, реакция лимфатических узлов, возможность малигнизации, специфические признаки, общее состояние), на основании которых были выдвинуты основные принципы дифференциальной диагностики проявлений красного плоского лишая на СОР и ККГ с другими заболеваниями слизистой полости рта и губ.

Самой распространенной формой была в выборке из 212 больных типичная (45,7%). Экссудативно-гиперемическую форму КПЛ диагностировали у 19,3%, эрозивно-язвенную – у 24,5%, буллезную форму – у 3,8%, гиперкератотическую – у 6,6% больных. Значительные трудности в диагностике КПЛ связаны с определением тяжести течения заболевания. При определении критериев выделения тяжелого течения проявлений КПЛ на СОР учитывалось следующее: распространенность процесса на слизистую оболочку рта и губ, длительность и частота обострений,

длительность ремиссий, выраженность субъективных ощущений (боль), эффект от предшествующих стандартных методов терапии, изменение качества жизни пациентов.

Разработанный алгоритм диагностики осложненных и неосложненных форм красного плоского лишая предусматривает два основных режима работы:

- 1) использование результатов проведения микроядерного теста в буккальном эпителии, который информирует о наличии у пациента проявлений красного плоского лишая на СОР, и дальнейшая работа, связанная с определением формы заболевания и прогнозированием течения в зависимости от формы;
- 2) дифференциальная диагностика проявлений КПЛ на СОР и ККГ с такими заболеваниями, как декубитальные язвы с признаками гиперкератоза, трофические язвы с признаками гиперкератоза, лейкоплакия эрозивной формы, красная волчанка хроническая, пузырчатка вульгарная, язвенно-некротический стоматит, многоформная экссудативная эритема, рецидивирующий афтозный стоматит, а затем при выявлении КПЛ осуществление перехода к первому режиму.

Кроме того, в справочной части алгоритма предусмотрено ознакомление практического врача–стоматолога с полным описанием базы знаний в области диагностики форм КПЛ и дифференциальной диагностики с соответствующими иллюстрациями из собственных клинических наблюдений авторов.

Как было отмечено выше, микроядерный тест в буккальном эпителии ротовой полости является одним из самых широко используемых методов для оценки генетического гомеостаза, поскольку он быстр, легок, нетравматичен, экономически выгоден, позволяя проводить обследование неограниченное количество раз, не требует специального оборудования для культивирования клеток. Внедрение его в практику врачей-стоматологов может значительно повысить уровень диагностики проявлений КПЛ на СОР и ККГ.

### **6.1 Нейросетевая система диагностики и дифференциальной диагностики красного плоского лишая**

Одной из задач исследования было создание нейросетевой системы, позволяющей проводить диагностику и дифференциальную диагностику проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.

Как известно, создание нейросетевой системы предусматривает проведение следующих этапов работы: изучение проблемы; постановку задачи; набор обучающих данных и тестирующих примеров; обучение нейросети; определение оптимальной схемы; проведение дополнитель-

ных экспериментов; разработку и создание интерфейса программы; подключение к ней обученных нейросетей; испытание системы на примерах, не входящих в обучающую выборку; доучивание системы на этих примерах.

В качестве нейронной структуры была выбрана сеть Кохонена, так как она удачнее всего осуществляет классификацию. Сеть Кохонена может распознавать кластеры в данных, а также устанавливать близость классов. Таким образом, пользователь может улучшить свое понимание структуры данных, чтобы затем уточнить нейросетевую модель. Если в данных распознаны классы, то их можно обозначить, после чего сеть сможет решать задачи классификации.

Сети Кохонена можно использовать и в тех задачах классификации, где классы уже заданы, тогда преимущество будет в том, что сеть сможет выявить сходство между различными классами.

Другая возможная область применения – обнаружение новых явлений. Сеть Кохонена распознает кластеры в обучающих данных и относит все данные к тем или иным кластерам. Если после этого сеть встретится с набором данных, непохожим ни на один из известных образцов, то она не сможет классифицировать такой набор и тем самым выявит его новизну. Обучается сеть Кохонена методом последовательных приближений. Начиная со случайным образом выбранного исходного расположения центров, алгоритм постепенно улучшает его так, чтобы улавливать кластеризацию обучающих данных.

Принцип построения системы для дифференциальной диагностики красного плоского лишая состоит в следующем. На основе таблицы дифференциальной диагностики, разработанной авторами, были составлены простые вопросы, ответы на которые имеют бинарный вид, то есть «Да» или «Нет». При составлении «вектора опроса», если следует ответ «Да», то компоненту вектора присваивается 1, если – «Нет», то 0. (См. Приложение Г). Это входные векторы. Аналогичный вид имеет и вектор выходных значений, его компоненты имеют бинарный вид.

Алгоритм обучения сети Кохонена можно описать следующим образом.

Сеть Кохонена состоит из одного слоя нейронов (рисунок 6.1). Число входов каждого нейрона равно  $n$  – это общее количество возможных симптомов заболевания. Количество нейронов  $m$  совпадает с требуемым числом классов, на которые нужно разбить (количество самих заболеваний). Значимость каждого из входов в нейрон характеризуется числовой величиной называемой весом.



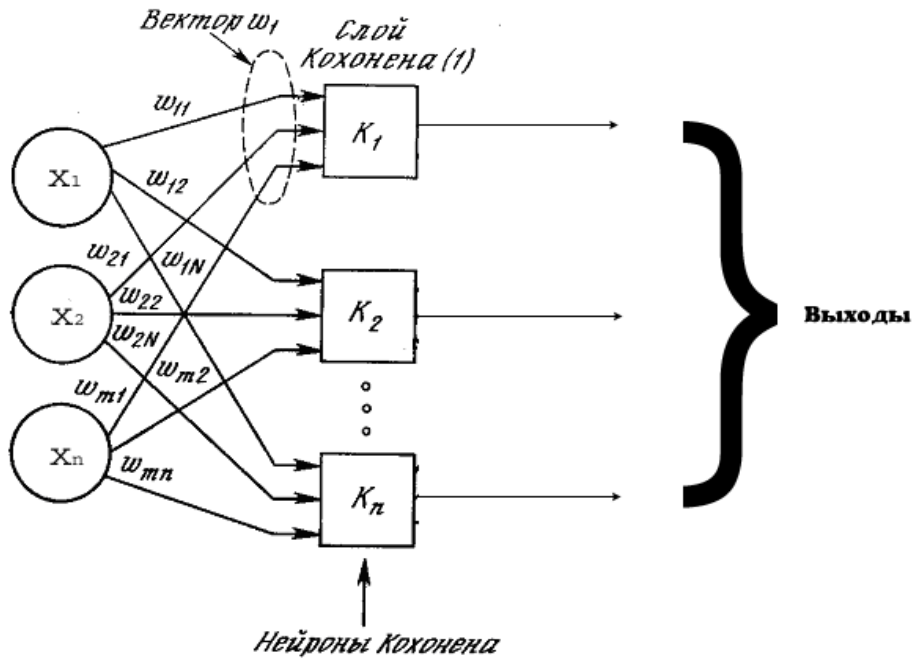


Рисунок 6.1 – Структура сети Кохонена

Обучение включает 7 шагов.

**Шаг 1.** Инициализация сети.

Весовым коэффициентам сети  $w_{ij}, i = \overline{1, n}, j = \overline{1, m}$  присваиваются малые случайные значения.

Задаются значения  $\alpha_0$  – начальный темп обучения и

$D_0$  – максимальное расстояние между весовыми векторами (столбцами матрицы  $W$ ).

**Шаг 2.** Предъявление сети нового входного сигнала  $X$ .

**Шаг 3.** Вычисление расстояния от входа  $X$  до всех нейронов сети:

$$d_j = \sum_{i=1}^n (x_i - w_{ij}^N)^2, j = \overline{1, m}$$

**Шаг 4.** Выбор нейрона  $k, 1 \leq k \leq m$  с наименьшим расстоянием  $d_k$ .

**Шаг 5.** Настройка весов нейрона  $k$  и всех нейронов, находящихся от него на расстоянии не превосходящем  $D_N$ .

$$w_{ij}^{N+1} = w_{ij}^N + \alpha_N (x_i - w_{ij}^N).$$

**Шаг 6.** Уменьшение значений  $\alpha_N, D_N$ .

**Шаг 7.** Шаги 2-6 повторяются до тех пор, веса не перестанут меняться (или пока суммарное изменение всех весов станет очень мало).

После обучения классификация выполняется посредством подачи на вход сети испытуемого вектора, вычисления расстояния от него до каждого нейрона с последующим выбором нейрона с наименьшим расстоянием, как индикатора правильной классификации.

Для обучения нейросети были взяты 180 случаев, данные которых были взяты из историй болезни пациентов с уже подтвержденными диагнозами. Данные 185 пациентов, наблюдавшихся в клинике, были оставлены для тестирования системы.

В Таблице 6.1 приведены примеры правильного распознавания диагнозов ряда заболеваний в результате работы программы, реализованной на основе разработанного алгоритма.

Для нейросистемы представлял определенные трудности, например, дифференциальный диагноз между красным плоским лишаем и многоформной экссудативной эритемой (2 ошибки), что имеет место нередко и в клинической практике, когда врачи ошибаются в 35% случаев.

Сравнивая встречающиеся ошибочные ("направляющие диагнозы") лечебных учреждений у больных с заболеваниями слизистой оболочки рта и красной каймы губ, можно сказать, что адекватный "направляющий диагноз" зафиксирован только в 72% случаев.

Таблица 6.1 - Распределение пациентов в соответствии с видами заболеваний слизистой оболочки рта и результаты тестирования

Нозологическая форма заболевания	Число случаев	Число правильно распознанных случаев
Язвенно-некротический стоматит	78	78 (100%)
Рецидивирующий афтозный стоматит	101	101 (100%)
Многоформная экссудативная эритема	33	31 (93,9%)
Красный плоский лишай эрозивно-язвенной формы	75	73 (97,3%)
Красный плоский лишай экссудативно-гиперемической формы	82	78 (96,3)
Лейкоплакия эрозивной формы	37	37 (100%)

У остальных пациентов диагноз был неверным. В то же время применение разработанного авторами алгоритма в виде нейросети дает возможность получить правильный диагноз в 94-97%, что, безусловно, способствует повышению эффективности ранней диагностики тяжелых стоматологических заболеваний.

Таким образом, разработанный и реализованный алгоритм позволяет довольно эффективно проводить диагностику форм красного плоского лишая и дифференциальную диагностику его с другими заболеваниями. В системе предусмотрена возможность сокращения объема входных данных с определением наиболее значимых показателей. Система универсальна и может быть использована практическими врачами для диагностики любых других заболеваний путем создания соответствующих тестов.

Программа, осуществляющая дифференциальную диагностику красного плоского лишая с помощью сети Кохонена, реализована в системе программирования Delphi.

## **6.2. База данных «Наблюдение случаев красного плоского лишая»**

В современных условиях ведение истории болезни основывается на проблемно-ориентированном принципе, предложенным английским врачом L.Weed (1969). Этот принцип разрабатывался им совместно со специалистами по обработке информации.

Если в традиционной истории болезни информация регистрируется совокупно, то в проблемно-ориентированной истории болезни все результаты обследования систематизируются для получения обобщенных данных по конкретным проблемам пациента. Особенность проблемно-ориентированной истории болезни – специальный вкладыш, в котором кратко суммируются основные данные о пациенте: ведущая жалоба и основные симптомы, признаки заболевания, время их возникновения, ранее перенесенные травмы, операции и болезни, а также социальные проблемы, особенности питания, вредные привычки и другие аспекты.

Проблемно-ориентированная история болезни, по мнению специалистов, является самым удобным форматом для работы с имеющейся информацией. Проблемный лист (специальный вкладыш в историю болезни) содержит основные симптомы (жалобы пациента) и признаки (объективные данные) нарушения здоровья, время их появления, социальный статус, особенности питания, вредные привычки и другие проблемы пациента. Основная жалоба в проблемном листе представлена в контексте жизненно важной информации. Врач в проблемном листе описывает возникшую проблему, которой присваивается определенный номер, после чего обновляет этот список по мере поступления новых данных.

База данных (БД), разработанная автором и подтвержденная свидетельством о государственной регистрации № 2020620935 от 08.06.2020, предназначена для ввода данных проблемного листа пациента и ведения карт исследования, в том числе сбора и корректировки данных о клинических и биохимических показателях в случаях поражения слизистой оболочки рта и губ при различных формах проявлений красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ, оценки качества жизни с использованием тестов стоматологического ОНП-14 и психологического Ханина-Спилбергера на этапах исследования.

Кроме того, в базе данных хранится информация результатов теста, определяющего наличие ядерных аберраций в буккальном эпителии в каждом конкретном случае.

Основными параметрами являются признаки состояния слизистой оболочки рта и губ, которые фиксируются в первое и последующие посещения в БД. Ключевым признаком является уникальный номер исследования болезни, с помощью которого связаны таблицы, отчеты и запросы, позволяющие анализировать данные на этапах исследования. Реализована в СУБД Microsoft Access 2007.

В базе данных созданы таблицы, включающие справочную информацию и данные карт исследования:

- 1) Таблица 1 исходных данных для карт исследования.
- 2) Таблица 2 локализации мест поражения на слизистой оболочке рта и губ.
- 3) Таблица 3 результатов тестирования для оценки качества жизни с помощью стоматологический опросник ОНП-14.
- 4) Таблица 4 результатов тестирования с помощью теста Ханина-Спилбергера.
- 5) Таблица с данными анализа буккального эпителия.
- 6) Четыре таблицы со справочной информацией, в которых закодированы места элементов поражения, виды поражения, вопросы двух тестов оценки качества жизни:

Таблица 1 исходных данных для карты исследования включает следующие параметры: номер и дата первого исследования, номер исследования, длительность заболевания в годах, форму красного плоского лишая, пусковой момент заболевания, сроки эпителизации элементов поражения слизистой оболочки рта и губ, значения индекса боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), наличие стресса, наличие поражений кожи (Рисунок 6.2).

При постановке диагноза необходимо указывать вид элементов поражения и места их локализации, в связи с этим создана таблица 2, включающая 28 столбцов мест локализации в соответствии со схемой расположения в области слизистой оболочки рта и губ (справочник локализация мест поражения) (Рисунок 6.3).

Для упрощения ввода данных в поля вводятся коды элементов поражения от 1 до 9, названия которых представлены в справочнике «Виды поражений» (Рисунок 6.4).

Дата посеци	Номер посеци	Номер иссл	Длительнос	Форма забо	Пусковой м	Сроки эпиле	Индекс бол	Стресс ест	Поражение кожи
10.01.18	1	1	10	эг	стресс	1	5	1	1
12.02.18	1	2	15	эя	стресс	1	2	1	1
05.02.18	1	3	8	эя	стресс	2	3	1	1
09.01.18	1	4	15	эя	стресс	1	2	1	1
15.03.18	1	5	5	эг	операция	2	5	0	0
17.03.18	1	6	3	эя	стресс	3	4	1	1
15.04.18	1	7	5	эг	не знает	1	3	0	0
11.05.18	1	8	12	эг	стресс	2	5	1	0
15.05.18	1	9	4	эг	стресс	3	4	1	1
18.06.18	1	10	8	эя	стресс	2	6	1	1
15.09.18	1	11	5	эя	не знает	2	7	1	1
10.10.18	1	12	7	эг	стресс	1	5	1	1
15.10.18	2	1	10	эг	стресс	1	2	1	1
20.11.18	1	14	8	эя	стресс	1	8	1	0
01.12.18	1	15	7	эя	не знает	2	3	0	1
03.12.18	1	16	4	эя	не знает	1	4	0	1
10.12.18	1	17	2	эг	стресс	2	5	1	1
15.12.18	1	18	5	эг	не знает	1	6	0	1
13.02.19	1	19	8	эг	стресс	2	7	1	0
15.02.19	3	1	11	эг	стресс	1	6	1	0
19.02.19	2	10	6	эя	не знает	1	7	0	0
25.02.19	1	22	3	эя	стресс	1	6	1	0
12.03.19	1	23	6	эг	стресс	1	8	1	0
16.03.19	1	24	8	эг	стресс	2	5	1	0
20.03.19	1	25	14	эг	стресс	3	6	1	0
27.03.19	1	26	10	эя	стресс	2	5	1	0
04.04.19	1	27	4	эя	стресс	2	6	1	0
10.04.19	1	28	3	эг	стресс	2	4	1	0
15.04.19	2	15	7	эя	стресс	1	7	0	1
		30	7			2	8		
		31	8				3		
		32					5		

Рисунок 6.2 – Фрагмент таблицы (скриншот) исходных данных при исследовании проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта

Фрагмент таблицы 2 (скриншот) представлен на Рисунке 6.5.

Для оценки качества жизни и психологического состояния в случаях с проявлениями КПЛ на СОР и ККГ использованы два теста:

- 1) стоматологический опросник ОНП-14, вопросы которого представлены в таблице-справочнике (Рисунок 6.6);
- 2) психологический тест Спилбергера-Ханина, вопросы которого пронумерованы в соответствующем справочнике.

Информация о результатах тестирования по опроснику ОНП-14 вносится в таблицу 3 базы данных (14 столбцов) в соответствующие поля в бинарном виде: 1 – да, 0 – нет (Рисунок 6.7).

Аналогично, данные о результатах опроса по тесту Спилбергера-Ханина вводятся в таблицу 4 базы данных.

The screenshot shows the Microsoft Word interface with a table titled "СПР-Локализация (справка)". The table has three columns: "номер места локализ", "место\_локализации", and "Добавить поле". The table contains 28 rows of data, with the 3rd row highlighted in orange. The status bar at the bottom indicates "Запись: 3 из 28" and "Нет фильтра".

номер места локализ	место_локализации	Добавить поле
1	Верхняя губа (красная кайма) справа	
2	Верхняя губа (красная кайма) слева	
3	Верхняя губа (слизистая оболочка) справа	
4	Верхняя губа (слизистая оболочка) центр	
5	Верхняя губа (слизистая оболочка) слева	
6	Десна верхней челюсти справа	
7	Десна верхней челюсти в центре	
8	Десна верхней челюсти слева	
9	Твердое небо	
10	Щека правая (слизистая оболочка) вверху	
11	Щека правая (слизистая оболочка) по центру	
12	Щека правая (слизистая оболочка) внизу	
13	Щека левая (слизистая оболочка) внизу	
14	Щека левая (слизистая оболочка) по центру	
15	Щека левая (слизистая оболочка) вверху	
16	Мягкое небо	
17	Спинка языка	
18	Передняя 1/3 языка	
19	Боковая поверхность языка справа	
20	Боковая поверхность языка слева	
21	Нижняя поверхность языка	
22	Десна нижней челюсти справа	
23	Десна нижней челюсти в центре	
24	Десна нижней челюсти слева	
25	Нижняя губа (слизистая оболочка) справа	
26	Нижняя губа (слизистая оболочка) слева	
27	Нижняя губа (красная губа) справа	
28	Нижняя губа (красная губа) слева	
*		

Рисунок 6.3 – Справочник (скриншот) мест локализации элементов поражения.

номер	название	Добавить поле
1	Пятно	
2	Папулы	
3	Бугорок	
4	Пузырь	
5	Пузырек	
6	Афта	
7	Эрозия	
8	Язва	
9	Гиперкератоз	

Рисунок 6.4 – Справочник (скриншот) видов элементов поражения

№ иссле	л1	л2	л3	л4	л5	л6	л7	л8	л9	л10	л11	л12	л13	л14	л15	л16	л17	л18	л19	л20	л21	л22	л23	л24	л25	л26	л27	л28	
1											7	2										7	7						
2	1	1																									1	1	
3					2	2				7	2	7	7	7	7			1	1						8	8	8	8	
4										2		7	7	7	7														
5										2		2							6	6						7	8		
6					8	8																							
7										7	7	7	7	7	7														
8	1		2	5	5			1	1	2	2	2	2																
9												2	2	2	2												7	7	
10										8	7								5	5				7	7			8	8
11										7	7	7	7	7	7														
12																													
13																													
14				2	2					7	2	7	7	7	7			1	1							8	8	8	8
15	1		2	5	5					2	2	2	2																
16			1	1	1					1	2	2																	
17				1	1																								
18											2	2	2	2	2			2	2	2	2								
19	2	2	2	2							7	7	7	7	7												7	7	7
20						7	7	7	7	7	7	7	7																
21	1	1						1	2	2	2				7	7													
22																			3	3	3	3					7	7	
23	2							2	2	2	2	2				2		2	2	2	2								
24	1	1																2	2	2	2		2	2	2				
25																												8	8
26										8	8	8	8															7	7
27										7	7	7	7	7	7													8	8
28										7	7	7	7	7	7									7	7				
29				2	2	2	2	2	2																				
30	2	2								2	2	2	2											5	5	5		7	8
31						7	7						8	8	8	8													

Рисунок 6.5 – Фрагмент таблицы 2 (скриншот) с указанием видов поражения в местах локализации

Код	Текст вопроса	номер вопро
1	1.Отсутствие вкуса к пище из-за проблем в полости рта	1
2	2.Есть ли болевые ощущения в полости рта?	2
3	3.Есть ли у Вас затруднения при приеме пищи?	3
4	4.Ваше питание неудовлетворительно из-за проблем в полости рта?	4
5	5.Приходится ли Вам прерывать прием пищи из-за проблем в полости рта?	5
6	6.Испытываете ли Вы неудобство при общении с людьми из-за проблем в полости рта?	6
7	7.Трудности при произнесении слов (при разговоре).	7
8	8.Есть ли чувство стесненности в общении с людьми?	8
9	9.Ставят ли Вас проблемы в полости рта в неловкое положение при общении?	9
10	10.Повышенная раздражительность при общении с людьми?	10
11	11.Испытываете ли Вы затруднения в обычной работе из-за проблем в полости рта?	11
12	12.Становится ли Ваша жизнь менее интересной из-за проблем в полости рта?	12
13	13.Мешают ли эти проблемы отдыхать, расслабляться?	13
14	14.Бывает ли полная неспособность к действиям из-за проблем в полости рта?	14
№	(№)	

Рисунок 6.6 – Справочник (скриншот) вопросов теста ОНIP-14

№ иссле.	№ посещения	ответ 1	ответ 2	ответ 3	ответ 4	ответ 5	ответ 6	ответ 7	ответ 8	ответ 9	ответ 10	ответ 11	ответ 12	ответ 13	ответ 14	Дата ввода
1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	10.01.2018
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	12.02.2018
3	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	05.02.2018
4	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	09.01.2018
5	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	15.03.2018
6	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17.03.2018
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	15.04.2018
8	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	11.05.2018
9	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	15.05.2018
10	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	18.06.2018
11	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15.09.2018
12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10.10.2018
13	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15.10.2018
14	1	1	1	1	1	1	1	0	1	9	1	1	0	1	0	20.11.2018
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	01.12.2018
16	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	03.12.2018
17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10.12.2018
18	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	15.12.2018
19	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	13.02.2019
20	3	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	15.02.2019
21	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19.02.2019
22	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	25.02.2019
23	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	12.03.2019
24	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	16.03.2019
25	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	20.03.2019
26	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	27.03.2019
27	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	04.04.2019
28	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10.04.2019
29	2	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	15.04.2019
30	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22.04.2019
31	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	25.04.2019

Рисунок 6.7 – Таблица (скриншот) результатов тестирования по опроснику ОНIP-14

В таблицу 5 базы данных «Буккальный эпителий» вводится информация о результатах лабораторного анализа на наличие аномалий в клетках буккального эпителия, что является



подтверждением диагноза в случае наличия проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и губ.

На основе введенных в таблицы данных предусмотрены соответствующие формы ввода, отчеты и запросы. Для удобной работы врача с базой данных разработанные таблицы, формы, отчеты и запросы сведены в кнопочную форму, общий вид которой представлен на Рисунке 6.8.

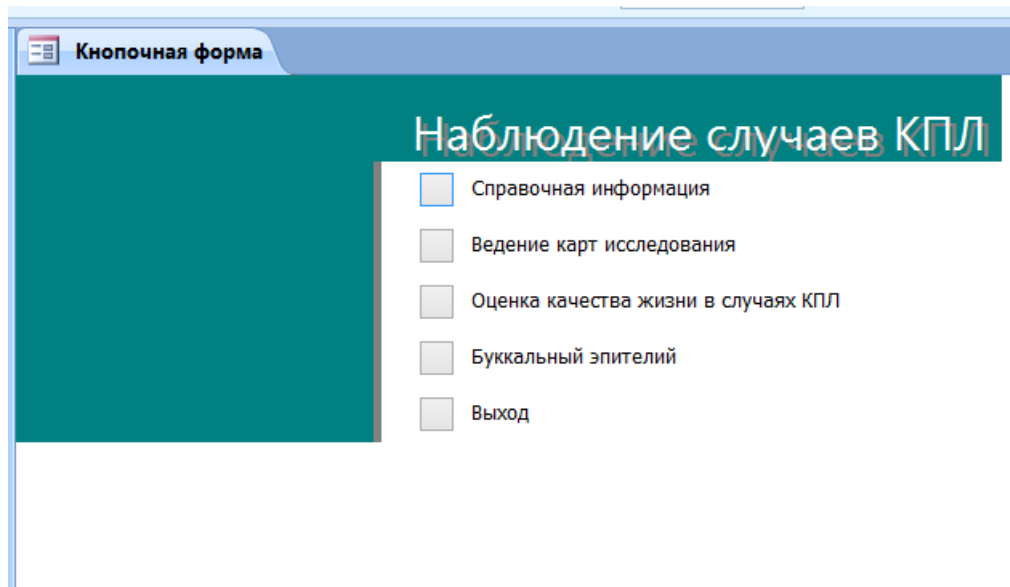


Рисунок 6.8 – Главная кнопочная форма базы данных  
«Наблюдение случаев проявления красного плоского лишая  
на слизистой оболочке рта и красной кайме губ»

Проблемы диагностики красного плоского лишая часто бывают трудно решаемыми, особенно если врач полагается лишь на свой практический опыт. Но если он сможет овладеть современными компьютерными методиками ведения истории болезни пациентов, то станет более грамотным как специалист, который совершает меньше ошибок. Как показывает опыт, ведение проблемно-ориентированной истории болезни во многом способствует развитию клинического мышления врача и вместе с тем отражает его высокий уровень, так как проблемный лист в истории болезни выполняет организационную, информационную, структурирующую, коммуникативную и обучающую функции.

Использование проблемного листа (специального вкладыша) при ведении истории болезни пациента с проявлениями красного плоского лишая облегчает процесс принятия клинического решения, врач способен более качественно оценить состояние больного и суть его проблем, а также информативно отразить динамику диагностического и лечебного процессов.

Результаты исследований, полученных автором по изложенному в 6 главе направлению, освещены в следующих публикациях:

1 Серикова О.В. Разработка алгоритмов диагностики форм красного плоского лишая и прогнозирования течения заболевания/ О.В. Серикова, В.Н. Калаев, Н.А. Соболева //Информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2017): сборник трудов III международной конференции и молодежной школы. Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева. 2017. – С. 1219-1221.

2 Development of algorithms for diagnosing forms of lichen planus and predicting of the disease's course // Proceedings of the Mathematical Modeling Session at the International Conference Information Technology and Nanotechnology (MM-ITNT 2017). Samara, Russia, 24-27 April, 2017. //CEUR Workshop Proceedings: Vol-1904 urn:nbn:de:0074-1904-9/ - P. 89-92/http://ceur-ws.org/.

3 Применение нейросетевых технологий для дифференциальной диагностики тяжелых заболеваний с проявлениями в полости рта/ О.В. Серикова, Н.Л. Елькова, Н.А. Соболева, О.И. Щербаченко /Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. Т. 13. № 5. С. 39-46. <http://medtsu.tula.ru/VNMT/abstract/e19a5.pdf>.

4 Серикова О.В. Разработка алгоритмов диагностики форм красного плоского лишая и прогнозирования течения заболевания / О.В. Серикова, Б.Р. Шумилович //Стоматология славянских государств: сборник трудов XIII Международной научно-практической конференции / под ред. А.В. Цимбалистова, Н.А. Авхачевой. – Белгород: ИД «БелГУ» НИУ «БелГУ», 2020. – С. 288-289.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Красный плоский лишай относят к распространенным дерматологическим заболеваниям. Согласно данным эпидемиологических исследований, доля красного плоского лишая в популяции составляет 0,1-2% [25, 28, 29, 51, 88, 296, 340, 369, 370].

По мнению большинства российских и зарубежных авторов, красный плоский лишай является одной из самых распространенных болезней в структуре заболеваний слизистой оболочки рта, а данные о частоте ее поражения весьма разноречивы и варьируют от 17 до 77% [13, 28, 51, 61, 119, 162, 207, 340, 344, 370, 423].

По данным научной литературы, заболевание отличается неуточненным этиопатогенезом, упорным течением, многообразием триггерных факторов, трудностями диагностики атипичных форм, склонностью к озлокачанию и частой торпидностью к проводимой терапии. Это во многом определяет медико-социальную значимость проблемы красного плоского лишая, которая является одной из актуальных проблем современной дерматологии, онкологии и стоматологии [29, 51, 97, 119, 133, 288, 296, 340, 370].

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения заболевания, число больных с красным плоским лишаем имеет тенденцию к постоянному росту [92, 119, 170, 270, 335].

Распространенность красного плоского лишая за последние 30 лет среди других дерматозов возросла приблизительно в два раза [29, 101, 116, 119, 133, 170, 209, 257].

По оценкам большинства исследователей рост заболеваемости красным плоским лишаем в нашей стране можно связать с социальной нестабильностью в обществе в 1990-е и последующие за ними годы, так как развитию или рецидиву красного плоского лишая предшествуют стрессовые ситуации, психические травмы [15, 125].

Увеличивается количество резистентных к лечению форм красного плоского лишая, наблюдается сокращение продолжительности ремиссии и увеличение сроков лечения [310, 311].

Большинство исследователей рассматривают красный плоский лишай, как мультифакторное заболевание, при котором эндогенные и экзогенные факторы могут играть определенную роль в формировании, характере течения и исходе патологического процесса [6, 19, 26, 28, 29, 51, 69, 121, 170, 184, 190, 198, 270, 278, 340, 369].

Детального изучения и поиска новых методов лечения заслуживает проявление на слизистой оболочке рта осложненных-экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной форм лишая, так как они характеризуются наличием островоспалительных явлений, болезненностью на протяжении многих лет, что способствует нарушению питания, снижению качества жизни пациентов. Ряд авторов относят проявления осложненных форм красного плоского лишая слизистой

оболочки рта и красной каймы губ к тяжелым формам течения заболевания [13, 123, 280, 283, 322, 332].

Кроме того, при эрозивно-язвенной форме повышен риск малигнизации очагов поражения слизистой оболочки рта [28, 133, 97, 294, 324, 327, 341, 342, 364, 373, 378, 388, 406].

Ранняя диагностика изменений слизистой оболочки рта при красном плоском лишае слизистой оболочки рта и красной каймы губ является важнейшим средством профилактики онкогенеза [42, 236, 373].

В настоящее время активно проводятся исследования по выявлению влияния различных патологических процессов в организме человека на частоту встречаемости клеток с аномалиями ядра в буккальном эпителии.

Ряд ученых указывают на возможность применения критерия "число клеток с генетическими аномалиями" в качестве маркера озлокачествления при ранней диагностике онкологических заболеваний, а также при выявлении онкогенных факторов.

Исследования выявили увеличение доли клеток с микроядрами у лиц, страдающих красным плоским лишаем, по сравнению с контролем. Проведены сравнение частот встречаемости микроядер у больных красным плоским лишаём, лейкоплакией и подслизистым фиброзом ротовой полости при разных способах окрашивания. При использовании всех типов красителей были найдены статистически значимые различия между контрольной и исследуемыми группами [136, 227, 236].

Для дифференциальной диагностики тяжелых заболеваний и классификации их форм возможно использовать нейронные сети, которые привлекательны с интуитивной точки зрения, ибо они основаны на примитивной биологической модели нервных систем. Известны удачные примеры применения нейросетевого подхода для построения интеллектуальных информационных систем, в частности для дифференциальной диагностики синдромных поражений слизистой оболочки рта и кожи [57].

В современных условиях страховой медицины актуальны задачи по разработке и применению технологий с использованием физических факторов в комплексном лечении многих заболеваний [215].

Активное совершенствование немедикаментозных способов терапии пациентов с проявлениями красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ приобрело особенно важное значение в связи с возрастанием побочных эффектов, противопоказаний и различных токсико-аллергических реакций при применении различных медикаментозных средств, используемых в лечении данного заболевания. Физиотерапевтические методы лечения в отечественных клинических рекомендациях стоят, как правило, на последнем месте, но в зарубежных

источниках они занимают чаще второе место (после наружной терапии, перед системной). Действительно, эти методы не так тяжелы для больного, и, при отсутствии противопоказаний, хорошо переносятся [5, 173].

Учитывая тот факт, что большинство больных с проявлениями красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ имеют в анамнезе соматическую патологию (сердечно-сосудистую, эндокринную и другие), применение многих физических факторов в программе лечения ограничено определенными противопоказаниями к их использованию. В связи с этим возникает необходимость поиска новых простых, доступных и безопасных методов лечения с минимальным количеством побочных эффектов и противопоказаний при осложненных формах проявления красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ.

Одним из таких методов является озонотерапия. Проведенные за последние десятилетия лабораторные и клинические исследования убедительно доказали, что озон в терапевтических дозах работает, как лекарство, а его биохимический и фармакологический потенциал находится в области ортодоксальной медицины [269].

Применение озона в медицине основано на широком спектре механизмов воздействия на организм, а именно, в терапевтических дозах он действует как иммуномодулирующее, противовоспалительное, антибактериальное, противовирусное, фунгицидное, антистрессовое, анальгезирующее средство, используется также с целью устранения эндогенной и экзогенной интоксикации, улучшения микроциркуляции, стимуляции регенерации [17, 18, 264, 269, 308].

Кроме озонотерапии эффективным методом физиотерапии является фототерапия. Многие ученые отмечают высокую биологическую активность монохроматического света, особенно красного. Красный цвет обладает мощным противовоспалительным действием, стимулирует пролиферацию и эпителизацию различных язв, ран. Кроме того, достоверно установлена сопоставимость биологического и клинического эффекта лазерного излучения и некогерентного монохроматического света [2, 112, 164, 165, 166].

Заслуживают внимания разрабатываемые в последние годы источники светодиодного излучения красного цвета (СДИКЦ), который оказывает биостимулирующее, противоотечное, противовоспалительное действие на клетки, активизирует эпителизацию, усиливает микроциркуляцию в зоне раневого дефекта [41].

Сложный характер патогенеза и клинических проявлений любого заболевания диктует необходимость комплексного подхода к использованию терапевтических средств, в том числе и лечебных физических факторов.

Комплексное применение физических факторов лечения осуществляется в виде комбинирования и сочетания. Сочетанное и комбинированное использование физических факторов (или сочетанная физиотерапия) получило в последнее время бурное развитие в медицине, а разработка

новых сочетанных и комбинированных методов физиотерапии является одним из перспективных путей оптимизации и развития физических методов лечения [57, 137, 212].

Таким образом, обзор отечественной и зарубежной научной литературы по вопросам стоматологических проявлений красного плоского лишая свидетельствует о том, что в современных условиях проблема лечения осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ остается актуальной, что подтверждается тенденцией к постоянному росту числа больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта, тяжестью клинических проявлений тяжелых форм заболевания; недостаточной эффективностью методик лечения, учащением проявления тяжелых форм заболевания, рефрактерных к терапии, возможностью озлокачествления.

Все вышесказанное диктует необходимость дальнейшего поиска эффективных методов диагностики, в том числе и физиотерапевтических технологий лечения на фоне рациональной организации специализированной стоматологической помощи пациентам данного профиля.

Автором диссертационного исследования была поставлена следующая цель: разработать и реализовать концепцию обеспечения высокой результативности лечения и улучшения качества жизни пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая в полости рта за счет использования новых диагностических подходов и комплексной терапии, основанной на применении лечебных и комбинированных физических факторов.

В соответствии с целью исследования автором выполнены следующие поставленные задачи:

1. Проведено клинико-социологическое исследование по изучению структуры заболеваний слизистой оболочки рта и частоте встречаемости проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ у жителей г. Воронежа и Воронежской области.
2. Проведен социологический анализ результатов анкетирования врачей-стоматологов по проблематике заболеваний слизистой оболочки рта.
3. Установлена частота встречаемости и спектр аномалий ядра в клетках буккального эпителия у пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой полости рта и выявлена возможность использования цитологических феноменов в качестве диагностических маркеров данного заболевания.
4. Создана нейросетевая система для диагностики и дифференциальной диагностики проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.
5. Обоснована необходимость профилизации стоматологической документации применительно к пациентам с заболеваниями слизистой оболочки рта.

6. Разработаны показания и протоколы применения озонотерапии, фотофореза светодиодного излучения красного цвета с высокоактивными топическими стероидами, а также комбинированного метода физиотерапии в комплексе лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.

7. Проведена оценка в сравнительном аспекте клинико-лабораторной эффективности озонотерапии, фотофореза светодиодного излучения красного цвета с высокоактивными топическими стероидами и комбинированного метода физиотерапии в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ по сравнению с традиционной терапией.

8. Изучены в динамике лечения качество жизни и состояние психоэмоционального статуса пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.

Одной из задач проведенного исследования было определение структуры заболеваемости слизистой оболочки рта и губ в регионе и качество ее диагностики в лечебных учреждениях. К сожалению, в официальной медицинской статистике не отражаются данные о структуре заболеваний слизистой оболочки рта и губ, что вероятно связано с их небольшой распространенностью и отсутствием специалистов в поликлиниках, занимающихся именно этой патологией (как правило, это врачи стоматологи-пародонтологи, работающие только в крупных ЛПУ стоматологического профиля, в сферу деятельности которых входит диагностика, лечение и реабилитация большой группы больных с различными заболеваниями тканей пародонта). Однако, как показывает собственный опыт автора данного диссертационного исследования, состояние пациентов, обратившихся за стоматологической помощью с патологией слизистой оболочки рта и губ, представляет одну из наиболее сложных проблем в стоматологии, прежде всего из-за трудностей в диагностике заболеваний этой области организма.

Как показали результаты анализа амбулаторных карт, консультативных журналов кафедры стоматологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и данных шести городских стоматологических поликлиник г. Воронежа и Воронежской области, первое место в структуре заболеваемости составляют кандидозные поражения слизистой оболочки рта и губ (25,7%), из них 95% – хронический кандидозный глоссит. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта и красной каймы губ занимает второе место (13,8%). Кроме того, часто встречающимися заболеваниями являются лейкоплакия слизистой оболочки рта и губ (11,6%) и глоссалгия (10,6%).

Анализ специально разработанных анкет для врачей-стоматологов по вопросам диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта показал, что диагностику данной патологии проводят в основном специалисты терапевтического стоматологического профиля. Только треть

стоматологов-терапевтов (в основном врачи-пародонтологи) занимаются лечением заболеваний слизистой оболочки рта.

Учитывая отсутствие стоматологов-пародонтологов в сельских, а часто и в районных медицинских учреждениях, больные с данной патологией для оказания квалифицированной помощи вынуждены обращаться в областной центр.

По данным проведенного анкетирования, первое место по сложности в диагностике для врачей-стоматологов представляют многоформная экссудативная эритема и синдром Стивенса-Джонсона (48% опрошенных), второе место занимает красный плоский лишай (33%), третье место – онкологические заболевания слизистой оболочки рта (28%). Кроме того, по данным анкет, трудности возникают при диагностике таких заболеваний, как лейкоплакия (26%), специфические инфекции (26%), аллергические заболевания (14%), кандидоз (7%), язвенно-некротический стоматит (5%), декубитальная язва (5%).

Анализ 568 консультативных направлений на кафедру врачей-стоматологов из ЛПУ города и области свидетельствует, что чаще всего выявляется расхождение при диагностике таких заболеваний, как красный плоский лишай, различные формы хейлитов, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки рта, глоссалгия. При комплексном обследовании больных сотрудниками кафедры было выявлено, что несовпадения в диагнозах при направлении и окончательном диагнозе составили 35%. В 21% случаев диагноз при направлении не был поставлен и целью консультации была диагностика заболевания.

Низкое качество диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта и губ, выявленное в ходе диссертационного исследования, требует необходимости уделять большее внимание изучению этого раздела студентами, а также врачами-стоматологами в системе непрерывного медицинского образования.

При обследовании пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта и губ врачи-стоматологи сталкиваются с проблемой сложности описания данной патологии в «Медицинской карте стоматологического больного форма №043/у».

В данном документе не выделено место для описания анамнеза жизни и недостаточно места для описания клинической картины заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ. Данная учетная форма требует совершенствования путем разработки специального листка-вкладыша для описания клинической картины и динамики течения заболеваний слизистой оболочки рта с целью улучшения качества диагностики и терапии данной патологии, что подтверждается положительным ответом большинства врачей-стоматологов (79%) на вопрос анкеты «Считаете ли Вы необходимым наличие вкладыша для описания заболеваний слизистой оболочки рта в амбулаторную карту стоматологического больного?».

В связи с этим разработаны и успешно апробированы индивидуальные карты-вкладыши



пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта (первичный и диспансерный осмотр) (приложение Б, В) (рацпредложение №1607 от 07.04.2016). Данные документы позволяют провести подробное описание клинической картины заболевания слизистой оболочки рта с учетом анамнеза. Разработана и апробирована также электронная форма карты, данные которой хранятся в базе данных.

Учитывая возможность малигнизации элементов поражения при проявлениях красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и губах, для исключения признаков озлокачествления и дифференциальной диагностики с онкологическими заболеваниями в ходе осмотра больных в схему обследования был включен хемилюминесцентный интраоральный онкоскрининговый тест «Визилайт Плюс».

Поскольку ранняя диагностика изменений слизистой оболочки рта при красном плоском лишае является важнейшим средством профилактики онкогенеза [529, 64] в качестве цитологического теста для постановки диагноза "красный плоский лишай" показана возможность использования с данной целью показателей деструкции ядра, числа клеток с микроядрами и общего числа клеток базального эпителия с нарушениями. Цитологические признаки, имеющие диагностическую ценность, были выявлены с помощью ROC-анализа по методу DeLong с соавторами [337, 236].

В данном исследовании предложены и обоснованы эффективные схемы комплексного лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ с применением комбинированной физиотерапии.

Для выполнения задач исследования клинические наблюдения были выполнены у 85 пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ.

Определены критерии выделения тяжелого течения: эксудативно-гиперемическая или эрозивно-язвенная формы заболевания; степень выраженности боли от 4-7 баллов по ВАШ; непрерывно-рецидивирующий характер течения (обострение заболевания в пределах одного месяца после окончания лечения); резистентность к проводимому традиционному лечению; значение показателя качества жизни по опроснику ОНП-14 более 20 баллов.

Тяжесть и особенности клинической картины заболевания обусловили необходимость поиска новых, наиболее безопасных в отношении побочных явлений методов лечения, которые с положительным результатом были апробированы в ходе настоящего научного исследования, проведенного с целью повышения эффективности диагностики и лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ.

В зависимости от комплекса проводимых лечебных процедур все пациенты с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ были распределены на 4 группы:

1 группа сравнения (19 человек), в которой проводилось традиционное медикаментозное лечение;

2 группа – основная (21 человек), которым проводилось комплексное лечение с применением озонотерапии с использованием аппарата «Prozone» австрийской фирмы «W&H»;

3 группа – основная (19 человек), которым проводилось комплексное лечение с применением фотофореза светодиодного излучения красного цвета (СДИКЦ) и высокоактивного топического стероида (Адвантан);

4 группа – основная (21 человек), которым проводилось комплексное лечение с применением комбинированной физиотерапии «озонотерапия и фотофорез».

Протоколы физических методов лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ разработаны на кафедре стоматологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко автором диссертационного исследования (рацпредложения № 1609 от 02.09.2016, № 1701 от 19.01.2017, № 1702 от 19.01.2017). Для проведения озонотерапии использовали специально разработанную насадку для обработки слизистой оболочки рта (Патент № 175627).

Результаты анализа полученных данных позволили говорить о том, что в процессе комплексной терапии пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ положительные изменения клинической картины были отмечены во всех группах. Однако в группе пациентов, где проводилась комбинированная физиотерапия, показатели клинической картины, лабораторных данных, цитологических показателей, а также качества жизни и психоэмоционального состояния имели преимущественно положительную динамику по сравнению с другими группами, включенными в проводимое исследование.

Таким образом, в настоящий момент в регионе (Воронеж и Воронежская область) выявлены высокая распространенности заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ и определенные сложности в их диагностике со стороны врачей-стоматологов, что требует принятия четких мер с целью улучшения качества раннего выявления и высокоэффективного лечения заболевания. С этой целью представляется целесообразным создание центра диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта на базе крупного лечебно-профилактического учреждения

Внедрение алгоритма обследования и специального специального вкладыша в амбулатор-

ную карту (в том числе электронного) для описания заболеваний слизистой оболочки рта позволяет оптимизировать организацию приема больных с данной патологией, что, несомненно, отразится положительной тенденцией снижения показателей заболеваемости в регионе.

Включение в схему обследования больных хемилюминесцентного интраорального онко-скринингового и микроядерного тестов способствуют ранней диагностике изменений слизистой оболочки рта с целью профилактики онкогенеза.

Использование в комплексном лечении с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ комбинированного метода физиотерапии в виде озонотерапии и фотофореза топических стероидов, успешно апробированных в ходе настоящего научного исследования, приводит к высокому терапевтическому эффекту при отсутствии нежелательных побочных явлений.

Таким образом, доказана правомерность сформулированной по итогам критического анализа доступной научной литературы концепции о том, что повышение эффективности диагностики и лечения пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая на слизистой полости рта и красной кайме губ является перспективным и крайне своевременным направлением в клинической практике, что подтверждено результатами последовательного решения задач и целевой установки работы.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ результатов проведенного клинико-социологического исследования свидетельствует о высокой заболеваемости слизистой оболочки рта и губ у взрослого населения города Воронежа и Воронежской области. В структуре заболеваемости лидируют кандидозные поражения слизистой оболочки рта (25,7%), из них 95,1% – хронические формы кандидозного глоссита. Проявления красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ занимают второе место (13,8%) в структуре вышеуказанной патологии.

2. По результатам ретроспективного социологического анализа установлен низкий уровень качества диагностики и назначаемой терапии заболевания (35,0% расхождений в диагнозах при направлении и по результатам комплексном обследовании), что актуализирует образовательные и научно-практические направления исследований по проблематике заболеваний слизистой оболочки рта.

3. Установлена частота встречаемости и спектр аномалий ядра (микроядра, протрузии типа "язык" и "разбитое яйцо", перинуклеарные вакуоли, кариолизис, кариопикноз, кариорексис, ядерные насечки) в клетках буккального у пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой полости рта. Показано изменение частоты встречаемости клеток с аномалиями ядра (микроядрами, перинуклеарными вакуолями, кариопикнозом, кариолизисом, кариорексисом) у больных красным плоским лишаем по сравнению с контрольной группой. Повышение частоты встречаемости клеток с микроядрами в очаге поражения свидетельствует о нарастании генетической нестабильности, которая может способствовать их озлокачиванию клеток в зоне поражения.

4. Показана возможность использования ядерных аберраций, связанных с деструкцией ядра, в качестве маркеров при диагностике красного плоского лишая. Частоты встречаемости кариолизиса и кариорексиса в клетках тканей, пораженных красным плоским лишаем, являются абсолютными предикторами красного плоского лишая. Для подтверждения диагноза можно рекомендовать определение частот встречаемости перинуклеарных вакуолей и кариопикнозов в клетках из зоны поражения. Чувствительность данных тестов составляет 90 % при 100 %-ной специфичности, что снижает возможность гипердиагностики и практически исключает вероятность получения ложноотрицательных результатов.

5. Диагностика и дифференциальная диагностика проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ с помощью нейронной сети дает возможность получить правильный диагноз в 94,0-97,0%, что способствует повышению эффективности ранней диагностики.

6. Разработанный и апробированный вкладыш в амбулаторную карту стоматологического больного с заболеваниями слизистой оболочки рта в соответствии с необходимостью профиликации стоматологической документации применительно к данным пациентам позволяет производить максимально полное описание клинической картины с хранением в компьютерной базе данных.

7. Разработанные применительно к пациентам пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ протоколы озонотерапии (с использованием специально разработанной насадки), фотофореза светодиодного источника красного света с топическим стероидом и комбинированного метода физиотерапии в соответствии с разработанными показаниями обеспечивают высокую, сопоставимую с стандартной методикой, клиническую эффективность с отсутствием побочных эффектов.

8. Результаты сравнительной клинико-лабораторной оценки эффективности физических методов в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ свидетельствуют о достоверно положительных изменениях клинической картины у пациентов всех групп наблюдения. Достоверно более высокие результаты отмечены у пациентов, в комплексе лечения которых проводилась комбинированная физиотерапия, что объективизировали показатели клинической картины, лабораторных данных, цитологических показателей, а также качества жизни и психоэмоционального состояния.

9. Использование опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНIP-14 и теста Спилбергера-Ханина позволяют контролировать качество жизни и состояние психоэмоционального статуса пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ на этапах лечения. Большая часть пациентов (97,6%) оценили свой уровень качества жизни после лечения как «хороший» и «удовлетворительный». По завершении лечения происходит положительное изменение личностной позиции пациента по отношению к болезни, себе и окружающим, о чем свидетельствуют данные психологического тестирования с помощью опросника Спилбергера-Ханина.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения качества ранней диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта и губ целесообразна организация центра диагностики и лечения патологии слизистой рта на базе крупного лечебно-профилактического учреждения областного центра.
2. Микроядерный тест буккального эпителия, отличающийся простотой и доступностью выполнения, может использоваться при ранней диагностике заболеваний слизистой оболочки рта, в том числе проявлений красного плоского лишая.
3. В схему обследования пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта, в том числе с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая, рекомендуется включать фотодокументирование, используя его на этапах лечения и диспансеризации, а также хемилюминесцентный метод (ВизилайтПлюс), что значительно улучшает качество диагностики данной патологии с учетом онконастороженности.
4. Рекомендуется внедрять проблемно-ориентированную историю болезни на основе специального вкладыша в амбулаторную карту стоматологического больного для описания заболеваний слизистой оболочки рта, что, несомненно, отразится положительной тенденцией повышения качества диагностики и лечения, а также снижения показателей заболеваемости в регионе.
5. Наличие у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ состояния дезадаптации, определяемого с помощью теста Спилбергера-Ханина, а также стресса в анамнезе, как правило, провоцирующего дебют или рецидив заболевания (76%) и канцерофобию (43 % при эрозивно-язвенной форме) требует обязательной коррекции психоэмоционального статуса в комплексной терапии заболевания.
6. Для оценки эффективности лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ с позиции динамики качества их жизни рекомендуется использовать валидированную русскую версию специфического международного опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-14 и рассчитываемый на его основе объективный показатель величины клинического эффекта (выраженного, умеренного).
7. Пациентам с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ в схеме комплексного лечения рекомендовано применение озонотерапии по протоколу: на кончик аппарата Prozone устанавливают специально разработанную насадку для обработки СОР, размещают ее на расстоянии 1-2

мм от места выполнения процедуры. Обработка озоном производится в соответствии с программой «6 секунд (на одно поле)». Процедуры проводят ежедневно. Курс лечения – 10 процедур.

8. Применение фотофореза топических стероидов рекомендовано в лечении пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ по протоколу: 1) на эрозии и язвы СОР наносят шпателем мазь «Адвантан» (топический стероид – метилпреднизолона ацепонат); 2) наконечник источника светодиодного излучения красного цвета подводят к очагу поражения на расстоянии 1-2 мм и воздействуют в течение 2-х минут на одно поле; 3) процедуры проводят ежедневно. Курс лечения – 10 процедур.

9. Применение комбинированной физиотерапии рекомендовано в лечении пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ. Протокол применения: последовательное воздействие на каждый очаг поражения слизистой оболочки рта озонотерапии – 6 секунд на одно поле и фотофореза – 2 минуты на одно поле. Процедуры проводят ежедневно. Количество процедур – 10.

10. Рекомендуется проводить диспансерное наблюдение пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ по схеме: при экссудативно-гиперемической форме – три раза в год, при эрозивно-язвенной форме – четыре раза в год.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в дальнейшем изучении влияния комбинаций физиотерапевтических методов воздействия на течение патологического процесса при проявлениях красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.

Целесообразно расширение области использования нейросетевых технологий для дифференциальной диагностики заболеваний слизистой оболочки рта с целью улучшения качества диагностики данной патологии врачами-стоматологами.

Требуют дальнейшего развития исследования теста буккального эпителия для его внедрения в практическое здравоохранение с целью ранней диагностики заболеваний полости рта.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

КПЛ – красный плоский лишай

СОР — слизистая оболочка рта

ККГ – красная кайма губ

ЭГФ – экссудативно-гиперемическая форма

ЭЯФ – эрозивно-язвенная форма

ЛТ – личностная тревожность

РТ – реактивная тревожность

ССС – сердечно-сосудистая система

АД – артериальное давление

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЦНС – центральная нервная система

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ОНИР – Oral Health Impact Profile (Профиль влияния стоматологического здоровья)

КЖ – качество жизни

ФФ – фотофорез

СДИКЦ – светодиодное излучение красного цвета

КФТ – комбинированная физиотерапия

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, Е. С. Новое в лечении плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Е. С. Абрамова, А. В. Гусева. – Текст : непосредственный // Стоматология славянских государств : труды VII Международной 81 научно-практической конференции / под редакцией А. В. Цимбалюкова, Б. В. Трифонова, А. А. Копытова. – Белгород : ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2014. – С. 5–7.
2. Абрамович, С. Г. Фототерапия / С. Г. Абрамович. – Иркутск : РИО ФГБУ «НЦРВХ» СОРАМН, 2014. – 200 с. – ISBN 978-5-98277-172-8. – Текст : непосредственный.
3. Акинфиева, В. Б. Лечение эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта с использованием «Галавит ПЛ» : специальность 14.00.21 «Стоматология» ; специальность 14.01.11 «Нервные болезни»: автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Акинфиева Вероника Борисовна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2007. – 24 с. – Библиогр. : с. 21–24. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет. – Текст : непосредственный.
4. Акмалова, Г. М. Роль герпесвирусов в этиопатогенезе красного плоского лишая и хронического рецидивирующего афтозного стоматита с локализацией на слизистой оболочке рта / Г. М. Акмалова, Н. Д. Чернышева. – Текст : непосредственный // Уральский медицинский журнал. – 2013. – Т. 110, № 5. – С. 27–29.
5. Алгоритм разработки новых медицинских технологий профилактики и лечения в восстановительной медицине (размышления, опыт, результаты) / О. А. Чудинова, А. А. Фёдорова, Ю. М. Гринзайд [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2008. – № 4. – С. 60–62.
6. Аллик, Е. Л. Совершенствование лечения различных форм плоского лишая слизистой оболочки полости рта с учётом психологического статуса больных : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Аллик Елена Леонидовна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2001. – 24 с. – Библиогр.: с. 24. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет. – Текст : непосредственный.
7. Анализ клинического случая пациента с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта, ассоциированным с вирусом Эпштейна-Барр / А. Р. Серазетдинова, Д. А. Трунин, В. П. Кириллова [и др.]. – Текст : непосредственный // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 35–41.

8. Анисимова, И. В. Частота сочетания красного плоского лишая с соматической патологией и местными неблагоприятными факторами полости рта / И. В. Анисимова, Л. А. Симонян. – Текст : непосредственный // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 16–22.

9. Анисимова, Т. В. Оценка показателей электроэнцефалографии, когнитивных функций и психологического статуса у больных красным плоским лишаем / Т. В. Анисимова, Ю. С. Бутов, Е. И. Гусев. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 6. – С. 22–28.

10. Арунов, Т. И. Влияние электрохимических факторов гальваноза на течение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Арунов Тимур Исабекович ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2010. – 22 с. – Библиогр.: с. 22. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет. – Текст : непосредственный.

11. Афанасьев, С. И. Ультразвуковая терапия и ультрафонофорез левзеи в лечении и профилактике при различных формах красного плоского лишая : специальность 14.00.51 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Афанасьев Сергей Иванович ; Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии. – Москва, 2004. – 107 с. – Библиогр.: с. 107. – Место защиты: Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии. – Текст : непосредственный.

12. Ахметова, Д. М. Озонированное оливковое масло в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний пародонта : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Ахметова Диляра Мукатдисовна ; Казанский государственный медицинский университет. – Казань, 2008. – 19 с. – Библиогр.: с. 19. – Место защиты: Казанский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

13. Базаева, И. К. Применение медицинского озона в профилактике и комплексном лечении осложнений дентальной имплантации : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Базаева Ирина Климовна ; Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России. – Москва, 2013. – 22 с. – Библиогр.: с. 21–22. – Место защиты: Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России. – Текст : непосредственный.

14. Банченко, Г. В. Язык – «зеркало» организма : клиническое руководство для врачей / Г. В. Банченко, Ю. М. Максимовский, В. М. Гринин. – Москва : Бизнес-центр «Стоматология», 2000. – 407 с. – ISBN 5-89599-009-8. – Текст : непосредственный.
15. Барер, Г. М. Использование стоматологических измерений качества жизни / Г. М. Барер, К. Г. Гуревич, В. В. Смирнягина. – Текст : непосредственный // Стоматология для всех. – 2006. – № 2. – С. 4–7.
16. Баркова, С. В. Эффективность применения транскраниальной электростимуляции в комплексном лечении больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Баркова Софья Викторовна ; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2007. – 23 с. – Библиогр.: с. 23. – Место защиты: Волгоградский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.
17. Батраков, А. В. Клинико-лабораторное обоснование применения светодиодного излучения длиной волны 470 нм в комплексном лечении больных фурункулами лица : специальность 14.01.14 «Стоматология» ; 14.03.11 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Батраков Андрей Владимирович ; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2012. – 27 с. – Библиогр.: с. 25–27. – Место защиты: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова. – Текст : непосредственный.
18. Безрукова, И. В. Озонотерапия в пародонтологической практике / И. В. Безрукова, Н. Б. Петрухина. – Москва : МИА, 2008. – 88 с. – ISBN 978-5-8948-1691-3. – Текст : непосредственный.
19. Безрукова, И. В. Применение медицинского озона в эндодонтической практике / И. В. Безрукова. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2008. – Т. 87, № 6. – С. 24–26.
20. Белёва, Н. С. Совершенствование диагностики и комплексного лечения в системе диспансеризации больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Белёва Наталья Сергеевна ; Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера. – Пермь, 2010. – 22 с. – Библиогр.: с. 20–22. – Место защиты: Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера. – Текст : непосредственный.
21. Беленова, И. А. Возможности применения LED-технологий для лечения и профилактики хронического пародонтита на стоматологическом приеме / И. А. Беленова, Г. Б. Кобзева. – Текст: электронный // Вестник новых медицинских технологий : электронное издание. – 2014. –

№ 1. – С. 147. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22988222>. – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.

22. Белоусова, Т. А. Топические стероиды в современной клинической практике / Т. А. Белоусова, М. В. Горячкина. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 4. – С. 83–87.

23. Березина, Н. В. Комплексное лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с использованием препаратов линейки «Асепта» / Н. В. Березина, Е. Н. Силантьева, С. М. Кривонос. – Текст : непосредственный // Институт стоматологии. – 2013. – № 1 (58). – С. 52–54.

24. Биологические механизмы эффективности озонотерапии / К. Н. Конторщикова, Ю. Р. Ефременко, И. Е. Окрут, А. В. Алясова. – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. LXXXVIII, № 4, Приложение. – С. 3–4.

25. Бичикаева, З. А. Опыт применения озона для комбинированного отбеливания девитальных зубов / З. А. Бичикаева. – Текст : непосредственный. – Текст : непосредственный // XXXII Итоговая конференция общества молодых учёных МГМСУ : труды конференции. – Москва : Московский государственный медико-стоматологический университет : Общество молодых учёных МГМСУ, 2010. – С. 41–43.

26. Бишарова, А. С. Красный плоский лишай / А. С. Бишарова. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2012. – № 5. – С. 44–48.

27. Блашкова, С. Л. Особенности гигиенического ухода у пациентов с проявлениями дерматозов на слизистой оболочке рта / С. Л. Блашкова, Ю. В. Фазылова. – Текст : непосредственный // Пародонтология. – 2018. – Т. 23, № 2 (87). – С. 53–57.

28. Борисова, Э. Г. Методика диагностики и лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита с использованием низкоинтенсивного светодиодного излучения / Э. Г. Борисова, Е. Л. Никитина. – Текст : непосредственный // Вестник «Биомедицина и социология». – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 29–32.

29. Боровский, Е. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е. В. Боровский, А. Л. Машкиллейсон. – Москва : МЕДпресс, 2001. – 320 с. – ISBN 5-93059-043-5. – Текст : непосредственный.

30. Вагнер, В. Д. О значении первичной медицинской документации при оценке качества оказания стоматологической помощи пациентам / В. Д. Вагнер. – Текст : непосредственный // Экономика и менеджмент в стоматологии. – 2000. – № 2. – С. 66–67.

31. Васьковская, Г. П. Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая полости рта и красной каймы губ / Г. П. Васьковская. – Текст : непосредственный // Проблемы современной дерматологии : материалы научно-практической конференции. – Ставрополь, 2002. – С. 208–210.

32. Веденева, Е. В. Роль стоматологического лечения в улучшении качества жизни пациентов : специальность 14.01.14 «Стоматология» : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Веденева Елена Владимировна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2010. – 117 с. – Библиогр.: с. 112–126. – Текст : непосредственный.

33. Ведерникова, С. В. Комплексная оценка эффективности озонотерапии у пациентов с атопическим дерматитом : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Ведерникова Светлана Владимировна ; Новосибирский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2009. – 22 с. – Библиогр.: с. 21–22. – Место защиты: Новосибирский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

34. Вильданов, М. Н. Оптимизация диагностики и консервативного лечения кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Вильданов Марат Нафисович ; Башкирский государственный медицинский университет. – Уфа, 2017. – 26 с. – Библиогр.: с. 22–24. – Место защиты: Башкирский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

35. Влияние диодного света красного спектра действия на факторы местной защиты слизистой оболочки рта при комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Е. С. Калинина, К. Э. Арутюнян, О. А. Кумирова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 192–194.

36. Возможности применения физических методов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта : обзор литературы. Ч. II. / А. М. Ковалевская, А. В. Потоцкая, Л. А. Подберезкина. – Текст : непосредственный // Институт стоматологии. – 2019. – № 1 (82). – С. 98–101.

37. Воронова, Ю. Н. Повышение эффективности лечения гиперестезии дентина с помощью озона у пациентов с заболеваниями пародонта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Воронова Юлия Николаевна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2011. – 23 с. – Библиогр.: с. 23. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет. – Текст : непосредственный.

38. Гажва, С. И. Распространенность стоматологических заболеваний слизистой оболочки полости рта и их диагностика / С. И. Гажва, Т. Б. Степанян, Т. П. Горячева. – Текст : непосредственный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 5. – С. 41–44.

39. Гилева, О. С. Экспериментальное и клинико-функциональное обоснование применения гирудотерапии в лечении заболеваний слизистой полости рта : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Гилева Ольга Сергеевна ; Пермская государственная медицинская академия. – Москва, 1997. – 36 с. – Библиогр.: с. 32–35. – Место защиты: Московский медицинский стоматологический институт. – Текст : непосредственный.

40. Глазкова, Ю. П. Иммуносупрессивная терапия в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и губ : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Глазкова Юлия Павловна ; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2013. – 22 с. – Библиогр.: 21–22 с. – Место защиты: Российский университет дружбы народов. – Текст : непосредственный.

41. Глебова, Л. И. Современные терапевтические подходы к лечению красного плоского лишая слизистой полости рта / Л. И. Глебова. – Текст : непосредственный // Стоматолог-практик. – 2012. – № 3. – С. 48–49.

42. Гордеева, И. В. Влияние светодиодного излучения красного цвета на процессы регенерации эрозии шейки матки : специальность 14.00.51 «Восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология и физиотерапия» : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Гордеева Ирина Викторовна ; Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. – Санкт-Петербург, 2007. – 121 с. – Библиогр.: с. 99–120. – Текст : непосредственный.

43. Гордон, С. (С. Gordon) Ключевые факторы ранней диагностики онкологических заболеваний / С. Гордон (С. Gordon). – Текст : непосредственный // Dental Tribune (Russian Edition). – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 18–19.

44. Грачева, Е. В. Лечение кариеса озоном на начальных стадиях развития в молочных и постоянных зубах / Е. В. Грачева, Е. А. Гриценко. – Текст: электронный // Бюллетень медицинских Интернет-конференций : электронный журнал. – 2012. – Т. 2, № 11. – С. 928–929. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18314756>. – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.

45. Гречко, В. Н. Комбинированное применение комплексной озono- и фототерапии преобразованным красным светом в хирургии : специальность 14.00.27 «Хирургия» : диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Гречко Владимир Николаевич ; Нижегородская государственная медицинская академия. – Нижний Новгород, 2005. – 236 с. – Библиогр.: с. 232–290. – Текст : непосредственный.

46. Григорьев, С. С. Гиперкератозы слизистой оболочки рта (красный плоский лишай, лейкоплакия) / С. С. Григорьев, Г. И. Ронь, А. А. Епишова. – Екатеринбург : Издательский дом «Гираж», 2019. – 72 с. – ISBN 978-5-89895-920-3. – Текст : непосредственный.
47. Грудянов, А. И. Применение озона при лечении кариеса / А. И. Грудянов, М. К. Макеева. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2011. – Т. 90, № 5. – С. 73–75.
48. Гуревич, К. Г. Здоровье. Качество жизни в стоматологии / К. Г. Гуревич, Е. Г. Фабрикант. – Текст : непосредственный // Сборник научных работ по материалам научно-практической конференции. – Москва : Московский государственный медико-стоматологический университет, 2004. – С. 20–24.
49. Дадвани, Т. Д. Фотофорез Метрогила Дента в терапии больных хроническим катаральным гингивитом : специальность 14.00.51 «Восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология и физиотерапия» : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Дадвани Тамара Джумбериевна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2004. – 120 с. – Библиогр.: с. 92–120. – Текст : непосредственный.
50. Данилычева, И. В. Качество жизни у больных красным плоским лишаем / И. В. Данилычева, Н. И. Ильина. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 6. – С. 95–96.
51. Дерматовенерология: национальное руководство / Ассоциация медицинских обществ по качеству ; под редакцией: Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О. Л. Иванова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 896 с. – ISBN 978-5-9704-2051-5. – Текст : непосредственный.
52. Дзгоева, Д. К. Озонотерапия в комплексном лечении кандидоза СОПР в аспекте улучшения качества жизни : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Дзгоева Диана Казбековна ; Федеральное медико-биологическое агентство России. – Москва, 2014. – 27 с. – Библиогр.: с. 27. – Место защиты: Федеральное медико-биологическое агентство России. – Текст : непосредственный.
53. Дзугаева, И. И. Совершенствование организации стоматологической помощи взрослому населению при заболеваниях слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ : специальность 14.01.14 «Стоматология», 14.02.03: «Общественное здоровье и здравоохранение» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дзугаева Ирина Иликовна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2015. – 145 с. : ил. – Библиогр.: с. 142–145. – Текст : непосредственный.
54. Дмитриева, Л. А. Терапевтическая стоматология : национальное руководство / под редакцией Л. А. Дмитриева, Ю. М. Максимовский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 888 с. – ISBN 978-5-9704-3476-5. – Текст : непосредственный.



55. Довжанский, С. И. Клиника, иммунопатогенез и терапия красного плоского лишая / С. И. Довжанский, Н. А. Слесаренко. – Текст : электронный // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6, № 6. – URL: [http://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/KLINIKA\\_IMMUNOPATOGENEZ\\_I\\_TERAPIYA\\_KRASNOGO\\_PLOSKOGO\\_LISHAYA/](http://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/KLINIKA_IMMUNOPATOGENEZ_I_TERAPIYA_KRASNOGO_PLOSKOGO_LISHAYA/) (дата обращения: 05.07.2018).
56. Донецкая, С. В. Злокачественное перерождение красного плоского лишая / С. В. Донецкая. – Текст : непосредственный // Онкология. – 2009. – № 2. – С. 69–72.
57. Дороженюк, И. Ю. Психосоматические аспекты красного плоского лишая / И. Ю. Дороженюк, Е. С. Снарская, В. Г. Шенберг. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 6. – С. 43–48.
58. Дракин, В. А. Применение фотомодификации и гемосорбции в комплексной терапии больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая (КПЛ) / В. А. Дракин, А. М. Пасков, Т. В. Юдина. – Текст : непосредственный // Новое в стоматологии. – 2005. – № 1. – С. 81–82.
59. Драчева, М. А. Нервно-психические факторы у больных псориазом и красным плоским лишаем / М. А. Драчева, К. Н. Суворова. – Текст : непосредственный // Вестник последипломного медицинского образования. – 2008. – № 5. – С. 6–9.
60. Елькова, Н. Л. Синдромные заболевания с поражением слизистой оболочки полости рта и кожи / Н.Л.Елькова, Л.Н.Максимовская. – Воронеж, 2006. – 316 с. –Текст : непосредственный.
61. Емельянов, А. Ю. Возможности комбинированного применения озона и низкочастотного ультразвука в лечении гнойных ран (экспериментально-клиническое исследование) : специальность 14.00.27 «Хирургия» : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Емельянов Андрей Юрьевич ; Московская медицинская академия. – Москва, 2006. – 122 с. – Библиогр.: с. 121–122. – Текст : непосредственный.
62. Ефанов, О. И. Физиотерапия стоматологических заболеваний / О. И. Ефанов, Т. Ф. Дзанагова. – Москва : Медицина, 1980. – 295 с. – Текст : непосредственный.
63. Жданов, Е. В. Фотофорез и лазерная терапия в послеоперационном периоде у больных хроническим пародонтитом : специальность 14.00.51 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия» : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Жданов Евгений Валерьевич ; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2005. – 140 с. : ил. – Библиогр.: с. 138–140. – Текст : непосредственный.
64. Жовтяк, П. Б. Оценка влияния комплексной терапии на качество жизни больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / П. Б. Жовтяк, С. С. Григорьев. – Текст : непосредственный // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 75–77.

65. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Н. Ф. Данилевский, В. К. Леонтьев, А. Ф. Несин, Ж. И. Рахний. – Москва : Стоматология, 2001. – 271 с. – ISBN 5-89599-018-7. – Текст : непосредственный.
66. Заболевания слизистой оболочки полости рта: методы диагностики и лечения / О. С. Гилева, Т. В. Либик, А. А. Позднякова [и др.]. – Текст : непосредственный // DentalForum. – 2019. – № 1 (72). – С. 27–36.
67. Заболевания слизистой оболочки рта и губ : учебное пособие / Л. А. Цветкова-Аксамит, С. Д. Арутюнов, Л. В. Петрова, Ю. Н. Перламутров. – 3-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2009. – 208 с. – ISBN 5-98322-499-9. – Текст : непосредственный.
68. Задорина, И. И. Применение лазерной терапии малой мощности при лечении воспалительных заболеваний рта / И. И. Задорина, О. С. Гилева, Т. В. Либик. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы стоматологии : сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвящённой основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. – Казань, 2020. – С. 163–168.
69. Зитта, Д. В. Использование озонотерапии в профилактике острых эрозивно-язвенных поражений желудка в раннем послеоперационном периоде : специальность 14.00.27 «Хирургия» ; 03.00.04 «Биохимия» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Зитта Дмитрий Валерьевич ; Пермская государственная медицинская академия. – Пермь, 2005. – 19 с. – Библиогр.: с. 18–19. – Место защиты: ГОУВПО «Пермская государственная медицинская академия». – Текст : непосредственный.
70. Зорина, В. В. Фармакологические аспекты лечения красного плоского лишая / В. В. Зорина, И. О. Камышникова. – Текст: электронный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 84–88. – URL : <https://applied-research.ru/pdf/2014/02/4700.pdf> (дата обращения: 06.12.2018).
71. Иванов, О. Л. Адвантан – препарат выбора для наружной терапии аллергодерматозов у детей / О. Л. Иванов, М. А. Самгин. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 3. – С. 28–30.
72. Иванов, О. Л. Атопический дерматит: современные представления / О. Л. Иванов, А. Н. Львов, А. В. Миченко. – Текст : электронный // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 19. – С. 1362. – URL: [http://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Atopicheskiy\\_dermatit\\_sovremennye\\_predstavleniya/#axzz4AMHh8tM6](http://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Atopicheskiy_dermatit_sovremennye_predstavleniya/#axzz4AMHh8tM6) (дата обращения: 11.07.2018).
73. Иванова, Е. В. Плоский лишай слизистой оболочки рта – новые подходы к диагностике и патогенетической терапии : специальность 14.00.21 «Стоматология» ; 14.00.15 «Патологическая анатомия» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских

наук / Иванова Елена Владимировна ; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии. – Москва, 2003. – 43 с. – Библиогр.: с. 40–43. – Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт стоматологии. – Текст : непосредственный.

74. Иванова, И. Н. Психосоматическое состояние больных красным плоским лишаем / И. Н. Иванова, Р. А. Мансуров. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 5. – С. 28–30.

75. Игнатъев, Д. В. Клинические формы красного плоского лишая / Д. В. Игнатъев. – Текст : непосредственный // Consiliumprovisorum. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 30–32.

76. Изучение качества жизни пациентов при осложнениях, возникших после стоматологических вмешательств / Э. Г. Борисова, Э. С. Грига, М. К. Федичкина, Л. И. Шеенко. – Текст : непосредственный // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 23–27.

77. Ильина, Л. В. Местное применение циклоsporина А при красном плоском лишае слизистой оболочки рта : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Ильина Лариса Вадимовна ; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова. – Москва, 2005. – 29 с. – Библиогр.: с. 28–29. – Место защиты: Российский Государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

78. Иштутов, И. В. Применение озона в комплексном лечении больных с хроническим остеомиелитом : специальность 14.01.17 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Иштутов Игорь Валерьевич ; Самарский государственный медицинский университет. – Самара, 2011. – 23 с. – Библиогр.: с. 21–23. – Место защиты: Самарский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

79. К обоснованию фотофореза при распространенном красном плоском лишае / А. В. Кильдюшевский, В. А. Молочков, О. В. Карзанов, Ю. В. Молочкова. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 5. – С. 61–65.

80. Казеко, Л. А. Дифференциальная диагностика плоского лишая слизистой оболочки рта / Л. А. Казеко, Л. Л. Александрова, А. С. Рутковская. – Текст : непосредственный // Стоматологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 223–230.

81. Казеко, Л. А. Подходы к лечению плоского лишая слизистой оболочки рта / Л. А. Казеко, Л. Л. Александрова, А. С. Рутковская. – Текст : непосредственный // Обзорение. Стоматология. – 2013. – № 3 (80). – С. 24–25.

82. Калаев, В. Н. Микроядерный тест буккального эпителия ротовой полости человека : монография / В. Н. Калаев, М. С. Нечаева, Е. А. Калаева. – Воронеж : Издательский дом ВГУ, 2016. – 133 с. : ил. – ISBN 978-5-9273-2269-5. – Текст : непосредственный.

83. Калинина, Е. С. Применение диодного света в красной области спектра в стоматологии / Е. С. Калинина. – Текст : непосредственный // Инновационные технологии на базе фундаментальных научных разработок : сборник трудов региональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных, Воронеж, 14–16 марта 2011 г. / Воронежский государственный университет ; Воронежский инновационно-технологический центр. – Воронеж, 2011. – С. 108–110.

84. Каллагова, Д. Э. Повышение эффективности лечения хронического апикального периодонтита с использованием озонотерапии : специальность 14.01.14 «Стоматология» ; 03.02.03 «Микробиология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Каллагова Диана Эльбрусевна ; Московский государственный медико-стоматологический университет имени И. А. Евдокимова. – Москва, 2015. – 24 с. – Библиогр.: с. 23–24. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет имени И. А. Евдокимова. – Текст : непосредственный.

85. Калюжная, Л. Д. Использование топических кортикостероидов с учётом возможных системных побочных эффектов / Л. Д. Калюжная. – Текст: электронный // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спеціальний випуск. – 2010. – № 1. – С. 15–18. – URL: <https://kiai.com.ua/ru/archive/2010/1/article-429/> (дата обращения: 17.09.2018).

86. Кац, А. Г. Красный плоский лишай как фактор снижения качества жизни больных / А. Г. Кац, З. М. Гетлик. – Текст : непосредственный // Дерматокуртология. – 2002. – № 6. – С. 82–85.

87. Киселева, Е. А. Клинико-организационные аспекты профилактики и лечения хронических воспалительных и неопластических стоматологических заболеваний : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Киселева Елена Александровна ; Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России. – Москва, 2012. – 50 с. – Библиогр.: с. 46–49. – Место защиты: Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России. – Текст : непосредственный.

88. Клинико-иммунологические особенности эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Х. С. Мергембаева, Д. Р. Аспетов, Г. Охас, Б. Х. Жуматова. – Текст : непосредственный // Гигиена, эпидемиология и иммунология. – 2010. – Т. 46, № 4. – С. 68–71.

89. Клинико-функциональное состояние слизистой оболочки полости рта и языка у людей старших возрастных групп / А. К. Иорданишвили, Е. В. Филлипова, Д. А. Либак, Г. А. Рыжак. – Текст : непосредственный // Институт Стоматологии. – 2012. – № 57. – С. 80–81.

90. Клиническая характеристика механизмов воздействия световых методов физиотерапии в стоматологии / А. В. Ларинская, А. В. Юркевич, И. Д. Ушницкий [и др.]. – Текст : непосредственный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 5. – С. 43–46.

91. Клинические аспекты применения озонотерапии при лечении осложнений кариеса / Л. Н. Максимовская, М. А. Куприна, Д. Э. Каллагова, Ф. С. Косаковский. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2015. – № 1. – С. 32–37.

92. Клинические особенности различных форм красного плоского лишая / В. А. Молочков, А. А. Прокофьев, О. Э. Переверзева, М. А. Бобров. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2011. – № 1. – С. 30–36.

93. Ключков, А. С. Оценка эффективности сочетанного применения озонотерапии и миллиметроволновой терапии при проведении хирургических вмешательств на челюстях в условиях инфицирования : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Ключков Андрей Сергеевич ; Нижегородская государственная медицинская академия. – Нижний Новгород, 2012. – 24 с. – Библиогр.: с. 24. – Место защиты: Нижегородская государственная медицинская академия. – Текст : непосредственный.

94. Кобзева, Г. Б. Динамика клинических показателей состояния пародонта при использовании модулированного диодного света в красной области спектра с помощью аппарата «Активатор светодиодный LED-актив 03» / Г. Б. Кобзева. – Текст : непосредственный // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 21. – С. 46–53.

95. Кокота, Н. Б. Эффективность использования высокочастотного генератора озона «ОЗОНИКС» в амбулаторной практике хирургической стоматологии : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Кокота Наталья Борисовна ; Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова. – Москва, 2012. – 25 с. – Библиогр.: с. 25. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова. – Текст : непосредственный.

96. Коморбидность при красном плоском лишае / Н. А. Слесаренко, С. Р. Утц, Е. М. Артемина [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 5. – С. 4–10.

97. Королев, Д. В. Комбинированное применение комплексной озонотерапии и магнитоинфракрасно-лазерного излучения в лечении больных с синдромом диабетической стопы : специальность 14.00.27 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание учёной степени канди-

дата медицинских наук / Королев Дмитрий Валерьевич ; Нижегородская государственная медицинская академия. – Нижний Новгород, 2007. – 22 с. – Библиогр.: с. 21–22. – Место защиты: Нижегородская государственная медицинская академия. – Текст : непосредственный.

98. Королева, Н. В. Колонизация и факторы персистенции условно-патогенных микроорганизмов при красном плоском лишае слизистых оболочек полости рта : специальность 14.00.21 «Стоматология» ; 03.00.07 «Микробиология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Королева Наталья Владимировна ; Волгоградская медицинская академия. – Волгоград, 2001. – 24 с. – Библиогр.: с. 24. – Место защиты: Волгоградская медицинская академия. – Текст : непосредственный.

99. Короткий, Н. Г. Дифференцированный подход к назначению комбинированных топических стероидов – минимизация риска нежелательных лекарственных реакций / Н. Г. Короткий, О. Д. Куликова, Д. Д. Петрунин. – Текст : непосредственный // *Consilium Medicum*. Приложение : Дерматология. – 2009. – № 3. – С. 3–6.

100. Кошелева, И. В. Кислородно-озоновая терапия хронических иммунозависимых дерматозов : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Кошелева Ирина Владимировна ; Первый Московский государственный медицинский университет. – Москва, 2013. – 49 с. – Библиогр.: с. 49. – Место защиты: Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова. – Текст : непосредственный.

101. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: клиника, диагностика, лечение / Г. В. Банченко, Н. В. Терехова, В. В. Земская, А. Н. Балашова. – Москва, 1991. – 18 с. – Текст : непосредственный.

102. Красный плоский лишай: этиология, патогенез, клинические формы, гистологическая картина и основные принципы лечения / К. Ю. Федотова, О. В. Жукова, Л. С. Круглова, Р. И. Пташинский. – Текст : непосредственный // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2014. – № 6. – С. 9–20.

103. Крикун, Е. В. Диодный лазер в стоматологической практике / Е. В. Крикун, С. Л. Блашкова. – Текст : непосредственный // *Казанский медицинский журнал*. – 2017. – Т. 98, № 6. – С. 1023–1028.

104. Круглова, Л. С. Эра кортикостероидов в дерматологии: эффективность и безопасность клобетозола пропионата 0,05% при различных дерматозах / Л. С. Круглова, М. А. Петрий, Е. М. Генслер. – Текст : непосредственный // *Фарматека*. – 2019. – Т. 26, № 8. – С. 72–77.

105. Кубанова, А. А. Соотношение типичных и атипичных форм красного плоского лишая в структуре первичной обращаемости в профильные учреждения здравоохранения / А. А. Кубанова. – Текст : непосредственный // *Дерматологический вестник*. – 2010. – № 4. – С. 50–54.

106. Кузнецова, Т. Г. Сущностное научное наполнение санаторного этапа реабилитации больных красным плоским лишаем : специальность 14.03.11 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Кузнецова Таисия Георгиевна ; Научно-исследовательский центр курортологии и реабилитации. – Сочи, 2011. – 22 с. – Библиогр.: с. 21. – Место защиты: Научно-исследовательский центр курортологии и реабилитации Черноморского зонального управления специализированных санаториев. – Текст : непосредственный.

107. Кузьмина, Э. М. Возможности применения озонотерапии в стоматологии / Э. М. Кузьмина, П. А. Кузнецов, В. Н. Бенья. – Текст : непосредственный // Dental Forum. – 2010. – Т. 34, № 1/2. – С. 63–66.

108. Куклина, Е. А. Обоснование рациональных подходов к ортопедическому лечению при дефектах зубных рядов у пациентов с проявлениями красного плоского лишая в полости рта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Куклина Елизавета Александровна ; Пермский государственный медицинский университет. – Пермь, 2018. – 23 с. – Библиогр.: с. 19–22. – Место защиты: Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера. – Текст : непосредственный.

109. Кунин, А. А. Лечение катарального и гипертрофического гингивита с использованием инфракрасного лазерного и модулированного светодиодного излучения в красной области спектра / А. А. Кунин, С. А. Соловьева. – Текст : непосредственный // Пародонтология. – 2013. – Т. 18 (68), № 3. – С. 19–22.

110. Кунин, А. А. Физиотерапия стоматологических заболеваний : учебное пособие / А. А. Кунин, В. М. Провоторов, С. Н. Панкова. – 2-е издание, дополненное и переработанное. – Воронеж : Новый взгляд, 2012. – 261 с. – Текст : непосредственный.

111. Кураскуа, А. А. К вопросу о внедрении протоколов обследования и лечения при оказании стоматологических услуг / А. А. Кураскуа. – Текст : непосредственный // Институт стоматологии. – 2004. – № 4. – С. 16–18.

112. Кутасевич, Я. Ф. Рациональный выбор топического стероида / Я. Ф. Кутасевич, И. А. Маштакова. – Текст : непосредственный // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2012. – Т. 44, № 1. – С. 55–58.

113. Лазерная терапия и профилактика : учебное пособие для постдипломного образования по укрупнённой группе специальностей 060000 Здравоохранение, по специальностям «Физиотерапия», «Восстановительная медицина», «Реабилитация» / Г. В. Бабушкина, О. А. Васильева, Н. С. Вернекина [и др.] ; под редакцией А. В. Картелишева [и др.] ; Министерство образования и

науки Российской Федерации, Федеральный институт развития образования [и др.]. – Москва : Практическая медицина, 2012. – 397 с. – Библиогр.: с. 390–397. – ISBN 978-5-98811-219-8. – Текст : непосредственный.

114. Лазеротерапия стоматологических заболеваний: учебное пособие / А. А. Кунин [и др.]. – Воронеж, 2008. – 129 с. – Текст : непосредственный.

115. Латышева, С. В. Клинические проявления плоского лишая слизистой оболочки рта / С. В. Латышева, Т. В. Будевская, М. В. Качук. – Текст : непосредственный // Современная стоматология. – 2014. – Т. 58, № 1. – С. 26–29.

116. Лемецкая, Т. И. Применение мексидола в комплексном лечении больных плоским лишаем слизистой оболочки полости рта с учётом особенностей эмоционально–личностной сферы / Т. И. Лемецкая, Т. В. Сухова, О. В. Рослякова. – Текст : непосредственный // Материалы XIII Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии», Санкт-Петербург, 20–22 мая, 2008 г. – Санкт-Петербург, 2008. – С. 137–138.

117. Леонтьева, Е. С. Стоматологические проявления красного плоского лишая и прогностическая значимость факторов, влияющих на его течение : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Леонтьева Екатерина Сергеевна ; Казанский государственный медицинский университет. – Казань, 2014. – 23 с. – Библиогр.: с. 21–23. – Место защиты: Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Текст : непосредственный.

118. Лесных, Н. И. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения и монохроматического красного света для лечения воспалительных состояний слизистой оболочки полости рта и пародонта в клинике ортопедической стоматологии : методические рекомендации / Н. И. Лесных, В. А. Кунин. – Воронеж, 2004. – 22 с. – Текст : непосредственный.

119. Летаева, О. В. Клинико-патогенетическая характеристика больных красным плоским лишаем и обоснование терапии : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Летаева Ольга Владимировна ; Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии. – Екатеринбург, 2012. – 26 с. – Библиогр.: с. 25–26. – Место защиты: Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – Текст : непосредственный.

120. Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с применением лазеротерапии в сочетании с препаратом «холисал-гель» / Н. В. Питерская, Л. И. Рукавишникова,



Т. Н. Радышевская, Н. Ф. Алешина. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – Т. 46, № 2. – С. 118–120.

121. Либик, Т. В. Клиника, диагностика и лечение заболеваний пародонта у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Либик Татьяна Владимировна ; Пермский государственный медицинский университет. – Пермь, 2010. – 24 с. – Библиогр.: с. 21–22. – Место защиты: Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Текст : непосредственный.

122. Ломоносов, К. М. Лишай красный плоский: распространенность и профилактика / К. М. Ломоносов. – Текст : непосредственный // Реабилитология. – 2011. – № 1. – С. 61–64.

123. Ломоносов, К. М. Топические стероиды в лечение дерматозов с выраженным гиперкератозом / К. М. Ломоносов, Д. В. Игнатъев. – Текст : непосредственный // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2009. – № 2. – С. 3–8.

124. Лукина, Г. И. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки полости рта у больных с заболеваниями органов пищеварения : специальность 14.01.14 «Стоматология» ; 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Лукина Галина Ильхамовна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2011. – 47 с. – Библиогр.: с. 41–45. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет. – Текст : непосредственный.

125. Лукиных, Л. М. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта : учебно-методическое пособие / Л. М. Лукиных, Н. В. Тиунова. – Нижний Новгород : Издательство НГМА, 2014. – 68 с. – Текст : непосредственный.

126. Лукиных, Л. М. Местные иммуномодуляторы в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л. М. Лукиных, Н. В. Тиунова. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2013. – № 6. – С. 26–28.

127. Лукиных, Л. М. Современные представления об этиопатогенезе красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л. М. Лукиных, Н. В. Тиунова. – Текст : непосредственный // Современная стоматология. – 2013. – Т. 57, № 2. – С. 18–20.

128. Лукьянович, П. А. Оптимизация импульсной модуляции в фототерапии / П. А. Лукьянович, Б. А. Зон. – Текст : непосредственный // XXV Международная научно-техническая конференция «Лазеры в науке, технике, медицине», Туапсе, 11–15 сентября 2014 г. : сборник научных трудов / МГТУ имени Н. Э. Баумана [и др.]. – Москва : МНТОРЭС, 2014. – С. 172–176.

129.Луцкая, И. К. Особенности проявления кератозов в полости рта / И. К. Луцкая, О. Г. Зиновенко. – Текст : непосредственный // Dental Tribune. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 16–18.

130.Любомирский, Г.Б. Физические факторы в комплексном лечении пациентов с пародонитом (доступность, обоснование, эффективность) : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Любомирский Геннадий Борисович ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Ижевск, 2020. – 35 с. – Библиогр.: с. 28–31. – Место защиты: Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера. – Текст : непосредственный.

131. Львов, А. Н. Невротические эксориации, коморбидные инволюционные истерии у больных красным плоским лишаем / А. Н. Львов. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 6. – С. 39–40.

132. Львова, Л. В. Озонотерапия в стоматологической практике / Л. В. Львова. – Текст : непосредственный // Стоматолог. – 2006. – № 10. – С. 19–22.

133.Македонова, Ю. А. Оптимизация патогенетической терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Македонова Юлия Алексеевна ; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2018. – 52 с. – Библиогр.: с. 48–52. – Место защиты: ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Текст : непосредственный.

134.Макеева, М. К. Применение озона в комплексном лечении стоматологических заболеваний / М. К. Макеева. – Текст : непосредственный // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2014. – № 47. – С. 52–54.

135.Максимовская, Л. Н. Бактериологическое обоснование лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта с использованием лазерного излучения / Л. Н. Максимовская, В. Н. Царев, С. С. Гусейнова. – Текст : непосредственный // Труды VI съезда Стоматологической Ассоциации России, Москва, 11–14 сентября 2000 г. – Москва : Стоматология, 2000. – С. 275–277.

136.Мамедова, Г. Ф. кызы. Эффективность применения озона при лечении воспалительных заболеваний тканей полости рта на фоне гальваноза : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Маме-

дова Гамар Фазиль кызы ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2015. – 25 с. – Библиогр.: с. 25. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова. – Текст : непосредственный.

137. Манифестные папулезные дерматозы: красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта / Т. В. Святенко, А. И. Литус, О. А. Каденко, И. В. Свистунов. – Текст : непосредственный // Дерматовенерология. Косметология. – 2017. – Т. 3, № 1. – С. 20–28.

138. Маркина, Л. А. Применение фотофореза коллегеля у больных хроническим афтозным стоматитом : специальность 14.03.11 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Маркина Лилия Анатольевна ; Федеральный медицинский биофизический центр. – Москва, 2012. – 21 с. – Библиогр.: с. 20–21. – Место защиты: Федеральное государственное учреждение «Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна». – Текст : непосредственный.

139. Масленников, О. В. Руководство по озонотерапии / О. В. Масленников, К. Н. Контрощикова, И. А. Грибкова. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Нижний Новгород : Вектор-Тис, 2008. – 326 с. – ISBN 5-93126-005-6. – Текст : непосредственный.

140. Машкиллейсон, А. Л. Красный плоский лишай / А. Л. Машкиллейсон. – Текст : непосредственный // Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. – Москва, 1984. – С. 190–204.

141. Местное применение озона в стоматологии / Л. М. Цепов, Н. С. Левченкова, А. И. Николаев, Н. А. Голева. – Текст : непосредственный // Стоматология сегодня. – 2009. – Т. 82, № 2. – С. 4–5.

142. Механизм действия и терапевтические эффекты модулированного светового излучения / П. А. Лукьянович, А. А. Кунин, Б. А. Зон [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал теоретической и практической медицины. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 284–288.

143. Миненков, А. А. Сочетание физических факторов при различных заболеваниях : пособие для врачей / А. А. Миненков. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2006. – № 1. – С. 47–51.

144. Михальченко, В. Ф. Анализ заболеваний слизистой оболочки полости рта в Волгоградской области / В. Ф. Михальченко, А. В. Михальченко, А. А. Боденкова. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 40.

145. Михальченко, В. Ф. Случай успешного лечения большой эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая / В. Ф. Михальченко, И. Н. Иванова. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1 (69). – С. 34–36.

146.Михно, А. В. Оптимизация лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта с использованием диодного лазера / А. В. Михно, С. Л. Матусевич, В. В. Мирошниченко. – Текст : непосредственный // Университетская медицина Урала. – 2019. – Т. 5, № 2 (17). – С. 67–69.

147.Многоступенчатая валидация международного опросника качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНIP-49-RU / О. С. Гилева [и др.]. – Текст : непосредственный // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 8. – С. 104–109.

148.Молочков, В. А. К совершенствованию терапии красного плоского лишая / В. А. Молочков, А. В. Молочков, О. Э. Переверзева. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2011. – № 2. – С. 7–9.

149.Молочков, В. А. Клинические особенности красного плоского лишая / В. А. Молочков, Т. Е. Сухова, Ю. В. Молочкова. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 4. – С. 34–42.

150.Молочкова, Ю. В. Атипичный красный плоский лишай кожи и слизистой оболочки рта: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, совершенствование методов лечения : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Молочкова Юлия Владимировна ; Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского. – Москва, 2019. – 46 с. – Библиогр.: с. 42–45. – Место защиты: Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова. – Текст : непосредственный.

151.Москвин, С. В. Методы комбинированной и сочетанной лазерной терапии в стоматологии / С. В. Москвин, А. Н. Амирханян. – Москва ; Тверь : Триада, 2011. – 208 с. – ISBN 978-5-94789-431-8. – Текст : непосредственный.

152.Муравянникова, Ж. Г. Основы стоматологической физиотерапии / Ж. Г. Муравянникова. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2002. – 213 с. – ISBN: 5-222-02656-6. – Текст : непосредственный.

153.Невозинская З. Оптимизация фармакотерапии плоского лишая : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» ; 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Невозинская Зофия ; Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН. – Москва, 2007. – 22 с. – Библиогр.: с. 21. – Место защиты: Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН. – Текст : непосредственный.

154.Новик, А. А. Руководство по использованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. Г. Ионова. – Москва : ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 320 с. – ISBN 5-7654-2112-1. – Текст : непосредственный.

155.Образцов, Ю. Л. Стоматологическое здоровье: сущность, значение для качества жизни, критерии оценки / Ю. Л. Образцов. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2006. – № 4. – С. 41–43.

156.Оводова, Г. Ф. Стоматологическое здоровье в аспекте показателей качества жизни : специальность 14.00.21 «Стоматология» ; 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение» : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Оводова Галина Федоровна ; Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Санкт-Петербург, 2009. – 187 с. – Библиогр.: с. 153-171. – Текст : непосредственный.

157.Озонотерапия в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / В. А. Маланчук, В. Д. Циделко, А. В. Копчак, А. И. Кузьмичев. – Текст : непосредственный // Украинский медицинский журнал. – 2000. – № 6 (20).– С. 61–68.

158.Оптимизация терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л. А. Седова, Ю. Н. Перламутров, А. В. Терещенко, К. Б. Ольховская. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 6. – С. 56–59.

159.Опыт применения световых физических факторов в стоматологической практике / В. А. Кунин [и др.]. – Текст : непосредственный // Стоматология славянских государств : труды VII Международной научно-практической конференции / под редакцией А. В. Цимбалистова, Б. В. Трифонова, А. А. Копытова. – Белгород : ИД «Белгород» : НИУ «БелГУ», 2014. – С. 203–205.

160.Орехова, Л. Ю. Клинический опыт применения озонотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л. Ю. Орехова. – Текст : непосредственный // Пародонтология. – 2013. – Т. 18, № 3 (68). – С. 41–45.

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

162.Осипова, Т. Л. Изучение эффективности применения коллагенсодержащих препаратов и зубных паст в комплексном лечении плоского лишая слизистой оболочки полости рта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Осипова Татьяна Леонидовна ; Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова. – Москва, 2013. – 24 с. – Библиогр.: с. 24. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова. – Текст : непосредственный.

163.Особенности клинических проявлений и патогенетическая терапия красного плоского лишая, ассоциированного с сахарным диабетом / А. А. Халдин, И. В. Кошелева, Е. Б. Мареева [и

др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2004. – № 3. – С. 26–29.

164. Особенности локальной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Г. И. Ронь, Г. М. Акмалова, Н. Д. Чернышева, Т. Г. Хонина. – Текст : непосредственный // Материалы 13-го Сибирского конгресса «Стоматология и челюстно-лицевая хирургия» ; Всероссийского симпозиума «Новые технологии в стоматологии», 10–12 октября. – Новосибирск : Издательство НГМУ, 2018. – С. 209–213.

165. Особенности эмоционально-личностной сферы больных хроническим генерализованным пародонтитом и плоским лишаем слизистой рта. Применение «мексидола» в комплексном лечении этих заболеваний / Т. В. Сухова, О. В. Рослякова, Т. И. Лемецкая, Е. А. Волкова. – Текст : непосредственный // Пародонтология. – 2008. – № 4 (49). – С. 44–49.

166. Оценка особенностей клинических проявлений и качества жизни у пациентов с различными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта / О. А. Гурьевская, З. Р. Хисматуллина, И. Н. Усманова [и др.]. – Текст : непосредственный // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 38–43.

167. Оценка эффективности комплексной стоматологической реабилитации пациентов с отдельными формами предрака полости рта / И. Н. Халявина, С. В. Кошкин, О. С. Гилева [и др.]. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы стоматологии : сборник III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под редакцией Л. М. Железнова. – Киров, 2019. – С. 238–242.

168. Панкова, С. Н. Лечение хронического катарального гингивита с применением диодного света / С. Н. Панкова, С. В. Ерина, Л. И. Лепехина. – Текст : непосредственный // Современные технологии в терапевтической стоматологии : материалы научного симпозиума, Воронеж, 12–13 февраля 2002 г. – Воронеж, 2002. – С. 64–69.

169. Пародонтологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта: красный плоский лишай / О. С. Гилева, С. В. Кошкин, Т. В. Либик [и др.]. – Текст : непосредственный // Пародонтология. – 2017. – Т. 22, № 3 (84). – С. 9–14.

170. Патент № 145178 Российская Федерация, МПК А61N 5/06 (2006.01). Светодиодное устройство для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта и губ : №2014103900/14 : заявл. 04.02.2014 : опубл. 10.09.2014/ Миронова В.В., Соломатина Н.Н., Воробьева Ю.Б., Щепочкин В.И. : заявитель ФГБОУ ВПО «УГУ». – 9 с. : ил. – Текст : непосредственный.

171. Патент № 2681528 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/409 (2006.01), А61Р 17/02 (2006.01), А61N 5/067 (2006.01). Способ лечения больных с осложнёнными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта : № 2018106644 : заявл. 02.22.2018 : опубл. 03.07.2019 / Рабинович О. Ф., Рабинович И. М., Абрамова Е. С.

172. Патент № 2711309 С1 Российская Федерация, МПК А61N 7/00 (2006.01), А61F 13/00 (2006.01), А61К 31/375 (2006.01), А61К 33/06 (2006.01), А61К 47/44 (2006.01), А61Р 1/02 (2006.01). Способ лечения и профилактики стоматологических заболеваний путем наружного ультрафонофореза : № 2019115631 : заявл. 21.05.2019 : опубл. 16.01.2020 / Блашкова С. Л., Гиниятуллин И. И., Блашкова С. Л., Сокольская Д. И.

173. Патрушев, А. В. Новый индекс для оценки тяжести течения плоского лишая в клинической практике / А. В. Патрушев, А. В. Самцов, А. В. Сухарев. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96, № 3. – С. 27–33.

174. Перламутров, Ю. Н. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Ю. Н. Перламутров, И. Ю. Голоусенко. – Текст : непосредственный // Дерматовенерология: национальное руководство / под редакцией Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О. Л. Иванова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 803–839.

175. Петрова, Л. В. Клиника, патогенез и лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Петрова Лидия Владимировна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2002. – 43 с. – Библиогр.: с. 38–42. – Место защиты: Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт. – Текст : непосредственный.

176. Плиева, Л. Р. Кислородно-озоновая терапия в комплексном лечении больных красным плоским лишаем (клинико-лабораторное исследование) : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Плиева Лина Ростиславовна ; Московская медицинская академия. – Москва, 2005. – 20 с. – Библиогр.: с. 19–20. – Место защиты: Московская медицинская академия. – Текст : непосредственный.

177. Полякова, В. О. Буккальный эпителий. Новые подходы к молекулярной диагностике социально-значимой патологии / В. О. Полякова, Е. М. Пальцева, В. А. Круглевский. – Санкт-Петербург : Издательство Н-Л, 2015. – 128 с. – ISBN 978-5-94869-176-3. – Текст : непосредственный.

178. Поражения слизистой оболочки ротовой полости белого цвета (лейкоплакия, плоский лишай) : учебно-методическое пособие / Л. Н. Дедова, Л. В. Шебеко, В. И. Урбанович, Л. В. Белясова. – Минск : БГМУ, 2010. – 43 с. – ISBN 978-985-528-280-9. – Текст : непосредственный.

179. Прикулс, В. Ф. Лекарственный фотофорез в восстановительном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом : специальность 14.00.51 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия» : диссертация на соискание учёной

степени доктора медицинских наук / Прикуле Владислав Францевич ; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2009. – 360 с. : 75 ил. – Библиогр.: с. 395–434. – Текст : непосредственный.

180. Применение модификаций аппарата «Светозар» при лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. А. Кунин [и др.]. – Текст : непосредственный // Применение лазеров в медицине и биологии: иммунология. : материалы XXXV Международной научно-практической конференции, Харьков, 25–28 мая 2011. – Харьков, 2011. – С. 61–63.

181. Применение модулированного красного света в клинике ортопедической стоматологии на этапе адаптации тканей протезного ложа к изготовленным съёмным зубным протезам / В. А. Кунин [и др.]. – Текст : непосредственный // Стоматология славянских государств : труды VII Международной научно-практической конференции / под редакцией А. В. Цимбалистова, Б. В. Трифонова, А. А. Копытова. – Белгород : ИД «Белгород» : НИУ «БелГУ», 2014. – С. 197–201.

182. Применение световой терапии с целью предупреждения развития «рецидивного» кариеса / А. А. Кунин [и др.]. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы стоматологии : материалы VII Межрегиональной научно-практической конференции, посвящённой 20-летию стоматологического факультета Рязанского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова, Рязань, 27–28 октября 2011 г. – Рязань, 2011. – С. 93–96.

183. Профилактика рака слизистой оболочки рта у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая / О. М. Васюкова, Л. Н. Максимовская, М. Я. Абрамова, Е. А. Ермакова. – Текст : непосредственный // Dental Forum. – 2018. – № 4. – С. 14.

184. Психологическая характеристика больных плоским лишаем слизистой оболочки рта / О. Е. Бекжанова, Х. Камилов, У. Шукурова, Г. И. Лукина. – Текст : непосредственный // Cathedra-кафедра. Стоматологическое образование. – 2014. – № 47. – С. 28–31.

185. Рабинович, И. М. Опыт клинического применения препарата «Имудон» при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта / И. М. Рабинович, О. Ф. Рабинович. – Текст : непосредственный // Стоматология сегодня. – 2003 – № 3. – С. 65.

186. Рабинович, О. Ф. Иммунологические аспекты патогенеза красного плоского лишая слизистой оболочки рта (клиника, диагностика, лечение) : специальность 14.00.21 «Стоматология»; 14.00.36 «Аллергология и иммунология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Рабинович Ольга Филипповна ; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии. – Москва, 2001. – 39 с. – Библиогр.: с. 39. – Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт стоматологии. – Текст : непосредственный.



187. Рабинович, О. Ф. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта / О. Ф. Рабинович, И. М. Рабинович, И. И. Бабиченко. – Москва : Российская академия наук, 2018. – 80 с. – ISBN 978-5-906906-36-6. – Текст : непосредственный.

188. Рабинович, О. Ф. Патогенетическое лечение тяжелых форм плоского лишая слизистой оболочки рта / О. Ф. Рабинович, И. М. Рабинович, А. В. Гусева. – Текст : непосредственный // Клиническая стоматология. – 2015. – № 1 (73). – С. 24–26.

189. Рабинович, О. Ф. Применение фотодинамической терапии у больных с осложнёнными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта / О. Ф. Рабинович, И. М. Рабинович, Е. С. Абрамова. – Текст : непосредственный // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 60–61.

190. Рамазанов, Н. Г. Комплексное применение переменного магнитного поля и озонотерапии в лечении больных после дентальной имплантации : специальность 14.03.11 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Рамазанов Нариман Гасанович ; Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии. – Москва, 2016. – 24 с. – Библиогр.: с. 23. – Место защиты: Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии. – Текст : непосредственный.

191. Результаты изучения патоморфоза красного плоского лишая на основе определения его современных гистологических признаков / В. В. Барбинов, В. С. Чирский, Г. Н. Тарасенко, Д. В. Барбинов. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 3. – С. 42–47.

192. Решетникова, Е. М. Фототерапия в комплексном лечении больных красным плоским лишаем / Е. М. Решетникова, С. Р. Утц, Н. А. Слесаренко. – Текст: электронный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 530–533. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21156660>. – Режим доступа: для зарегистрир. Пользовател ей.

193. Ронь, Г. И. Оценка клинической эффективности новой композиции тизоля с триамцинолоном в комплексном лечении пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Г. И. Ронь, Г. М. Акмалова, И. В. Емельянова. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2015. – № 2. – С. 13–15.

194. Ронь, Г. И. Роль вирусной инфекции в развитии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Г. И. Ронь, Г. М. Акмалова. – Текст : непосредственный // Пародонтология. – 2014. – Т. 19, № 1 (70). – С. 24.

195. Рослякова, О. В. Клинико-лабораторное обоснование использования анксиолитиков в комплексном лечении плоского лишая слизистой оболочки рта : специальность 14.01.04 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук /

Рослякова Ольга Викторовна; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2010. – 23 с. – Библиогр.: с. 21–23. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет. – Текст : непосредственный.

196.Ртищев, С. Н. Применение фотофореза холисалы для профилактики послеоперационных осложнений после дентальной имплантации : специальность 14.00.51 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Ртищев Сергей Николаевич ; Институт повышения квалификации федерального медико-биологического агентства. – Москва, 2009. – 23 с. – Библиогр.: с. 22–23. – Место защиты: ГОУ «Институт повышения квалификации федерального медико-биологического агентства». – Текст : непосредственный.

197.Рукин, Е. М. Спектральная светотерапия / Е. М. Рукин. – Текст : непосредственный // Рефлексотерапия. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 35.

198.Русинов, В. И. Качество жизни и социальная адаптация больных красным плоским лишаем в процессе этапного лечения : специальность 14.00.52 «Социология медицины» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Русинов Владимир Иванович ; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2009. – 26 с. – Библиогр.: с. 25–26. – Место защиты: Волгоградский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

199.Руссова, М. Р. Применение озона в акушерстве и гинекологии / М. Р. Руссова. – Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 4. – С. 4–7.

200.Рустамова, С. С. Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки рта с использованием лазера красного спектра : специальность 14.00.21 «Стоматология» ; 03.00.07 «Микробиология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Рустамова Сабина Салмановна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2002. – 24 с. – Библиогр.: с. 23–24. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет. – Текст : непосредственный.

201.Рутковская, А. С. Диагностика плоского лишая слизистой оболочки полости рта / А. С. Рутковская. – Текст : непосредственный // Современная стоматология. – 2017. – № 2. – С. 2–8.

202.Сабанцева, Е. Г. Роль микроциркуляции в патологии слизистой оболочки полости рта (аспекты диагностики, патогенеза и терапии) : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Сабанцева Елена Геннадьевна ; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии. – Москва, 2005. – 40 с. – Библиогр.: с. 39–40. – Место защиты: ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии». – Текст : непосредственный.

203.Самойлова, О. П. Оценка эффективности местной терапии в комплексном лечении больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта на фоне первичного гипотериоза : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Самойлова Ольга Петровна ; Иркутский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Иркутск, 2008. – 23 с. – Библиогр.: с. 22. – Место защиты: Иркутский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Текст : непосредственный.

204.Седова, Л. А. Антиоксидантная терапия в сравнении с традиционными методами лечения при экссудативно гиперемической форме красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л. А. Седова, Ю. Н. Перламутров, И. М. Корсунская. – Текст : непосредственный // Стоматология для всех. – 2014. – № 1. – С. 6–9.

205.Седова, Л. А. Оптимизация терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л. А. Седова, И. М. Корсунская, Н. И. Сюч. – Текст : непосредственный // Доктор Ру. – 2013. – Т. 82, № 4. – С. 65–68.

206.Семенцов, И. В. Местное применение озона в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Семенцов Игорь Валерьевич ; Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2012. – 19 с. – Библиогр.: с. 18. – Место защиты: Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова. – Текст : непосредственный.

207.Силин, Д. С. Фармакологическая коррекция клинико-иммунологических нарушений у пациентов, страдающих красным плоским лишаем с поражением слизистой полости рта : специальность 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Силин Дмитрий Сергеевич ; Курский государственный медицинский университет. – Курск, 2012. – 20 с. – Библиогр.: с. 18–19. – Место защиты: Курский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

208.Симонова, А. В. Красный плоский лишай: перспективы нового подхода к терапии и прогнозу / А. В. Симонова, И. В. Хамаганова, Д. К. Нажмутдинова. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 3. – С. 39–41.

209.Слесаренко, Н. А. Красный плоский лишай (современные иммунологические и биохимические аспекты) и методы патогенетической терапии : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Слесаренко Наталия Александровна ; Саратовский государственный медицинский

университет. – Москва, 1995. – 34 с. – Библиогр.: с. 30–34. – Место защиты: Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт. – Текст : непосредственный.

210.Служаев, И. Ф. Современные аспекты этиологии, патогенеза и лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (обзор литературы) / И. Ф. Служаев, Е. Б. Загородняя, В. В. Садовский. – Текст : непосредственный // Маэстро стоматологии. – 2009. – № 4. – С. 70–73.

211.Случай экзацербации красного плоского лишая на фоне иммуномодулирующей терапии / Н. С. Потекаев, Л. Р. Плиева, С. И. Шкребец [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 6. – С. 23–25.

212.Смирнова, Ю. А. Сравнительная оценка скрининговых методов диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Смирнова Юлия Андреевна ; Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова. – Москва, 2014. – 25 с. – Библиогр.: с. 24–25. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова. – Текст : непосредственный.

213.Снегирёв, М. В. Клинико-лабораторное обоснование применения медицинского озона при эндодонтическом лечении пульпита и периодонтита : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Снегирёв Михаил Валентинович ; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – Москва, 2010. – 28 с. – Библиогр.: с. 27–28. – Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – Текст : непосредственный.

214.Совершенствование профилактики кариеса с применением модулированного света / К. Э. Аратюнян, И. А. Беленова, Р. В. Комолов, О. А. Кудрявцев. – Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 2. – С. 179–180.

215.Современные аспекты этиопатогенеза красного плоского лишая слизистой оболочки, выстилающей полость рта / Е. Е. Жильцова, С. А. Политов, Н. П. Ермошина [и др.]. – Текст : непосредственный // Формирование здоровья населения: медико-социальные и клинические аспекты : сборник научных трудов / под редакцией О. Е. Коновалова, С. В. Жукова. – Тверь : Ассоциация молодых учёных Тверской области, 2020. – С. 76–81.

216.Современные исследования по оценке влияния стоматологической патологии на качество жизни больных : обзор литературы / В. М. Гринин, Л. С. Ковалева, З. М. Абаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Стоматология для всех. – 2014. – № 3. – С. 40–45.

217.Современные представления о ведущих факторах развития и лечении красного плоского лишая с проявлениями на слизистой оболочке рта / Э. Д. Сурдина, А. В. Цимбалистов, Ю. А. Кравчук, А. И. Каспина. – Текст : непосредственный // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11 : Медицина. – 2011. – № 4. – С. 112–118.

218.Соломатина, Н. Н. Клинико-экспериментальное обоснование использования светотерапии при хроническом верхушечном периодонтите : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Соломатина Надежда Николаевна ; Самарский государственный медицинский университет. – Самара, 2013. – 24 с. – Библиогр.: с. 22–24. – Место защиты: Самарский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

219.Способ лечения гиперкератотической формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / В. В. Никитенко, Э. Г. Борисова, Л. П. Полевая, А. М. Ковалевский. – Текст : непосредственный // Инновационная деятельность в Вооруженных Силах Российской Федерации : труды Всеармейской научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 249–250.

220.Стоклебен, К. Клиническое применение системы HealOzone в стоматологии / К. Стоклебен. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2004. – № 4. – С. 44–49.

221.Стручков, А. А. Применение озона при местном лечении ожоговых ран : специальность 14.00.22 «Травматология и ортопедия» ; 14.00.16 «Патологическая физиология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Стручков Андрей Александрович ; Нижегородская государственная медицинская академия. – Нижний Новгород, 2007. – 23 с. – Библиогр.: с. 20–23. – Место защиты: Нижегородская государственная медицинская академия. – Текст : непосредственный.

222.Тархова, Н. Ю. Особенности течения хронического генерализованного пародонтита и его коррекция озono-ультразвуковым методом : специальность 14.00.21 «Стоматология» ; 14.00.16 «Патологическая физиология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Тархова Наталья Юрьевна ; Новосибирская государственная медицинская академия. – Новосибирск, 2004. – 17 с. – Библиогр.: с. 17. – Место защиты: Новосибирская государственная медицинская академия. – Текст : непосредственный.

223.Терапевтическая стоматология : национальное руководство / под редакцией Л. А. Дмитриева, Ю. М. Максимовский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. –888 с. – ISBN 978-5-9704-1084-4. – Текст : непосредственный.

224.Терапевтическая стоматология : учебник в 3 частях. Часть 3. Заболевания слизистой оболочки рта / под редакцией Г. М. Барер. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 256 с. – ISBN 978-5-9704-1119-3. – Текст : непосредственный.

225. Титаренко, М. А. Клинико-диагностические особенности красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта на фоне нарушений углеводного обмена : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Титаренко Мария Александровна ; Сибирский государственный медицинский университет. – Пермь, 2019. – 23 с. – Библиогр.: с. 22–23. – Место защиты: Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера. – Текст : непосредственный.

226. Тиунова, Н. В. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта (этиология, патогенез, клиника, современные методы лечения) / Н. В. Тиунова, Л. М. Лукиных. – Нижний Новгород : Издательство НижГМА, 2013. – 116 с. – ISBN 978-5-7032-0919-6. – Текст : непосредственный.

227. Тихонова, Е. В. Клинико-патогенетическое обоснование иммуномодулирующей терапии красного плоского лишая : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» ; 14.00.16 «Патологическая физиология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Тихонова Елена Владиславовна ; Новосибирский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2006. – 19 с. – Библиогр.: с. 18. – Место защиты: Новосибирский государственный медицинский университет – Текст : непосредственный.

228. Тихонова, Л. И. Поражения слизистых оболочек и ногтей при красном плоском лишае / Л. И. Тихонова. – Текст : непосредственный // Научный вестник СПб ГМА. – 2009. – № 3. – С. 84–86.

229. Т-клеточное звено иммунитета в патогенезе плоского лишая слизистой оболочки рта / С. В. Тарасенко, А. И. Шатохина, К. Т. Умбетова, М. А. Степанов. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2014. – Т. 93, № 1. – С. 60–63.

230. Трофимова, И. Б. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта, современные методы местного лечения / И. Б. Трофимова, Т. С. Куршакова, Е. И. Абрамова. – Текст : непосредственный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 118–121.

231. Улащик, В. С. Физиотерапия. Новейшие методы и технологии : справочное пособие / В. С. Улащик. – Минск : Книжный Дом, 2013. – 446, [1] с. : рис., табл. – Библиогр.: с. 420–447. – ISBN 978-985-17-0635-4. – Текст : непосредственный.

232. Ушаков, А. А. Практическая физиотерапия / А. А. Ушаков. – 2-е издание, исправленное и дополненное. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2009. – 602 [1] с. : ил., табл. – ISBN 978-5-8948-1722-4. – Текст : непосредственный.

233. Федотова, Ю. М. Сравнительная характеристика эффективности биоадгезивных препаратов в комплексном лечении больных красным плоским лишаем полости рта : специальность

14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Федотова Юлия Михайловна ; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2020. – 24 с. – Библиогр.: с. 22–24. – Место защиты: Волгоградский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

234. Физическая и реабилитационная медицина. Национальное руководство / Пономаренко Г. Н., Антипенко П. В., Абусева Г. Р.; под редакцией Г. Н. Пономаренко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 688 с. – (Серия «Национальные руководства»). – ISBN 978-5-9704-1184-1. – Текст : непосредственный.

235. Филимонкова, Н. Н. Патогенетические аспекты развития тяжелых форм красного плоского лишая и методы терапии / Н. Н. Филимонкова, О. В. Летаева. – Текст: непосредственный // Лечащий врач. – 2013. – № 10. – С. 20–23.

236. Фотоферез в дерматовенерологии / под редакцией В. А. Молочкова, А. В. Кильдюшевского, А. В. Молочкова. – Москва : БИНОМ, 2014. – 152 с. : ил. – ISBN 978-5-9518-0566-9. – Текст : непосредственный.

237. Хамаганова, И. В. Адвантан (метилпреднизолон ацепонат) в комплексном лечении красного плоского лишая / И. В. Хамаганова. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 3. – С. 53–54.

238. Ханова, С. А. Клинико-биохимическое обоснование местной терапии в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Ханова Сюзанна Аслановна ; Кубанский государственный медицинский университет. – Краснодар, 2015. – 24 с. – Библиогр.: с. 23–24. – Место защиты: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Текст : непосредственный.

239. Хлебникова А. Н. Клобетазола пропионат (дермовеит) – новые возможности в терапии дерматозов / А. Н. Хлебникова. – Текст : непосредственный // Фармакотерапия в дерматовенерологии. – 2010. – № 5. – С. 124–134.

240. Холланд, А. Озон в эндодонтии / А. Холланд. – Текст : непосредственный // Эндодонтическая практика. – 2010. – № 3. – С. 7–10.

241. Хохлова, Ж. В. Фотоферез нейротропных препаратов в комплексной терапии больных хроническим генерализованным пародонтитом : специальность 14.00.51 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Хохлова Жанна Викторовна ; Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии. – Москва, 2007. – 23

с. – Библиогр.: с. 22–23. – Место защиты: Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии Росздрава. – Текст : непосредственный.

242.Хубутя, Б. Н. Сравнительные аспекты сочетанного использования солесодержащих зубных паст и коллагеновых препаратов при лечении плоского лишая и лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / Б. Н. Хубутя, Т. Л. Осипова. – Текст : непосредственный // Естественные и технические науки. – 2011. – Т. 56, № 6. – С. 205–209.

243.Цветкова, А. А. Иммунокорректирующая терапия заболеваний слизистой оболочки полости рта : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Цветкова Александра Александровна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2008. – 23 с. – Библиогр.: с. 22–23. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет. – Текст : непосредственный.

244.Цитологический метод исследования в диагностике и лечении красного плоского лишая слизистой полости рта / С. В. Поройский, И. В. Фирсова, Ю. А. Македонова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1 (69). – С. 96–99.

245.Частота буккальных эпителиоцитов с микроядрами у лиц, страдающих пародонтитом / В. Н. Калаев, И. В. Игнатова, С. С. Карпова, О. В. Артемова. – Текст : непосредственный // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2010. – № 1. – С. 82–85.

246.Частота выявления онкологической патологии в структуре заболеваний слизистой оболочки рта / О. Ф. Рабинович, И. М. Рабинович, В. А. Семкин, К. В. Умарова. – Текст : непосредственный // Клиническая стоматология. – 2020. – № 3 (95). – С. 32–35.

247.Честных, Е. В. Современные представления о лечении плоского лишая слизистой полости рта (обзор литературы) / Е. В. Честных, О. О. Тумашевич, Е. Л. Захарова. – Текст : непосредственный // Верхневолжский медицинский журнал. – 2014. – Т. 12, вып. 3. – С. 17–21.

248.Чуйкин, С. В. Характеристика микрофлоры полости рта у больных с красным плоским лишаём / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова, Н. Д. Чернышова. – Текст : непосредственный // Пародонтология. – 2014. – № 4 (73). – С. 41–43.

249.Шакирова, А. В. Оптимизация комплексного лечения пациентов с осложнёнными формами плоского лишая полости рта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Шакирова Альмира Вильевна ; Пермский государственный медицинский университет. – Пермь, 2015. – 26 с. – Библиогр.: с. 25–26. – Место защиты: Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера. – Текст : непосредственный.



250. Шахмаметова, С. Р. Использование лампы «Биоптрон» в дерматологии / С. Р. Шахмаметова, З. З. Султанова, Н. Р. Шахмаметов. – Текст : непосредственный // Тезисы I Международного форума медицины и красоты, Москва, 17–19 ноября 2008 г. – Москва, 2008. – С. 15.

251. Шахно, Е. А. Физические основы применения лазеров в медицине : учебное пособие / Е. А. Шахно. – Санкт-Петербург : НИУ ИТМО, 2012. – 129 с. – ISBN 2227-8397. – Текст : непосредственный.

252. Шахнович, А. А. Комплексная оценка эффективности применения сочетанной ультрафиолетовой терапии у больных красным плоским лишаём : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Шахнович Анна Александровна ; Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии. – Москва, 2012. – 22 с. – Библиогр.: с. 20–22. – Место защиты: Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – Текст : непосредственный.

253. Шебеко, Л. В. Роль врача-стоматолога в профилактике онкологических заболеваний / Л. В. Шебеко, Н. Э. Кедич. – Текст : непосредственный // Стоматолог (Минск). – 2012. – № 3 (6). – С. 65–67.

254. Шенцова, В. В. Комплексное лечение рожи с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения и озонотерапии : специальность 14.00.10 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Шенцова Виктория Викторовна ; Ростовский государственный медицинский университет. – Ростов-на-Дону, 2008. – 24 с. – Библиогр.: с. 23–24. – Место защиты: Ростовский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

255. Шестакова, И. В. Инфекции в стоматологии / И. В. Шестакова, Н. Д. Ющук, И. П. Балмасова. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2014. – № 1 (93). – С. 64–67.

256. Шилова, Ю. Н. Профилактика заболеваний слизистой оболочки полости рта у курящих лиц с использованием озона : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Шилова Юлия Николаевна ; Новосибирский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2007. – 19 с. – Библиогр.: с. 17–18. – Место защиты: Новосибирский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

257. Шулаков, В. В. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и патогенетическое обоснование их лечения с применением медицинского озона : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Шулаков Вадим Валентинович ; Московский государственный медико-стоматологиче-

ский университет. – Москва, 2004. – 46 с. – Библиогр.: с. 38–46. – Место защиты: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет». – Текст : непосредственный.

258.Шумилович, Б. Р. Клинико-лабораторное исследование антимикробной активности газообразного озона при лечении осложненного кариеса / Б. Р. Шумилович, А. В. Наумова, О. В. Холодович. – Текст : непосредственный // Маэстро стоматологии. – 2011. – № 1 (41). – С. 63–68.

259.Шумский, А. В. Клинико-морфологические особенности и дифференциальная диагностика красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / А. В. Шумский, Л. П. Трунина. – Текст : непосредственный // Стоматолог. – 2006. – № 4. – С. 20–28.

260.Шумский, А. В. Современные аспекты общего лечения красного плоского лишая полости рта / А. В. Шумский, Л. П. Трунина. – Текст непосредственный // Стоматолог. – 2007. – № 3. – С. 7–22.

261.Шупенько, Н. М. Применение топических глюкокортикостероидных гормонов в дерматологической практике / Н. М. Шупенько. – Текст : непосредственный // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2004. – №3. – С. 33–35.

262.Щёткина, М. В. Применение тимодепрессина в комплексной терапии красного плоского лишая с морфологическим и клинико-лабораторным обоснованием : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Щёткина Мария Васильевна ; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2009. – 22 с. – Библиогр.: с. 19–21. – Место защиты: Российский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

263.Эффективность адгезивной биополимерной плёнки при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая и лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / Е. Б. Загородняя, Г. И. Оскольский, А. С. Загородний [и др.]. – Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9 (часть 1). – С. 46–49.

264.Эффективность использования озонотерапии при лечении кариеса эмали и дентина по данным микробиологического исследования / Ф. С. Косаковский [и др.]. – Текст : непосредственный // Стоматология славянских государств : труды VII Международной научно-практической конференции / под редакцией А. В. Цимбалистова, Б. В. Трифонова, А. А. Копытова. – Белгород : Белгород, 2014. – С. 166–168. – ISBN 978-5-9571-1019-4.

265.Эффективность препарата последнего поколения противомаларийной группы при лечении красного плоского лишая / К. Г. Караков, И. С. Бураева, Т. Н. Власова [и др.]. – Текст : непосредственный // Стоматолог-практик. – 2014. – № 2. – С. 62–63.

- 266.Эффективность топического применения мукоадгезивных препаратов при лечении красного плоского лишая полости рта / И. В. Фирсова, Ю. М. Федотова, С. В. Поройский [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1 (69). – С. 59–64.
- 267.Юсупова, Л. А. Красный плоский лишай: современные патогенетические аспекты и методы терапии / Л. А. Юсупова, Э. И. Ильясова. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2013. – № 3. – С. 13–16.
- 268.Янушевич, О. О. Эффективность применения озона и аминфторидов при лечении гиперстезии дентина / О. О. Янушевич, Ю. Н. Воронова. – Текст : непосредственный // Стоматология для всех. – 2011. – № 2. – С. 18–19.
- 269.A comparison of the effects of laser and light-emitting diodes on superoxide dismutase activity and nitric oxide production in rat wound fluid / G. I. Klebanov, N. Iu. Shuraeva, T. V. Chichuk [et al.]. – Текст : непосредственный // Biofizika. – 2006. – Vol. 51, № 1. – P. 116–122.
- 270.A novel application of the buccal micronucleus cytome assay in oral lichen planus: a pilot study / M. Sanchez-Siles, J. Ros-Llor, F. Camacho-Alonsom, P. Lopez-Jornet // Archives of oral biology. – 2011. – Vol. 56, № 10. – P. 1148–1153. – Текст : непосредственный.
- 271.Aboushelib, M. N. Clinical Management Protocol for Dental Implants Inserted in Patients with Active Lichen Planus / M. N. Aboushelib, M. H. Elsafi. – Текст : непосредственный // Journal of prosthodontics : official journal of the American College of Prosthodontists \_ – 2017. – № 26 (1). – P. 29–33.
- 272.Agha-Hosseini, F. Photodynamic treatment of oral lichen planus / F. Agha-Hosseini, N. M. Pour. – Текст : непосредственный // Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. – 2014. – Vol. 117, № 2. – P. 257.
- 273.Alani, A. Lichen Planus Possibly Induced by Acyclovir in a Child / A. Alani, M. Sadlier, K. Ahmad. – Текст : непосредственный // Acta dermato-venereologica. – 2016. – № 96 (2). – P. 266–267.
- 274.Aly, D. G. Oxidative stress in lichen planus / D. G. Aly, R. S. Shahin. – Текст : непосредственный // Acta dermatovenerologica Alpina, Panonica, et Adriatica. – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 3–11.
- 275.Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus / M. H. Thornhill, M. N. Pemberton, R. K. Simmons, E. D. Theaker. – Текст : непосредственный // Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. – 2003. – Vol. 95, № 3. – P. 291–299.
- 276.Anbar, T. E. D. A clinical and epidemiological study of lichen planus among Egyptians of al-Minya province / T. E. D. Anbar, M. Barakat, S. F. Ghannam. – Текст : непосредственный // Dermatology online journal. – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 4.

277. Anti-inflammatory effect of low-level laser and light-emitting diode in zymosan-induced arthritis / N. C. R. de Moraes, A. M. Barbosa, M. L. Vale [et al.]. – Текст : непосредственный // *Photomedicine and laser surgery*. – 2010. – Vol. 28, № 2. – P. 227–232.

278. Asch, S. Systemic Treatment of Cutaneous Lichen Planus: An Update / S. Asch, G. Goldenberg. – Текст : непосредственный // *Cutis*. – 2011. – Vol. 87. – P. 129–134.

279. Assessment of frequency of micronucleated exfoliated buccal cells in relation to oxidative stress in oral lichen planus in coastal Karnataka, India / M. Mukherjee, P. Gyawali, R. K. Thakur [et al.]. – Текст : непосредственный // *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. – 2011. – Vol. 1, № 4. – P. 287–288.

280. Assessment of Langerhans cells in oral lichen planus by ATPase histochemistry: a clinicopathologic correlation / A. Pandey, S. Setty, R. Rao, R. Radhakrishnan. – Текст : непосредственный // *Quintessence international*. – 2011. – Vol. 42, № 3. – P. 225–234.

281. Association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus in Israeli patients / N. Yarom, N. Dagon, E. Shinar, M. Gorsky. – Текст : непосредственный // *The Israel Medical Association journal*. – 2007. – Vol. 9, № 5. – P. 370–372.

282. Assouly, P. Lichen planopilaris: update on diagnosis and treatment / P. Assouly, P. Reygagne. – Текст : непосредственный // *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. – 2009. – Vol. 28, № 1. – P. 3–10.

283. Autoantibodies and decreased expression of the transcription factor ELF-3 together with increased chemokine pathways support an autoimmune phenotype and altered differentiation in lichen planus located in oral mucosa / K. Danielsson, L. Boldrup, M. Rentoft [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2013. – Vol. 27, № 11. – P. 1410–1416.

284. Balasubramaniam, P. Lichen planus in children: review of 26 cases / P. Balasubramaniam, M. Ogboli, C. Moss. – Текст : непосредственный // *Clinical and experimental dermatology*. – 2008. – Vol. 33, № 4. – P. 457–459.

285. Baumgarten, S. Применение озона в стоматологии: Часть 1 / S. Baumgarten. – Текст : электронный // W&H : [сайт]. – URL : [https://www.wh.com/ru\\_cis/dental-newsroom/reportsandstudies/new-article/00227/](https://www.wh.com/ru_cis/dental-newsroom/reportsandstudies/new-article/00227/) (дата обращения: 08.09.2018).

286. Baumgarten, S. Применение озона в стоматологии: Часть 2 / S. Baumgarten. – Текст : электронный // W&H : [сайт]. – URL : [https://www.wh.com/ru\\_cis/dental-newsroom/reportsandstudies/new-article/00228/](https://www.wh.com/ru_cis/dental-newsroom/reportsandstudies/new-article/00228/) (дата обращения: 08.09.2018).

287. Baumgarten, S. Применение озона в стоматологии: Часть 3 / S. Baumgarten. – Текст : электронный // W&H : [сайт]. – URL : [https://www.wh.com/ru\\_cis/dental-newsroom/reportsandstudies/new-article/00232/](https://www.wh.com/ru_cis/dental-newsroom/reportsandstudies/new-article/00232/) (дата обращения: 19.11.2018).

288. Baysan, A. Clinical reversal of root caries using ozone: 6-month results / A. Baysan, E. Lynch. – Текст : непосредственный // *American journal of dentistry*. – 2007. – Vol. 20, № 4. – P. 203–208.
289. Beckman, K. A. Lichen planus associated with topical beta-blocker therapy / K. A. Beckman, L. Chanes, S. R. Kaufman. – Текст : непосредственный // *American journal of ophthalmology*. – 1995. – Vol. 120, № 4. – P. 530–531.
290. Bermejo-Fenoll, A. Familial oral lichen planus: presentation of six families / A. Bermejo-Fenoll, P. López-Jornet. – Текст : непосредственный // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. – 2006. – Vol. 102, № 2. – P. 12–15.
291. Bhattacharya, A. Lichen planus: a clinical and epidemiological study / A. Bhattacharya, I. Kaur, B. Kumar. – Текст : непосредственный // *The Journal of dermatology*. – 2000. – Vol. 27, № 9. – P. 576–582.
292. Bocci, V. The case for oxygen-ozonotherapy / V. Bocci. – Текст : непосредственный // *British journal of biomedical science*. – 2007. – Vol. 64, № 1. – P. 44–49.
293. Bogdán, S. The characteristics of oral lichen planus / S. Bogdán, Z. Németh. – Текст : непосредственный // *Fogorvosi szemle*. – 2012. – Vol. 105, № 1. – P. 35–42.
294. Brant, J. M. C. Role of apoptosis in erosive and reticular oral lichen planus exhibiting variable epithelial thickness / J. M. Brant, A. C. Vasconcelos, L. V. Rodrigues. – Текст : непосредственный // *Brazilian dental journal*. – 2008. – Vol. 19, № 3. – P. 179–185.
295. Breathnach, S. M. Lichen planus and lichenoid disorders / S. M. Breathnach. – Текст : непосредственный // *Rook's Textbook of Dermatology* / editors: T. Burns, S. M. Breathnach, N. Cox, and C. Griffiths. – 8<sup>th</sup> ed. – West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, 2010. – P. 1–28.
296. Brooks, J. K. Oral mucosal and glossal lesions in a 14-year-old boy. Juvenile lichen planus / J. K. Brooks, N. G. Nikitakis. – Текст : непосредственный // *General dentistry*. – 2010. – Vol. 58, № 1. – P. 73, 75–76.
297. Büyüç, A. Y. Oral metronidazole treatment of lichen planus / A. Y. Büyüç, M. Kavala. – Текст : непосредственный // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2000. – Vol. 43, № 2-1. – P. 260–262.
298. Samarasa, J. G. Глюкокортикоиды местные / J. G. Samarasa, A. Gimenez-Arnau. – Текст : непосредственный // *Европейское руководство по лечению дерматологических болезней* / под редакцией А. Д. Катамба, Т. М. Лотти ; перевод с английского В. П. Адаскевич. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – С. 638–644.
299. Candida in oral lichen planus patients undergoing topical steroid therapy / A. Jainkittivong, J. Kuvatanasuchati, P. Pipattanagovit, W. Sinheng. – Текст : непосредственный // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. – 2007. – Vol. 104, № 1. – P. 61–66.

300. Captopril-induced lichen planus pemphigoides / C. Ben Salem, L. Chenguel, N. Ghariani [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. – 2008. – Vol. 17, № 7. – P. 722–724.
301. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus / S. Arias-Santiago, A. Buendía-Eisman, J. Aneiros-Fernández [et al.]. – Текст : непосредственный // *The American Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 124, № 6. – P. 543–548.
302. Cedro, M. K. Topical pimecrolimus for the treatment of erosive oral lichen planus / M. K. Cedro, S. I. Chaudhry, S. R. Porter. – Текст : непосредственный // *Oral Diseases*. – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 11.
303. Cendras, J. Erosive oral lichen planus / J. Cendras, J. M. Bonnetblanc. – Текст : непосредственный // *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. – 2009. – Vol. 136, № 5. – P. 458–468.
304. Chan, E. S. Interventions for treating oral lichen planus / E. S. Chan, M. Thornhill, J. Zakrzewska. – Текст : непосредственный // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2000. – Vol. 2, № 2. – P. 1168.
305. Changes in peripheral innervation and nociception in reticular type and erosive type of oral lichen planus / S. Chattipakorn, J. Ittichaicharoen, S. Rangdaeng, N. Chattipakorn. – Текст : непосредственный // *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*. – 2011. – Vol. 22, № 5. – P. 678–683.
306. Chaudhary, S. Psychosocial stressors in oral lichen planus / S. Chaudhary. – Текст : непосредственный // *Australian dental journal*. – 2004. – Vol. 49, № 4. – P. 192–195.
307. Choi, S. Linear lichen planus pigmentosus of the forehead treated by neodymium: yttrium–aluminium–garnet laser and topical tacrolimus / S. Choi. – Текст : непосредственный // *22-nd World Congress of Dermatology, May 24–29, 2011, Seoul, Korea : abstracts*. – Seoul, 2011. – P. 2478.
308. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial / D. Conrotto, M. Carbone, M. Carrozzo [et al.]. – Текст : непосредственный // *The British journal of dermatology*. – 2006. – Vol. 154, № 1. – P. 139–145.
309. 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.]. – Текст : непосредственный // *Lasers in medical science*. – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 185–190.
310. Clinical profile of 108 cases of oral lichen planus / P. K. Mankapure, J. G. Humbe, M. S. Mandale, J. D. Bhavthankar. – Текст : непосредственный // *Journal of oral science*. – 2016. – Vol. 58, № 1. – P. 43–47.

311. Comparative study of expression of smad3 in oral lichen planus and normal oral mucosa / S. Nafarzadeh, S. Ejtehad, P. Amini Shakib [et al.]. – Текст : непосредственный // International journal of molecular and cellular medicine. – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 194–198.

312. Comparison of the effect of combination of triamcinolone acetonide and vitamin a mouthwash with triamcinolone mouthwash alone on oral lichen planus / Z. Dalirsani, A. T. Zenouz, M. Mehdipour [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of dental research, dental clinics, dental prospects. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 21–24.

313. Comparison of the effect of mouthwashes with and without zinc and fluocinolone on the healing process of erosive oral lichen planus / M. Mehdipour, T. Taghavi Zenouz, A. Bahramian [и др.]. – Текст : непосредственный // Journal of dental research, dental clinics, dental prospects. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 25–28.

314. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation / G. Lodi, C. Scully, M. Carrozzo [et al.]. – Текст : непосредственный // Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. – 2005. – Vol. 100, № 2. – P. 164–178.

315. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis / G. Lodi, C. Scully, M. Carrozzo [et al.]. – Текст : непосредственный // Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. – 2005. – Vol. 100, № 1. – P. 40–51.

316. Cutaneous, genital and oral lichen planus: A descriptive study of 274 patients / J. Cassol-Spanemberg, A. Blanco-Carrión, M. E. Rodríguez-de Rivera-Campillo [et al.]. – Текст : непосредственный // Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. e1–e7.

317. Cytologic and DNA-cytometric examination of oral lesions in lichen planus / D. Maraki, S. Yalcinkaya, N. Pomjanski [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Oral Pathology and Medicine. – 2006. – Vol. 35, № 4. – P. 227–232.

318. Detection and identification of non-Candida albicans species in human oral lichen planus / M. Masaki, T. Sato, Y. Sugawara [et al.]. – Текст : непосредственный // Microbiology and immunology. – 2011. – Vol. 55, № 1. – P. 66–70.

319. Digital photogrammetry and histomorphometric assessment of the effect of non-coherent light (light-emitting diode) therapy ( $\lambda 640 \pm 20$  nm) on the repair of third-degree burns in rats / S. M. Neves, R. A. Nicolau, A. L. Filho [et al.]. – Текст : непосредственный // Lasers in medical science. – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 203–212.

320. Do Prado, R. F. Oral lichen planus versus oral lichenoid reaction: difficulties in the diagnosis / R. F. Do Prado, L. S. Marocchio, R. C. Felipini. – Текст : непосредственный // Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research. – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 361–364.
321. Dvorak, V. Озон. 2. Использование озона в промышленности и медицине / V. Dvorak. – Текст : непосредственный // Новое в стоматологии. – 2005. – № 4. – С. 84–88.
322. Dvorak, V. Озон. 3. Использование озона в стоматологии / V. Dvorak. – Текст : непосредственный // Новое в стоматологии. – 2005. – № 5. – С. 82–86.
323. Ebrahimi, M. Oral lichen planus and the p53 family: what do we know? / M. Ebrahimi, K. Nylander, I. van der Waal. – Текст : непосредственный // Journal of oral pathology and medicine. – 2011. – Vol. 40, № 4. – P. 281–285.
324. Effect of photoactivated disinfection with a light-emitting diode on bacterial species and biofilms associated with periodontitis and peri-implantitis / S. Eick, G. Markauskaite, S. Nietzsche [et al.]. – Текст : непосредственный // Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2013. – Vol. 10, № 2. – P. 156–167.
325. Effectiveness of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of a case of refractory erosive lichen planus / A. Zingoni, T. Deboli, P. Savoia, M. G. Bernengo. – Текст : непосредственный // The Journal of dermatological treatment. – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 119–121.
326. Efficacy of laser phototherapy in comparison to topical clobetasol for the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial / C. S. Dillenburg, M. A. Martins, M. C. Munerato [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of biomedical optics. – 2014. – Vol. 19, № 6. – P. 68002.
327. Efficacy of oral metronidazole in treatment of cutaneous and mucosal lichen planus / A. Rasi, A. H. Behzadi, S. Davoudi [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of drugs in dermatology. – 2010. – Vol. 9, № 10. – P. 1186–1190.
328. Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms / M. Nagayoshi, T. Fukuzumi, C. Kitamura [et al.]. – Текст : непосредственный // Oral microbiology and immunology. – 2004. – Vol. 19, № 4. – P. 240–246.
329. Efficacy of ozonized olive oil in the management of oral lesions and conditions: A clinical trial / T. Kumar, N. Arora, G. Puri [et al.]. – Текст : непосредственный // Contemporary clinical dentistry. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 51–54.
330. Eick, S. Effect of ozone on periodontopathogenic species-an in vitro study / S. Eick, M. Tigan, A. Sculean. – Текст : непосредственный // Clinical oral investigations. – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. 537–544.



331. Elewa, R. Recalcitrant severe erosive cutaneous lichen planus treated with extracorporeal photopheresis monotherapy / R. Elewa, A. Altenburg, C. C. Zouboulis. – Текст : непосредственный // The British journal of dermatology. – 2011. – Vol. 165, № 2. – P. 441–443.

332. Eltas, A. Evaluation of oral health-related quality-of-life in patients with generalized aggressive periodontitis / A. Eltas, M. Özay Uslu. – Текст : непосредственный // Acta Odontologica Scandinavica. – 2013. – Vol. 71, № 3-4. – P. 547–552.

333. Evaluating the effect of an ozone delivery system on the reversal of dentin hypersensitivity: a randomized, double-blinded clinical trial / A. Azarpazhooh, H. Limeback, H. P. Lawrence, E. D. Fillery. – Текст : непосредственный // Journal of endodontics. – 2009. – Vol. 35, № 1. – P. 1–9.

334. Evaluation of mast cells, eosinophils, blood capillaries in oral lichen planus and oral lichenoid mucositis / D. S. Reddy, B. Sivapathasundharam, T. R. Saraswathi, G. SriRam. – Текст : непосредственный // Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research. – 2012. – Vol. 23, № 5. – P. 695–696.

335. Evaluation of oxidative stress and antioxidant profile in patients with oral lichen planus / S. Ergun, S. C. Troşala, S. Warnakulasuriya [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of oral pathology and medicine. – 2011. – Vol. 40, № 4. – P. 286–293.

336. Expression of IFN-gamma before and after treatment of oral lichen planus with 0.1% fluocinonide acetonide in orabase / P. Youngnak-Piboonratanakit, K. Dhanuthai, K. Thongprasom [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of oral pathology and medicine. – 2009. – Vol. 38, № 9. – P. 689–694.

337. Familial bullous lichen planus (FBLP): Pedigree analysis and clinical characteristics / C. Huang, S. Chen, Z. Liu [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of cutaneous medicine and surgery. – 2005. – Vol. 9, № 5. – P. 217–222.

338. Findler, M. Images in clinical medicine. Oral lichen planus as a clinical sign of graft-versus-host disease / M. Findler, A. A. Garfunkel. – Текст : непосредственный // The New England journal of medicine. – 2003. – Vol. 349, № 23. – P. 2223.

339. Frohme, H. Karies heilen mit HealOzone: Patientenorganisation / H. Frohme, T. Kleinert, L. Zajickova. – Текст : непосредственный // Dental Spiegel. – 2003. – Vol. 5. – P. 28–29.

340. Gerritsen, A. E. Quality of life associated with tooth loss and tooth replacement / A. E. Gerritsen, N. H. Creugers. – Текст : непосредственный // Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde. – 2011. – Vol. 118, № 4. – P. 210–213.

341. González-Moles, M. A. Vesiculo-erosive oral mucosal disease--management with topical corticosteroids: (1) Fundamental principles and specific agents available / M. A. González-Moles, C. Scully. – Текст : непосредственный // Journal of dental research. – 2005. – Vol. 84, № 4. – P. 294–301.

342. Gorouhi, F. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus / F. Gorouhi, A. Solhpour, J. M. Beitollahi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2007. – Vol. 57, № 5. – P. 806–813.

343. Gorsky, M. Oral lichen planus: malignant transformation and human papilloma virus: a review of potential clinical implications / M. Gorsky, J. B. Epstein. – Текст : непосредственный // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. – 2011. – Vol. 111, № 4. – P. 461–464.

344. Gupta, S. Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management / S. Gupta, M. K. Jawanda. – Текст : непосредственный // *Indian journal of dermatology*. – 2015. – Vol. 60, № 3. – P. 222–229.

345. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6? / M. Carrozzo, F. Brancatello, E. Dametto [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of oral pathology and medicine*. – 2005. – Vol. 34, № 4. – P. 204–208.

346. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? / M. D. Mignogna, S. Fedele, L. Lo Russo [et al.]. – Текст : непосредственный // *Oral oncology*. – 2004. – Vol. 40, № 2. – P. 120–130.

347. Individualizing treatment and choice of medication in lichen planus: a step by step approach / I. Manousaridis, K. Manousaridis, W. K. Peitsch, S. W. Schneider. – Текст : непосредственный // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology*. – 2013. – Vol. 11, № 10. – P. 981–991.

348. Inhibition of fibroblast proliferation in vitro using red light-emitting diodes / H. Lev-Tov, A. Mamalis, N. Brody [et al.]. – Текст : непосредственный // *Dermatologic surgery*. – 2013. – Vol. 39, № 8. – P. 1167–1170.

349. Interventions for treating oral lichen planus / K. Thongprasom, M. Carrozzo, S. Furness, G. Lodi. – Текст : непосредственный // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2011. – Vol. 6, № 7. – P. 1168.

350. Ismail, S. B. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation / S. B. Ismail, S. K. Kumar, R. B. Zain. – Текст : непосредственный // *Journal of oral science*. – 2007. – Vol. 49, № 2. – P. 89–106.

351. Issa, B. Diagnosis and management of mucosal lesions with the potential for malignant transformation / B. Issa, R. Padilla, M. T. Brennan. – Текст : непосредственный // *Journal of the California Dental Association*. – 2013. – Vol. 41, № 5. – P. 343–348.

352. Jajarm, H. H. A comparative pilot study of low intensity laser versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus / H. H. Jajarm, F. Falaki, O. Mahdavi. – Текст : непосредственный // *Photomedicine and laser surgery*. – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 421–425.
353. Jajarm, H. H. A comparative study of toluidine blue-mediated photodynamic therapy versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus: a randomized clinical controlled trial (Randomized Controlled Trial) / H. H. Jajarm, F. Falaki, M. Sanatkhani [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lasers Lasers in medical science*. – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 1475–1480.
354. Juvenile oral lichen planus: a report of 2 cases / V. L. Woo, A. Manchanda-Gera, D. S. Park [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pediatric dentistry*. – 2007. – Vol. 29, № 6. – P. 525–530.
355. Kaliakatsou, F. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus / F. Kaliakatsou, T. A. Hodgson, J. D. Lewsey [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2002. – Vol. 46, № 1. – P. 35–41.
356. Kalmar, J. Topical corticosteroids and oral vesiculo-erosive disease: Where's the beef. / J. Kalmar. – Текст : непосредственный // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2000. – Vol. 89, № 4. – P. 395–396.
357. Kalmar, J. R. Diagnosis and management of oral lichen planus / J. R. Kalmar. – Текст : непосредственный // *Journal of the California Dental Association*. – 2007. – Vol. 35, № 6. – P. 405–411.
358. Kapoor, S. Management of oral lichen planus: treatment of steroid refractory lesions / S. Kapoor. – Текст : непосредственный // *Maturitas*. – 2008. – Vol. 59, № 4. – P. 413–414.
359. Katta, R. Lichen planus / R. Katta. – Текст : непосредственный // *American family physician*. – 2000. – Vol. 61, № 11. – P. 3319–3324, 3327–3328.
360. Kissi, L. Hyper keratotic oral lichen planus and malignant transformation (Case Reports) / L. Kissi, I. Benyahy. – Текст : непосредственный // *Odonto-stomatologie tropicale = Tropical dental journal*. – 2015. – Vol. 38, № 152. – P. 56–62.
361. Krasowska, D. Development of squamous cell carcinoma with lesions of cutaneous lichen planus / D. Krasowska, J. Bogaczerwicz, G. Chodorowska. – Текст : непосредственный // *European Journal of Dermatology*. – 2007. – Vol. 17, № 5. – P. 447–448.
362. Kvaal, S. I. Photodynamic treatment of oral lichen planus / S. I. Kvaal, E. Angell-Petersen, T. Warloe. – Текст : непосредственный // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology*. – 2013. – Vol. 115, № 1. – P. 62–70.
363. Lehman, J. S. Lichen planus / J. S. Lehman, M. M. Tollefson, L. E. Gibson. – Текст : непосредственный // *International Journal of Dermatology*. – 2009. – Vol. 48, № 7. – P. 682–694.
364. Lichen planus in Hunan: 124 patients / J. Li, X. Chen, H. Xie [et al.]. – Текст : непосредственный // *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences*. – 2010. – Vol. 35, № 11. – P. 1178–1182.

365. Lichen planus pemphigoides induced by a weight reduction drug / A. Rosmaninho, M. Sanches, A. Oliveira [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cutaneous and ocular toxicology*. – 2011. – Vol. 30, № 4. – P. 306–308.
366. Lichen planus pemphigoides: four new cases and review of the literature / L. Zaraa, A. Mahfoudh, M. Kallel Sellami [et al.]. – Текст : непосредственный // *International Journal of Dermatology*. – 2013. – Vol. 52, № 4. – P. 406–412.
367. Lichen planus: an update and review / A. Sharma, R. Bialynicki-Birula, R. A. Schwartz, C. K. Janniger. – Текст : непосредственный // *Cutis*. – 2012. – Vol. 90, № 1. – P. 17–23.
368. Llewellyn, C. D. The impact of stomatological disease on oral health-related quality of life / C. D. Llewellyn, S. Warnakulasuriya. – Текст : непосредственный // *European Journal of Oral Sciences*. – 2003. – Vol. 111, № 4. – P. 297–304.
369. Localization of T-cell subsets in cutaneous lichen planus: an insight into pathogenetic mechanism / S. Rana, R. Gupta, S. Singh [et al.]. – Текст : непосредственный // *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. – 2010. – Vol. 76, № 6. – P. 707–709.
370. López-Jornet, P. Dental implants in patients with oral lichen planus: a cross-sectional study / P. López-Jornet, F. Camacho-Alonso, M. Sánchez-Siles. – Текст : непосредственный // *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 107–115.
371. Lopez-Jornet, P. Quality of life in patients with oral lichen planus / P. Lopez-Jornet, F. Camacho-Alonso. – Текст : непосредственный // *Journal of evaluation in clinical practice*. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 111–113.
372. Malignant transformation of oral lichen planus in lingual location / J. M. Gándara-Rey, M. D. Freitas, P. G. Vila [et al.]. – Текст : непосредственный // *Dermatologic Clinics*. – 2004. – Vol. 40, № 1. – P. 1–4.
373. Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 23 cases / M. Fang, W. Zhang, Y. Chen, Z. He. – Текст : непосредственный // *Quintessence international*. – 2009. – Vol. 40, № 3. – P. 235–242.
374. Mamalis, A. Light-emitting diode-generated red light inhibits keloid fibroblast proliferation / A. Mamalis, J. Jagdeo. – Текст : непосредственный // *Dermatologic Surgery*. – 2015. – Vol. 41, № 1. – P. 35–39.
375. Manolache, L. Lichen planus patients and stressful events / L. Manolache, D. Seceleanu-Petrescu, V. Benea. – Текст : непосредственный // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 437–441.
376. Mittal, N. Role of angiogenesis in the pathogenesis of oral lichen planus / N. Mittal, G. M. Shankari, S. Palaskar. – Текст : непосредственный // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 45–48.

377.Mongardini, C. Light-activated disinfection using a light-emitting diode lamp in the red spectrum: clinical and microbiological short-term findings on periodontitis patients in maintenance. A randomized controlled split-mouth clinical trial / C. Mongardini, G. L. Di Tanna, A. Pilloni. – Текст : непосредственный // *Journal of Lasers in Medical Sciences*. – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 1–8.

378.Morrison, R. Efficacy of ozone to reverse occlusal caries / R. Morrison, E. Lynch. – Текст : непосредственный // *Journal of Dental Research*. – 2003. – Vol. 82. – P. 354.

379.Muzio, L. L. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients / L. L. Muzio, A. della Valle, M. D. Mignogna [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Oral Pathology and Medicine*. – 2001. – Vol. 30, № 10. – P. 611–617.

380.Nafarzadeh, S. Assessment of bax and bcl-2 immunoexpression in patients with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma / S. Nafarzadeh, S. Jafari, A. Bijani. – Текст : непосредственный // *International journal of molecular and cellular medicine*. – 2013. – Vol. 2 (3). – P. 136–142.

381.Narrow band (light) imaging of oral mucosa in routine dental patients. Part I: Assessment of value in detection of mucosal changes / E. L. Truelove, D. Dean, S. Maltby [et al.]. – Текст : непосредственный // *General Dentistry*. – 2011. – Vol. 59, № 4. – P. 281–289.

382.Narrow-band ultraviolet B phototherapy in lichen planus / H. Gamil, A. Nassar, A. Saadawi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2009. – Vol. 23, № 5. – P. 589–590.

383.Ni Riordain, R. A patient-centered approach to developing a quality-of-life questionnaire for chronic oral mucosal diseases / R. Ni Riordain, S. Meaney, C. McCreary. – Текст : непосредственный // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontology*. – 2011. – Vol. 111, № 5. – P. 578–586.

384.Nico, M. M. Oral lichen planus / M. M. Nico, J. D. Fernandes, S. V. Lourenco. – Текст : непосредственный // *Anais brasileiros de dermatologia*. – 2011. – Vol. 86, № 4. – P. 633–641.

385.Olson, M. A. Oral lichen planus / M. A. Olson, R. S. Rogers, A. J. Bruce. – Текст : непосредственный // *Clinics in dermatology*. – 2016. – Vol. 34, № 4. – С. 495–504.

386.Oral health related quality of life in patients with non-specific ulcero-necrotic oral mucosal lesions / O. Gileva, T. Libik, E. Khalilayev [et al.]. – Текст : непосредственный // *Oral diseases*. – 2008. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 24.

387.Oral lesions in patients with lichen planus / S. Persic, L. L. Mihic, J. Budimir [et al.]. – Текст : непосредственный // *Acta Clinica Croatica*. – 2008. – Vol. 47, № 2. – P. 91–96.

388.Oral lichen planus: clinical features and management / D. Eisen, M. Carrozzo, J-V. Bagan Sebastian, K. Thongprasom. – Текст : непосредственный // *Oral diseases*. – 2005. – Vol. 11, № 6. – P. 338–349.

- 389.Oral lichen planus and dental implants – a retrospective study / R. Czerninski, M. Eliezer, A. Wilensky, A. Soskolne. – Текст : непосредственный // *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 234–242.
- 390.Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations / I. Al-Hashimi, M. Schifter, P. B. Lockhart [et al.]. – Текст : непосредственный // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontology*. – 2007. – Vol. 103, Suppl. S25. – P. 1–12.
- 391.Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer / Y. Liu, D. V. Messadi, H. Wu, S. Hu. – Текст : непосредственный // *Medical hypotheses*. – 2010. – Т. 75, №. 6. – С. 492–494.
- 392.Oral lichen planus: a report and review of an autoimmune-mediated condition in gingiva / G. Pendyala, S. Joshi, J. Kalburge [et al.]. – Текст : непосредственный // *Compendium of continuing education in dentistry*. – 2012. – Vol. 33, № 8. – P. 102–108.
- 393.Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients / M. Ingafou, J. C. Leao, S. R. Porter, C. Scully. – Текст : непосредственный // *Oral diseases*. – 2006. – Vol. 12, № 5. – P. 463–468.
- 394.Oral lichen planus: a review of etiopathogenesis, clinical, histological and treatment aspects / R. T. Chitturi, A. S. Devy, R. M. Nirmal, P. M. Sunil. – Текст : непосредственный // *Journal of interdisciplinary medicine and dental science*. – 2014. – Vol. 2, №. 5. – P. 1000142.
- 395.Oral mucocutaneous diseases: clinicopathologic analysis and malignant transformation / Z. Jaafari-Ashkavandi, M. Mardani, S. Pardis, S. Amanpour. – Текст : непосредственный // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2011. – Vol. 22, № 3. – P. 949–951.
- 396.Overexpression of cdk4 and p16 in oral lichen planus supports the concept of premalignancy / S. Poomsawat, W. Buajeeb, S. P. Khovidhunkit, J. Punyasingh. – Текст : непосредственный // *Journal of oral pathology and medicine*. – 2011. – Vol. 40, № 4. – P. 294–299.
- 397.Ozone therapy: clinical and basic evidence of its therapeutic potential / L. Re, M. N. Mawsouf, S. Menéndez [et al.]. – Текст : непосредственный // *Вестник физиотерапии и курортологии*. – 2008. – Т. 13, № 5. – С. 16–25.
- 398.Pathogenesis of oral lichen planus--a review / M. R. Roopashree, R. V. Gondhalekar, M. C. Shashikanth [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of oral pathology & medicine*. – 2010. – Vol. 39, № 10. – P. 729–734.
- 399.Pavlic, V. Phototherapy approaches in treatment of oral lichen planus / V. Pavlic, V. Vujic-Aleksic. – Текст : непосредственный // *Photodermatology, photoimmunology and photomedicine*. – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 15–24.

400. Photodynamic antimicrobial chemotherapy on *Streptococcus mutans* using curcumin and toluidine blue activated by a novel LED device / M. A. Paschoal, M. Lin, L. Santos-Pinto, S. Duarte. – Текст : непосредственный // *Lasers in medical science*. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 885–890.

401. Photopheresis: an alternative therapeutic approach in corticosteroid-resistant erosive oral lichen planus / A. S. Marchesseau-Merlin, R. Perea, J. Kanold [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. – 2008. – Vol. 135, № 3. – P. 209–212.

402. Plaque control improves the painful symptoms of oral lichen planus gingival lesions. A short-term study / D. S. Salgado, F. Jeremias, M. V. Capela [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of oral pathology & medicine*. – 2013. – Vol. 42, № 10. – P. 728–732.

403. Premalignant nature of oral lichen planus. A retrospective study of 550 oral lichen planus patients from south-eastern Spain / A. Bermejo-Fenoll, M. Sánchez-Siles, P. López-Jornet [et al.]. – Текст : непосредственный // *Oral Oncology*. – 2009. – Vol. 45, № 8. – P. e54–e56.

404. Prozone confirms effectiveness of ozone dental therapy = Деактивация бактерий аппаратом Prozone компании W&H. – Текст : электронный // W&H : [сайт]. – URL: [https://www.wh.com/ru\\_cis/dental-newsroom/reportsandstudies/new-article/00238](https://www.wh.com/ru_cis/dental-newsroom/reportsandstudies/new-article/00238) (дата обращения: 20.12.2018).

405. Psychological profile in oral lichen planus / K. Ivanovski, M. Nakova, G. Warburton [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of clinical periodontology*. – 2005. – № 32 (10). – P. 1034–1040.

406. Quality of life of patients with implant-retained maxillofacial prostheses: a prospective and retrospective study / S. K. Nemli, C. Aydin, H. Yilmaz [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Journal of prosthetic dentistry*. – 2013. – Vol. 109, № 1. – P. 44–52.

407. Riordain, R. N. Further reliability and responsiveness of the Chronic Oral Mucosal Diseases Questionnaire / R. N. Riordain, C. McCreary. – Текст : непосредственный // *Oral diseases*. – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 60–66.

408. Riordain, R. N. Validity and reliability of a newly developed quality of life questionnaire for patients with chronic oral mucosal diseases / R. N. Riordain, C. McCreary. – Текст : непосредственный // *Journal of oral pathology and medicine*. – 2011. – Vol. 40, № 8. – P. 604–609.

409. Role of mast cells in pathogenesis of oral lichen planus / R. Sharma, K. Sircar, S. Singh, V. Rastogi. – Текст : непосредственный // *Journal of oral and maxillofacial pathology*. – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 267–271.

410. Rossi, L. Clinical considerations and statistical analysis on 100 patients with oral lichen planus / L. Rossi, S. Colosanto. – Текст : непосредственный // *Minerva stomatologica*. – 2000. – Vol. 49, № 9. – P. 393–398.

- 411.Sahebamee, M. Management of oral lichen planus / M. Sahebamee, F. Arbabi Kalati. – Текст : непосредственный // Archives of Iranian Medicine. – 2005. – Vol. 8, № 4. – P. 252–256.
- 412.Schlosser, B. J. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa / B. J. Schlosser. – Текст : непосредственный // Dermatologic therapy. – 2010. – Vol. 23, № 3. – P. 251–267.
- 413.Scully, C. Management of oral lichen planus / C. Scully, D. Eisen, M. Carrozzo. – Текст : непосредственный // American journal of clinical dermatology. – 2000. – Vol. 1, № 15. – P. 287–306.
- 414.Setterfield, J. F. The management of oral lichen planus / J. F. Setterfield, M. M. Black, S. J. Challacombe. – Текст : непосредственный // Clinical and experimental dermatology. – 2000. – Vol. 25, № 3. – P. 176–182.
- 415.Severe generalized ulcerative lichen planus / A. Matsuura, H. Takenaka, H. Yasuno, S. Kishimoto. – Текст : непосредственный // Acta dermato-venereologica. – 2003. – Vol. 83, № 2. – P. 145–146.
- 416.Shah, B. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus / B. Shah, L. Ashok, G. P. Sujatha. – Текст : непосредственный // Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research. – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 288–292.
- 417.Shetty, R. R. The Efficacy of Topical Hyaluronic Acid 0.2% in the Management of Symptomatic Oral Lichen Planus / R. R. Shetty, K. N. Burde, K. S. Guttal. – Текст : непосредственный // Journal of clinical and diagnostic research. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 46–50.
- 418.Shiohara, T. Lichen Planus / T. Shiohara, Y. Mizukawa, Y. Kano. – Текст : непосредственный // Therapy of Skin Diseases. A Worldwide Perspective on Therapeutic Approaches and Their Molecular Basis / editors: T. Krieg, D. R. Bickers, Y. Miyachi. – Berlin : Springer, 2010. – P. 213–222.
- 419.Shipley, C. A. Tacrolimus or clobetasol for treatment of oral lichen planus / C. A. Shipley, S. Spivakovsky. – Текст : непосредственный // Evidence-based dentistry. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 16.
- 420.Short-term clinical evaluation of intralesional triamcinolone acetonide injection for ulcerative oral lichen planus / J. Xia, C. Li, Y. Hong [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of oral pathology and medicine. – 2006. – Vol. 35, № 6. – P. 327–331.
- 421.Soto Araya, M. Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis / M. Soto Araya, G. Rojas Alcazaga, A. Esguer. – Текст : непосредственный // Medicina oral. – 2004. – Vol. 9, № 1. – P. 1–7.
- 422.Sousa, F. A. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations / F. A. Sousa, L. E. Rosa. – Текст : непосредственный // Brazilian journal of otorhinolaryngology. – 2008. – Vol. 74, № 2. – P. 284–292.



423. Sugerma, P. B. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management / P. B. Sugerma, N. W. Savage. – Текст : непосредственный // Australian dental journal. – 2002. – Vol. 47, № 4. – P. 290–297.

424. Suitability/unsuitability of cell proliferation as an indicator of malignant potential in Oral Lichen Planus: an immunohistochemical study / M. Zargaran, S. Jamshidi, N. Eshghyar, A. Moghimbeigi. – Текст : непосредственный // Asian Pacific journal of cancer prevention. – 2013. – Vol. 14, № 11. – P. 6979–6983.

425. Tang, G. Y. Advance and prospect for the diagnosis and management of lichen planus / G. Y. Tang. – Текст : непосредственный // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi = Chinese Journal of Stomatology. – 2012. – Vol. 47, № 7. – P. 395–398.

426. Thakur, M. Scanning electron microscopic study of surface epithelial cells in erosive and non-erosive oral lichen planus / M. Thakur, V. Hazare. – Текст : непосредственный // The journal of contemporary dental practice. – 2011. – Vol. 12, № 6. – P. 463–468.

427. The application of vizilite in oral cancer / T. Sambandham, K. M. K. Masthan, M. Sathish Kumar, A. Jha. – Текст : непосредственный // Journal of clinical and diagnostic research. – 2013. – Vol. 7, № 1. – С. 185–186.

428. The disinfecting effect of ozonized oxygen in an infected root canal: an in vitro study / R. Stoll, L. Venne, A. Jablonski-Momeni [et al.]. – Текст непосредственный // Quintessence international. – 2008. – Vol. 39, № 3. – P. 231–236.

429. The effectiveness of 1% pimecrolimus cream in the treatment of oral erosive lichen planus / J. C. Swift, T. D. Rees, J. M. Plemons [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Periodontology. – 2005. – Vol. 76, № 4. – P. 627–635.

430. The molecular mechanisms of the effect of Dexamethasone and Cyclosporin A on TLR4 /NF- $\kappa$ B signaling pathway activation in oral lichen planus / Y. Ge, Y. Xu, W. Sun [et al.]. – Текст : непосредственный // Gene. – 2012. – Vol. 508, № 2. – P. 157–164.

431. The pathogenesis of oral lichen planus / P. B. Sugerma, N. W. Savage, L. J. Walsh [et al.]. – Текст : непосредственный // Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists. – 2002. – Vol. 13, № 4. – P. 350–365.

432. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients / L. Lo Muzio, A. della Valle, M. D. Mignogna [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of oral pathology and medicine. – 2001. – Vol. 30, № 10. – P. 611–617.

433. Thongprasom, K. Steroids in the treatment of lichen planus: a review / K. Thongprasom, K. Dhanuthai. – Текст : непосредственный // Journal of oral science. – 2008. – Vol. 50, № 4. – P. 377–385.

434. Topical therapies for oral lichen planus management and their efficacy: a narrative review / J. Bagan, D. Compilato, C. Paderni [et al.]. – Текст : непосредственный // *Current pharmaceutical design*. – 2012. – Vol. 18, № 34. – P. 5470–5480.
435. Treatment of erosive oral lichen planus with local ultraviolet B phototherapy / R. Kassem, N. Yarom, A. Scope [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2012. – Vol. 66, № 5. – P. 761–766.
436. Treatment of oral lichen planus with topical pimecrolimus 1% cream / L. Esquivel-Pedraza, L. Fernández-Cuevas, G. Ortíz-Pedroza [et al.]. – Текст : непосредственный // *The British journal of dermatology*. – 2004. – Vol. 150, № 4. – P. 771–773.
437. Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP) / C. Kunte, I. Erlenkeuser-Uebelhoer, S. Michelsen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology*. – 2005. – Vol. 3, № 11. – P. 889–894.
438. Trehan, M. Low-dose excimer 308-nm laser for treatment of oral lichen planus / M. Trehan, Ch. R. Taylor. – Текст : непосредственный // *Archives of dermatology*. – 2004. – Vol. 140, № 4. – P. 415–420.
439. Ultraviolet-B treatment for cutaneous lichen planus: our experience with 50 patients / F. Pavlotsky, N. Nathansohn, G. Kriger [et al.]. – Текст : непосредственный // *Photodermatology, photoimmunology and photomedicine*. – 2008. – Vol. 24, № 2. – P. 83–86.
440. Usatine, R. P. Diagnosis and treatment of lichen planus / R. P. Usatine, M. Tinitigan. – Текст : непосредственный // *American Family Physician*. – 2011. – Vol. 84, № 1. – P. 53–60.
441. Van der Meij, E. H. Oral medicine 9. Lichen planus and lichenoid lesions of the oral mucosa / E. H. van der Meij, K. P. Schepman, J. G. de Visscher. – Текст : непосредственный // *Nederlands Tijdschrift Voor Tandheelkunde*. – 2013. – Vol. 120, № 9. – P. 477–482.
442. Zhou, Z. T. Oral lichen planus: syndrome differentiation and types of traditional Chinese medicine and treatment of integrative medicine / Z. T. Zhou. – Текст : непосредственный // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi – Chinese Journal of Stomatology*. – 2012. – Vol. 47, № 7. – P. 391–394.

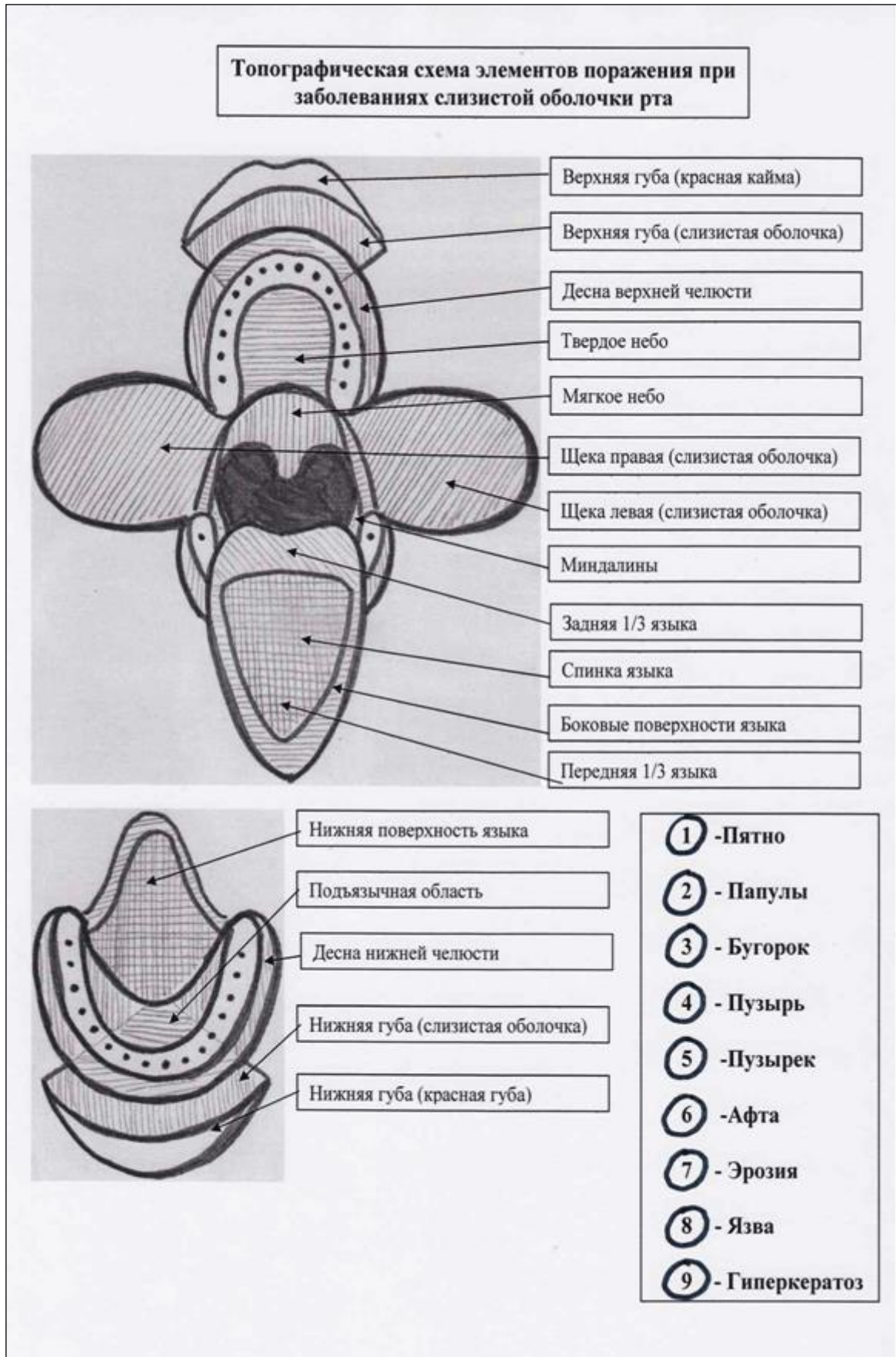
## ПРИЛОЖЕНИЯ

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Индивидуальная карта стоматологического больного с заболеваниями  
слизистой оболочки рта*Первичный осмотр*

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____ История болезни № _____
Пол: муж, жен.    Возраст _____ Профессия _____
<b>Жалобы, характеризующие общее состояние.</b> Общая слабость, недомогание, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, повышение температуры тела, похудание (насколько и за какой период), другое _____
<b>Жалобы, характеризующие состояние в полости рта:</b> _____ _____ <b>Болезненность:</b> безболезненно, умеренная, сильная
<b>Длительность заболевания:</b> _____ <b>Пусковой момент заболевания:</b> _____ <b>Наличие стресс-фактора в развитии заболевания:</b> _____ <b>Количество рецидивов в год:</b> _____ <b>Сроки эпителизации (для афт, язв)</b> _____ <b>Проводилось ли ранее лечение и чем?</b> _____
<b>Эффективность проводимого ранее лечения:</b> полная, частичная, недостаточная
<b>Сопутствующие заболевания:</b> (если имеются по заключениям специалистов и данным карты здоровья) _____ <b>Прием медикаментов по поводу сопутствующих заболеваний:</b> _____ <b>Данные осмотра.</b> <b>Общее состояние:</b> _____ <b>Внешний осмотр. Контуры лица:</b> _____ <b>Состояние кожи лица:</b> _____ <b>Состояние кожных покровов тела (видимых участков):</b> _____ <b>Состояние лимфоузлов:</b> _____ <b>Состояние губ: кожа губ</b> _____
<b>Красная кайма губ</b> _____ _____
<b>Слизистая оболочка губ</b> _____ _____
<b>Углы рта</b> _____
<b>Состояние слизистой оболочки рта:</b> _____ (схема топографирования и кодирования элементов поражения СОР) <b>Состояние языка</b> _____

Схема топографирования и кодирования элементов поражения СОР



размер очагов поражения: (по горизонтали-по вертикали) от - \_\_\_\_\_ до- \_\_\_\_\_

Патология тканей пародонта \_\_\_\_\_

**Зубная формула**

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

ГИ: \_\_\_\_\_

Местно-травмирующие факторы: \_\_\_\_\_

Наличие съемных ортопедических протезов (их состояние): \_\_\_\_\_

Гальванические токи: \_\_\_\_\_

Данные «Шкалы самооценки Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина» РТ -----

ЛТ \_\_\_\_\_

Предварительный диагноз: \_\_\_\_\_

Данные лабораторных исследований:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Окончательный диагноз: \_\_\_\_\_

Лечение. Общее лечение: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Местное лечение: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Общие рекомендации (режим питания, гигиена полости рта и др.):

\_\_\_\_\_

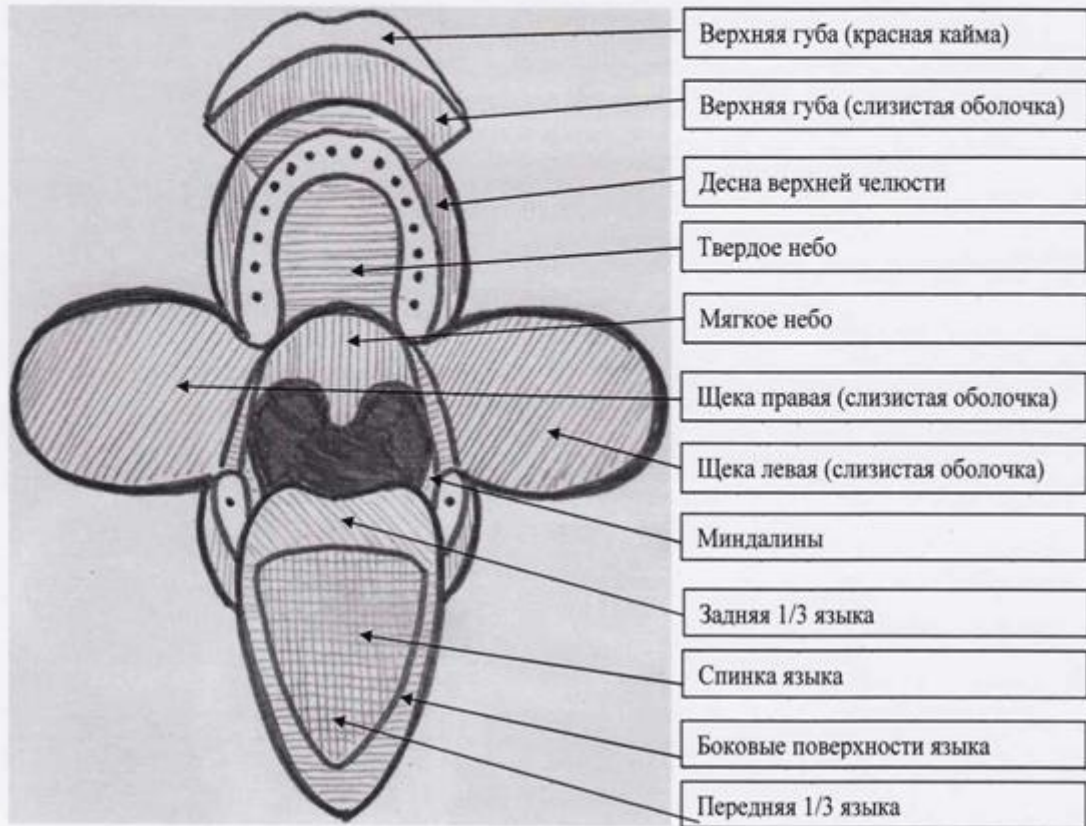
Дата повторного осмотра \_\_\_\_\_

Диагноз:

**Индивидуальная карта диспансерного наблюдения стоматологического больного с заболеваниями слизистой оболочки рта**

<b>Жалобы:</b> _____ _____ _____ _____ _____
<b>Возможные причины обострения заболевания</b> _____ _____ _____
<b>Эффективность проводимого ранее лечения:</b> полная, частичная, недостаточная
<b>Данные осмотра.</b> <b>Общее состояние:</b> _____ <b>Внешний осмотр. Контуры лица:</b> _____
<b>Состояние кожных покровов лица и видимых участков тела:</b> _____ _____ _____
<b>Состояние лимфоузлов:</b> _____ _____
<b>Состояние губ: кожа губ</b> _____ _____
<b>Красная кайма губ</b> _____ _____ <b>Слизистая оболочка губ</b> _____ _____ <b>Углы рта</b> _____ _____
<b>Состояние слизистой оболочки рта:</b> _____ _____ (схема топографирования и кодирования элементов поражения СОР) <b>Состояние языка</b> _____ _____ (схема топографирования и кодирования элементов поражения СОР) <b>Размер очагов поражения:</b> (по горизонтали-по вертикали) от - _____ до- _____ _____

**Топографическая схема элементов поражения при заболеваниях слизистой оболочки рта**



- ① - Пятно
- ② - Папулы
- ③ - Бугорок
- ④ - Пузырь
- ⑤ - Пузырек
- ⑥ - Афты
- ⑦ - Эрозия
- ⑧ - Язва
- ⑨ - Гиперкератоз

Патология тканей пародонта \_\_\_\_\_

**Зубная формула**

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

**ГИ:** \_\_\_\_\_

**Местно-травмирующие факторы:** \_\_\_\_\_

**Наличие съемных ортопедических протезов (их состояние):** \_\_\_\_\_

**Гальванические токи:** \_\_\_\_\_

**Данные лабораторных исследований:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Диагноз:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Лечение (Рекомендации).**

**Общее лечение:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Местное лечение:** \_\_\_\_\_

**Общие рекомендации (режим питания, гигиена полости рта и др.):** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



## Документы государственной регистрации

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 175627

**Раструб к насадке для озонотерапии**

Патентообладатель: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)**

Авторы: **Шумилович Богдан Романович (RU), Серикова Ольга Васильевна (RU), Сериков Николай Петрович (RU), Щербаченко Ольга Игнатьевна (RU)**

Заявка № 2017122626

Приоритет полезной модели 27 июня 2017 г.

Дата государственной регистрации в Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации 12 декабря 2017 г.

Срок действия исключительного права на полезную модель истекает 27 июня 2027 г.



Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2020620935

**Дебют, течение и исходы красного плоского лишая  
слизистой оболочки рта и красной каймы губ**

Правообладатель: *Серикова Ольга Васильевна (RU)*

Авторы: *Серикова Ольга Васильевна (RU),  
Соболева Наталья Андреевна (RU)*

Заявка № 2020620777

Дата поступления 20 мая 2020 г.

Дата государственной регистрации  
в Реестре баз данных 08 июня 2020 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Г.П. Ивлиев* Г.П. Ивлиев



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



**УДОСТОВЕРЕНИЕ**

СЕКРЕТ ПРОИЗВОДСТВА НОУ-ХАУ

№ 1609

от 02.09.2016

В соответствии с положениями главы 75 части четвёртой Гражданского кодекса Российской Федерации и Административным регламентом деятельности по формированию пакета объектов интеллектуальной собственности государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации удостоверение выдано авторам:

*Серикова Ольга Васильевна  
Шумилович Богдан Романович*

разработка признана рационализаторской  
и принята к использованию под наименованием:

**ПРИМЕНЕНИЕ ГАЗООБРАЗНОГО ОЗОНА  
В ЛЕЧЕНИИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА**

М.П.



И.Э. Есауленко

## Признаки красного плоского лишая СОР

Признак	ЭГФ КПЛ	ЭЯФ КПЛ	Типичная форма
Жжение в полости рта, 1 – да, 0 - нет	1	1	0
«Стянутость» СО	1	0	1
Боль самопроизвольная в полости рта	0	1	0
Боль при приеме раздражающей (горячей, острой, грубой) пищи	1	0	0
Боль при приеме любой пищи	0	1	0
Гиперемия, отек СО	1	1	
Типичный папулы КПЛ в виде рисунка	1	1	1
Наличие эрозий на СО	0	1	0
Наличие язв на СО	0	1	0
Гистологическая картина	Признаки экссудативного воспаления. В эпителии наблюдается равномерное увеличение межклеточных пространств и разрыв межклеточных контактов. В соединительнотканном слое умеренный отек, расширение и заполнение эритроцитами сосудов капиллярного типа, образование периваскулярных инфильтратов.	Глубокие деструктивные изменения всего эпителиально-соединительнотканного комплекса. Под изъязвлением, покрытым зоной фибрина, наблюдается инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами с примесью лимфоцитов и плазматических клеток. В краевом эпителии диагностируют атрофию, акантоз и дистрофию эпителиальных клеток.	
Цитологическая картина	В мазках-отпечатках на фоне обилия эритроцитов выявляют эпителиальные клетки, нормальные или дегенерированные. Обращает также на себя внимание обилие клеточных инфильтратов.	В мазках-отпечатках обнаруживают разрушенные, безъядерные эпителиальные клетки или с эксцентрично расположенными ядрами. Имеется обилие кокковой и палочко-ядерной микрофлоры.	
Возможность малигнизации	0	1	0
Канцерофобия	0	1	0
Чувствительность к лечению	1	1	1

**Кодирование признаков для дифференциальной диагностики экссудативно-гиперемической формы КПЛ**

<b>Признак</b>	<b>КПЛ ЭГФ</b>	<b>Хроническая механическая травма</b>	<b>Папулезный сифилис</b>	<b>Лейкоплакия плоская форма</b>	<b>Красная волчанка хроническая</b>	<b>Аллергический стоматит</b>	<b>Острый гиперпластический канديدоз</b>	<b>Начальные признаки РАС</b>
1. Характер жалоб	Боль, жжение, боль при приеме пищи, особенно острой и горячей	Боль, особенно при приеме пищи и разговоре.	Безболезненно	Может не быть или чувство шероховатости СОР	Жжение, болезненность, усиление во время еды	Жжение, болезненность, усиление во время еды	Жжение, усиливающиеся при еде, сухость в полости рта	Резкая болезненность
1.1. Боль самопроизвольная. Да -1, нет - 0	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
1.2. Боль при приеме пищи. Да -1, нет - 0	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
1.3. Жжение. Да -1, нет - 0	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
2. Вид элементов поражения СОР, наличие папул	Типичные для КПЛ папулы, сливающиеся в виде рисунка, узоров располагаются на застойно-гиперемическом фоне	Воспалительная реакция СОР	Папулы большого размера, круглые или овальные, покрытые серовато-белым налетом, его можно снять при поскабливании и обнаружить эрозию.	Участок ороговения имеет вид слегка возвышающейся над уровнем слизистой оболочки сплошной белесоватой бляшки, вокруг которой слизистая оболочка не изменена, папулы отсутствуют.	Очаг гиперемии, инфильтрат, гиперкератоз только в пределах очага воспаления, в центре которого атрофия. Вокруг - участки гиперкератоза в виде полосок, точек	Полиморфизм элементов поражения	Яркая гиперемическая, слизистая оболочка с возможным крошковатым налетом белого цвета.	Небольшие пятна, диаметром до 0,5-1 мм, круглой или овальной формы, которые затем приподнимаются над окружающей слизистой
Да, есть папулы -1, нет - 0	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
3. Наличие местно-раздражающего фактора	Может поддерживать наличие очага КПЛ и воспаления	Да	Нет	Возможно	Нет	Нет	Нет	Нет
Да -1, нет - 0	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Кодирование признаков для дифференциальной диагностики экссудативно-гиперемической формы КПЛ (продолжение)**

<b>Признак</b>	<b>КПЛ ЭГФ</b>	<b>Хроническая механическая травма</b>	<b>Папулезный сифилис</b>	<b>Лейкоплакия плоская форма</b>	<b>Красная волчанка хроническая</b>	<b>Аллергический стоматит</b>	<b>Острый гиперпластический кандидоз</b>	<b>Начальные признаки РАС</b>
4. Наличие воспалительного инфильтрата	Нет	Наличие воспалительного инфильтрата	Наличие воспалительного инфильтрата слабо выражено	Нет	Да	Да	Нет	Да
<b>Да -1, нет - 0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>10</b>
5. Возраст и пол больных	Женщины старше 40 лет	любой	любой	Чаще мужчины в возрасте от 40 до 70 лет	Женщины 20-40 лет	любой	любой	20-40 лет, чаще женщины.
После 40 женщины -1, в противном случае -0	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
6 Излюбленная локализация <b>Да -1, нет - 0</b>	Ретромолярная область, боковая поверхность языка, красная кайма губ	зона поражения соответствует действию травмирующего фактора,	Любой участок СОР, языка и губ	преимущественно передние отделы полости рта, чаще в области слизистой оболочки углов рта, щек	в основном на губах, щеках и реже на нёбе.	Любой участок СОР	Спинка языка	Щеки, губы, боковые поверхности языка.
6.1. Ретромолярная область	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
6.2. Язык	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
6.3. Красная кайма губ	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

**Кодирование признаков для дифференциальной диагностики экссудативно-гиперемической формы КПЛ (продолжение)**

<b>Признак</b>	<b>КПЛ ЭГФ</b>	<b>Хроническая механическая травма</b>	<b>Папулезный сифилис</b>	<b>Лейкоплаксия плоская форма</b>	<b>Красная волчанка хроническая</b>	<b>Аллергический стоматит</b>	<b>Острый гиперпластический кандидоз</b>	<b>Начальные признаки РАС</b>
7. Поражение кожи	Часто параллельно имеются высыпания на коже, на сгибательных поверхностях конечностей, спине, пояснице. Папулы от бледно-розового до фиолетового цвета с полигональными контурами и пупкообразным вдавлением в центре, слегка возвышаются над кожей. располагаются в виде «гнезд» - скоплений разной величины и формы.	Нет	Всегда обнаруживаются характерные кожные высыпания	Нет	Эритема, гиперкератоз и атрофия элементов поражения.	Нет	Нет	Нет
<b>Да -1, нет - 0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>			
8 Реакция лимфатических узлов	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
<b>Да -1, нет - 0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
9 Возможность малигнизации	нет	Да, при длительном течении	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
<b>Да -1, нет - 0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

## Кодирование признаков для дифференциальной диагностики экссудативно-гиперемической формы КПЛ (продолжение)

Признак	КПЛ ЭГФ	Хроническая механическая травма	Папулезный сифилис	Лейкоплакия плоская форма	Красная волчанка хроническая	Аллергический стоматит	Острый гиперпластический кандидоз	Начальные признаки РАС
10 Специфические признаки	В лучах Вуда очаги дают беловато-желтое свечение.	-	В мазках с поверхности обнаженной эрозии бледные трепонемы. Реакция Вассермана положительная.	-	В лучах Вуда очаги гиперкератоза дают белоснежно-голубое свечение.	-	При микроскопическом исследовании обнаруживают в большом количестве клетки гриба Candida и нити мицелия.	-
<b>Да -1, нет - 0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
11. Общее состояние неудовлетворительное	-	-	-	-	-			-
<b>Да -1, нет - 0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
12. Течение заболевания	Хроническое, длительное	После устранения причинного раздражителя, очаг воспаления проходит	Рецидивирующее	Длительное	Длительное прогрессирующее течение с постепенным вовлечением различных органов и тканей. Обострение в весенне-летний период	Очаг поражения относительно быстро исчезает после устранения действия аллергена.	Прогноз благоприятный	Хроническое, рецидивирующее
<b>Да, хроническое -1, нет - 0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>



**Кодирование признаков для дифференциальной диагностики эрозивно-язвенной формы КПЛ**

Признак	КПЛ ЭЯФ	Декубитальные язвы с признаками гиперкератоза	Трофические язвы с признаками гиперкератоза	Лейкоплакия эрозивная форма	Красная волчанка хроническая	Пузырчатка вульгарная	ЯНС	МЭЭ	РАС
1 Характер жалоб	Самопроизвольная боль, жжение, боль при приеме пищи	Болезненность поражения	Резкая болезненность	Боль, усиливающаяся при приеме пищи, чувство саднения, жжения	Жжение болезненность, усиливающиеся во время еды	Резкая болью невозможность приема пищи и речи. Охриплость голоса, из-за поражения гортани	Болезненность при приеме пищи, открывании рта, гнилостный запах изо рта,	Резкая болезненность, невозможность приема даже жидкой пищи	Резкая болезненность
2 Боль самопроизвольная. Да -1, нет - 0	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
3 Боль при приеме пищи. Да -1, нет - 0	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
4 Жжение. Да -1, нет - 0	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
5 Наличие местно-раздражающего фактора	Да, может поддерживать наличие язвы	Да	Да	Как правило	Нет	Нет	Да, плохая гигиена	Нет	Нет
Да -1; 0 -нет	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
6 Наличие воспалительного инфильтрата в основании эрозии, язвы	Нет	Наличие воспалительного инфильтрата	Наличие воспалительного инфильтрата слабо выражено (ареактивная язва)	Да	Яркая гиперемия, резко выраженный отек	Нет	Да	Значительно выражены	Да
Да -1; 0 -нет	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

**Кодирование признаков для дифференциальной диагностики эрозивно-язвенной формы КПЛ (продолжение)**

7 Течение заболевания	Хроническое, длительное	После устранения причинного раздражителя, через несколько дней эпителизируется	Вялое, торпидное течение, чаще всего на фоне сердечно-сосудистой патологии. Устранение травмирующего фактора мало влияет на заживление язвы	Обычно увеличиваются без признаков заживления	Длительное прогрессирующее течение с постепенным вовлечением различных органов и тканей. Обострение в весенне-летний период	Длительное, прогрессирующее. При отсутствии кортикостероидной терапии – летальный исход	Через 2-3 недели – разрешение процесса. Прогноз благоприятный	Рецидивирующее течение Прогноз благоприятный	Хроническое, рецидивирующее
Хроническое, длительное -1, нет - 0	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>



## Кодирование признаков для дифференциальной диагностики эрозивно-язвенной формы КПЛ (продолжение)

Признак	КПЛ ЭЯФ	Декубитальные язвы с признаками гиперкератоза.	Трофические язвы с признаками гиперкератоза	Лейкоплакия эрозивная форма	Красная волчанка хроническая	Пузырчатка вульгарная	ЯНС	МЭЭ	РАС
10 Возраст и пол больных	Женщины старше 40 лет	Разный	Лица пожилого возраста, разного пола	в большинстве случаев мужчины в возрасте от 40 до 70 лет	Женщины 20-40 лет	Лица обоего пола, старше 35 лет	Молодой возраст		20-40 лет, чаще женщины.
Женщины старше 40 -1, иначе - 0	1	1	1	0	0	1	0	0	0
11 Излюбленная локализация	Ретромолярная область, боковая поверхность языка	язык	Любой участок СО, где возможна травма зубным протезом, острым краем зуба, жесткой пищей.	Красная кайма губ, язык	Нижняя губа, щеки, небо, десна	зев (всегда), вся слизистая оболочка рта	Десневой край (всегда), щеки, ретромолярное пространство.	Губы, дно полости рта, преддверье рта, щеки, небо.	Щеки, губы, боковые поверхности языка.
Ретромолярная область	1	0	1	0	0	1	1	0	0
Язык	1	1	1	1	0	0	0	0	1
Красная кайма губ	1	0	1	1	1	0	0	1	1
12 Поражение кожи	Часто параллельно имеются высыпания на коже, на сгибательных поверхностях конечностей, на спине, поянице.	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Отечные резко ограниченные пятна или отечные папулы, слегка возвышающиеся над кожей розового цвета в центре синюшного цвета (кокардоформный элемент). Кожа тыла кистей, стоп, разгибательная поверхность предплечий, голеней, локтевых и коленных суставов.	нет
Да -1; 0 -нет	1	0	0	0	1	1	0	1	0

## Кодирование признаков для дифференциальной диагностики эрозивно-язвенной формы КПЛ (продолжение)

Признак	КПЛ ЭЯФ	Декубитальные язвы с признаками гиперкератоза.	Трофические язвы с признаками гиперкератоза	Лейкоплакия эрозивная форма	Красная волчанка хроническая	Пузырчатка вульгарная	ЯНС	МЭЭ	РАС
13 Реакция лимфатических узлов	0 т	1 (Часто увеличены и болезненны)	0	0	0	0	1 (Увеличены и болезненны)	1	1 (при тяжелой форме)
<b>Увеличены – 1, нет - 0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
14 Возможность малигнизации	1	0	1	1	1	0	0	0	1 (при тяжелой форме)
<b>Да -1, нет - 0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
15 Специфические признаки	Нет	Нет	Нет	Нет	Свечение очагов поражения в лучах Вуда	Положительный симптом Никольского, наличие в мазках-отпечатках акантолитических клеток	Нет	Нет	Нет
<b>Есть – 1, нет - 0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
16 Общее состояние неудовлетворительное	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Интоксикация. температура тела-до 38	Острое начало. Температура 38-39, головная боль, боль в мышцах, суставах, интоксикация	Нет
<b>Да -1, нет - 0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>