

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Приволжский исследовательский медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Пурсанова Анастасия Евгеньевна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СТРАТЕГИИ И ТАКТИКИ
РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДРАКОВЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА**

3.1.7. Стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант

доктор медицинских наук,

профессор,

Заслуженный работник Высшей школы РФ

Казарина Лариса Николаевна

Нижний Новгород -2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	20
1.1. Эпидемиология предраковых заболеваний и рака слизистой оболочки рта.....	20
1.2. Этиология и патогенез предраковых заболеваний слизистой оболочки рта.....	23
1.3. Классификация предраковых заболеваний слизистой оболочки рта.....	25
1.4. Клиническая картина предраковых заболеваний слизистой оболочки рта.....	28
1.5. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки рта.....	32
1.6. Современное состояние проблемы диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. Традиционный подход и современные методы диагностики.....	34
1.7. Лечение предраковых заболеваний слизистой оболочки рта.....	51
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
2.1. Дизайн исследования.....	58
2.2. Ретроспективный анализ медицинской документации	60
2.3. Доклинический этап – разработка инновационного биочипа на основе прямого флуоресцентного иммуноцитохимического анализа (ФИЦХ).....	61
2.4. Клинический этап исследования	62
2.4.1. Клинические методы исследования	64
2.4.2. Оценка качества жизни и уровня боли.....	69
2.5. Лабораторный этап исследования.....	71
2.5.1. Морфологические методы исследования.....	71
2.5.2. ПЦР-диагностика герпесвирусной инфекции	74
2.5.3. Изучение факторов мукозального иммунитета ротовой полости.....	75
2.6. Методы терапии, используемые в исследовании.....	78
2.6.1. Традиционная консервативная терапия.....	78

2.6.2. Методика проведения фотодинамической терапии.....	80
2.6.3. Методика применения инъекций тромбоцитарной аутоплазмы (PRP-терапия)	81
2.6.4. Оценка эффективности комплексного лечения предраковых заболеваний СОР.....	81
2.7. Математическая и статистическая обработка полученных результатов.....	82
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	86
3.1. Результаты ретроспективного анализа медицинской документации.....	86
3.2. Результаты разработки инновационной тест-системы Биочип «Стом»	90
3.2.1. Результаты разработки методики проведения ФИЦХ-исследования.....	93
3.3. Результаты клинической характеристики больных предраковыми заболеваниями СОР	94
3.4. Результаты сравнительной оценки качества жизни и уровня боли у больных с предраковыми заболеваниями СОР.....	118
3.5. Результаты клинической характеристики больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки рта.....	120
3.6. Результаты морфологических методов исследования.....	128
3.6.1. Результаты цитологической характеристики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта.....	128
3.6.2. Результаты флуоресцентной иммуноцитохимической диагностики предраковых заболеваний и рака СОР.....	140
3.7. Результаты ПЦР-диагностики герпесвирусной инфекции у пациентов с предраковой патологией и плоскоклеточным раком СОР.....	157
3.8. Результаты оценки показателей мукозального иммунитета у больных с предраковой патологией СОР	161
3.8.1. Корреляционный анализ взаимосвязи иммунологических показателей у пациентов с предраковыми заболеваниями и здоровых лиц.....	165

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К РАЗРАБОТКЕ СТРАТЕГИИ И ТАКТИКЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПРЕДРАКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА.....	168
4.1 Организация лечебно-консультативного приема, менеджмента и маршрутизации пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта и подозрением на ЗНО. Алгоритм диагностики и выбора методики лечения	168
4.2. Клинико-лабораторная оценка результатов лечения предраковых заболеваний СОР с применением плазматерапии и ФДТ.....	173
4.2.1. Динамика показателей стоматологического статуса до и после лечения предраковых заболеваний СОР.....	173
4.2.2. Результаты оценки качества жизни и уровня боли до и после лечения предраковых заболеваний СОР.....	181
4.2.3. Результаты оценки регенерации и динамики площади эпителизации до и после лечения предраковых заболеваний СОР.....	184
4.3. Динамика показателей мукозального иммунитета до и после лечения предраковых заболеваний СОР.....	198
4.4. Результаты сравнительной оценки восприимчивости и эффективности различных форм предраковой патологии СОР к лечению.....	205
4.5. Отдаленные результаты лечения предраковых заболеваний СОР.....	210
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	212
ВЫВОДЫ.....	222
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	225
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ.....	226
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	227
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	228
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	296

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Проблема высокой распространенности и низкой обращаемости за стоматологической помощью, а также не всегда эффективное лечение заболеваний слизистой оболочки рта (СОР) является одной из приоритетных задач не только науки, но и практики (Габриэлян А.Г., 2021; Гажва С.И., 2018; Гилева О.С., 2019; Кузьмина Э.М., 2019; Максимовская Л.Н., 2019; Постников М.А., 2021; Сойхер М.И., 2019; Ciccì M., 2019; Shiva A, 2018).

Актуальность этой темы обусловлена увеличением доли предраковой патологии в структуре стоматологической заболеваемости и составляет от 15,2% до 49,1%, характеризуется тенденцией к «омоложению», неблагоприятно сказывается на пищеварительном процессе, способствует снижению резистентности организма, приводит к значительным изменениям зубочелюстной системы, негативно влияет на психоэмоциональную сферу больного тем самым, ухудшая качество жизни (Джураева Ш.Ф., 2021; Кряжинова И.А., 2019; Казарина Л.Н., 2019; Patrocínio V.H., 2019; Müller S., 2018; Soares A., 2018; Warnakulasuriya S., 2020).

Особенности этиологии и патогенеза, отсутствие четкой клинической картины, присущей конкретной нозологической форме предраковых заболеваний СОР, склонность к затяжному течению, а также ограниченные возможности существующих и применяемых методов диагностики вызывают у врачей практического здравоохранения трудности при постановке диагноза, приводят к диагностическим неудачам, утяжелению течения патологических процессов, сокращению сроков их ремиссии и прогрессированию (Борисова Э.Г., 2018; Рыбак О.Г., 2019; Горбатова Е.А., 2020; Серикова О.В., 2020; Сидорова А.С., 2020; Филимонова Л.В. 2020; Aggarwal N., 2018; Swathi S., 2020; Wetzel S.L., 2020).

Поскольку предраковые заболевания СОР существенно снижают качество жизни пациентов, отражаются на их здоровье и социальной

адаптации проблема ранней диагностики предраковых заболеваний СОР, ее дифференциальной диагностики с ранними стадиями бессимптомного рака, превращается из медицинской в социально-экономическую, требующую конкретных путей решения, что позволит избежать интервенционных методов исследования, уменьшить риск развития рака и снизить летальность, что отвечает задачам, поставленным государством в рамках Национального проекта «Здравоохранение» и Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» (2019 - 2021 гг.) (Борисова Э.Г., 2021; Гилева О.С., 2019; Кариков К.Г., 2019; Tadakamadla J. , 2018; Relwani A.H., 2016; Peres M.A, 2019; Rana M., 2015; Swain, S. K., 2021).

По данным последних эпидемиологических исследований, недопустимо высокие показатели отмечены при диагностике новообразований визуальных локализаций, так на поздних стадиях (III-IV) выявлены 62,4%-69,0% опухолей полости рта. Установлено, что «грубый» и стандартизованный показатели смертности от злокачественных новообразований челюстно-лицевой области (ЗНО ЧЛО) по Приволжскому Федеральному округу регистрируется несколько выше российских и составляет 9,10 и 5,62 на 100 000 населения (Белякова Е.Н., 2021; Каприн А.Д., 2020, 2021).

Большинство исследователей считают, что предраковые заболевания СОР объединяют достаточно неоднородную группу заболеваний и возникают в ответ на хроническое раздражение экзо- и эндогенного характера на фоне сопутствующей патологии (Блашкова С.Н., 2018; Усова Н.Ф., 2013; Тиунова Н.В., 2020; Шумилович Б.Р., 2021; Amarasinghe H. K., 2018; Sami A., 2020). Нарушению процессов ороговения слизистой оболочки рта также способствуют биологические факторы: микроорганизмы, грибы и возбудители инфекционных заболеваний. В зарубежной литературе имеются единичные сведения о роли вируса Эпштейн-Барр, вируса папилломы человека в развитии данной патологии (Боголюбова А.В., 2019; Трунин Д.А.,

2020; Царев В.Н., 2017; Du J., 2021; Eliassen E., 2018; Guidry J. T., 2018; Gupta K., 2013; Hernandez B. Y., 2019; Tumban, E. A., 2019).

Перспективным подходом к диагностике новообразований ротовой полости становится исследование маркеров пролиферативной активности эпителия, цитокинов, матричных металлопротеиназ (ММП), факторов роста (Жаркова И.В., 2018; Митронин А.В., 2018; Chiamulera M.M., 2021; Gleber-Netto F.O., 2016; Kaur J., 2018; Khurshid Z., 2018; Singh P., 2020).

В последние годы появились сведения об использовании молекулярных иммуноцитохимических (ИЦХ) способов диагностики пред- и онкологических заболеваний различной локализации. Одной из разновидностей ИЦХ является прямая флуоресцентная иммуноцитохимия (ФИЦХ), отличающаяся наличием флуоресцентной метки как системы детекции наличия специфического белка (антитела) с использованием специфического антигена и позволяет оценить пролиферативную активность эпителия, что является ведущим фактором как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей (Зиновьева О.С., 2017; Зиновьев С.В., 2017, 2018; Савостикова М.В., 2017; Круглова И.А., 2020).

До настоящего времени не теряют актуальности вопросы безопасности и эффективности медикаментозной терапии предраковых заболеваний СОР, организации высококвалифицированной помощи данному контингенту больных, разработки персонализированных подходов и схем комплексной терапии. Принимая во внимание фоновую коморбидную патологию, риск лекарственной сенсбилизации организма, склонность к рецидивирующему течению, важен поиск не только эффективных медикаментозных препаратов, но и альтернативных способов лечения. Перспективным направлением является использование собственных клеточных культур пациента, повышающих активность локальных регенеративных процессов, в частности, тромбоцитарной аутоплазмы (Белоклицкая Г.Ф., 2018; Журавлева М.В., 2015; Загородный Г.М., 2017; Кошелева И. В., 2018; Мартынова Н.Ш., 2015).

Известно, что тромбоциты являются носителями специфических протеинов, участвующих в регенерации поврежденных тканей. Результаты анализа доступной литературы показали недостаточность данных об исследованиях, посвященных изучению репаративной активности факторов роста тромбоцитарной плазмы (PRP – терапии) при лечении больных с предраковой патологией (Фирсова И.В., 2016; Inchingolo F., 2012; Mohan S. P., 2019).

Перспективным методом лечения стоматологических заболеваний, в том числе кератозов слизистой оболочки рта, является фотодинамическая терапия (ФДТ). Фотодинамическая терапия как метод имеет несомненные достоинства: малая инвазивность, избирательность поражения, возможность многократного применения, отсутствие токсических и иммунодепрессивных реакций основан на применении светочувствительных веществ — фотосенсибилизаторов (ФС), и, в большинстве случаев, видимого света определённой длины волны (Гажва С.И., 2018; Каракон К.Г., 2016; Мишутина О.Л., 2019; Рабинович И.М., 2018; Рисованная О.Н., 2019; Andreadis D., 2016).

Результаты анализа доступной литературы указывают на широкий спектр предраковых заболеваний СОР и высокую их распространенность в структуре стоматологической заболеваемости. Достаточно высокий процент диагностических ошибок, отсутствие унифицированных подходов к диагностике и персонализированных подходов к лечению актуализируют необходимость: повышения профессиональных компетенций стоматологов по данной теме; формирования онкологической настороженности в профессиональной среде стоматологов; усилении онкологической составляющей в профилактической работе врача-стоматолога; поиска новых скрининговых диагностических тестов, позволяющих на первичном этапе заподозрить и идентифицировать неопластический процесс; а также оптимизировать лечебные протоколы ведения, диспансеризации и маршрутизации больных с предраковыми заболеваниями СОР.

Степень разработанности темы. В работе последовательно применены средства научного познания, а также специальные клинические, лабораторные, инструментальные, социологические и статистические методы исследования. Поэтапно изучены данные литературы, определены дизайн, концепция, предмет и субъекты исследования. Выводы сформулированы по итогам ретроспективного и контролируемого рандомизированного проспективного сравнительного клинического исследования. На основе анализа основных составляющих актуальности темы исследования и степени ее разработанности сформулирована рабочая концепция о том, что повышение эффективности ранней диагностики и лечения больных с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта представляется перспективным, крайне важным и своевременным.

Цель исследования. Повышение эффективности диагностики и разработка алгоритмов комплексного персонализированного лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность и структуру предраковых заболеваний СОР, а также применяемые методы их диагностики у населения г. Нижнего Новгорода на основании ретроспективного анализа медицинской документации за период с 2017 - 2021 гг.
2. Выявить особенности стоматологического статуса и оценить качество жизни больных с предраковой патологией и плоскоклеточным раком СОР.
3. Провести сравнительный анализ показателей маркеров пролиферативной активности эпителия P16, P53, Ki67 у больных с предраковыми заболеваниями и плоскоклеточным раком СОР с помощью комбинации цитологического и прямого флуоресцентного иммуноцитохимического методов (ФИЦХ), определить показания к применению ФИЦХ-исследования в стоматологии.

4. Разработать способ скрининговой диагностики новообразований СОР методом прямого флуоресцентного иммуоцитохимического исследования эпителия СОР и предложить тест-систему «Биочип Стом» для использования в практическом здравоохранении.
5. Выявить особенности и провести сравнительный анализ вирусологического статуса больных (ВПЧ, ВЭБ, ЦМВГ, ВГ 6 типа, ВПГ 1,2 типа) у пациентов с предраковыми заболеваниями и плоскоклеточным раком СОР, выявить взаимосвязь с клинической формой предраковой патологии СОР и обосновать выбор методики лечения в зависимости от наличия герпесвирусного инфицирования.
6. Определить профили IgG, IgA, sIgA, лизоцима, INFa, TNFa, INFg, IL 10, IL1b в ротовой жидкости и оценить уровень мукозального иммунитета (КСБ) у больных с предраковой патологией СОР.
7. Предложить способ лечения предраковых заболеваний СОР с использованием плазматерапии и оценить его эффективность на основании динамики клинико-иммунологических показателей.
8. Разработать протоколы персонализированного лечения больных с предраковыми заболеваниями СОР и доказать их преимущество на основании оценки эффективности различных способов лечения: плазматерапии, фотодинамической терапии и традиционного лечения.
9. Разработать стратегию и тактику диагностики и менеджмента пациентов с предраковыми заболеваниями СОР и предложить практические рекомендации по применению инновационных скрининговых систем в стоматологии.

Научная новизна

1. Получены новые данные о распространенности предраковой патологии СОР в структуре стоматологической заболеваемости, дана оценка обращаемости населения за стоматологической помощью, определен объем скрининговых и диагностических методов, а также выявлены

особенности стоматологического статуса и качества жизни больных с предраковыми заболеваниями и ЗНО СОР для совершенствования стратегии, разработки тактики их ранней диагностики, а также снижения риска развития онкопатологии СОР.

2. Впервые определены профили маркеров пролиферативной активности эпителия СОР P16, P53, Ki67 с помощью прямого флуоресцентного иммуноцитохимического исследования (ФИЦХИ) на биочипах, установлены их диагностические критерии и прогностические возможности у больных с предраковыми заболеваниями и плоскоклеточным раком СОР.
3. Впервые разработан способ скрининговой диагностики предраковых заболеваний и рака СОР (патент «Способ скрининговой дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака слизистой оболочки рта (СОР)» № 2754295 от 31.08.2021) и предложена инновационная тест-система «Биочип «Стом» для оценки пролиферативного потенциала клеток эпителия ротовой полости на основании ФИЦХИ, способствующие повышению активной выявляемости патологии СОР, своевременной ее диагностике и профилактике запущенных форм онкопатологии СОР.
4. Теоретически обоснована и практически подтверждена необходимость включения в алгоритм диагностического обследования пациентов с предраковой патологией СОР ПЦР- исследования герпес-вирусных инфекций (вируса папилломы человека, вируса Эбштейна-Барра, цитомегаловируса, ВГП 1, 2, 6 типов), а также использование противовирусных препаратов в их комплексном лечении.
5. Впервые разработан способ лечения эрозивно-язвенных форм предраковых заболеваний СОР с использованием инъекционного способа введения тромбоцитарной аутоплазмы под очаги поражения (патент «Способ лечения пациентов с эрозивно-язвенными элементами поражениями и/или хронического течения при заболеваниях слизистой

оболочки полости рта» №2692108 от 21.06.2019).

6. Впервые предложены протоколы персонифицированного лечения больных с предраковыми заболеваниями СОР и дана сравнительная оценка их эффективности в зависимости от способа лечения (плазматерапия, фотодинамическая терапия, традиционное лечение).
7. Впервые разработана стратегия диагностики и менеджмента пациентов с предраковыми заболеваниями СОР и предложен алгоритм ее реализации путем внедрения практических рекомендаций по применению инновационных скрининговых систем в стоматологии.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты проведенного комплексного обследования больных с предраковыми заболеваниями и раком СОР рекомендовано учитывать при диагностике и разработке профилактических скрининговых программ в стоматологии и онкологии в практическом здравоохранении.

Включение в алгоритм обследования пациентов с заболеваниями СОР скринингового флуоресцентного иммуноцитохимического исследования маркеров пролиферативной активности эпителия СОР P16, Ki67, P53 на биочипах с использованием телемедицинских технологий способствует повышению доли активно выявленных больных с предраковой патологией и ранними стадиями рака органов и тканей полости рта, соответственно, их своевременному лечению, улучшению качества жизни, снижению инвалидизации и летальности.

Включение ПЦР-диагностики вирусов папилломы человека, Эбштейна-Барра, цитомегаловируса, ВГП 1, 2 и 6 типов в алгоритм обследования пациентов с предраковыми заболеваниями СОР способствует выявлению латентного герпетического инфицирования и обоснования применения противовирусной терапии.

Включение инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в комплексное лечение больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ и хронической язвой приводит к ускорению регенеративных процессов в тканях ротовой полости

и сокращению сроков лечения. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении эрозивной формы лейкоплакии СОР позволяют повысить эффективность лечения данной категории больных.

Методология и методы исследования. Диссертация подготовлена по правилам и принципам доказательной медицины. Диссертационное исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 21 от 10 декабря 2021 г.) в соответствии с Хельсинской декларацией, ее последующими поправками и Национальным стандартом Российской Федерации Надлежащая клиническая практика good clinical practice (GCP).

В работе применялся ряд способов обследования: клинические (сбор анамнеза, определение показателей стоматологического и статуса пациентов, качества жизни и уровня боли), дополнительные методы обследования (АФС-диагностика, фотодокументирование, потенциалометрия, рН-метрия), лабораторные методы исследования (цитологическая, флуоресцентная иммуноцитохимическая диагностика, гистологическое исследование, определение показателей мукозального иммунитета ротовой полости, ПЦР-диагностика герпесвирусной инфекции и бактериоскопическое исследование). Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась на персональном компьютере с в программе STATISTICA 10.0.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Для пациентов с предраковыми заболеваниями СОР характерна высокая их распространенность (до 50%) в структуре патологии СОР, низкая обращаемость за стоматологической помощью (22%), не всегда эффективное лечение (44%), что сказывается на состоянии соматического (коморбидная патология - 72%), психологического здоровья (хронический стресс -74%) и стоматологического статуса (высокая распространенность (100%) и интенсивность кариеса зубов (КПУ $18,4 \pm 0,02$) и заболеваний пародонта (88,3%), неудовлетворительный уровень гигиены полости рта

(УИГР $2,35 \pm 0,01$ балла), низкое качество ортопедических конструкций (41,4%), снижение качества жизни (ОНПР 39 ± 2 балла). Ведущим методом диагностики патологии СОР в стоматологии являлся визуальный осмотр (87,9%), установлен низкий уровень использования скрининговых оптических методов (10%) и морфологических способов диагностики (2%) врачами-стоматологами.

2. Разработанная инновационная технология, включающая метод прямого флуоресцентного иммуноцитохимического исследования экспрессии маркеров пролиферативной активности эпителия P16, P53, Ki67 и разработку тест-системы «Биочип Стом», обеспечивает повышение качества дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и плоскоклеточного рака СОР, способствует активной выявляемости ранних форм и профилактике запущенных форм ЗНО ЧЛО.
3. Вирусологические аспекты (высокая ассоциация с герпесвирусной инфекцией ВЭБ, ЦМВГ, ВГ 6 типа) патогенетических механизмов развития предраковых заболеваний СОР на фоне изменения показателей мукозального иммунитета обосновывают необходимость индивидуального подхода в принятии решения и назначения персонифицированных схем лечения.
4. Применение разработанных персонифицированных протоколов лечения с использованием плазматерапии и фотодинамической терапии у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР являются методом выбора в каждой конкретной клинической ситуации и позволяют достичь стойкого положительного клинического результата, повысить качество жизни пациентов, удлинить сроки ремиссии заболевания, обеспечивая положительный прогноз в отдаленные сроки.
5. Разработка и усовершенствование системы скрининговых технологий в области диагностики предраковых заболеваний и ЗНО СОР обосновывает необходимость новых тактических подходов в достижении эффективного

результата, связанного с их диагностикой, лечением, маршрутизацией и профилактикой озлокачествления.

Связь диссертационной работы с научными программами. Тема диссертации утверждена на заседании проблемной комиссии на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «ПИМУ» Минздрава России от 28 мая 2020 года выписка № 3 из протокола № 4. Диссертационное исследование выполнялось в рамках приоритетной программы ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России «Фундаментальная онкология: от эксперимента к клинической практике» и биомедицинского кластера Нижегородской области по разделу «Персонафицированная медицина - разработка тест-систем для диагностики онкологических заболеваний, биочипов». Специальность, которой соответствует диссертация, область и способы исследования, научные положения диссертационной работы относятся к специальности стоматология, соответствуют п. 2 паспорта специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация диссертации. Работа выполнена по плану НИР ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (ректор – д.м.н. Карякин Н.Н.) на кафедре пропедевтической стоматологии (зав. кафедрой – к.м.н., доцент Кочубейник А.В.).

Степень достоверности работы основывается на ретроспективном анализе 10000 медицинских карт и достаточном количеством пациентов, принявшем участие в исследовании: обследовано 1200 пациентов, из которых 300 человек с предраковыми заболеваниями СОР, 100 человек с плоскоклеточным раком СОР и 50 здоровых лиц приняли участие в углубленном клинико-лабораторном исследовании, наличием групп сравнения и контроля, актуальными и соответствующими клиническими и лабораторными методами исследования и математической обработкой полученных в работе результатов. Научная новизна утверждений, которые

выносятся на защиту, а также выводы и практические рекомендации следуют из комплексного клинико-лабораторного исследования, его результаты представлены в рисунках, диаграммах и таблицах. Точность полученных результатов работы доказана статистической обработкой данных.

Материалы диссертационной работы были представлены на 13 научно-практических конференциях: межрегиональной научно-практической конференции «Современный взгляд на нерешенные вопросы стоматологии» (Нижний Новгород, 12 февраля 2016); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики стоматологических заболеваний» (Санкт-Петербург, 19 мая 2017); региональной научно-практической конференции «Междисциплинарный подход в решении стоматологических проблем» (Нижний Новгород, 25 мая 2018); Всероссийском симпозиуме с международным участием «Актуальные проблемы стоматологии» (Санкт-Петербург, 14-15 сентября 2018); Всероссийской научно-практической конференции «Диагностические принципы и современные технологии в лечении основных стоматологических заболеваний» (Нижний Новгород, 21 ноября 2018); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Киров, 5-6 апреля 2019); межрегиональной междисциплинарной научно-практической онкологической конференции «Волжские огни» (Нижний Новгород, 18 октября 2019); Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 1 декабря 2019); региональной научно-практической конференции «Междисциплинарный подход в профилактике стоматологических заболеваний» (Нижний Новгород, 30 ноября 2020); I Всероссийском конгрессе с международным участием по фундаментальным проблемам лабораторной диагностики «Академия лабораторной медицины. Новейшие достижения» (Москва, 25-27 мая 2021); Всероссийской научно-практической конференции «Теоретические и практические вопросы клинической стоматологии» (Санкт-Петербург, 7-8 октября 2021); международной

научно-практической конференции по терапевтической стоматологии «Современные аспекты при диагностике и лечении стоматологических заболеваний» (Нижний Новгород, 3 декабря 2021); XXX Международном онлайн конгрессе "Инновационные технологии в стоматологии" (Омск, 2-3 марта 2022).

Основные положения и результаты исследования доложены и обсуждены на расширенном заседании проблемной комиссии по стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России с участием кафедр, терапевтической стоматологии, пропедевтической, ортопедической стоматологии и ортодонтии, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом пластической хирургии, стоматологии детского возраста, стоматологии ФДПО 14 апреля 2022 года, протокол № 1.

Публикации. По результатам проведенного исследования опубликовано 22 научных работы, в том числе 12 статей – в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России; 4 работы, в изданиях, индексируемых базой данных Scopus. Имеются 3 патента на изобретения: «Способ скрининговой дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака слизистой оболочки рта (СОР)» № 2754295 от 31.08.2021; «Способ лечения пациентов с эрозивно-язвенными элементами поражения и/или хронического течения при заболеваниях слизистой оболочки полости рта» №2692108 от 21.06. 2019; «Способ диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта» №2737523 от 05.12.2019.

Личный вклад автора в выполнении исследований. Разработка дизайна стадий научной работы, постановка целей и задач осуществлены вместе с научным консультантом. Ретроспективный анализ медицинской документации, клиническое обследование больных, проведение диагностических и лечебных мероприятий, оформление медицинской карты стоматологического больного, анкетирование, наблюдение в отдаленные сроки, статистическая обработка полученных результатов осуществлены лично диссертантом. Разработка, подача, получение грантовой поддержки от

ИЦ «Сколково» и разработка «Способа скрининговой диагностики предраковых заболеваний и рака СОР» (патент №2754295 от 31.08.2021 г.) совместно с научным консультантом и коллективом НПП «Биочип» (директор – врач-онколог Зиновьев С.В.; заведующий лабораторией ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Н.Новгород - к.б.н. Уткин О.В.; врач лабораторной диагностики ГБУЗ НО «35 городская больница» Круглова И.А.). Разработан «Способ диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта» (патент №2737523 от 01.12.2020) совместно с научным консультантом и кафедрой химии (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Гордцев А.С., к.м.н., доцент Красникова О.В.). Автором совместно с научным консультантом разработан «Способ лечения пациентов с эрозивно-язвенными элементами поражения и/или хронического течения при заболеваниях СОР» (патент №2692108 от 21.06.2019 г.). Научные положения и выводы диссертации базируются на результатах собственного исследования автора.

Лабораторные методы исследования были выполнены на базах: ГБУЗ НО «НОКОД» (главный врач - к.м.н. Гамаюнов С.В.); ГБУЗ НО «35 городская больница» (главный врач - к.м.н. Денисенко А.Н.); ФБУН «ННИИЭН имени академика Н.И. Блохиной» (главный врач - к.м.н. Неумоина Н.В.) лаборатории «Гемохелп» (заведующая - к.м.н. Манакова Э.А.), лаборатории ООО «Ника Спринг» (заведующая - Фролова С.В.).

Внедрение результатов исследования. Результаты проведенных исследований внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтической стоматологии (зав. кафедрой – к.м.н., доцент Кочубейник А.В.) и кафедры терапевтической стоматологии (зав. кафедрой – д.м.н., доцент О.А. Успенская), ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород, ул. Минина д. 20А; в лечебный процесс стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород, ул. Минина д. 20А (директор Института Стоматологии, д.м.н. профессор Е.А. Дурново, главный врач к.м.н. Л.И. Егорова); в лечебный процесс ГАУЗ НО «Областная

стоматологическая поликлиника», г. Нижний Новгород, ул. Б. Покровская, д.23 (главный врач к.м.н. Сорокина С.Р.); в учебный процесс кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, ул. Большевикская д. 68 (зав. кафедрой – к.м.н., доцент Пурсанова АЕ.; директор Медицинского института д.м.н., профессор Балыкова Л.А.); в работу стоматологической клиники Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, ул. Б. Хмельницкого д.31(главный врач к.м.н., доцент Пурсанова А.Е.); в лечебный процесс ГАУЗ МРСП «Мордовская республиканская стоматологическая поликлиника», г. Саранск, ул. Пролетарская, 94 (главный врач к.м.н., доцент Адамчик А.В.).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа выполнена на 309 страницах компьютерного текста (Times New Roman 14), состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам, двух глав с результатами собственных исследований, одной главы с заключением, выводов, практических рекомендаций и шести приложений. Список используемой литературы содержит 507 источников, из них 175 отечественных и 332 зарубежных. Работа иллюстрирована 82 рисунками и содержит 52 таблицы.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология предраковых заболеваний и рака слизистой оболочки рта

Вопросы ранней и эффективной диагностики предраковых состояний и онкологических процессов в полости рта весьма актуальны. Своевременное выявление и лечение предракового поражения устраняет угрозу его трансформации в злокачественную опухоль [133, 187, 306, 337, 460, 505]. Несмотря на то, что челюстно-лицевая область доступна для визуального обследования, несмотря на прогресс в изучении этиологии и патогенеза рака слизистой оболочки рта (СОР), выживаемость таких пациентов практически не растет в течение последних 30 лет: смертность при этой патологии высока и по общемировым данным превышает 50% [24, 63, 64, 93, 199, 339, 360, 425]. Согласно данным международного проекта Globocan (Global Cancer Observatory) за 2020 год в мире было зарегистрировано 377713 случаев рака СОР (13 место в рейтинге онкологической заболеваемости). Средняя мировая заболеваемость раком СОР – 4 случая на 100000 населения в год [360, 466]. Наиболее высокая заболеваемость этой патологией отмечается в развивающихся странах Юго-Восточной и Южной Азии, таких как Пакистан, Индия, Бангладеш, Шри-Ланка, а также на Тайване и островах Меланезии [195, 199, 243, 318, 355, 333, 359, 383, 425, 488]. В России заболеваемость раком СОР составляет 6,63 на 100000 населения. Общая смертность от данной патологии составила в 2018 году 6,84%, прирост за 10 лет – 11,5%. Летальность в первый год при раке СОР после установки диагноза составила 28%. Отмечается ежегодный прирост смертности у пациентов, страдающих раком СОР во многих регионах России. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака СОР – 60,6 лет [50, 64, 66, 154]. В 2012 году Россия оказалась по абсолютным цифрам на 5 месте в мире по числу случаев смертности от рака СОР – 5658 [243, 436].

В настоящее время не имеется однозначных сведений о роли предраковой патологии в развитии рака СОР. Так, Сойхер М.И. и др., (2019) утверждают, что примерно в 20% случаев рак СОР развивается на фоне предраковых состояний [124], а в 55% случаев – на фоне неизмененных тканей. В работе Скородумовой Л.О. и др., (2013) было показано, что треть случаев рака СОР развивается из длительно существующих очагов лейкоплакии [84]. В публикациях зарубежных исследователей имеются сведения о том, что предраковые поражения примерно в 50% случаев предшествуют плоскоклеточному раку СОР [180, 216, 228, 420, 471, 498, 506].

Проведенные эпидемиологические исследования демонстрируют более частое поражение предраковыми процессами СО щек, а раком - СО языка [244, 324]. По данным Юсса et al., (2020) установлены следующие результаты: общая средняя частота малигнизации предраковых заболеваний СОР составила около 7,9%. Для красного плоского лишая она равнялась 1,4%, для лейкоплакии - 9,5%, для лихеноидных поражений - 3,8%, для подслизистого фиброза полости рта - 5,2%, для эритроплакии - 33,1% и для веррукозной формы лейкоплакии - 49,5% [402]. В другом мета-анализе исследовали частоту злокачественной трансформации лейкоплакий у 16604 пациентов, частота малигнизации составила от 1,1% до 40,8% (в среднем 9,8%). Были выявлены такие значимые факторы озлокачествления как форма лейкоплакии, женский пол и возраст старше 50 лет [183]. Фактором, повышающим риск развития злокачественной трансформации, является наличие эритематозного компонента. Выявлено, что наиболее высокий злокачественный потенциал имеют чисто красные поражения (эритроплакии). Такие поражения редки (по разным данным от 0,01% до 0,2% среди предраковых заболеваний СОР), но характеризуются быстрым развитием малигнизации, частота которой достигает 65% [357].

Большое количество нозологических форм, низкая обращаемость пациентов за врачебной помощью и трудности ранней диагностики предраковых заболеваний СОР при стоматологическом обследовании

(несмотря на доступность локализации поражения для визуального осмотра), а также отсутствие единой базы регистрации случаев данной патологии не позволяют точно оценить ее распространенность. По различным данным заболеваемость предраковыми поражениями СОР в мире от 1% до 5%. Так как предраковые заболевания СОР имеют те же факторы этиологии и патогенеза, что и рак данной локализации, то и распространенность этой патологии повторяет таковую для злокачественных поражений: в азиатской популяции – 10,5%, в Европе – 3%, в странах Южной Америки и Карибского бассейна – 3,93%, а в Северной Америке – только 0,15% [298, 381, 403, 409, 476, 497]. В регионах, население которых исторически жует табак и бетель, в структуре предраковых заболеваний СОР на первое место часто выходит подслизистый фиброз полости рта [2]. Так в эпидемиологическом исследовании, проведенном в Индии, этот предраковый процесс был диагностирован у 56,86% пациентов, на 2-ом месте оказалась лейкоплакия – 10,6%, затем эритроплакия (5,88%) и красный плоский лишай – 5,88%, в 9,8% были диагностированы хронические язвы СОР, связанные с хронической травмой [445]. Анализ эпидемиологических данных показывает, что гендерная структура популяции пациентов с лейкоплакией СОР зависит от региона: в государствах Юго-Восточной Азии этим поражением чаще страдают мужчины, в Западной Европе, США и многих других странах – женщины [419].

В нашей стране в рамках реализации национальной программы онкоскрининга в 2015 - 2016 гг. было проведено крупное эпидемиологическое исследование распространенности рака и предраковых заболеваний СОР, которое проходило на базе стоматологических клиник разных регионов России (Тулы и Тульской области, Москвы, Ямало-Ненецкого автономного округа, Пермском крае) [29, 106, 146]. Всего было обследовано 217806 человек в возрасте от 18 лет до 92 лет. Предраковые заболевания были выявлены у 3,23% обследованных. Среди них более половины случаев заняла эрозивно-язвенная форма лейкоплакии (54,50%),

красный плоский лишай (гиперкератотическая и эрозивно-язвенная формы) обнаружены в 28,30%. Доброкачественные и злокачественные опухолевые образования были выявлены в 0,73% и 0,71% случаев соответственно [93]. По данным анкетирования врачей-стоматологов в 2019 году в Московской области среди предраковой патологии, встречающейся на приеме, лидировала лейкоплакия (32,9%), красный плоский лишай указали 6,4% опрошенных стоматологов.

1.2 Этиология и патогенез предраковых заболеваний слизистой оболочки рта

К повреждению слизистых оболочек полости рта приводит широкий спектр химических, механических, микробиологических воздействий. На этот процесс оказывают также влияние генетические и социальные факторы, состояние иммунной системы. В некоторых случаях на фоне длительного повреждения формируются предраковые заболевания СОР, что в перспективе может привести к их малигнизации. Необходимо отметить, что не исключено развитие первичного рака СОР, минуя стадию предракового процесса [124, 448, 227].

Анализ эпидемиологических данных демонстрирует, что для развития предраковых заболеваний СОР актуальны те же факторы, что и для малигнизации и заболеваемости раком СОР: курение, жевание табака и бетеля, употребление алкоголя, возраст старше 40 лет, мужской пол, низкий социально-экономический статус. Социальные и культурные факторы (социально-экономическое развитие региона, доступность здравоохранения, отношение людей к собственному здоровью и гигиене полости рта) также влияют на частоту развития патологии СОР [191, 280].

Исследования показывают, что различные табачные продукты содержат различные концентрации таких канцерогенов, как нитрозамины, что, несомненно, также влияет на риск развития рака и предрака СОР. При курении табака дым провоцирует хроническое воспаление слизистых

оболочек полости рта, респираторного и пищеварительного трактов, оказывает негативное влияние на иммунитет курильщика [186, 320, 345, 492, 449].

Употребление крепкого алкоголя также относится к факторам риска развития предраковых заболеваний и рака СОР. Основным фактором канцерогенности алкоголя является его метаболит ацетальдегид, который повреждает слизистую, вызывая коагуляцию белков, и способствует более глубокому проникновению канцерогенов табачного дыма. Наиболее опасна комбинация курения табака, жевание бетеля и употребление крепкого алкоголя [276, 433, 449, 488].

Длительная травматизация слизистой оболочки рта ортопедическими конструкциями или острыми краями зубов увеличивают риск развития предраковых процессов и рака этой локализации [50, 199, 318, 326, 333, 355, 383, 425]. По данным различных исследователей, риск малигнизации в данном случае составляет от 9,5 до 15% и приводит к увеличению риска развития рака в 1,96-3,35 раза (средний показатель 2,56 раза) [157, 212, 218, 377, 425, 468, 454].

Состояние микробиоценоза ротовой полости может усугублять течение предраковых заболеваний полости рта и способствовать их малигнизации. В последние годы пародонтопатогенные микроорганизмы: *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola* и *Streptococcus anginosus* были признаны агентами, способствующими канцерогенезу в клетках СОР путем индукции хронического воспаления, усиления миграции и инвазивности, ингибирования клеточного апоптоза, усиления клеточной пролиферации, подавления иммунной системы и выработки канцерогенных веществ [312, 428, 503]. Кроме того, существует связь *Candida albicans* и предраковых заболеваний и рака СОР [178, 205, 206].

В последние годы изучена связь онкогенных вирусов папилломы человека (ВПЧ) с плоскоклеточным раком кожи и слизистых оболочек различных локализаций. Их особенностью является тропность, длительная

персистенция в клетках СОР и способность вызывать их дисплазию. Также имеются сведения о роли вирусов Эпштейна-Барр (ВЭБ), простого герпеса, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и вируса гепатита С в патогенезе пред- и онкологической патологии СОР [69, 105, 268, 275, 283, 287, 317, 343, 352, 410, 459, 469].

Иммуносупрессия, генетические факторы играют значимую роль в прогрессии и малигнизации предраковых поражений СОР [259, 262, 321, 376, 481]. Наличие сопутствующей и коморбидной патологии демонстрируют значимое увеличение риска развития предраковых заболеваний и рака СОР. Установлено, что частота встречаемости предраковых заболеваний СОР прямо коррелирует с индексом массы тела, сахарным диабетом II типа и артериальной гипертензией, и риском развития рака СОР, гортани и пищевода [197, 294, 407, 482].

Универсальным фактором поражения тканей при многих патологических процессах является оксидативный стресс. В ротовой жидкости пациентов с предраковыми заболеваниями СОР были обнаружены рост уровней продуктов пероксидации, снижение активности антиоксидантной системы [27, 170, 182, 189, 192, 251, 387, 440]. Более высокие значения показателей оксидативного стресса были обнаружены у пациентов с малигнизацией [128, 213, 312, 344, 369, 370, 503].

По данным различных авторов, фактором, способствующим развитию гиперкератоза, эрозий и язв на СОР является развитие электрохимических реакций с образованием гальванических токов на фоне применения металлических сплавов в ортопедических и ортодонтических конструкциях [24, 33, 38, 39, 144].

1.3 Классификация предраковых заболеваний слизистой оболочки рта

По общепринятому определению предраковые заболевания СОР - это «группа поражений или состояний, характеризующихся повышенным

риском развития рака полости рта с различной вероятностью развития малигнизации» [179, 421, 500].

В России до настоящего времени используют клиническую классификацию предраковых заболеваний СОР и красной каймы губ (ККГ) Всесоюзного комитета по изучению опухолей головы и шеи (1977 г.), основанную на классификации А.Л. Машкиллейсона 1970 года. Она делит данную группу патологических процессов на облигатные предраковые заболевания: болезнь Боуэна, бородавчатый предрак красной каймы губ, абразивный преинвазивный хейлит Манганотти, ограниченный предраковый гиперкератоз красной каймы губ; факультативные предраковые заболевания с высокой вероятностью трансформации в рак (в 15-30% случаев): эрозивная и веррукозная формы лейкоплакии, папилома и папиломатоз неба, кожный рог и кератоакантома; факультативные предраковые заболевания с малой вероятностью трансформации в рак (рак возникает не более чем у 6 % больных): простая форма лейкоплакии, эрозивная и гиперкератозная форма красной волчанки и красного плоского лишая, пострентгеновский хейлит и стоматит и метеохейлит [96, 124]. Близка к этой классификации систематика кератозов как предраковых заболеваний СОР и ККГ [89].

Таким образом, с одной стороны отечественные варианты классификации позволяют определиться с прогнозом предраковых заболеваний СОР, что очень важно для тактики ведения подобных пациентов, а с другой стороны разработаны они были достаточно давно, в настоящее время появились новые научные подходы, стали известны данные новых исследований, появились даже новые нозологические формы, увеличивающие риск развития рака СОР - «хроническая реакция трансплантат против хозяина с поражением слизистой оболочки полости рта», например. Кроме того, риск развития малигнизации для предраковых заболеваний полости рта до настоящего времени определен весьма неточно [356, 380, 498, 499].

Группа стоматологов из Индии и Саудовской Аравии в 2020 году совместно разработали систему классификации предраковых заболеваний СОР, также основанной на риске малигнизации этих состояний, базирующейся на данных современных исследований. Согласно последней выделяются 3 группы поражений: низкого риска (риск малигнизации 0 - 3%) – красный плоский лишай с поражением СОР, дискоидная форма красной волчанки, лихеноидные реакции, бездымный табачный кератоз, никотиновый стоматит неба; среднего риска (3 - 15%) – хроническая травма слизистой десны и альвеолярного гребня, а также эпителия щек и дна ротовой полости, синдром Блума, лейкоплакия (однородная и неоднородная формы), подслизистый фиброз полости рта, хронический кандидоз, эрозивная форма красного плоского лишая, Синдром Пламмера–Винсона; высокого риска малигнизации (> 15%) – хроническая травма слизистой языка, пигментная ксеродерма, синдром Ли–Фраумени, врожденный дискератоз, буллезный эпидермолиз, сидеропеническая дисфагия, пролиферативная веррукозная лейкоплакия, анемия Фанкони и эритроплакия [326].

Известен еще один подход исследователей для классификации предраковых процессов СОР – разделение их на предраковые повреждения и предраковые состояния. В первую группу входят поражения, локализованные в полости рта (лейко- и эритроплакии, подслизистый фиброз полости рта и т.д.), во вторую – различные общие заболевания, увеличивающие риск развития рака СОР (красный плоский лишай, состояния, сопряженные с иммуносупрессией, дискоидная красная волчанка, врожденные синдромы, дефицит витамина С и т.д.) [228].

ВОЗ (2005) ввел понятие oral potential malignant disorders (OPMDs), согласно которому в группу заболеваний СОР с потенциальным риском озлокачествления относят лейкоплакию (гомогенную, негомогенную), эритроплакию, подслизистый фиброз, плоский лишай, никотиновое поражение СОР, красную волчанку, актиничексий хейлит. Кроме этого в данный список в 2020 году были впервые включены лихеноидные поражения

СОР и «трансплантат против хозяина [498, 500, 380, 499]. Группа индийских специалистов предложила оригинальную классификацию предраковых заболеваний СОР, построенную на этиологических факторах развития предраковых заболеваний СОР [179]. Большое значение в прогнозе риска малигнизации имеет гистологическая оценка степени дисплазии [264, 271, 303, 402, 419].

1.4 Клиническая картина предраковых заболеваний слизистой оболочки рта

Предраковые заболевания СОР весьма многочисленны, разнообразны и, соответственно, характеризуются различными клиническими проявлениями и протекают с формированием различных патологических элементов на слизистой оболочке: белесых пятен (простая лейкоплакия), папул (КПЛ) или ярко-красных резко-очерченных участков слизистой (эритроплакия, эритроплазия Кейра, болезнь Боуэна). Возможно сочетание белесых и ярко-красных участков (эритролейкоплакия, эрозивная лейкоплакия). В ряде случаев очаги гиперкератоза значительно приподняты над поверхностью слизистой (веррукозная лейкоплакия, гиперкератотическая форма красного плоского лишая, кожный рог, бородавчатый предрак ККГ). Иногда на фоне гиперкератоза и /или веррукозных разрастаний возможно формирование эрозий и язв, крупных дефектов мягких тканей (декубитальная язва, эрозивно-язвенная форма КПЛ), которые чаще всего локализуются на вентролатеральных и латеральных поверхностях языка, дне полости рта и слизистой оболочке щек и ретромолярной области [83, 379, 475].

На начальных стадиях жалобы часто отсутствуют, пациентов беспокоят парестезии, чувство шероховатости в очаге поражения, ощущение инородного тела, косметический дефект [41, 81, 89, 150, 295, 343, 361, 404, 498]. Наряду с этим, предраковые заболевания, сопровождающиеся деструкцией СОР, приводят к выраженному болевому синдрому,

затруднению приема пищи и существенно снижают качество жизни пациентов [2, 340, 379, 384, 496].

Лейкоплакия. Определение термина «лейкоплакия» было предложено рабочей группой ВОЗ в 1978 году и подтверждено в 2005 году с небольшими уточнениями: «термин лейкоплакия должен использоваться для обозначения белых бляшек слизистой оболочки полости рта при исключении всех иных известных заболеваний, которые не имеют повышенного риска трансформации в рак». Лейкоплакия – клинический диагноз и не подразумевает наличие специфичной гистологической картины [84, 380, 493]. Этот диагноз объединяет несколько форм, имеющих различный прогноз, в том числе риск малигнизации. В России до настоящего времени используют классификацию лейкоплакии А.Л. Машкиллейсона (1971): плоская (простая), эрозивно-язвенная, веррукозную и мягкая формы, а также лейкоплакию Таппейнера (никотиновый стоматит). В зарубежной литературе зачастую лейкоплакию СОР делят всего на 2 типа: гомогенную и негомогенную. Негомогенный тип несет в себе более высокий риск малигнизации. В 2005 году рабочая группа ВОЗ признала ограниченную ценность и неточность деления лейкоплакий на клинические типы. В адаптированном стоматологическом варианте международной классификации болезней МКБ-10 (МКБ-С-3) диагноз «лейкоплакия» существует в нескольких вариантах кодов: К.13.2 — лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта, включая язык; К.13.20 — лейкоплакия идиопатическая; К.13.21 — лейкоплакия, связанная с употреблением табака; К. 13.23 – лейкодема; К.13.24 — нёбо курильщика (никотиновый лейкокератоз нёба, никотиновый стоматит); К.13.3 — волосатая лейкоплакия; В.37.02 — кандидозная лейкоплакия [84, 150, 83, 493]. Необходимо отметить, однако, что у пролиферативной веррукозной лейкоплакии очень высокий потенциал к развитию малигнизации и ведение таких пациентов нуждается в иной, более агрессивной тактике [270, 493]. Установлено, что при продолжении действия провоцирующего фактора

лейкоплакия склонна к прогрессированию, при этом клетки зернистого слоя эпителия теряют способность к продукции кератогиалина с появлением гистологических признаков паракератоза, что приводит к появлению дисплазии или повышает ее степень [83, 144, 181, 184, 209, 404, 495].

Эритроплакия - это заболевание СОР, проявляющееся в виде стойкого ярко красного пятна с четкими границами и характеризующееся высокой степенью дисплазии эпителия. Очаги эритроплакии не возвышаются над поверхностью остальной слизистой оболочки и даже могут быть несколько ниже ее обычного рельефа. Слизистая, пораженная эритроплакией, как правило, не кровоточит, на ее поверхности редко бывают язвы и эрозии. Частота малигнизации эритроплакии выше, чем лейкоплакии. Иногда в очаге лейкоплакии формируются ярко красные участки, в этом случае поражение называется «эритролейкоплакия». Данная форма несет более выраженный риск малигнизации по сравнению с простой гомогенной лейкоплакией [81, 89, 207, 221, 246, 247, 266, 281, 282, 363, 386, 450].

Красный плоский лишай – хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, прежде всего СОР. Также возможно поражение слизистых оболочек половых органов, пищеварительного тракта (пищевод), дыхательных путей (гортани), кожи волосистой части головы и ногтей. Основным элементом красного плоского лишая на коже – специфическая мономорфная папулезная сыпь, которая проявляется двухсторонними симметричными высыпаниями с более частым поражением слизистой оболочки щек, языка и десен. Патоморфологические элементы красного плоского лишая весьма разнообразны (папулы, эрозии, язвы, эритема, пузырь), что может приводить к неправильному клиническому диагнозу. Болезнь часто протекает волнообразно с развитием ремиссии в ответ на терапию с последующим рецидивом [62, 76, 263, 367, 272, 372, 325, 328, 349, 351, 368, 372, 373, 426, 480]. В России используется классификация красного плоского лишая СОР Е.В. Боровского и А.Л. Машкиллейсона (1984). Эта

классификация делит красный плоский лишай СОР на следующие клинические формы: типичную, гиперкератотическую, экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную, буллезную, атипичную. Позже Л.В. Петрова (2002) предложила дополнительно выделить инфильтративную форму красного плоского лишая [151]. За рубежом также используют клиническую классификацию этого заболевания, которая делит красный плоский лишай на 6 форм: ретикулярную, папулезную, бляшковидную, атрофическую/эрозивную, язвенную и буллезную [367].

Кроме этого, согласно международной классификации стоматологических болезней МКБ-С-3 выделяют: L43 лишай красный плоский; L43.1 лишай красный плоский буллезный; L43.1X проявления в полости рта; L43.2 лишаевидная реакция на лекарственное средство; L42.2X проявления в полости рта; L43.8 Другой красный плоский лишай; L43.80 проявления красного плоского лишая папулезные в полости рта; L43.81 проявления красного плоского лишая ретикулярные в полости рта; L43.82 проявления красного плоского лишая атрофические и эрозивные в полости рта; L43.83 проявления красного плоского лишая (типичные бляшки) в полости рта; L43.88 проявления красного плоского лишая уточненные в полости рта; L43.89 проявления красного плоского лишая неуточненные в полости рта [151].

Существуют и т.н. лихеноидные реакции. Эти состояния клинически и морфологически соответствуют КПЛ, однако, имеют реактивный характер: чаще всего их вызывают стоматологические материалы (сплавы металлов, амальгамы, эвгенол и др.) и некоторые лекарственные препараты. Лихеноидные реакции отличаются более высоким риском малигнизации, чем КПЛ, что требует более активной тактики терапии и наблюдения для таких пациентов [185, 322, 371, 374, 394, 458]. Как правило, в полости рта кератотические формы красного плоского лишая протекают без или с минимальными субъективными ощущениями, а язвенно-эрозивные варианты

течения приводят к выраженному болевому синдрому и значимо снижают качество жизни пациентов [233, 480].

Хроническая травматическая (декубитальная) язва слизистой оболочки рта. Неудачное протезирование, патологический прикус, острые края коронки зуба могут быть причиной повреждения СОР и формирования хронической (декубитальной) язвы СОР. Кроме этого, к появлению подобных повреждений может приводить постоянное употребление очень горячей или острой пищи, электрическая травма (гальваноз), постоянное прикусывание языка, слизистой щек и губ. Хронической считается такая язва, которая не регрессирует в течение двух-трех недель после появления. Часто декубитальные язвы СОР резко болезненны, вызывают дискомфорт при еде и разговоре, чаще локализуется на боковых поверхностях языка и слизистой оболочке щек [319]. Клинически это глубокая язва с неровными краями, дно которой часто покрыто обильными желтоватыми наложениями, состоящими из фибрина и гнойного экссудата, краевое уплотнение клинически может имитировать плоскоклеточный рак и, наоборот, иногда плоскоклеточную карциному принимают за хроническую язву [52, 58, 194, 218, 228, 256, 257, 393, 358].

1.5. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки рта

Согласно приказу №786 н Министерства Здравоохранения РФ о «Порядке оказания медицинской помощи взрослому населению при стоматологических заболеваниях» от 31.07.2020 года в зоне ответственности врачей-стоматологов находятся выявление ЗНО следующих локализаций: губа (C00), основание языка (C01), другие и неуточненные отделы языка (C02), десна (C03), дно полости рта (C04), другие и неуточненные части рта (C06), околоушная слюнная железа (C07), другие и неуточненные большие слюнные железы (C08). Наиболее частой локализацией опухоли в полости рта является язык (до 75% случаев). Установлено, что морфологически более 90% ЗНО СОР – плоскоклеточный рак, в 5% - аденокарцинома, источником которой являются мелкие слюнные железы. [25, 199, 339, 360, 425].

Плоскоклеточный рак СОР имеет следующие клинические формы: эндофитную (язвенная, инфильтративная и язвенно-инфильтративная), экзофитную и смешанную. Экзофитная форма – новообразования различной формы на слизистой оболочке с четкими границами. Эндофитная форма связана с образованием трещин и язв, обычно в основании и по периферии дефектов слизистой оболочки – опухолевый инфильтрат, уходящий в глубину тканей. В начале заболевания опухоль часто безболезненная, иногда пациенты предъявляют жалобы на жжение или покалывание, дискомфорт при приеме пищи, но прогрессирование процесса приводит к болевому синдрому в 100 % случаев. Боль может иметь различную интенсивность, иррадиировать в область виска, ухо. Распад опухоли и вторичная инфекция приводит к зловонному запаху изо рта. В запущенных случаях рак СОР приводит к массивному разрушению тканей с вовлечением преддверия рта, костных структур, мышц и кожи. Плоскоклеточный рак СОР наиболее часто метастазирует в региональные лимфоузлы: подподбородочные и подчелюстные, а также лимфоузлы верхней трети шеи. Из отдаленных метастазов этот вариант рака СОР наиболее часто метастазирует в легкие, что, впрочем, характерно для всех злокачественных опухолей головы и шеи. Значительно реже плоскоклеточный рак СОР метастазирует в лимфоузлы средостения, печень и кости [112, 204]. Плоскоклеточный рак СОР, как и другие солидные опухоли стадируется по системе TNM, где Т – tumor (первичная опухоль), N – nodulus (метастаз в лимфоузле), М – metastasis (отдаленный метастаз). Эта классификация важна для планирования лечения, оценки риска рецидива и оценки общей выживаемости. Необходимо отметить, что исследования показали: в случае плоскоклеточного рака СОР главным прогностическим фактором является глубина инвазии первичной опухоли [335, 455, 456]. К сожалению, лечение рака СОР, даже успешное, также может приводить к снижению качества жизни пациентов из-за больших объемов хирургических вмешательств и повреждений тканей, связанных с применением лучевой терапии [364, 418].

Проблемами раннего выявления рака СОР являются прежде всего отсутствие онкологической настороженности и недостаточный уровень профессиональной подготовки врачей-стоматологов, что ведет к низкой эффективности профилактических осмотров, неполному обследованию, необоснованной выжидательной стратегии, несвоевременному лечению предраковых заболеваний и устранению факторов риска развития рака СОР [68, 130, 154, 443].

1.6 Современное состояние проблемы диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. Традиционный подход и современные методы диагностики

Особую проблему современной стоматологии составляют вопросы эффективной диагностики предраковых заболеваний и их дифференциальной диагностики с ранними стадиями рака тканей и органов ротовой полости. Следует отметить, что предраковые процессы СОР выявляются стоматологами недостаточно активно, а пациенты далеко не всегда обращаются за медицинской помощью, имея даже яркие симптомы поражения СОР. Кроме того, порой только гистологическое исследование может выявить предраковые изменения слизистой оболочки при ее визуальной «нормальности» [500].

Клинические методы диагностики

Клинический осмотр врача-стоматолога является самым доступным и наиболее широко используемым методом диагностики, но, к сожалению, данный способ показывает недостаточную эффективность в диагностике пред- и онкологической патологии. Клиническая картина заболеваний часто не позволяет оценить объем и малигнизационный потенциал этих повреждений. Доказательством этому служит высокий процент запущенных случаев плоскоклеточного рака полости рта. В России в течение ряда лет показатель запущенности рака СОР оказался максимально высоким среди всех других видов онкологической патологии: в 2020 году, например, в 70,5% случаев рак СОР был впервые диагностирован на III и IV стадиях, причем

отмечается негативная динамика – годом ранее был этот показатель был равен 62,8% [25, 66, 467].

Большое количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов клинической оценки поражения СОР связано со сходством клинической картины различных поражений. В любом случае в диагностике предраковых и онкологических поражений СОР клинический осмотр может применяться лишь как скрининговый метод для выявления лиц, которым необходимо углубленное обследование с обязательным использованием морфологических методов диагностики [69, 98, 219]. Для повышения его диагностической эффективности разрабатываются специальные алгоритмы стоматологического осмотра и деление ротовой полости на зоны, проводится информирование врачей о ключевых и тревожных симптомах этой патологии, особенностях анамнеза [130, 161, 172, 443]. Для улучшения качества диагностики заболеваний СОР клиническим методом иногда предлагаются нестандартные решения, например, использование в этих целях кольпоскопа [190, 222, 485].

Оптические методы диагностики

Недостаточная информативность клинического осмотра для выявления предраковых заболеваний и рака СОР стимулировала поиск новых методов визуализации опасных поражений [211]. Для оценки диспластических изменений *in vivo* возможна окраска участков СОР некоторыми красителями, например, толуидиновым синим с последующей визуальной оценкой. О степени поражения можно судить по интенсивности изменения цвета очагов. Выявлено, что ложному окрашиванию могут быть подвержены и здоровые участки: спинка и корень языка, границы стоматологической реставрации, воспалительные поражения СОР и зубной камень. Такая неспецифичность ведет к большому количеству ложноположительных диагнозов. К несомненным преимуществам метода относятся нетоксичность и низкая стоимость, простота проведения теста [203, 350, 430]. При диагностике предраковых заболеваний чувствительность толуидинового теста составила

68,3%, специфичность - 63,1%, частота ложноположительных результатов составила 36,8%, а ложноотрицательных - 31,7%, прогностическая ценность положительного толуидинового теста составила 80% [473, 490]. Для визуализации поражений СОР можно использовать метиленовый синий и бенгальский розовый, раствор Люголя [224, 441].

В последние годы приобрели популярность ряд специальных диагностических систем для оптической диагностики патологии СОР. Одной из них является «ViziLite Plus» (Zila Pharmaceuticals, Phoenix, Arizona, U.S.), которая соединяет люминесцентный метод и использование красителя толуидинового синего. Подозрительные участки слизистой оболочки последовательно обрабатываются тампонами с 1% раствором уксусной кислоты, 1% раствором толуидинового синего и снова 1% раствором уксусной кислоты по 20 секунд каждый, проводится люминесцентное исследование фонариком с длиной световой волны 430 - 580 нм. Если 2-ой этап теста также продемонстрировал положительный результат, то рекомендуется проводить забор биопсии с очага [98, 463]. Некоторые исследования демонстрируют невысокую специфичность данного теста – около 50% [214, 427, 445, 491]. Из недостатков этого метода необходимо отметить высокую стоимость.

В настоящее время все больше распространяются методы диагностики пред- и онкологических поражений СОР на основе аутофлуоресценции. В мире производится несколько различных источников флуоресцентного света и систем для проведения таких тестов в стоматологической практике (Microlux DL, Orascoptic DK, VELscope VX, Identafi 3000 Ultra, АФС -Д). В России наиболее активно используются система VELscope (Visually Enhance Lesion Scope) VX (Led dental, Inc. White Rock, BC, Canada) и отечественный комплекс АФС-Д (Полироник, Россия) [10, 12, 20]. Феномен аутофлуоресценции основан на возбуждении тканевых флуорофоров (естественными флуорофорами являются коллаген, эластин, кератин, гемоглобин, триптофан, восстановленный никотинамидадениндинуклеотид

и др.), концентрация которых в клетках неизменной СОР и в очагах поражения СОР различна. Кроме того, имеют значение разрыв поперечных связей коллагена и рост кровоснабжения патологической ткани. К сожалению, подобные изменения характерны и для воспалительных очагов, что иногда ведет к ложноположительным результатам. При использовании методов аутофлуоресценции патологические очаги визуализируются как темно-фиолетовые, темно-коричневые или темно-зеленые участки на фоне светло-зеленого цвета здоровой ткани. Нередко с помощью таких методик удастся увидеть изменения на участках слизистой, интактных при клиническом осмотре. Воспалительные очаги чаще имеют ярко-красное свечение из-за накопления порфирина бактериального или грибкового происхождения, в случае изъязвления под воздействием флуоресцентного излучения очаги плоскоклеточного рака также испускают ярко-красный свет также из-за наложения порфиринов микробного происхождения. Необходимо помнить, что вентральная и боковые поверхности языка имеют более темную флуоресценцию по сравнению с остальной СОР, что связано с интенсивным кровоснабжением этих отделов языка, в свою очередь пигментация снижает свечение красной каймы губ. Как правило, источники света для проведения тестов на аутофлуоресценцию излучают свет с длиной волны 400 – 460 нм. Несомненными преимуществами этого метода являются простота использования, неинвазивность и бесконтактность, отсутствие сложной подготовки и возможность фотофиксации результата [122, 160, 172, 198, 234, 240, 330, 472]. Источник света VELscope VX выдает стандартный для аутофлуоресцентного метода длину световой волны 400 – 460 нм. В крупном исследовании (748 пациентов) изучали эффективность этого метода в диагностике предраковых и раковых поражений СОР. Чувствительность метода оказалась равна 74,1%, специфичность – 96,3 % [248]. При сравнении эффективности клинического исследования с последующим осмотром с помощью VELscope и одного только клинического исследования использование аутофлуоресцентного метода показало более высокую

чувствительность (на 22%), но специфичность клинического осмотра оказалась выше на 8% [465, 494]. Доказано, что эффективность этого теста значимо зависит от квалификации стоматолога. В руках обученного специалиста VELscore VX продемонстрировал в диагностике потенциально злокачественных заболеваний полости рта чувствительность равную 73,3%, специфичность 65%, положительная прогностическая ценность составила 61,1% и отрицательная прогностическая ценность 76,5%, а у неподготовленного стоматолога при использовании данного метода эти значения оказались 53,3%, 65%, 53,3%, 76,5% соответственно [239, 330, 424].

Отечественный диагностический комплект АФС-Д состоит из светодиодного источника флуоресцентного света АФС-400 с длиной волны 400 нм, специальных очков врача-стоматолога с желтым светофильтром и защитных очков для пациента [12, 122, 133]. Для усиления эффективности этого варианта аутофлуоресценции в качестве второго этапа данного теста возможно комбинировать окраску толуидиновым синим и освещение источником АФС-400 [98]. Очаги гиперкератоза в свете АФС-400 демонстрируют более яркое по сравнению с окружающими тканями свечение. Исследования показали, что АФС-Д позволяет не только диагностировать предраковые поражения СОР и определять их площадь, но и контролировать эффективность лечения этих поражений [67, 69, 58]. Комплект АФС-Д активно используется в отечественной стоматологии, в том числе для проведения крупных исследований распространенности поражений СОР [21, 51, 140, 90, 134].

Инфракрасная спектрометрия (ИК спектрометрии) – еще один перспективный метод диагностики предраковых заболеваний и злокачественных опухолей различных локализаций. Этот метод основан на поглощении и отражении инфракрасного излучения. Расшифровка отраженного сигнала позволяет точно уловить изменение химического состава тканей и биологических жидкостей, «поймать» качественные и количественные особенности их химического строения [31, 57, 73]. В

отечественной стоматологии есть опыт по использованию ИК спектрометрии в диагностике кариеса, эрозии зубов, в диагностике воспалительных заболеваний пародонта и гингивита [69, 99, 131, 143]. В настоящее время разработано применение этого метода в диагностике и предраковых заболеваний СОР [41, 117].

Оптическая когерентная томография – не инвазивный метод визуализации *in vivo*. Принципом данного способа является использование отраженного и рассеянного света для построения изображения, которое зависит от интенсивности отраженного светового сигнала и времени задержки света после прохождения через ткани. Разрешение метода – визуализация структур до 1 мкм [1]. Проводились исследования и доказана эффективность использования этой методики для изучения патологии СОР [86, 108, 227, 354].

Морфологические методы диагностики

Морфологические методы исследования являются признанным «золотым стандартом» в диагностике любых онкологических заболеваний, а также предраковой патологии. Проведение морфологического исследования требует от стоматолога определенных навыков, а также участия квалифицированного врача-морфолога. Эти сложности ведут к тому, что данное исследование проводится практикующими стоматологами значительно реже, чем это необходимо [145, 152, 210].

Гистологическое исследование

Различные заболевания и состояния СОР имеют специфическую гистологическую картину, что играет важное значение в дифференциальной диагностике этих поражений. При гомогенной форме лейкоплакии отмечаются участки гиперкератоза слизистой оболочки, при негомогенной – с участками паракератоза. Если морфологически лейкоплакия характеризуется гиперкератозом стратифицированного плоского эпителия с акантозом, то появление эритроплакии свидетельствует об отсутствии

продукции кератина при атрофии эпителия. Дисплазия СОР в очагах негомогенной лейкоплакии и эритроплакии встречается существенно чаще, чем при гомогенной лейкоплакии [83, 144, 181, 184, 207, 281, 282, 363, 404, 450]. Гистопатологически красный плоский лишай характеризуется наличием полосовидного лимфоцитарного инфильтрата на границе эпителия и соединительной ткани и разрушением базального слоя [62, 76, 186, 263, 349, 351, 328, 368, 373]. При декубитальной язве под экссудатом обнаруживают грануляционную ткань с активной эндотелиальной пролиферацией и воспалительным инфильтратом (с лимфоцитами, гистиоцитами, нейтрофилами, эозинофилами и плазматическими клетками). Часто эозинофилы в воспалительном инфильтрате преобладают. В этом случае язва называется травматической язвенной гранулемой со стромальной эозинофилией. В непосредственно прилегающем эпителии иногда обнаруживается псевдоэпителиоматозная гиперплазия. Воспаление может распространяться и на нижележащие мышечные пучки. Зоны некроза, как правило, выявляют при термических и электрических повреждениях [52, 58, 194, 228, 256, 257, 474]. При гистологическом обследовании пациентов с декубитальной язвой и трещиной чаще всего определяют хронический воспалительный неспецифический инфильтрат без дисплазии и/или клеточной атипии [19, 46, 92, 109, 255].

По-видимому, под воздействием агрессивных и повреждающих факторов в очаге предракового процесса формируется дисплазия, которая постепенно усугубляется и, когда количественные изменения переходят в качественные, процесс малигнизации завершается. Таким образом, анализ наличия дисплазии, ее степени является одним из ключевых факторов в оценке риска малигнизации предраковых заболеваний СОР у конкретного пациента. По определению, принятому ВОЗ в 2017 году, дисплазия клеток СОР – «спектр архитектурных и цитологических изменений эпителия, обусловленных накоплением генетических изменений, ассоциированных с

повышенным риском трансформации в плоскоклеточный рак». Патоморфологически дисплазия характеризуется клеточной и/или ядерной атипией разной степени выраженности. Оценить степень дисплазии и ее опасность достаточно сложно: с одной стороны, нет консенсуса среди патологов об оценке диспластических изменений слизистой полости рта, с другой стороны многое зависит от качественного забора материала с очага поражения. Так же не известно, насколько часто и в течение какого времени могут трансформироваться очаги гиперкератоза без дисплазии, например, в очаги с дисплазией. Некоторые варианты предраковых процессов в полости рта имеют большой потенциал малигнизации без предшествующей или с минимальной дисплазией, например, веррукозная и эрозивная лейкоплакии. Кроме того, гистопатологические критерии дисплазии СОР при веррукозных поражениях разработаны недостаточно. В некоторых случаях дисплазия малоотличима от обратимой реактивной атипии в очагах репаративного восстановления [53, 54, 137, 271, 343, 357, 386, 419, 476, 498].

Наконец, в большинстве научных исследований авторы интерпретировали данные гистопатологических изменений не при постановке первичного диагноза, а ретроспективно, зная исход патологического процесса в этих случаях. Данный подход, без сомнения, снижает практическую ценность таких исследований [235]. Частота распространенности дисплазии зависит от вида предракового поражения СОР. Так, при лейкоплакии она редко достигает 25%, а в очагах эритроплакии частота дисплазии 90% [245]. В бразильском исследовании предраковые заболевания СОР были представлены в основном лейкоплакией (82%). В половине случаев дисплазия не определялась, в 28% случаев определили умеренную дисплазию [381]. Клиническая картина не позволяет исключить или заподозрить дисплазию эпителия, а также предположить ее тяжесть, поэтому гистологическое исследование необходимо во всех случаях постановки предварительного диагноза предракового поражения СОР [311].

Согласно последним критериям ВОЗ 2017 года, для выявления дисплазии и ее степени при гистологическом исследовании фиксируют архитектурные особенности эпителия СОР (нерегулярное расслоение эпителия, потеря полярности базальных клеток, каплевидные ретикулярные гребни, увеличение числа митотических фигур, аномальный поверхностный митоз, дискератоз, «кератиновый жемчуг» в пределах ретикулярного гребня, потеря сцепления эпителиальных клеток), а также цитологические особенности (анионуклеоз, ядерный плеоморфизм, анизоцитоз, клеточный плеоморфизм, увеличенное соотношение ядро/цитоплазма, атипичные митотические фигуры, увеличение количества и размера ядрышек, гиперхромазия) [271, 419]. При этом оценивается глубина поражения. В соответствии с этими критериями легкой дисплазией считаются изменения в нижней трети эпителия, средней – на глубину до $2/3$ эпителия, тяжелой – на глубину от $2/3$ до полного поражения эпителия. Основным преимуществом данной системы является простота применения. Но у нее существуют многочисленные недостатки: система не подразумевает непрерывного прогрессирования дисплазии и плохо предсказывает ее злокачественный потенциал; вариабельность толщины эпителиальной выстилки полости рта приводит к неточной градации степени дисплазии; отсутствие оценки параметров в числовом формате снижает ценность статистического анализа в случае проведения научных исследований. Существуют и другие системы оценки степени дисплазии. В предыдущей редакции классификации дисплазии ВОЗ (2005 г.) действовала система классификации из 5 пунктов: чешуйчатая гиперплазия, легкая дисплазия, средняя дисплазия, тяжелая дисплазия и рак *in situ*. Еще в 1978 году эксперты ВОЗ разработали бинарную систему градации дисплазий, которая делит их всего на две группы: на дисплазии высокого и низкого риска малигнизации. Некоторые исследователи применяют ее до настоящего времени. Параллельно с классификациями ВОЗ существуют другие системы классификаций дисплазии клеток СОР, например, системы Burkhardt and Maerker (1981),

Shafer (1983), Lumermann et al. (1995), Neville (1995), Takashi Saku et al. (2004), Sin. dysplasia classification (2005), Bouquot et al. (2006), IN/CIS (JSOP) system (2010) [271, 264, 303].

Цитологическое исследование

Для диагностики риска малигнизации предраковых заболеваний СОР возможно использование цитологического метода с применением классификации по Папаниколау, который рутинно используется для диагностики предраковых изменений и рака влагалища и шейки матки. Цитологический метод малоинвазивен и может применяться при отказе пациента от биопсии и лучше подходит для взятия материала при множественных очагах поражения СОР, чем эксцизионная биопсия. Кроме этого, он может применяться врачом-стоматологом во время приема и не требует серьезной подготовки пациента к проведению этой процедуры [200, 442]. При использовании цитологического метода в стоматологии важен способ забора материала [14]. Существуют специальные щетки для взятия материала с участка СОР на цитологическое исследование – Oral CDx (OralScan Laboratories, Two Executive Blvd., Suffern, N.Y., U.A.). В исследовании чувствительность такой щеточной биопсии при диагностике у лиц, страдающих различными предраковыми заболеваниями СОР, для обнаружения аномальных клеток составила 90%, специфичность - 44,1%, положительное прогностическое значение - 47,2%, а отрицательное - 88,2% [478]. В другом исследовании у пациентов с лейкоплакией данный метод продемонстрировал чувствительность - 72,7%, специфичность - 92,3%, позитивную прогностическую ценность – 88,8%, негативную – 80% [193].

Еще одним важным фактором анализа прогноза малигнизации предраковых поражений СОР является оценка уровня анеуплодии (состояние, связанное с нарушением парности хромосом в кариотипе клетки). У пациентов с раком и некоторыми предраковыми заболеваниями СОР обнаружен повышенный уровень анеуплодии в ядрах клеток эпителия. Этот уровень был особенно высок у курильщиков и у пожилых пациентов [217,

232, 261]. В клетках буккального эпителия пациентов, страдающих красным плоским лишаем полости рта, также обнаруживается повышение числа ядерных аномалий [6]. Цитологические исследования показывают корреляцию между степенью анеуплодии и дисплазией клеток слизистой оболочки полости рта при предраковых заболеваниях СОР [229]. Некоторые авторы считают статус пloidности (т.е. уровня тяжелых хромосомных изменений), как важнейший критерий оценки риска малигнизации предраковых заболеваний СОР [309].

Одним из наиболее актуальных направлений в современной онкодиагностике является использование иммуногистохимических методик, которые позволяют выявлять качественные изменения в клетках, предшествующих и сопровождающих процесс малигнизации. Иммуногистохимический анализ помогает увеличить диагностическую и прогностическую ценность гистологического и цитологического вариантов исследования. В настоящее время иммуногистохимические методы используются в диагностике патологии СОР [30, 53, 54, 85, 298]. В образцах биопсии, взятых с очагов поражения лейкоплакией и красным плоским лишаем с помощью иммуногистохимического анализа, было показано, что при предраковых заболеваниях СОР без дисплазии уровень экспрессии синтеза фактора некроза опухоли α (ФНО- α) был повышен по сравнению с таковым из образцов здоровой слизистой оболочки, а у пациентов с дисплазией значительно повышался уровень экспрессии синтеза интерлейкина 8 (IL-8). У пациентов, страдающих раком СОР, уровни IL-6, IL-8 и ФНО- α в слюне был значительно выше, чем таковые у здоровых лиц и у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР [69, 249]. Так же при предраковых поражениях и раке СОР в слизистой очагов активируется система хемокинов [434]. Разрабатываются методики диагностики малигнизации предраковых заболеваний СОР и рака СОР с помощью анализа уровня некоторых факторов воспаления в слюне пациентов [230, 382, 437, 446]. В настоящее время в клинической практике существуют методики использования электронной

микроскопии, позволяющие рассмотреть ультраструктуры клетки и сделать морфологическую диагностику более точной [471].

Для упрощения, ускорения морфологической диагностики диспластических и онкологических поражений СОР, а также улучшения ее эффективности в настоящее время разрабатываются методики с использованием т.н. биосенсоров (устройств для сбора информации с биологических образцов) [148, 332]. С помощью таких методик обычно детектируют биохимические параметры, но этот метод позволяет выявлять и некоторые морфологические аномалии. Так разработаны биосенсорные нано-чипы, способные выявлять диспластические и раковые поражения СОР с высокой степенью достоверности. Кроме биохимических параметров (таких, как уровень рецептора к эпидермальному фактору роста) метод позволяет оценить соотношение «ядро/цитоплазма» в эндотелиальных клетках и размер ядра с применением неинвазивной биопсии [346].

Таким образом, биосенсоры позволят проводить скрининговую диагностику поражений различных локализаций непосредственно лечащим врачом с выявлением пациентов, которым необходимо проводить более детальную диагностику. Перспективным направлением является разработка подобных систем и в стоматологии.

В последние годы появились сведения об использовании молекулярных иммуноцитохимических (ИЦХ) способов диагностики пред- и онкологических заболеваний различной локализации. Одной из разновидностей ИЦХ является прямая флуоресцентная иммуноцитохимия (ФИЦХ), отличающаяся наличием флуоресцентной метки как системы детекции наличия специфического белка (антитела) с использованием специфического антигена и позволяет оценить пролиферативную активность эпителия, что является ведущим фактором как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей. Флуоресцентная метка позволяет точно и быстро визуализировать распределение в исследуемом материале вещества-мишени.

Разрабатываются системы с максимально простыми алгоритмами использования и оценки результата.

Одним из лидеров промышленного изготовления тест-систем в России является ООО НПП «БИОЧИП», базирующееся на территории Инновационного центра «Сколково». Так, этой компанией совместно с ФГБОУ ВО «ПИМУ» были разработаны внедрены в практическую медицину тест-системы на основе технологии ФИЦХИ: для диагностики раковой этиологии асцита (Биочип «SER»), новообразований щитовидной железы (Биочип «TYR»), рака легкого (Биочип «Pulmo»), злокачественных опухолей урогенитального тракта (Биочип «NVP»), для определения иммунофенотипа клеток рака молочной железы (Биочип «EPH»), для поиска первичного очага злокачественной опухоли (Биочипы «NOD1», «NOD1», «NOD3»). Чувствительность и специфичность таких методик в диагностике злокачественных опухолей и метастазов приближается к 100% [17, 60, 141, 162]. Преимуществами данного исследования является отсутствие инвазивного забора биоматериала у пациента, возможность использования данной методики в качестве быстрого, интраоперационного способа диагностики, существенное сокращение сроков ожидания результата от врача-цитолога (до 2-х часов, по сравнению с гистологическим и ИГХ-исследованием), возможность применения телемедицинских технологий для передачи результатов.

При этом в доступной литературе нам не удалось обнаружить сведения об использовании ФИЦХ диагностики в стоматологической практике.

Биологические маркеры

В последние годы в различных областях медицины и в стоматологии изучается диагностическая эффективность и прогностическая ценность обнаружения в пораженных тканях некоторых маркеров малигнизации: P63, P16, P53 и Ki67, подоплатина, Fas/FasL, ABCG2, MMP-9 [78, 141, 155].

Цитологические и гистологические исследования позволяют выявлять некоторые маркеры дисплазии, малигнизации и прогрессии опухолей

непосредственно в очаге. Белок P16 (также известный как P16INK4a, ингибитор циклинзависимой киназы 2A, CDKN2A, множественный супрессор опухоли. Это белок, который замедляет деление клеток, ингибируя прогрессирование клеточного цикла от фазы G1 до фазы S, тем самым действуя в качестве супрессора опухоли. Его начали изучать как элемент диагностики дисплазии и рака шейки матки, но в настоящее время используется в диагностике поражений других локализаций, включая СОР. Экспрессия этого белка в случае развития дисплазии может снижаться, известны мутации гена CDKN2A, который кодирует синтез этого белка. Такие мутации со снижением уровня P16 увеличивают риск развития злокачественных новообразований на слизистых оболочках. С другой стороны, в очагах дисплазии и рака уровень экспрессии этого белка может резко увеличиваться. Этот феномен был отмечен при участии в канцерогенезе ВПЧ, и экспрессия гена P16 широко используется в качестве суррогатного маркера ВПЧ-инфекции при раке головы и шеи, включая рак СОР [126, 220, 274, 290, 291, 302, 432].

Еще одним супрессором клеточного цикла в G1 и S фазах является белок P53. Он относится к факторам транскрипции и является одним из важнейших эндогенных противоопухолевых механизмов. Ген P53 активируется при повреждениях ДНК и ингибирует ее репликацию. При безуспешной репарации включает процесс клеточного апоптоза, мутации гена этого белка встречаются в 50% раковых клеток различных опухолей, что приводит к гиперэкспрессии гена с синтезом неактивного, но высокостабильного белка, накапливающегося в ядре. P53 имеет важное значение как прогностический маркер малигнизации при предраковых заболеваниях СОР [85, 101, 297, 336, 390]. В исследовании, проведенном в Сирии и Ливане, было показано, что у лиц, курящих кальян, уровень гиперэкспрессии P53 значимо выше, чем у некурящих [391]. При различных предраковых заболеваниях СОР была выявлена прямая корреляционная

связь, между уровнями экспрессии гена P53 и степенью дисплазии клеток СОР [187, 293, 389, 422].

Ki67 (также известный как антиген Ki-67 или MKI67) называют маркером пролиферации. Это крупный белок (360 кДа), играющий важную роль во время всех фаз клеточного цикла, локализуется в ядре клетки, он является фактором, стимулирующим пролиферацию клеток. Широко используется для оценки степени пролиферации клеток при опухолях различной локализации. При гистопатологическом исследовании необходимо учитывать не только наличие Ki67 позитивных клеток – многие здоровые ткани содержат активные пролиферирующие клетки, но и их локализацию и относительное количество. При гистопатологических исследованиях для оценки пролиферации часто определяют т.н. «индекс пролиферации» - процентное отношение клеток с иммунопозитивными ядрами по Ki67 к общему числу клеток [32, 125, 457]. В последние годы широко изучается как маркер прогрессии рака СОР и прогноза малигнизации при предраковых поражениях СОР [54, 111, 113, 188, 293, 316, 338, 413].

Анализ уровней сразу нескольких маркеров и их соотношения может значимо повысить диагностическую и прогностическую ценность этих методик [392]. В исследовании Gissi et al. (2015) было показано, что прогностически неблагоприятным является рост значения соотношения Ki67/P53 и этот показатель также может служить маркером малигнизации [405].

В связи с этим, актуальным является поиск высокоэффективной и доступной технологии ранней диагностики пред- и онкологических заболеваний СОР, а точная и правильная интерпретация данных исследования позволит исключить ложноположительные результаты и повысить активную выявляемость указанной патологии [252, 404, 441].

Вирусологические методы диагностики

В последние годы появился целый ряд работ, посвященных исследованию связи ВПЧ-инфекции и плоскоклеточного рака СОР. Наиболее опасными являются 16 и 18 типы. Молекулярный механизм влияния генома ВПЧ на геном клеток слизистых хорошо изучен и их онкогенность доказана, особенно для рака шейки матки [399]. По данным некоторых исследований инфицирование СОР онкогенными типами ВПЧ ведет к увеличению риска развития рака данной локализации в 2 - 14 раз [55, 258, 288, 292, 461]. Напротив, результаты другого исследования весьма противоречивы и не выявили связь рака и предрака СОР у некурящих и неупотребляющих алкоголь пациентов с ВПЧ-инфекцией [305]. Большинство современных авторов, делят плоскоклеточный рак СОР на ВПЧ-позитивный и ВПЧ-негативный варианты и рассматривают их как разные заболевания с различным патогенезом и прогнозом. Так ВПЧ-позитивный рак развивается у более молодых лиц, которые реже курят и употребляют алкоголь. При таком раке СОР выживаемость существенно выше. Существует тенденция к увеличению доли такого рака среди населения развитых стран [40, 55, 278]. В России также отмечается удельный рост ВПЧ-ассоциированных случаев рака СОР, к сожалению, пока без тенденции к снижению летальности от этого заболевания [9]. Насколько часто ВПЧ-ассоциированный рак СОР развивается на фоне предраковых поражений к настоящему времени неизвестно [215, 406].

Современными исследователями рассматривается также роль таких вирусов, как ВЭБ и простого герпеса, в канцерогенезе клеток и возникновении плоскоклеточного рака СОР [269, 308, 444].

ВЭБ является основным этиологическим фактором развития высокозлокачественной лимфомы Беркитта, которая часто поражает подчелюстную область и является третьей по распространенности злокачественной опухолью полости рта после плоскоклеточного рака и аденокарциномы слюнных желез. Кроме того, роль данного вируса в

канцерогенезе других В-клеточных лимфом и назофарингеальной карциномы также доказана. В настоящее время вопрос ассоциации ВЭБ с плоскоклеточной карциномой полости рта и при предраковых заболеваниях СОР окончательно не решен. Возможно синергическое действие ВЭБ и бактерии *Porphyromonas gingivalis* на канцерогенез в клетках СОР [352, 410]. Основным механизмом канцерогенеза в СОР, связанный с ВЭБ, реализуется через задержку дифференцировки базальных и прогениторных клеток слизистой оболочки [268]. Исследования частоты инфицирования ВЭБ пациентов с предраковой и онкологической патологиями СОР демонстрируют противоречивые результаты [28, 260, 268, 289, 408].

Еще одним представителем группы герпесвирусов, участие которого в развитие некоторых онкологических процессов, включая плоскоклеточного рак СОР, изучается в настоящий момент – вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) [286, 284, 285].

Обычно для вирусологического исследования используются метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммуно-гистохимические (ИГХ) и иммуно-цитохимические (ИЦХ) исследования. Эти методики обладают достаточно высокой чувствительностью и позволяют обнаружить вирусный материал непосредственно во взятых образцах [142, 267, 401]. При обострении герпетической инфекции ее можно диагностировать, основываясь также на гистопатологических (баллонная дегенерация клеток, образование в синтиции гигантских многоядерных эпителиальных клеток, акантолиз с образованием клеток Тцанка) и цитологических (нахождение в мазке гигантских многоядерных клеток и клеток, подверженных баллонной дегенерации) признаках [362]. Исследование показателей местного иммунитета полости рта при предраковых заболеваниях слизистой оболочки рта

Общеизвестным является факт, что состояние общего и местного иммунитета играет важную роль в патогенезе ряда заболеваний СОР [321, 376]. По-видимому, важную роль играет состояние иммунной системы и в

развитии плоскоклеточного рака и предраковых заболеваний СОР. Изучение генетических особенностей предраковых заболеваний СОР позволило выявить генотип, ведущий к снижению уровня дендритных клеток и общего количества Т-лимфоцитов при росте уровней Т-супрессоров и моноцитов. Пациенты с таким генотипом имеют очень высокий риск развития предрака и рака СОР, при этом многие пациенты с онкологической патологией СОР имели другой генотип. Это позволило исследователям разделить рак СОР на иммунную и классическую формы [298]. Исследование показало значимо более высокие уровни иммуноглобулина А (IgA) в крови пациентов, страдающих плоскоклеточным раком СОР по сравнению со здоровыми лицами и больными предраковыми заболеваниями СОР. В ротовой жидкости уровень IgA оказался существенно выше у пациентов с предраковой патологией СОР по сравнению со здоровыми лицами и еще выше при плоскоклеточном раке СОР [223, 250, 273, 296].

Среди вариантов интегральной оценки функции иммунной системы СОР можно использовать коэффициент сбалансированности факторов местного иммунитета полости рта (КСБ), разработанный Н.И. Толкачевой (1987). Снижение этого показателя регистрируется у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями тканей полости рта [18, 88, 144, 158].

1.7. Лечение предраковых заболеваний слизистой оболочки рта

Консервативные методы

Несмотря на успехи в диагностике, разработке новых фармакологических препаратов вопросы эффективной терапии предраковых заболеваний СОР остаются по-прежнему актуальными [321, 504].

В 2016 году был опубликован большой кохрановский обзор по консервативной терапии лейкоплакии, в котором освещено применение различных средств: витамина А, ретиноевой кислоты, бета-каротина, ликопина, нестероидных противовоспалительных препаратов, блеомицина, ряда растительных экстрактов и ингибитора Боумана-Бирка. Ни одно

исследование, включенное в данный обзор, не показало значимого снижения риска малигнизации по сравнению с плацебо [304]. Существуют очевидные теоретические предпосылки и обнадеживающие результаты отдельных исследований по применению витамина Е и комбинации витамин Е + витамин С в снижении риска малигнизации при предраковых поражениях СОР [431]. Некоторые заболевания системного характера, такие как дискоидная и системная волчанка, вульгарная пузырчатка, красный плоский лишай часто требуют назначения иммуносупрессивной терапии: цитостатиков, иммунодепрессантов, глюкокортикоидов, которые могут применяться как местно, так и системно. Однако необходимо помнить, что применение препаратов, угнетающих иммунную систему, может являться и одним из факторов малигнизации поражений СОР [16, 45, 71, 72, 74, 138, 139, 153, 159, 177, 196, 202, 208, 236, 254, 313, 314, 315, 331, 342, 347, 353, 375, 385, 388, 435, 477, 452, 464, 484, 487, 501].

Хирургические методы лечения

Не редко используется хирургическая тактика для полного или частичного иссечения поражений СОР с высоким и очень высоким риском злокачественной трансформации (папилломатоза СОР, веррукозной лейкоплакии и т.д.). Это позволяет решить проблему во многих случаях и дает возможность забора материала для полного гистологического исследования. К недостаткам такого подхода относятся возможность развития тяжелых постоперационных осложнений, косметический дефекты и длительная реабилитация в случае иссечения больших объемов тканей. Кроме того, хирургическое иссечение очага не всегда предотвращает развитие рецидива [366, 414]. В качестве альтернативы для лечения предраковых заболеваний и начальной стадии рака СОР используют криотерапию и криодеструкцию, что является менее травматичным методом лечения и значительно реже приводит к осложнениям, чем классическая хирургия. К ограничениям метода относится большая толщина патологической ткани, локализация поражения в труднодоступных очагах

полости рта. Кроме этого, после криодиструкции ткани не подлежат гистологическому анализу [366, 414].

Еще одной перспективной хирургической методикой, применяемой в лечении предраковых заболеваний СОР, является использование радиножа (электрохирургического высокочастотного аппарата). Использование этого оборудования ведет к меньшей кровопотери и более быстрому восстановлению ткани в месте воздействия по сравнению с классической хирургией [174].

В последние годы появились сведения об использовании хирургических лазеров (СО₂-лазер, Er: YAG-лазер, Nd: YAG-лазер, КТМ-лазер) для иссечения новообразований. Последние имеют ряд преимуществ: отсутствие контакта тканей с излучателем, точный разрез, хороший гемостаз в месте разреза, отсутствие грубого рубцевания хирургической раны, меньшая выраженность послеоперационной боли и отека. Однако лазерная хирургия имеет ряд серьезных недостатков: в отличие от обычных разрезов скальпелем, хирург не получает обратной связи во время лазерной абляции, нет ощущения глубины и тканевой специфичности, что увеличивает риск ятрогенного повреждения нервов и крупных кровеносных сосудов [171, 310, 334, 348].

В связи с этим, актуальным является поиск альтернативных методик лечения патологии СОР, лишенных недостатков вышеуказанных способов, одной из них является фотодинамическая терапия.

Фотодинамическая терапия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод, основанный на применении фотосенсибилизаторов и света с определенной длиной волны. Фотосенсибилизатор – это лекарственное средство, способное избирательно накапливаться в тканях патологических очагов. В результате фотохимической реакции выделяется синглетный кислород, обладающий мощным окислительным потенциалом. Он запускает каскад свободно-радикальных реакций, приводящих к гибели клеток, что в свою очередь,

активирует иммунную систему. Синглетный кислород обладает также мощным антисептическим эффектом. Этот метод является одним из самых перспективных в онкологии, особенно в терапии видимых опухолей. Фотосенсибилизаторы применяются в стоматологии, как правило, местно, делятся по поколениям и химическому строению. Препараты первого поколения относятся к производным гематопорфирина («Фотосан», «Фотогем»), предшественникам протопорфирина (5-аминолевуленовая кислота и ее метильное производное), производным бензопорфирина (вертепорфин). К первому поколению относится также толуидиновый синий. При их применении используются источники с длиной световой волны 625-635 нм. К фотосенсибилизаторам второго поколения относятся производные хлорофилла: хлорины («Фотолон», «Фотодитазин»), производные бактериохлорофилла (падопорфин, паделипорфин), пурпурины (этилэтиопурпурин олова), тетразапорфирины («Фотосенс»). Для этой группы средств необходим свет с длинной волны 650-850 нм. Препараты второго поколения обладают более глубоким эффектом, чем первого, имеют большую фотодинамическую активность. Третье поколение фотосенсибилизаторов включает моноклональные антитела, модифицированные рецепторы, высокая специфичность которых многократно повышает избирательность воздействия терапевтического метода на патологически измененные ткани. Чаще всего в качестве источника светового излучения в методиках ФТ выступают лазеры [4, 5, 164, 397, 415].

В России для ФДТ активно применяется светодиодный источник света АФС-450 отечественного производства (ООО «Полироник»), дающий свет с длиной волны 450 нм, т.е. испускающий видимое синее свечение. Заявленное преимущество использования данного аппарата – отсутствие необходимости использовать фотосенсибилизатор. В контролируемом исследовании этот аппарат продемонстрировал хорошую эффективность в терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая СОР – за 5- 6-дневный курс ФТ на фоне стандартной фармакотерапии у 50% пациентов удалось добиться

полной эпителизации дефектов слизистой на 7 дней раньше, чем при использовании одной стандартной медикаментозной терапии (обработка очагов раствором мирамистина, гелем «Эмпаркола», масляным раствором витамина А, поливитаминный комплекс «Алфавит» и лоратадин в течение 7 дней). У пациентов, получавших ФТ, отмечалась и более длительная ремиссия [22]. В другом исследовании эффективности ФДТ с внутривенным введением фотодитазина в терапии красного плоского лишая было показано, что применение данного метода привело к позитивному ответу у 77% больных по сравнению с группой стандартной терапии – 44% [129]. Побочными явлениями после лечения могут быть умеренная боль, гиперемия, отек, эрозирование, изъязвления, кровотечение. Эти реакции либо не требуют специального лечения, либо нуждаются в применении местных анестетиков и антисептиков, топических глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов [176, 398, 489]. В исследовании эффективности в лечении лейкоплакии ФДТ с аминоревулиновой кислотой привела к полной ремиссии в 55,2% случаев, частичной – в 31% случаев, т.е. общий ответ оказался равен 86,2%. Было отмечено, что при дисплазии легкой и тяжелой степеней этот метод терапии оказался более эффективен, чем у пациентов без дисплазии или с легкой степенью дисплазии [411]. Систематический обзор исследований эффективности ФДТ в терапии различных предраковых заболеваний СОР показал, что частота рецидивов при использовании этого метода при данной патологии не превышает 36% [241].

Несмотря на широкое применение этого метода в терапии предраковых заболеваний и рака СОР, метод ФДТ для этих случаев до сих пор не стандартизирован. Это связано и с новизной метода, и с большим количеством систем для его проведения с различными характеристиками.

PRP-терапия

Не менее актуальным вопросом в лечении предраковых заболеваний, сопровождающихся болевым и воспалительно-деструктивными синдромами, являются вопросы регенерации СОР. Предраковые процессы уменьшают

репаративные возможности слизистой оболочки полости рта, и это затягивает процесс лечения, негативно отражается на его результатах, снижает качество жизни пациентов [104, 277, 416].

Одним из методов повышения репаративных возможностей тканей является т.н. PRP - therapy. Метод заключается в инъекционном введении аутоплазмы крови с тромбоцитами (тромбоцитарной аутоплазмы) непосредственно в очаг поражения. Концентрация тромбоцитов в этом препарате должна быть существенно выше, чем в крови человека – обычно более 1000000 в одном мкл. Собственно говоря, именно высокое содержание тромбоцитов в плазме и дало название этому методу: “PRP” значит Platelet-rich plasma. Этот метод был разработан американским челюстно-лицевым хирургом R.E. Marx в 90-х годах XX века для стимуляции остеогенеза в челюстно-лицевой области при травмах и резекции челюстей. В настоящее время существует несколько близких методик, в которых используются аутопрепараты из крови пациентов, имеющие различную концентрацию клеточных элементов и различное содержание активных веществ. В России обычно используется модификация этого метода, предложенная в 2006 году отечественными учеными Р.Р. Ахмеровым и Р.Ф. Зарудием. Альфа-гранулы тромбоцитов содержат фактор IV тромбоцитов, фибронектин, тромбоспондин, бета – тромбоглобулин, фибриноген, фактор Виллебранда, различные ростовые факторы (VEGF, EGF, PDGF и др.) и лизосомальные ферменты. Тромбоцитарные факторы стимулируют репарацию не только СОР, но и более глубоких хрящевых и костных структур. Применяется в различных областях медицины, включая стоматологию. В настоящее время широко используется в терапии заболеваний пародонта. Многолетний опыт применения демонстрирует его хорошую переносимость и безопасность. В отличие от лечения стволовыми клетками у PRP-терапии не отмечен риск канцерогенеза, т.к. тромбоциты не способны к размножению и живут не более 11 суток [7, 100, 103, 114, 119, 121, 201, 242, 329, 400]. При предраковых заболеваниях СОР, однако, этот метод практически не изучался. В одном

контролируемом исследовании изучалась эффективность PRP-терапии при эрозивной форме красного плоского лишая СОР [127, 173].

Таким образом, анализ литературных данных говорит об особой актуальности проблем, связанных с ранней диагностикой, оценкой прогноза малигнизации и тактикой лечения предраковых поражений СОР. Несмотря на большое количество новых методик, эти вопросы остаются нерешенными, особенно на уровне практикующего врача-стоматолога, который на рутинном приеме может столкнуться со смертельно опасным поражением.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное диссертационное исследование было выполнено в рамках приоритетной программы ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России «Фундаментальная онкология: от эксперимента к клинической практике» и биомедицинского кластера Нижегородской области по разделу «Персонафицированная медицина - разработка тест-систем для диагностики онкологических заболеваний, биочипов». Результаты исследования существенно повысили эффективность диагностики рака и предраковых заболеваний СОР, а также нашли новые подходы к профилактике и терапии данной патологии.

2.1. Дизайн исследования

Клиническая часть исследования проводилась на базе кафедры пропедевтической стоматологии Института стоматологии ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России и поликлиники ГБУЗ НО «Нижегородский областной онкологический диспансер».

Для реализации поставленной цели было проведено сравнительное, рандомизированное, контролируемое исследование с элементами ретроспективного анализа, направленное на повышение эффективности ранней диагностики и совершенствование методов консервативного лечения предраковых заболеваний СОР. Дизайн исследования представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Дизайн исследования

Направления исследований	Методы сбора, анализа и обработки информации	Объем исследований
I. Подготовительный этап: ретроспективный анализ медицинской документации	аналитический, статистический	10000 медицинских карт

Продолжение таблицы 2.1

<p>II. Доклинический этап – разработка инновационной тест-системы «Биочип Стом»; разработка способа скрининговой ФИЦХ – диагностики предраковых заболеваний и рака СОР.</p>		
<p>III. Комплексное клинико-лабораторное исследование:</p>		
<p>Оценка стоматологического статуса</p>	<p>Данные клинического осмотра, аналитический, статистический</p>	<p>1200 пациентов</p>
<p>Оценка соматического здоровья</p>	<p>Данные клинического осмотра соответствующих врачей-интернистов, аналитический, статистический</p>	<p>450 пациентов</p>
<p>Исследование качества жизни и уровня боли</p>	<p>Тестирование, статистический</p>	<p>450 пациентов</p>
<p>Аутофлуоресцентная диагностика</p>	<p>Данные клинического осмотра с использованием прибора АФС-Д, аналитический, статистический</p>	<p>1200 пациентов</p>
<p>Измерение биопотенциалов и рН в полости рта</p>	<p>Данные клинического осмотра с использованием прибора «Мультитес ИПЛ 301», аналитический, статистический</p>	<p>300 пациентов</p>
<p>Цитологическое исследование СОР</p>	<p>Лабораторный, аналитический, статистический</p>	<p>450 пациентов</p>

Продолжение таблицы 2.1

Прямое флуоресцентное иммуноцитохимическое исследование	Лабораторный, аналитический, статистический	450 пациентов
Гистологическое исследование биоптатов СОР	Лабораторный, аналитический, статистический	100 пациентов с плоскоклеточным раком СОР, 100 пациентов с предраковыми заболеваниями СОР.
Вирусологическое исследование	Лабораторный, аналитический, статистический	450 пациентов
Иммунологическое исследование	Лабораторный, аналитический, статистический	300 пациентов
IV. Комплексное персонифицированное лечение, оценка эффективности лечения, диспансерное наблюдение.		
	Данные клинического осмотра, лабораторные исследования, статистический	300 пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ, эрозивной лейкоплакией и декубитальной язвой СОР

2.2. Ретроспективный анализ медицинской документации

Исследование включало в себя ряд последовательных этапов.

Первый - ретроспективный анализ медицинской документации: форма 039-2/у-88 «Учета работы врача-стоматолога стоматологической поликлиники, отделения, кабинета» и медицинских карт стоматологического больного форма 043/у Института стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и кафедры пропедевтической стоматологии за 2017 - 2021 годы. Анализировались следующие показатели: общее количество принятых больных, количество первичных больных, количество пациентов с заболеваниями СОР, распространенность и структура предонкологической

патологии СОР среди всей стоматологической заболеваемости, а также основные методики диагностики патологии СОР, применяемые врачами-стоматологами в амбулаторных условиях.

2.3. Разработка инновационного биочипа на основе прямого флуоресцентного иммуноцитохимического анализа (ФИЦХ)

Второй этап заключался в разработке дизайна новой тест-системы Биочип «Стом», изучении оптимального способа забора биоматериала и разработке нового способа скрининговой дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака СОР на основе прямого флуоресцентного иммуноцитохимического исследования (ФИЦХИ). В качестве исследуемых показателей на основе литературных данных были выбраны следующие маркеры дисплазии и малигнизации: P53, P16 и Ki67 [32, 54, 78, 85, 101, 111, 113, 125, 126, 141, 155, 187, 188, 220, 274, 290, 291].

Метод ФИЦХ позволяет создать тест-системы для доступной, быстрой и высокоэффективной диагностики онкологических заболеваний с помощью качественной и полуколичественной детекции маркеров малигнизации. На основе технологии ФИЦХ разрабатываются т.н. биочипы – «миниатюрные лаборатории» *in vitro*, которые могут применяться практикующими врачами без привлечения специалистов-морфологов для экспресс-диагностики злокачественных опухолей и диспластических процессов. Экспресс-диагностика на основе ФИЦХ биочипов активно развивается в России. В настоящее время в нашей стране этот метод активно используется в абдоминальной хирургии, онкоурологии, онкогинекологии [15, 61, 149, 163, 226].

Принцип метода ФИЦХ основан на взаимодействии антител, расположенных в ячейках тест-системы, с антигенами клеток, являющихся материалом для исследования, с последующей оценкой наличия свечения на мембране, в цитоплазме или ядре клетки в зависимости от локализации анализата. Антитела конъюгированы с флуорохромами. После того как флуоресцентная молекула поглощает свет, она может испустить другое

излучение соответствующей длины волны. При флуоресценции излучение света происходит сразу же после возбуждения поглощенным светом, тогда как при фосфоресценции излучение продолжается еще несколько миллисекунд после того, как источник энергии был убран. Излученная при флуоресценции энергия меньше, чем энергия поглощенного света, поэтому длина волны излученного света больше, чем света возбуждающего. Электроны флуорохрома возбуждаются определенным спектром длин волн падающего света. Например, флуоресцеин светится при возбуждении светом любой длины волны от 450 нм до 520 нм. Однако, чем ближе длина волны возбуждающего света к 495 нм, тем сильнее будет флуоресценция. Эта оптимальная длина волны названа пиком возбуждения. Свет, излучаемый флуорохромом, также имеет определенный спектр длин волн. Световая эмиссия флуоресцеина варьирует от 490 нм до 630 нм и эмиссионный пик находится в районе 515 нм. Антитела связываются со специфическими структурами внутри или вне клетки. В этой связи структуры клетки, имеющие исследуемый анализ (антиген), начинают светиться интенсивнее, чем клетки, не имеющие анализа. Так как в клетках с положительной экспрессией анализа его концентрация выше, то и концентрация специфических флуоресцентно меченых антител также выше, а, следовательно, и интенсивность свечения в месте взаимодействия анализа с антителом [293, 302, 316, 336, 338, 389, 390, 391, 392, 405, 413, 422, 432, 457].

2.4. Клинический этап исследования

Третий этап включал проведение комплексного клинико-лабораторного исследования, включающего стоматологическое обследование и дополнительные инструментальные и лабораторные методы диагностики (1200 пациентов).

Все пациенты с предраковыми заболеваниями СОР были разделены на 3 группы: первая – с предраковыми заболеваниями СОР (300 человек), (табл 2.1), вторая – с плоскоклеточным раком СОР (100 человек; эта часть исследования проводилась на базе ГБУЗ НО «Нижегородский областной

онкологический диспансер»), третью составили пациенты без патологии СОР (50 человек, группа контроля). Формулирование диагноза проводилось в соответствии МКБ-10 и основывалось на анализе жалоб, данных анамнеза и клинико-лабораторных исследований, цитологического и патоморфологического исследования биоптата, забранного по показаниям из очага поражения. Основной диагноз дополняли наиболее распространенным диагнозом в соответствии с данными отечественной специальной литературы: формы лейкоплакии дифференцировали по классификации А.А. Машкиллейсона (1970), формы КПЛ СОР - по классификации Е.В. Боровского и А.А. Машкиллейсона (1984) [96, 124, 151]. У участников исследования собирался подробный анамнез, включающий общие анамнестические данные, длительность течения основного заболевания, выявления факторов, способствующих по данным литературы развитию предраковой патологии (курение табака, употребление алкоголя), онкологических заболеваний в личном и семейном анамнезе (особенно, с локализацией в полости рта). Учитывались социально-бытовые условия, проводилась регистрация профессиональных вредностей, аллергических реакций. Анализировались эффективность предыдущей консервативной терапии, если такая проводилась, результаты медицинских обследований и лечения соматической патологии.

Четвертый этап включал разработку и систематизацию протоколов комплексного лечения больных с предраковыми заболеваниями СОР, проведения перечня лечебных мероприятий, а также усовершенствование схем менеджмента и маршрутизации данной категории больных.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 75 лет, добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании, предраковые заболевания и рак СОР.

Критерии невключения: отказ от участия, беременность, возраст старше 75 лет, острые респираторные заболевания, в том числе Covid-19,

отягощенный аллергоанамнез, ВИЧ, гепатит, сифилис, индивидуальная непереносимость используемых методов лечения.

2.4.1. Клинические методы исследования

Оценка стоматологического статуса

На каждого пациентка заводилась специальная карта, в которую вносили паспортные данные, жалобы, анамнез заболевания и жизни, а также показатели объективного обследования: внешнего осмотра, обследования полости рта, дополнительных методов исследования, выставлялся окончательный диагноз (Приложение 1).

Сбор анамнеза настоящего заболевания включал выяснение жалоб, времени возникновения и появления патологических элементов: пятен, бляшек эрозий, язв, трещин. Устанавливались возможные причинные факторы возникновения элементов по мнению больного, выясняли частоту рецидивов, а также проводилась ли ранее терапия данного заболевания и какие методы и средства использовались. Особое значение придавалось выявлению профессиональных вредностей, применению медикаментозных средств, а также наличию сопутствующей соматической патологии.

Осмотр полости рта осуществляли в стоматологическом кресле с помощью стандартного набора стоматологического инструментария при искусственном освещении [79, 169].

Упрощенный индекс гигиены полости рта ОНІ-S (Oral hygiene index-simplified, индекс Грина-Вермилиона) (1964 г.) использовали для оценки гигиены полости рта только по состоянию поверхности шести индикаторных зубов: всех первых моляров верхней и нижней челюсти (16, 26, 36 и 46, при их отсутствии — соседних вторых моляров) и двух центральных резцов (11 и 31, при отсутствии — центральных резцов другой стороны). ОНІ-S рассчитывают как сумму двух индексов – индекса налета и индекса камня [123, 299].

Шкала индекса налета (Debris Index, DI-S): 0 баллов – налета или пигмента нет; 1 балл – мягкий налет занимает не более 1/3 высоты коронки;

2 балла – мягкий налет покрывает более 1/3, но менее 2/3 высоты коронки; 3 балла – мягкий налет покрывает более 2/3 поверхности зуба. Шкала индекса зубного камня (Calculus Index, CI-S): 0 баллов – нет камня; 1 балл – наддесневой камень, занимающий не более 1/3 исследуемой поверхности; 2 балла – наддесневой камень, занимающий более 1/3, но менее 2/3 исследуемой поверхности или наличие отдельных фрагментов поддесневого камня; 3 балла – наддесневой камень, покрывающий более 2/3 поверхности, или поддесневой камень, опоясывающий шейку зуба. Для расчета ОНI-S суммировали DI-S и CI-S всех зубов: $OH\text{-}S = (DI\text{-}S + CI\text{-}S) / 6$. Состояние гигиены полости рта по данным ОНI-S оценивали следующим образом: не более 0,6 – хорошая гигиена; 0,7–1,6 – удовлетворительная; 1,7–2,5 – неудовлетворительная; 2,6 – плохая [451, 486].

Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА)

Этот индекс используется для оценки тяжести гингивита. Чаще всего он применяется в модификации Parma. Оценка этого индекса проводится по следующим критериям: 0 — отсутствие воспаления; 1 — воспаление только десневого сосочка (Р); 2 — воспаление маргинальной десны (М); 3 — воспаление альвеолярной десны (А). Расчет осуществляется по формуле: $РМА = (\text{сумма баллов} / 3 * \text{число зубов}) * 100$. У взрослых (лиц старше 15 лет) максимальное количество зубов -30. При меньшем количестве берут число имеющихся в полости рта зубов. При отсутствии гингивита индекс РМА равен 0. При значении данного индекса до 30% ставят легкую степень гингивита, 31-60% - среднюю степень, 60% и выше – тяжелая [49].

Индекс СРITN (Community Periodontal Index of Treatment Needs) для оценки потребности в лечении при заболеваниях пародонта был разработан экспертами всемирной организации здравоохранения (Ainamo et al.,) в 1982 году и был модифицирован дважды: в 1987 и 1997 годах. В исследовании использовался выборочный вариант (РСРITN) с оценкой состояния пародонта в области 10 зубов [462, 486]. Коды результатов СРITN: 0 – отсутствие патологических признаков; 1 – кровоточивость, во время или в

течении 30 секунд после зондирования; 2 – наличие зубного камня или другие факторы, способные задерживать налет (н-р, нависающие края пломб); 3 – пародонтальный карман глубиной 4 – 5 мм (край десны находится в черной области зонда или скрывается метка 3,5 мм); 4 – пародонтальный карман глубиной не менее 6 мм (при этом метка 5,5 мм или черная область зонда скрывается в кармане); X – когда в секстанте присутствует только один зуб или нет ни одного зуба (третьи моляры исключаются, кроме тех случаев, когда они находятся на месте вторых моляров). Оценивалась также потребность в лечении патологии пародонта. Код 0 или X для всех секстантов означает, что в лечении пациент не нуждается, код 1 указывает, что данному пациенту необходимо улучшить гигиену полости рта; 2 – проведение профессиональной гигиены и устранение факторов, способствующих задержке зубного налета; 3 – необходимость кюретажа как дополнение к профессиональной гигиене; 4 – необходимость глубокого кюретажа и комплексного лечения.

Оценка ортопедических конструкций и потенциалометрия

При осмотре дентальных протезов в полости рта пациентов визуально оценивался вид конструкции, материал, по возможности и срок давности установки конструкции, краевое прилегание, наличие повреждений, элементов коррозии. При наличии у пациента съемных и/или несъемных металлсодержащих зубопротезных конструкций проводилась биопотенциалометрия прибором «Мультитес ИПЛ 301» (производитель: НПП "СЕМИКО", (Россия)). В данном исследовании измерение проводилось в точках «металл-металл», «металл-неметаллические ткани», «металл-слизистая оболочка» трехкратно. Затем анализировались те пары, в которых при всех трех измерениях выявлена разность потенциалов не ниже 120 мВ. В случаях выявления у пациентов разности потенциалов свыше 120 мВ при наличии клинически симптомов непереносимости (металлический привкус, жжение, нарушение слюноотделения) расценивали как гальваноз полости рта [132].

pH-метрия ротовой жидкости. Для определения изменений pH, нами выполнялся забор смешанной слюны следующим методом: пациент делал ротовую ванночку 50 мл дистиллированной водой, потом на протяжении трех минут проводили забор смешанной слюны в градуированные пробирки, сплевывая в них. За 30 минут до опыта исключались прием пищи, физические упражнения, курение, питье. Сразу после получения ротовой жидкости проводили определение pH при помощи прибора «Acorn pH5 series pH/oC Meter» (ОАКТОН, США) с точностью до сотых единиц (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 - pH-метр «Acorn pH5» (ОАКТОН, США)

Метод работы с данным прибором заключался в следующем: вначале работы проводили калибровку аппарата по стандартному буферному раствору (pH = 7,0) (Кузнецов В. В., 2001), затем промывали стеклянный pH-электрод в дистиллированной воде и помещали в пробирку (одноразовый шприц) с со смешанной слюной, чтобы определить водородный показатель. Перед измерением водородного показателя смешанной слюны в каждой из следующих пробирок электрод аппарат промывали в физиологическом растворе и дистиллированной воде [131].

Оценка площади эрозивной поверхности

Для оценки площади эрозий и язв на СОР и динамики эпителизации патологических элементов использовали методику, предложенную Л.Н. Поповой. На эрозию накладывали пластинку стерильного полиэтилена

и чернилами обрисовывали контур поражения. Затем полиэтилен с нанесенным контуром клали на миллиметровую бумагу и путем подсчета квадратных миллиметров внутри контура определяли площадь дефекта. При повторном исследовании таким же образом определяли площадь поражения и устанавливали процент изменения ее по отношению к площади, вычисленной при предыдущем исследовании. В случае наличия множественных очагов поражения СОР, производилась суммация площадей всех патологических локусов. Данный способ проведения измерений стал методом выбора ввиду возможности его использования в труднодоступных местах (в ретромолярной области, по переходной складке, в области боковой поверхности языка и дна полости рта). Эта процедура проводилась на 1-й, 7-й, 10-й, 14-й, 21-й, 28-й день лечения [135].

Фотофиксация элементов поражения на СОР и архивирование полученных изображений

Клиническое обследование всех пациентов сопровождалось фотопротоколированием и занесением полученных изображений в электронную учетную карту участника исследования. Метод цифрового фотодокументирования с архивированием позволил сопоставлять полученные образы (изображения нормальной и патологической измененной СОР, а также картины флуоресценции) в разные временные промежутки, при разных схемах лечения, т.е. проводить максимально объективное динамическое наблюдение. Кроме этого, фотофиксация помогла определять особенности клинической картины при различных вариантах предраковых заболеваний и раке СОР, сформулировать диагностические критерии оценки поражений СОР, сделало возможным проведение оценки площади очагов поражения методом планиметрии. Наконец, наличие фотографических изображений высокого качества позволило воспользоваться технологиями телемедицины для консультаций со специалистами смежных специальностей (онкологами, дерматологами), что особенно важно в условиях пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Для ведения фотопротокола,

использовался фотоаппарат Nikon D3100 с объективом Nikon AF-S Micro Nikkor 105 mm f/ 2.8 G IFED VR.

2.4.2. Оценка качества жизни и уровня боли

Оценка качества жизни участников исследования проводилась по опроснику ОНП-14 RU – русскоязычный и укороченный вариант известного опросника ОНП (Oral Health Impact Profile- – «Степень важности стоматологического здоровья»). Опросник был предложен в 1994 году, Русскоязычная версия ОНП-14 была валидизирована в 2007 году среди взрослых с заболеваниями пародонта (Приложение 2). В этом опроснике всего 14 вопросов, разделенных на 3 основных шкалы. На каждый вопрос имеется пять вариантов ответа. В шкале «Проблемы при приеме пищи» (Q1-Q5) пациент самостоятельно оценивает степень нарушения ряда функций организма, связанных с пережевыванием пищи. В шкале «Проблемы в общении» (Q6-Q10) оцениваются психологический дискомфорт и отклонение в психоэмоциональной сфере, связанные с состоянием СОР и зубов, в шкале «Проблемы в повседневной жизни (работе и отдыхе)» (Q11-Q14) отражаются наличие и степень ограничений в повседневной жизни человека, возникающих при наличии заболеваний полости рта: приема пищи, общении, выполнении трудовой деятельности. Ответы ранжированы по 5 баллов соответственно ответам: «никогда» - 0 баллов, «крайне редко» - 1 балл, «часто» - 2 балла, «очень часто» - 3 балла, «постоянно» - 4 балла. Подсчет индекса осуществляются как суммированием отдельно по шкалам (пошкаловые показатели), так и в целом по опроснику – максимальное возможное количество баллов равно 56. Чем выше бал, тем ниже качество жизни [8, 447].

Для динамической оценки интенсивности выраженности боли была выбрана одна из наиболее используемых в настоящее время методик – ВАШ (Visual Analog Scale, VAS) (Приложение 3). Согласно данной методики пациент должен отметить на неградуированном отрезке длиной 10 см точку, соответствующую его оценке болевого ощущения. Часто используется

бумажная, картонная или пластмассовая линейка соответствующей длины. Сантиметровые деления находятся на обратной стороне этой линейки для облегчения оценки результата медицинским персоналом. Левая граница линейки соответствует определению «боли нет», правая граница - «худшая боль, какую можно себе представить». При динамической оценке интенсивности боли существенным считается изменение значения более, чем на 1,3 см от первоначального [167].

Методы диагностики ксеростомии

Известно, что часть пациентов с заболеваниями СОР испытывают проблемы, связанные со снижением саливации и недостаточной увлажнённости в ротовой полости. С целью оценки отсутствия или наличия данной проблемы использовался тест Фокса – анкетирование пациента, позволяющее оценить наличие сухости в полости рта или ее отсутствие. Эта анкета включает 10 вопросов, 5 из которых связаны с сухостью во время еды или жевания, а остальные 5 связаны с сухостью в отсутствие еды или жевания (Приложение 4) [11]. По тесту Фокса пациентам предлагалось пройти опрос по 10 вопросам, на которые необходимо было давать либо положительный, либо отрицательный ответ («ДА», «НЕТ»). Доминирование ответов «ДА», особенно на ключевые вопросы 1, 2, 5, 6 характеризовало «выраженный ксеростомический синдром». Доминирование ответов «НЕТ» на все вопросы, естественно, отражало отсутствие ксеростомии у пациента.

Аутофлуоресцентная диагностика

Скрининговое аутофлуоресцентное исследование проводилось с помощью отечественного диагностического комплекта АФС-Д («Полироник», Россия), который состоит из светодиодного источника флуоресцентного света АФС-400 с длиной волны 400 нм, специальных очков врача-стоматолога с желтым светофильтром и защитных очков для пациента (рисунок 2.2) [10, 12, 67, 98, 122].



Рисунок 2.2 - Комплект АФС-Д «Полироник»

Данная методика была использована с целью раннего обнаружения очагов аномального свечения (гашения или усиления флуоресценции), а также уточнения размеров патологических элементов проводилась всем пациентам при первичном обращении. Затем эта процедура проводилась на 7-й, 10-й, 14-й, 21-й день лечения и через 1– 6 –12 месяцев после него с целью оценки эффективности проводимой терапии.

2.5. Лабораторный этап исследования

2.5.1. Морфологические методы исследования

Цитологическая диагностика. На лабораторном этапе проведено исследование цитологического материала у 300 пациентов с предраковой патологией СОР, 100 больных плоскоклеточным раком, а также 50 относительно здоровых лиц с целью определения наиболее информативной методики забора. Исходно у всех больных материал забирался тремя способами: мазок-отпечаток на стекло, соскоб с помещением в транспортную питательную среду (ТПС) и самостоятельный смыв [14, 237].

Методика забора материала методом мазка-отпечатка с пораженного очага. Образец получали путем прикладывания кусочка канцелярской резинки (т.н. «мишени») к патологическому очагу с последующим отпечатком его на предметном стекле; мишени хранились в

залитых 50% этиловым спиртом чашках Петри. Перед взятием образца мишень струей из воздушного пистолета высушивали, затем забирали цитологический материал легким прижатием к исследуемому участку, затем его переносили в виде отпечатков на предметное стекло. На предметное стекло наносили Ф.И.О. пациента, дату забора материала, область забора материала и предварительный диагноз указывали в направлении.

Методика забора материала методом соскоба с пораженного очага.

В этом случае образцы получали с помощью цитологической щетки типа «А» (универсальная), которая затем помещалась в пробирку с транспортной питательной средой (жидкостная цитология). Пробирку маркировали подобно предметному стеклу при использовании метода мазка-отпечатка.

Методика забора материала методом смыва материала из ротовой полости выполнялся самим пациентом с использованием 10 мл стерильного 5% раствора глюкозы после очистки ротовой полости дистиллированной водой. Пробирку со смывными водами также маркировали. Пациентам было рекомендовано чистить зубы не ранее, чем за 4 часа до назначенного исследования. С целью получения достоверных результатов забор материала начинался с самостоятельного смыва с ротовой полости, после которого были выполнены мазки-отпечатки и соскобы с патологического очага.

Методика цитологического исследования. После забора биоматериала цитологические препараты готовились традиционным способом с окрашиванием по Романовскому-Гимзе. При анализе цитологических образцов особое внимание уделяли степени дифференцировки и полноте созревания эпителия, соотношению базальных, парабазальных, промежуточных поверхностных клеток, а также ороговевших чешуек. Цитологическое исследование образцов проводилось на базе ГБУЗ НО «Городская больница № 35» г. Н. Новгорода с помощью микроскопа Zeiss Primo Star (Carl Zeiss, Германия). Цитоморфологическое исследование было проведено с помощью сканера Aperio CS2 (Leica,

Германия), используемое увеличение $\times 200$. В случае невозможности морфологической оценки часть цитопрепаратов была отсканирована при увеличении $\times 400$. В дальнейшем все цитопрепараты были охарактеризованы на светооптическом уровне с использованием микроскопа Zeiss Primo Star (Carl Zeiss, Германия) на увеличении $\times 100 - 200$. При недостаточности указанного увеличения использовали увеличение в диапазоне $\times 400 - \times 1000$ [168].

Индекс кератинизации. Кроме этого, при цитологическом анализе образцов рассчитывали индекс кератинизации. Индекс кератинизации эпителия определяется в полученном материале путем подсчета общего количества ороговевших и неороговевших клеток, а также клеток базального и парабазального слоев. Число изучаемых клеток умножают на 100 и делят на общее количество клеток в поле зрения. Данные литературы подтверждают, что у здорового молодого мужчины (25-29 лет) индекс кератинизации десны составляет около 50%, твердого неба – 83,5% - 94,3% [36, 37].

Регенеративно-дегенеративный индекс. В материале цитологического исследования в динамике для оценки эффективности лечения и регенерации СОР оценивали уровень нейтрофилов и рассчитывали регенеративно-дегенеративный индекс (РДИ) по формуле: $\text{РДИ} = \frac{\text{общее количество нейтрофилов (палочкоядерные нейтрофилы + сегментноядерные нейтрофилы)}}{\text{дегенеративные формы нейтрофилов}}$ [47, 82].

Гистологическое исследование при подозрении на ЗНО проводилось в патоморфологическом отделении на базе ГБУЗ НО «Нижегородский областной онкологический диспансер». Все опухоли исследованы патоморфологическими методиками, с соблюдением всех правил проведения макроскопической диагностики опухолей [136]. Определение гистологического типа опухоли проводилось в соответствии с критериями классификации опухолей Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ)

2004 года. Анализ образцов проводился с помощью микроскопа «Leica DM 2000».

2.5.2. ПЦР-диагностика герпесвирусной инфекции

Вирусологическое исследование включало определение онкогенных вирусов: вируса папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), вируса герпеса 6 типа (ВГ-6 тип) и вируса простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ 1, 2) двумя способами: в ротовой жидкости и в клетках эпителия ротовой полости методом ПЦР real time. Необходимо отметить, что существующие рекомендации уточняют способ забора материала на эту инфекцию лишь со слизистой шейки матки. В этом случае используется только соскоб слизистой [494]. В практике для диагностики ВПЧ-инфекции из ротовой полости используют как слюну, так и соскоб слизистой с получением клеточного материала [495]. Забор смешанной слюны осуществлялся натошак в утренние часы путем сплевывания в пластиковую пробирку объемом 5 мл, исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории метагеномики и молекулярной индикации патогенов в Нижегородском НИИ эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н.И. Блохиной. Цитологический материал забирался цитощеткой путем соскоба с очага поражения и помещался в транспортную среду (жидкостная цитология) с муколитиком и доставлялся в лабораторию ООО «Ника Спринг» (г. Н. Новгород), диагностика осуществлялась методом ПЦР. В качестве амплификатора использовался ДТ-прайм (ДНК-технология, Россия, РУ ФСР 2011/10229 от 03.03.2011 [496, 497, 498, 499]).

Определение и типирование вируса папилломы человека (ВПЧ) проводили с помощью метода ПЦР и диагностического набора AmpliSens «Вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска» (ООО «Интерлаб», Россия), который содержит реактивы для определения ВПЧ 16, 31, 18, 39, 45, 59, 33, 35, 68, 56, 58, 52, 55, 51.

Определение вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса 6 типа (ВПГ 6 тип) проводили с помощью метода ПЦР и диагностического набора AmpliSens «EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ООО «Интерлаб», Россия), который содержит реактивы для определения ДНК этого вируса.

Определение вируса простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ 1 и 2) проводили с помощью метода ПЦР и диагностического набора AmpliSens «HSV I, II-FL» (ООО «Интерлаб», Россия), который содержит реактивы для определения ДНК этого вируса.

Микробиологическое исследование проводилось по показаниям и осуществлялось на базе лаборатории метагеномики и молекулярной индикации патогенов в Нижегородском НИИ эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н.И. Блохиной и включало посев на грибы рода *Candida* с определением чувствительности к противогрибковым препаратам [500].

2.5.3. Изучение факторов мукозального иммунитета ротовой полости

В последние годы большое значение в диагностике различных заболеваний полости рта приобрела оценка иммунного статуса [402 - 408].

Для оценки иммунного статуса человека правомочно использовать для идентификации нарушений в звеньях местного иммунитета полости рта, прогнозировании тяжести патологического процесса и оценки эффективности проводимого лечения. Разработан поэтапный метод оценки иммунной системы человека, а именно – тесты первого и второго уровней. К комплексу тестов первого уровня относится определение фагоцитоза, функциональной активности нейтрофилов, оценка уровня сывороточных Ig G, Ig A, Ig M, гемолитической активности комплемента и субпопуляций лимфоцитов [3,116].

Исследование уровня цитокинов в биологических жидкостях, так называемый цитокиновый статус, относится к тестам второго уровня в

системе изучения иммунного статуса [3, 59, 107]. Его оценка используется для диагностических и прогностических целей, а также позволяет определить направление иммунокорректирующей терапии [42, 87, 323].

Для исследования биомаркеров производили забор свободной нестимулированной слюны в утренние часы до приема пищи в одноразовую пластиковую пробирку объемом 3 – 5 мл. Полученный субстрат замораживался при температуре – 18° С. Исследование показателей специфической и неспецифической реактивности ротовой жидкости проводилось на базе лаборатории «Гемохелп» и включало:

Определение концентрации иммуноглобулинов классов G, A (Ig G, Ig A) в ротовой жидкости осуществлялась методом радиальной иммунодиффузии (РИД) в геле по G.Mancini, A.Carbonara (1965) с использованием диагностических моноспецифических сывороток против IgA и IgG человека (производитель ФГУП МЗ РФ «НПО Микроген», Москва). Норма: IgA – $0,108 \pm 0,015$ г/л; IgG – $0,032 \pm 0,008$ г/л; лизоцим – $50,5 \pm 1,48$ % [95, 327]. Кроме методики по Mancini, исследование концентрации иммуноглобулинов A и G в слюне проводили с помощью иммуноферментного анализа на анализаторе серии COBAS ("F.Hoffmann-La Roche Ltd / Roche Diagnostics GmbH", Германия) и соответствующих диагностических наборов того же производителя. Предел обнаружения при использовании данной методики – для IgA - 0,05 г/л, для IgG - 0,004 г/л.

Определение уровня секреторного иммуноглобулина A (sIgA) проводилось с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (использовался набор реагентов «IgA секреторный-ИФА-БЕСТ» производства АО Вектор-Бест (Россия)). Референсный диапазон концентрации sIgA в слюне взрослых при исследовании данным методом - 115,3 - 299,7 мг/л.

Определение активности лизоцима в смешанной слюне оценивали фотонейфелометрическим методом [44].

Для оценки местного иммунитета полости рта в целом использовали интегративный показатель – *коэффициент сбалансированности факторов местного иммунитета (КСБ)*, разработанный Н.И. Толкачевой (1987). Коэффициент составлен с учетом функциональных связей лизоцима с иммуноглобулинами и представляет собой математическую формулу, позволяющую получить объективную оценку гомеостатического равновесия иммунной системы за счет учета степени баланса специфического и неспецифического иммунитета, а также позволяет проводить оценку состояния противoinфекционной защиты полости рта в норме и при патологии. Этот показатель рассчитывается по формуле:

$КСБ = \frac{IgG \times 40}{IgA \times 0,6 \times Liz}$, где IgA и IgG – концентрация иммуноглобулинов в слюне (г/л); Liz – активность лизоцима смешанной слюны (%); 40 % – условная норма активности лизоцима; 0,6 – соотношение IgG/IgA, у подавляющего большинства здоровых. Критерии оценки Ксб: значение Ксб: 0,1-1,0 – благоприятный – пациенты составляют группу здоровых; 1,1–2,0 – умеренный – группу риска; 2,1 и более – неблагоприятный – группу больных, у которых отмечается значительное снижение местного иммунитета полости рта [18, 158].

С целью более углубленного изучения факторов мукозального иммунитета нам представилось интересным более детальное изучение его показателей.

Оценка цитокинового профиля ротовой жидкости проводилось на базе лаборатории «Гемохелп» (г. Н. Новгород). Уровни интерлейкинов-1бета, 10, фактора некроза опухоли альфа, альфа-интерферона, гамма-интерферона определяли с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА), а именно «сэндвич»- варианте твердофазного ИФА с применением моно- и поликлональных антител к исследуемому белку [147, 159].

2.6. Методы терапии, используемые в исследовании

2.6.1. Традиционная консервативная терапия

Особенности гигиены полости рта у больных с предраковой патологией СОР

Важным этапом в лечении патологии СОР является диета с ограничением острой, кислой, соленой, горячей пищи и отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя и др.). Пациентам всех групп проводилась профессиональная гигиена полости рта, которая включала механическое или ультразвуковое удаление зубного камня и налета, полирование резинками и щетками, а также использование защитных коллагеновых пленок Диплен на очаги поражения. Больные были обучены рациональной гигиене полости рта, с подробной демонстрацией методик очищения зубов на модели, были индивидуально подобраны предметы и средств гигиены. Рекомендована зубная паста на основе альгината калия (Moisturizing R.O.C.S), зубная щетка с мягкой щетиной в период обострения заболевания, пациентам с ассоциированным хроническим пародонтитом рекомендовано пользование ирригатором и межзубными ершиками для интердентальной гигиены. Была проведена санация полости рта и ликвидация травмирующих факторов (острых краев зубов, пломб, протезов; удаление разрушенных корней зубов); замена металлических протезов при гальванозе, временное протезирование провизорными коронками на период консервативного лечения.

В зависимости от способа лечения пациенты с эрозивно-язвенными формами предраковых заболеваний СОР: эрозивно-язвенной формой КПЛ, эрозивной лейкоплакией, декубитальной язвой были разделены на 3 группы (таблица 2.2.).

Таблица 2.2 - Разделение пациентов на группы проводимой терапии

Вид терапии	Традиционная* терапия	Плазматерапия	Фотодинамическая терапия
Количество пациентов (N=300)	120	100	100

Примечание: * согласно клиническим рекомендациям Минздрава [115].

Медикаментозная терапия предраковых заболеваний СОР включала аппликации масляным раствором витамина А на стерильной марлевой салфетке 3 раза в день на 20 минут в течение 4-х недель; аевит (100 000 МЕ ретинола пальмитата (витамина А); 100 мг альфа-токоферола ацетата (витамина Е) по 1 капсуле 2 раза в день – 14 дней; нейромультивит (тиамина гидрохлорид (вит. В1) 100 мг, пиридоксина гидрохлорид (вит. В6) 200 мг; цианокобаламин (вит. В12) 200 мкг по 1 таблетке 2 раза в день – 14 дней. При выявлении кандидоза и посева на чувствительность – назначался полиеновый антибиотик внутрь и аппликации с раствором «Кандид Б» на пораженные участки СОР 3 раза в день после еды по 20 капель в течении 7 дней. По показаниям назначались консультация и лечение у смежных специалистов: стоматолога – хирурга, ортопеда, ортодонта.

Пациентам с эрозивной формой лейкоплакии СОР назначался метронидазол 250 мг 2 раза в сутки после приема пищи – 7-10 дней; антигистаминные препараты кестин по 1 таблетке 1 раз в сутки на ночь – 7-10 дней; аппликации с мазью Целестодерм Б (0,1% бетаметазон) на стерильной марлевой салфетке на эрозивные очаги в течение 20 минут 2 раза в день после приема пищи – 10 дней, затем аппликации с Асепта адгезивным бальзамом 2 раза в день после еды – 14 дней.

Пациенты с веррукозной формой лейкоплакии СОР подвергались сначала консервативному лечению и по показаниям хирургическому. Повторные осмотры проводились на 5-е, 7-е, 10-е, 14-е, 21-е сутки, через месяц, полгода и год после лечения.

Пациентам с типичной и гиперкератотической формами красного плоского лишая СОР проводилась традиционная консервативная терапия, назначался плаквенил (гидроксихлорина сульфат) 200 мг 2 раза в сутки 5 дней, перерыв – 2 дня, затем повтор курса лечения в течение 1 месяца.

Пациентам с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами красного плоского лишая СОР согласно Клиническим рекомендациям по лечению КПЛ Минздрава (2021) назначался метронидазол 250 мг 2 раза в сутки после приема пищи – 7-10 дней, пентоксифиллин 100 мг 3 раза в сутки – 4 недели (с целью нормализации проницаемости сосудистой стенки, способствует эпителизации эрозий и рассасыванию папулезных элементов), плаквенил (гидроксихлорина сульфат) 200 мг 2 раза в сутки 5 дней, перерыв – 2 дня, затем повтор курса лечения в течение 1 месяца. Местно на пораженные участки СОР назначались аппликации с мазью Целестодерм Б (0,1% бетаметазон) на стерильной марлевой салфетке на эрозивные очаги в течение 20 минут 2 раза в день после приема пищи – 10 дней.

При выявлении ассоциированной герпетической инфекции назначались аппликации на очаги поражения геля Панавир Инлайт (0,002% картофеля побегов сумма полисахаридов) 2 раза в день после приема пищи на 20 минут в течение 10 дней.

2.6.2. Методика проведения фотодинамической терапии

Во второй группе проводилась ФДТ по следующей методике: в качестве источника облучения использовали прибор «Лахта Милон» (Россия) с длиной световой волны 662 нм, плотностью мощности рабочего излучения матрицы в фокальной плоскости 2-10 Дж/см² и площадью пятна облучения 0,5 - 2 см². На высушенный и изолированный от слюны очаг гиперкератоза наносили фотосенсибилизатор «Гелеофор» (ООО «ЛазерМедцентр») на 20 - 25 минут. Не смывая фотосенсибилизатор, облучали монохроматическим светом длиной волны 662 нм и плотностью энергии 100 Дж/см². Воздействие осуществляли в непрерывном режиме излучения с экспозицией 10 - 25 минут

в зависимости от площади элемента поражения. Курс лечения составил 1-3 сеанса с интервалом 7 дней.

2.6.3. Методика применения инъекций тромбоцитарной аутоплазмы (PRP-терапия)

В данной группе пациентов с эрозивно-язвенными формами предраковых заболеваний проводилась плазматерапия. На данную методику лечения получен патент №2692108 от 15.03.2019 года «Способ лечения пациентов с эрозивно-язвенными элементами поражения и/или хронического течения при заболеваниях слизистой оболочки полости рта». Методика осуществляется следующим образом:

1. Участки инъекций обрабатывали антисептиками (ополаскивание или протирается тампоном 0,06% водным раствором хлоргексидина). Проводили аппликационную анестезию 10% спрей Лидоксор.
2. Осуществляли забор крови из локтевой вены в вакуумную пробирку «Plasmoactive», объемом 8 мл и центрифугировали 5 минут при 3000 об/мин., полученные 3,5-4 мл плазмы забирали в одноразовый шприц.
3. По периферии эрозивно-язвенных элементов вводили аутологичную плазму объёмом 0,1-0,3мл на 1 мм² иглой для мезотерапии 30G 0,3×4 мм.
4. Дополнительно проводили введение аутологичной плазмы по переходной складке в проекции элементов – 0,5 мл.
5. Накладывают стерильный марлевый тампон, пропитанный плазмой на 15 минут. Кратность – 1-3 процедуры с интервалом 7 дней. Далее давали рекомендации не принимать пищу в течение 2-х часов.

2.6.4. Оценка эффективности комплексного лечения предраковых заболеваний СОР

Оценка эффективности терапии проводилась по следующим критериям:

1. Субъективное улучшение самочувствия пациента (уменьшение болезненности, улучшение качества жизни).

2. Временная оценка заживления по сравнению с группой, получавших традиционное лечение.
3. Клиническая картина (уменьшение очага поражения), осмотр, аутофлуоресцентная диагностика проводились на 1-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й, 21-й, 28-й день терапии, а также через 3, 6, 12, 18, 24 месяца после окончания комплексного лечения.
4. Лабораторные методы: оценка дегенеративно-дегенеративного индекса и индекса кератинизации (забор цитологического материала осуществлялся на 1-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й, 21-й, 28-й день терапии) и оценка показателей мукозального иммунитета ротовой полости до и после лечения.

2.7. Математическая и статистическая обработка полученных результатов

На начальном этапе формировали выборки больных. Далее было проверено распределение изучаемых показателей в группах на соответствие нормальному распределению. При этом использовали модуль частотный анализ в программе STATISTICA 10.0, который позволяет вычислить сразу три статистических критерия проверки распределения: Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's). Если доверительная вероятность критерия значима ($p \leq 0,05$), то гипотеза о том, что соответствующее распределение нормально, отвергалось. Информация о проверке на нормальность распределения показателей в изучаемых группах использовалась в дальнейшем при основании выбора статистического критерия.

В работе исследованные величины были представлены в виде выборочного среднего значения, стандартной ошибки средней величины, стандартного отклонения, медианы, межквартильного диапазона.

При сравнении дискретных переменных (качественных показателей) использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Мантеля-Хэнзеля на правдоподобие (M-L Chi-square), коэффициент контингенции. Коэффициент

контингенции равен коэффициенту корреляции между X и Y и служит для измерения силы связи показателей, измеренных в номинальной шкале.

Достоверность различий средних величин независимых выборок (то есть между группами) оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента в случае нормального закона распределения и непараметрического критерия Манна-Уитни при отличии распределения показателей от нормального. Критерии Стьюдента и Манна-Уитни предназначены для оценки различий между двумя выборками по уровню какого-либо признака, количественно измеренного. Данные методы оценки достоверности различия средних чаще всего используются в научных исследованиях и при соблюдении условий не имеют противопоказаний к применению [70].

При проверке статистических гипотез относительно различия средних в одной и той же группе до и после лечения использовали t-критерий Стьюдента для зависимых выборок при нормальном распределении или критерий Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test) при отличии от нормального распределения.

При оценке различий средних величин в трех группах и более использовали дисперсионный анализ с вычислением критерия Фишера F при нормальном распределении и критерия Крускала-Уоллиса при отличии от нормального распределения с оценкой доверительной вероятности критериев. Оценку взаимосвязей между различными показателями осуществляли с помощью корреляционного анализа. Коэффициент корреляции Пирсона характеризовал тесноту и направление связи между двумя коррелируемыми признаками. Статистическую значимость коэффициента корреляции Пирсона проверяли по t-критерию Стьюдента и его достигаемому уровню значимости p . Если достигаемый уровень значимости был больше критического $p > 0,05$, то принимали нулевую гипотезу об отсутствии статистической значимости коэффициента корреляции. Если достигаемый уровень значимости был равен или меньше

критического $p \leq 0,05$, то нулевая гипотеза отвергалась в пользу конкурирующей гипотезы и делалось заключение о статистической значимости коэффициента корреляции. Данная методика заменяет метод сравнения эмпирического и теоретического значений коэффициентов корреляции при принятии той или иной из статистических гипотез.

Если вышеперечисленные условия для расчета коэффициента корреляции не выполнялись, то использовали метод расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Основными условиями применения коэффициента ранговой корреляции были: переменные, измеренные в количественной (ранговой, метрической) шкале на одной и той же выборке объектов; связь между переменными являлась монотонной. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена позволял оценить тесноту связи между количественным и порядковым качественным признаком. Ранжирование или процедуру упорядочения объектов изучения проводили по методу возрастания (убывания), а также путем использования связных рангов.

Оценку диагностической эффективности скрининговых тестов проводили с помощью ROC – анализа. Величину чувствительности, специфичности диагностических тестов определяли на основании составленной матрицы решения (таблица 2.3.) и соответствующих формул.

Таблица 2.3 - Макет матрицы решения для определения диагностической чувствительности и специфичности

Болезнь	Исход теста	
	Положительный	Отрицательный
Есть	a	b
Нет	c	d

Диагностическую чувствительность теста (sensitivity) – вероятность выявления болезни при положительном результате теста, определяли, как $Se = a / (a + b) * 100\%$. Специфичность (specificity) – вероятность отрицательного теста у здоровых лиц, рассчитывали по формуле $Sp = d / (d + c) * 100\%$. Исходя из значений чувствительности и специфичности, нами было использовано

построение характеристической кривой (ROC-кривая или Receiver Operator Characteristic curve) с помощью ROC анализа (использован модуль программы MedCalc 9.3.5.0). ROC-кривая показывает зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных положительных случаев [13, 75, 94].

Кроме того, с помощью анализа ROC – кривых проводили оценку диагностической эффективности тестов путем определения площади под ROC – кривой (AUC или Area Under Curve). Площадь под ROC-кривой - полезный обобщенный показатель качества диагностического теста, рассчитывается автоматически методом трапеций. Чем больше значение AUC, тем «лучше» способность диагностического теста распознавать наличие и отсутствие болезни. Кроме того, данный показатель удобно использовать для сравнительного анализа нескольких методов диагностики. В зависимости от величины AUC оценивали способность теста распознавать наличие или отсутствие определенного состояния. Интерпретация величины AUC в таблице 2.4.

Таблица 2.4 - Критерии оценки результатов ROC-анализа [35]

Интервал AUC	Способность диагностического теста распознавать наличие или состояния
1,0 — 0,9	Отличная
0,8 — 0,9	Хорошая
0,7 — 0,8	Удовлетворительная
0,6 — 0,7	Посредственная
0,5 — 0,6	Неудовлетворительная
< 0,5	Абсурдная («вредная»)

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Результаты ретроспективного анализа медицинской документации

На основании данных сводных ведомостей форма 039-2/у - 88 «Учета работы врача-стоматолога стоматологической поликлиники, отделения, кабинета» стоматологической клиники Института стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России в рамках ретроспективного анализа за период с 2017 по 2021 гг. путем выкопировки информации из медицинской документации амбулаторного стоматологического больного были получены следующие данные (таблица 3.1).

Приведенные данные за 5-летний период свидетельствуют о сохранении тенденции роста обращений пациентов с заболеваниями СОР. В 2020 году отмечено снижение обращаемости пациентов с патологией СОР, связанное с ограничениями посещаемости по коронавирусной инфекции, в 2021 году зарегистрирован рост регистрации заболеваний СОР, особенно потенциально озлокачивающихся форм (КПЛ, лейкоплакия), а также кандидоза, ХРАС и заболеваний языка и губ. Структура заболеваний представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.1 - Учет работы врачей стоматологов стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО ПИМУ

	Всего принято больных	Принято первичных больных	Лечение кариеса зубов	Лечение осложненного кариеса	Лечение заболеваний пародонта	Лечение заболеваний СОР	Удаление зубов	Произведено операций	Кол-во санированных пациентов
2017	36943	11418	10133	2178	441	625	3063	1841	1211
2018	43429	20234	10516	1174	559	636	3896	1382	1731
2019	17760	8703	5888	1976	570	665	2039	1423	1212
2020	24429	13279	8041	2060	524	556	2881	1212	1319
2021	15225	6106	6854	1246	643	641	2718	1441	1626

Таблица 3.2 - Структура заболеваний СОР и ККГ пациентов, обратившихся в стоматологическую клинику ФГБОУ ВО «ПИМУ»

	Всего больных с заболеваниями СОР и ККГ	Лейкоплакия	КПЛ	Кандидоз	Герпес	ХРАС	Травма СОР	Пузырчатка	Хейлит	Глоссит	Рак СОР
2017	625	83	192	64	49	61	33	12	57	67	7
2018	636	88	202	66	48	59	32	13	53	69	6
2019	665	91	211	67	53	61	34	12	59	71	6
2020	556	76	199	57	43	47	21	8	49	51	5
2021	641	94	212	61	45	53	31	12	62	66	5

Углубленный анализ учетной документации проводился по кафедре пропедевтической стоматологии за 2017 - 2021 гг. Установлено, что наиболее распространенным предраковым заболеванием СОР является КПЛ, выявленный у 480 (37,1%) пациентов (таблица 3.3.).

Анализируя структуру данной патологии, ведущей зарегистрирована эрозивно-язвенная форма, диагностированная у 217 человек (45,0%), затем экссудативно-гиперемическая - у 92 человек (19,0%), типичная – у 117 больных (24,0%), гиперкератотическая – у 42 пациентов (9,0%) и буллезная – у 12 человек (3,0%) (рисунок 3.1.). По данным эпидемиологических исследований, в нашей стране среди предраковой патологии СОР преобладают красный плоский лишай и лейкоплакия, причем наиболее часто встречаются формы, сопровождающиеся деструктивным поражением СОР [76, 93, 106].

Таблица 3.3 - Структура заболеваний СОР и ККГ у пациентов, обратившихся на кафедру пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ»

	Всего принято больных	Заболеваний СОР и ККГ	Лейкоплакия	КПЛ	Кандидоз	Герпес	ХРАС	Травма СОР	Пузырчатка	Хейлит	Глоссит	Рак
2017	890	255	38	88	24	19	31	13	4	21	21	4
2018	901	266	38	88	24	19	31	12	4	22	23	5
2019	832	273	41	93	22	17	27	11	3	23	19	6
2020	617	201	46	99	17	13	27	10	3	19	11	5
2021	840	298	54	112	21	15	33	11	4	22	26	3



Рисунок 3.1 - Структура КПЛ СОР по данным ретроспективного анализа медицинской документации

Второе место в структуре предраковых заболеваний СОР занимает лейкоплакия, диагностированная у 217 человек (16,8%). Установлены доминирующие формы данной патологии с высоким потенциалом озлокачествления, а именно, эрозивная и веррукозные формы, диагностированные у 94 (43,3%) и 53 (24,5%) больных соответственно. С

плоской формой лейкоплакии выявлено 58 (26,7%) больных, с лейкоплакией Таппейнера - 12 (5,5%) пациента (рисунок 3.2.).

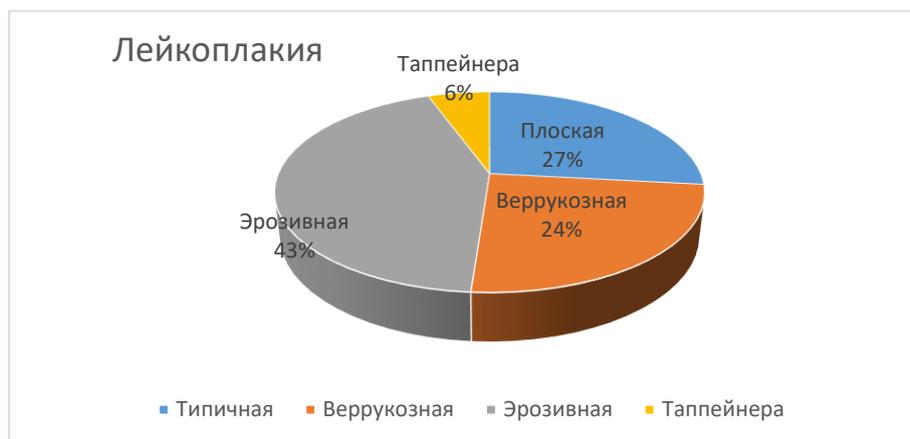


Рисунок 3.2 - Структура лейкоплакии СОР по данным ретроспективного анализа медицинской документации

За период 2017 - 2021 гг. заболевания красной каймы губ были зарегистрированы у 122 пациентов (9,4%), в структуре патологии преобладали эксфолиативный и метеорологический хейлиты. Предраковые заболевания ККГ: хейлит Манганотти был выявлен у 3-х (2,5%) человек и ограниченный предраковый гиперкератоз был установлен также у 3-х (2,5%) пациентов. Заболевания языка в виде различных форм глоссита были зарегистрированы у 100 пациентов (7,7%).

С хроническими травматическими повреждениями СОР за 5-летний период обратились 57 пациентов (4,4%), из них нозологическая форма в виде хронической травматической (декубитальной) язвы, имеющую потенциальный риск озлокачествления, зафиксирована у 30 больных (52,6%).

Диагноз кандидоз СОР установлен у 108 (8,4%) пациентов, герпетическая инфекция СОР наблюдалась у 83 обратившихся (6,4%), ХРАС выявлен у 149 (11,5%) пациентов.

Следующим пунктом в плане ретроспективного анализа служила оценка дополнительных методов исследования, которыми наиболее часто пользовались врачи-стоматологи для постановки диагноза при патологии СОР. Установлено, что ведущим методом диагностики являлся визуальный

осмотр (87,9%). Дополнительные методы исследования, такие как стоматоскопия, флуоресцентная диагностика использовали лишь 10,0% специалистов. Цитологическое исследование было проведено только 2,1% пациентам и в основном касалось обнаружения клеток Тцанка при подозрении на пузырчатку. Наиболее распространенным методом исследования при патологии СОР явилось микробиологическое исследование, а именно, посев на грибы рода *Candida*, выполненное 20,4%.

Результаты проведенного ретроспективного анализа медицинской документации свидетельствуют о преобладании у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР нозологических эрозивно-язвенных форм (43,3%-45,0%), относящихся к группе потенциально озлокачивающихся, так же подтверждена неоднородность их структуры, как в возрастном, так и в гендерном отношении (КПЛ чаще выявлялся у женщин в возрасте $60,7 \pm 2,4$ года) (таблица 3.4). При этом, несмотря на повышение уровня знаний врачей стоматологического профиля в области онконастороженности, зарегистрировано отсутствие тенденции к снижению заболеваемости предраковой патологией СОР, что актуализирует проблему внедрения скрининговых способов диагностики, позволяющих быстро и эффективно определять патологические изменения.

В результате исследования установлено крайне низкое применение врачами-стоматологами морфологических методов диагностики, которые являются крайне важными, патогенетически обоснованными способами для ранней и своевременной диагностики предраковой патологии СОР, а также дифференциальной диагностики с начальными стадиями рака.

3.2. Результаты разработки инновационной тест-системы Биочип «Стом»

В сотрудничестве с ООО НПП «Биочип» при поддержке гранта инновационного центра «Сколково» (2018 - 2019 гг.) и в рамках данного диссертационного исследования нами была разработана и апробирована тест-система Биочип «Стом» и способ скрининговой диагностики рака и

предраковых заболеваний СОР (патент на изобретение №2754295 от 31.08.2021 «Способ скрининговой дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта») [118].

Биочип представляет собой биосенсор, комплекс миниатюрных химических реакционных зон, расположенных в определенном порядке и нанесенных на твердую матрицу (стеклянную подложку с размерами по длине и ширине 25,0 ×75,0 мм (± 0,5 мм), толщиной 1 мм). Объем ячейки составляет 0,18 см³. Поверхность разделена на две части: одна имеет положительно заряженное покрытие и считается рабочей поверхностью, разделенной решеткой на 3 ячейки, другая не имеет специфического покрытия и предназначена для фиксации тест-системы в руках, а также носит информационный характер. Информация, закрепленная на нерабочей части, представляет собой сведения о названии тест-системы и производителе. Каждая ячейка имеет порядковый номер (рисунки 3.3., 3.4.).

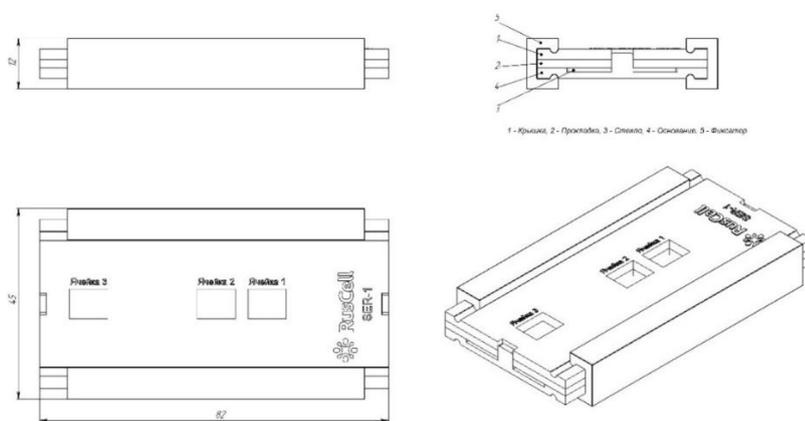


Рисунок 3.3 - Строение тест системы



Рисунок 3.4 - Разметка типовой тест-системы (вид сверху, ориентация по надписи на рабочей поверхности). Локация антител в ячейках тест-системы

В инструкции к тест-системе и в технических условиях к данной тест-системе прописано название аналита и его порядковый номер. Каждая ячейка содержит только один вид антител и является сугубо специфичной. Сверху решетка покрыта изолирующей пленкой и прикреплена к рабочей поверхности силиконовым герметиком. Антитела, используемые для тест-системы, снабжены флуоресцентной меткой (ФИТЦ (флуоресцеина изотиоцианат)). В каждой ячейке содержится 0,01 мкг флуоресцентных антител в буферном растворе, содержащем: натрий-фосфатный буфер 98,9 %, бычий сывороточный альбумин 1 %, консервант (азид натрия) - 0,1 %.

Предметные стекла (подложка) тест-системы имеют положительно заряженную поверхность. Антитела на подложке не иммобилизованы, но находятся в растворе благодаря тому, что дозируются в объеме, не превышающем 1 мкл, позволяя такой микрокапле за счет сил поверхностного натяжения прочно локализоваться в ячейке. Несмотря на то, что суммарный заряд антитела зависит от соотношения количества кислых и основных аминокислот, потенциально не исключающих связывание меченых антител с положительно заряженной подложкой, данный аспект не является значимым фактором формирования фонового свечения, что подтверждается эмпирически в отношении всей панели применяемых антител.

Для оценки уровней экспрессии белков P16, P53 и Ki67 использовали первично меченые флуоресцентные антитела к P53-Cy5 (мышинные, моноклональные, клон Pab240), P16-AlexaFluor488 (кроличьи, моноклональные, клон EP1551Y), Ki67-Cy3 (мышинные, моноклональные, клон EPR3610) («Abcam», Великобритания). Длины поглощаемых световых волн для этих флуорофоров: для Cy-3 – 554 нм, для Cy-5 – 646 нм, для AlexaFluor488 – 496 нм. Длины волн, испускаемых этими флуорофорами (эмиссия) – 568 нм, 662 нм и 519 нм, т.е. синее, красное и зеленое свечение соответственно. Для подтверждения отсутствия неспецифического связывания применяемых антител с целевыми белками использованы

изотипические контроли к P53 (мышинные, моноклональные, меченые Cy5, IgG2a, клон MG2a-53), к P16 (кроличьи, моноклональные, меченые AlexaFluor488, IgG, клон EPR25A), к Ki67 (мышинные, моноклональные, меченые Cy3, IgG1, клон CT6) («Abcam», Великобритания).

3.2.1. Результаты разработки методики проведения ФИЦХ-исследования

Образцом биоматериала для ФИЦХ служил нефиксированный материал, полученный путем самостоятельного смыва пациентом из ротовой полости 5% раствором глюкозы в течение 1 минуты после предварительного ополаскивания полости рта дистиллированной водой. Материал центрифугировался в течение 5 минут 2000 об/мин, надосадочная жидкость убиралась микропипеткой, оставшаяся взвесь ресуспензировалась и в объеме 20 мкл помещалась в ячейку биочипа. Время инкубации с антителами составляло 60 минут в темноте. Визуализация флуоресценции проводилась с помощью микроскопа «Leica DM1000» (Leica, Германия), используемое увеличение x200. На метку воздействовали светом определенной длины волны. Анализ полученных изображений проводился с помощью программы AxioVision Rel.4.8 (Carl Zeiss, Германия) (рисунок 3.5.) в ходе которого было определено количество клеток с положительной экспрессией исследуемых антигенов, т.е. наличием в клетке интенсивного свечения ядра в диапазоне эмиссии выбранных флуорофоров.



Рисунок 3.5 - Методика проведения ФИЦХ-исследования

Замеры интенсивности свечения выполнены в программе AxioVision Rel.4.8 (Carl Zeiss, Германия) (Приложение 6), при этом значимым считалось свечение ядра, превышающее таковое цитоплазмы исследуемой клетки в 3 и более раза. В каждом препарате просматривали не менее 10 полей зрения. Полученный результат представлен в процентах в расчете на 100 клеток. Установлены диагностические критерии:

При наличии в полученном препарате флуоресценции одновременно двух или трех маркеров, значения уровня экспрессии которых находятся в диапазоне $Ki67 \geq 10\%$, $P16 \geq 5$, $P53 \geq 10\%$ и при значении соотношения интенсивности флуоресценции ядра к интенсивности флуоресценции цитоплазмы 3 и более - диагностировали плоскоклеточный рак СОР.

При выявлении в препарате одновременно одного или двух маркеров пролиферации, значения уровня экспрессии которых находятся в диапазоне $Ki67$ 5-10%, $P16$ 1-5%, $P53$ 1-10% и при значении соотношения интенсивности флуоресценции ядра к интенсивности флуоресценции цитоплазмы менее 3 - диагностировали предраковое заболевание СОР.

3.3. Результаты клинической характеристики больных предраковыми заболеваниями СОР

В ходе комплексного стоматологического обследования в основную группу были включены 300 пациентов с предраковыми заболеваниями СОР, которые в свою очередь были разделены на 3 подгруппы: больные с красным плоским лишаем - 180 человек (60%), больные с лейкоплакией - 90 человек (30%) и пациенты с хронической травматической (декубитальной) язвой - 30 человек (10%). Средний возраст больных составил - $59,1 \pm 3,2$ года, из них превалировало количество женщин: 238 (79,3%), число мужчин составило 62 (20,7%). Следует отметить, что статистически значимые различия были установлены при анализе среднего возраста по гендерному признаку, так средний возраст женщин с предраковой патологией СОР составил $60,7 \pm 2,4$ года, мужчин - $56 \pm 3,2$ года (таблица 3.4.).

Таблица 3.4 - Распределение пациентов с предраковыми заболеваниями по возрастному и гендерному признаку

Возраст	Мужчины		Женщины	
	Абс.	%	Абс.	%
10-20 лет	1	1,9	-	-
21-30 лет	-	-	-	-
31-40 лет	12	22,6	11	4,5
41-50 лет	10	18,9	23	9,3
51-60 лет	11	20,8	61	24,7
61-70 лет	13	24,5	82	33,2
71-75 лет	6	11,3	70	28,3
Всего	53		247	

По результатам анализа анамнестических данных и сведений, полученных в ходе заполнения медицинской документации, проводилось уточнение жалоб пациентов и их характера. Наиболее частыми из них явились: наличие патологических элементов, болей в СОР (51,3%), чувство дискомфорта и шероховатости СОР (12,5%), парестезии и жжение в СОР и языка (7,4%). При этом 10,5% пациентов указывали сразу на несколько симптомов одновременно. Следует отметить, что у лиц с предраковой патологией СОР достаточно часто (18,3%) отсутствовали жалобы и причиной обращения в стоматологическую клинику являлась санация полости рта.

При оценке интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ зарегистрированы следующие результаты (рисунок 3.6.).

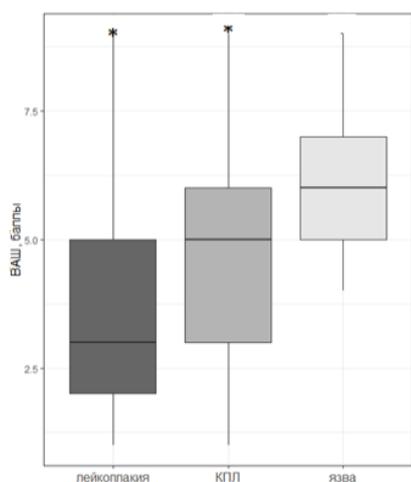


Рисунок 3.6 - Значения показателя ВАШ у пациентов, страдающих раком и предраковой патологией СОР

Примечания: диаграммы размаха построены с использованием первого квартиля, медианы и третьего квартиля («коробка»), разности первого квартиля и полутора межквартильных расстояний, сумме третьего квартиля и полутора межквартильных расстояний («усы»).

* - статистически значимые различия по сравнению с пациентами с хронической язвой СОР.

При сравнении значений интенсивности боли у пациентов с различными нозологическими формами предраковых заболеваний СОР было выявлено, что при хронической язве СОР показатель ВАШ был наиболее высоким среди всей предраковой патологии, а наименьший показатель ВАШ отмечался у пациентов с лейкоплакией. Так, у пациентов с КПЛ наблюдали снижение показателя ВАШ на 1 балл (ДИ = 0,1 – 2,0 балла, $p = 0,014$) по сравнению с пациентами с декубитальной язвой. Отмечено, что у пациентов с лейкоплакией показатель боли оказался ниже на 2 балла (ДИ = 1 – 3 балла, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами с хронической язвой. При сравнении пациентов с лейкоплакией и пациентов с КПЛ выявлено снижение показателя ВАШ на 1 балл (ДИ = 0,1 – 1,0 балл, $p < 0,001$) у пациентов с лейкоплакией по сравнению с пациентами с КПЛ. Полученные результаты соответствуют данным литературы, которые свидетельствуют о частом отсутствии болевого синдрома, либо о его незначительной выраженности у пациентов с различной предраковой патологией. Исключением являются эрозивно-язвенная форма КПЛ и декубитальная язва СОР [233, 319, 480].

В процессе проведения опроса, уточняли динамику развития самого заболевания (время возникновения первых симптомов, обращения в другие медицинские учреждения, ранее проведенное лечение). При оценке анамнестических данных и обращаемости (первичное или повторное обращение) пациентов к врачам-специалистам в основной группе установлены следующие результаты: из всех обследованных пациентов с предраковой патологией 67,0% обращались за помощью к врачу-стоматологу ранее, но лечение не принесло желаемых результатов, 11,0% обращались к ЛОР-врачам, 22,0% обратились впервые. По данным анамнеза, оценивая результаты предыдущего консервативного лечения патологии СОР, в 23,0% случаев исход лечения был оценен пациентами как нестойкий, в 44,0% случаев предшествующее терапевтическое лечение, названо ими неэффективным (рисунок 3.7.). Это соответствует данным отечественной и мировой литературы: первичное обращение к врачу при предраковой патологии СОР часто не приводит к своевременной диагностике и адекватной терапии [68, 130, 154, 443].

Анализируя давность основного заболевания в группе пациентов с предраковой патологией СОР появление жалоб и первых признаков заболевания манифестировало в сроки от 1 до 3-х месяцев у 21 человека (7%), от 3-х до 6 месяцев – 40 человек (13,3%), от 6 месяцев до года – у 60 (20%) пациентов, от года до 2-х лет страдают патологией СОР наибольшее число обследованных – 99 (33%), от 2 до 5 лет – 49 человек (16,3%), и более 5 лет считает себя больными 41 пациент (13,6%) (рисунок 3.8.). Давность заболевания у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР в среднем составила - $2,4 \pm 1,7$ лет.

При сборе анамнеза особое внимание уделялось учету вредных привычек и их стажа. Подавляющее число больных (59%) с предраковыми заболеваниями СОР указали на курение. Регулярное употребление алкоголя (1-2 раза в неделю) отмечали 47% обследованных, 40% - иногда (1-2 раза в

месяц), 13% - не употребляли совсем. Злоупотребление горячей, острой пищей и напитками отметили 47,6% обследованных.



Рисунок 3.7 - Обращаемость и эффективность предшествующей терапии у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР

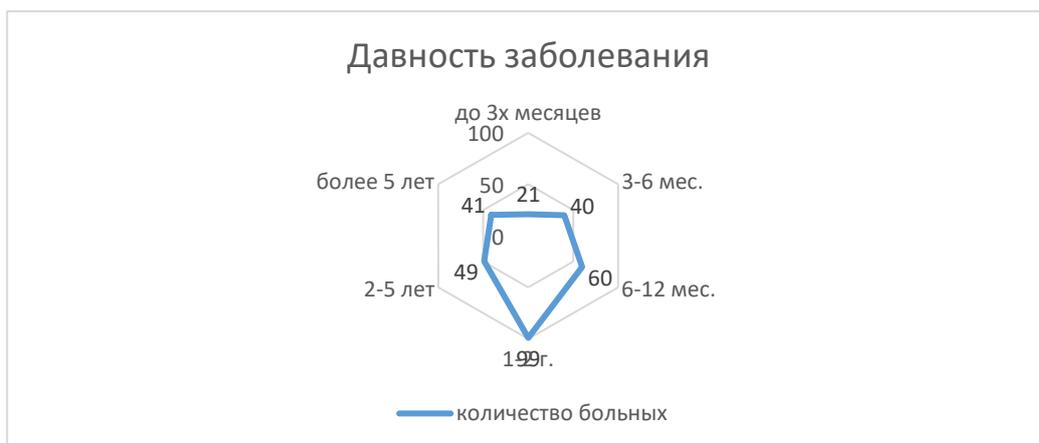


Рисунок 3.8 - Давность заболевания у пациентов с предраковой патологией СОР

Следует подчеркнуть, что в последние годы отмечена стойкая тенденция к увеличению роли стрессовых факторов в развитии различных соматических заболеваний, в том числе и патологии СОР. В ходе исследования на хронический стрессе и серьезное эмоциональное напряжение указали 74% пациентов с предраковыми заболеваниями СОР (таблица 3.17.). По данным литературы курение и алкоголь и, особенно, их комбинированное употребление, являются важными провоцирующими

факторами, способствующими развитию предраковой патологии СОР [186, 276, 320, 433, 449, 488, 492]. В литературе упоминается также о роли горячей и острой пищи в развитии данной патологии [319]. Вероятна роль психологического стресса в развитии КПЛ [62, 151, 373].

При изучении факторов риска возникновения предраковой патологии СОР оценивался трудовой анамнез, наличие профессиональных вредностей: физические факторы, химические, биологические, условия труда, оценка стрессовых факторов и напряженности трудового процесса. В результате сбора анамнестических данных выявлено у 56 пациентов (15,2%) наличие профессиональных вредностей: работе на заводах, химических лабораториях, в тяжелых трудовых и метеорологических условиях. При этом все пациенты группы с предраковой патологией назвали свои условия проживания удовлетворительными.

При анализе сопутствующей патологии у пациентов с факультативными предраковыми поражениями органов и тканей полости рта получены следующие результаты: наиболее распространенными оказались заболевания желудочно-кишечного тракта, выявленные у 109 человек (36,3%), второе место заняли заболевания сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь - 92 человека (30,7%) и ишемическая болезнь сердца 52 человека (17,3%), сахарный диабет – 39 человек (13,0%), хронический панкреатит зарегистрирован у 24 пациентов (8,0%); ревматоидный артрит – 10 (10,6%), бронхиальной астмой страдали 7 обследованных (2,3%) (таблица 3.18.). Необходимо отметить доказанную связь между сахарным диабетом II типа, метаболического синдрома, артериальной гипертензии и повышенным риском развития предраковой патологии СОР. Известна связь КПЛ с многими хроническими заболеваниями органов пищеварения [62, 151, 263, 294, 328, 349, 351, 368, 372, 373].

При этом у 72,0% больных выявлена коморбидная патология, то есть сочетание двух и более заболеваний внутренних органов, чаще всего сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Синдром Гриншпана, то

есть наличие КПЛ СОР, гипертонической болезни и сахарного диабета имело место у 17 человек (9,4%). Все пациенты с сопутствующей патологией были проконсультированы профильными специалистами и находились на соответствующей терапии.

Результаты оценки стоматологического статуса у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР

При оценке стоматологического статуса в основной группе пациентов с предраковой патологией СОР распространенность кариеса составила 100%, то есть каждый обследованный имел хотя бы один из признаков поражения зубов (кариозные, пломбированные или удаленные зубы), средние значения индекса КПУ составили $18,4 \pm 0,02$. Следует отметить, что в структуре индекса преобладал компонент «У»: 190 пациентов (63,3%) имели частичную потерю зубов, 38 обследованных (12,7%) – полное отсутствие зубов. Только у 24,0% больных с предраковой патологией СОР не было удаленных зубов. Статистически значимо КПУ отличалось лишь у пациентов с язвой СОР по отношению с пациентами КПЛ. Обобщенные данные индексной оценки состояния полости рта отражены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 - Значения показателей индексной оценки стоматологического статуса у пациентов с предраковой патологией СОР

Патология		КПУ	УИГР, баллы	РМА, %	СРІТN
Предраковая патология (все нозологии) (n=300)		17 [14; 21]	2.19 [1.87; 2.50]	25 [20; 36]	2 [2; 2]
Предраковая патология (по нозологиям)	Лейкоплакия (n=90)	17 [15; 21]	2.20 [1.90; 2.57]	22 [20; 33]	2 [2; 2]
	КПЛ (n=180)	17 [14; 21] *	2.16 [1.89; 2.50]	30 [20; 36]	3 [2; 3]
	Хроническая язва (n=30)	16 [12; 18]	2.10 [1.79; 2.40]	22 [12; 32]	2 [1; 2]

Примечания: значения представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили, соответственно.

* - статистически значимые ($p < 0,05$) различия по сравнению с пациентами с язвой СОР.

При оценке уровня гигиены полости рта выявлено, что вне зависимости от вида предракового заболевания у обследованного контингента пациентов гигиена полости рта была ниже показателей нормы. Значение упрощенного индекса гигиены полости рта – ИГР-У (ОHI-S) в среднем в группе составило $2,35 \pm 0,01$ балла, что соответствует неудовлетворительному уровню гигиены (рисунок 3.9.а). Статистической разницы при внутригрупповом сравнении не было выявлено (таблица 3.6.).



Рисунок 3.9 - Оценка индексов УИГР (а) и РМА (б) у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР

Оценку воспалительных проявлений в тканях пародонта у всех больных исходно и в динамике проводили путем определения индексов РМА и потребности в лечении болезней пародонта (СПITN) (Рисунок 3.6 б).

При анализе распространенности воспалительных заболеваний пародонта у лиц с предраковой патологией выявлены следующие результаты: 265 (88,3%) пациентов имели признаки хронического

воспаления в пародонте (кровоточивость, цианотичность и отечность десневого края) (рисунок 3.10.).

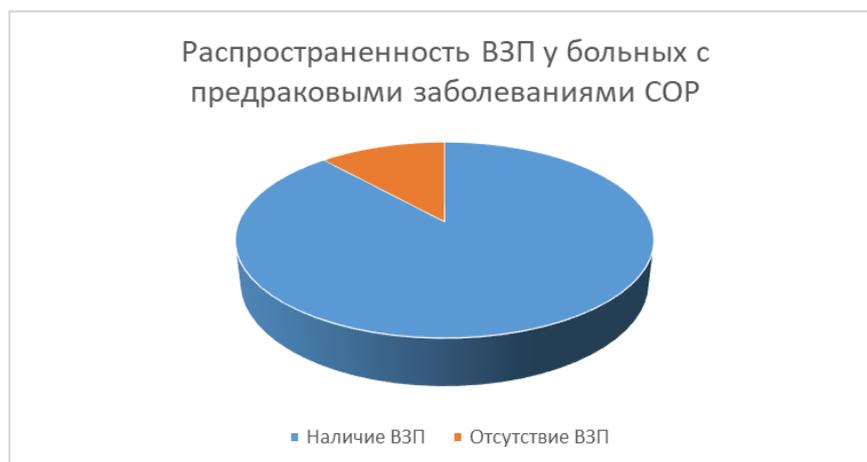


Рисунок 3.10 - Распространенность ВЗП у лиц с предраковыми заболеваниями СОР

Значения индекса РМА у пациентов в группе с предраковой патологией в среднем составили 25% [20; 36], что соответствует преимущественно легкому уровню воспаления в пародонте. При внутригрупповом сравнении в подгруппе пациентов с КПЛ значения данного показателя были статистически выше на 8 баллов, чем в подгруппе «лейкоплакия» и «декубитальная язва» и составили 30% [20; 36] ($p < 0,05$). При этом у 173 (91,05%) пациентов данной подгруппы зарегистрирован КПЛ-ассоциированный хронический пародонтит (рисунок 3.8, 3.9), заболеваниями пародонта в подгруппе с лейкоплакией страдали 74 пациента (82,2%), в подгруппе с декубитальной язвой – 18 человек (60%) (таблица 3.7.).

Интерпретация результатов индекса СРITN продемонстрировала, что в целом пациентам основной группы было необходимо проведение комплексного пародонтологического лечения, которое включало проведение профессиональной гигиены полости рта, обучение индивидуальной рациональной гигиене, консервативную медикаментозную терапию и хирургические методы лечения по показаниям, так как у 32% было выявлено наличие пародонтальных карманов до 4-5 мм. Средние значения по группе

показателя CRITN составили 2 [2; 2], при этом наименьшие его значения регистрировались у больных с декубитальной язвой 2 ДИ [1; 2], наибольшие – у пациентов с КПЛ 2 ДИ [2; 3] (таблица 3.8, рисунок 3.11., 3.12.).

Таблица 3.7 - Распространенность ВЗП в подгруппах лиц с предраковой патологией

Предраковая патология	Заболевания пародонта			
	Обнаружены		не обнаружены	
	абс.	%	абс.	%
КПЛ (n=180)	173	91,05	7	8,95
Лейкоплакия (n=90)	74	82,2	16	17,8
Декубитальная язва (n=30)	18	60,0	12	40,0



Рисунок 3.11 - Пациент Н., 60 лет. КПЛ-ассоциированный пародонтит



Рисунок 3.12 - Пациент Г., 32 год. Десквамативный гингивит, КПЛ атипичная форма

Участие инфекционного фактора и хронического воспаления тканей пародонта в патогенезе предраковых заболеваний СОР и канцерогенезе показано многими исследователями. Некоторые бактериальные токсины могут провоцировать мутагенез и повреждение ДНК [128, 186, 213, 312, 320, 352, 370, 369, 344, 410, 503].

Результаты оценки ортопедических конструкций и гальванометрии. По результатам обследования из 300 пациентов с предраковыми заболеваниями СОР 190 пациентов (83,3%) имели частичную потерю зубов и 38 больных (12,7%) имели полную потерю зубов (рисунок 3.13.). Установлено, что различные виды дентальных протезов имели 186 пациентов (81,6%), 42 пациента (18,4%) имели невосстановленные дефекты зубного ряда. При оценке ортопедических конструкций учитывался вид протеза (съёмный, несъёмный), тип фиксации, материал (металлы и сплавы, пластмасса, керамика, комбинированный тип), по возможности срок давности установки, наличие элементов коррозии, краевое прилегание, травматизация СОР. В результате обследования получены следующие данные: несъёмные зубопротезные конструкции выявлены у 106 пациентов (71,6%), частичные съёмные – у 42 (28,4%), полные съёмные – у 38 (16,6%) (таблица 3.9.).



Рисунок 3.13 - Результаты оценки потери зубов у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР

При анализе полученных результатов зарегистрировано, что самым распространённым видом ортопедической конструкции у больных с предраковыми заболеваниями СОР являлись штампованно-паянные протезы из нержавеющей стали без напыления - у 37 человек (19,9%), с покрытием из нитрида титана - 27 человек (14,5%), литые кобальтохромовые мостовидные протезы и коронки - 13 человек (7,0%), металлокерамические коронки и мостовидные протезы из кобальтохромового сплава – у 29 человек (15,6%); бюгельные протезы из неблагородных металлов – у 11 человек (6,0 %); пластмассовые пластиночные протезы с кламмерным типом фиксации – 31 человек (16,6%) (рисунок 3.14. а, б).

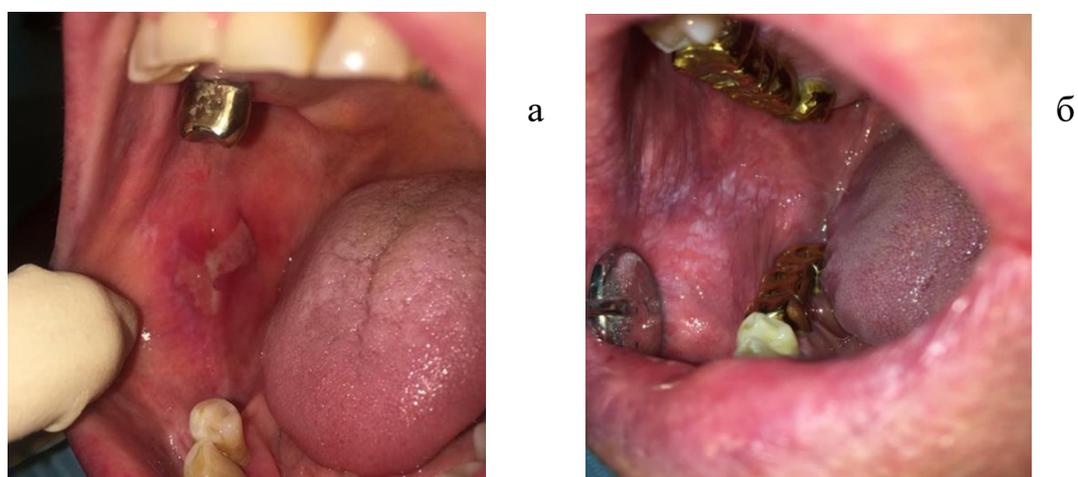


Рисунок 3.14 - а, б. Виды ортопедических конструкций у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР

Из 38 больных с полной вторичной адентией пользовались полным съемным пластиночным протезом 24 пациента (63,2%), 14 больных (36,8%) отказывались носить протезы по причине их неудобства, болевых ощущений и травматизации СОР. Литературные данные подтверждают, что гальваноз может быть фактором развития гиперкератоза, лейкоплакии и хронических язв СОР [24, 33, 38, 39, 144]. При оценке ортопедических конструкций установлено: 77 (41,4%) имели удовлетворительное качество, у 109 (58,6%) имелись те или иные дефекты: нарушение краевого прилегания и нависающий край коронки выявлены у 47 (25,3%) конструкций; повреждение СОР зарегистрировано в 32 (30,1%) случаях, элементы коррозии зафиксированы у 30 (16,1%)

протезов. Непереносимость металлов и их сплавов установлена у 39 пациентов (20,9%), при этом пациенты предъявляли жалобы на парестезии в ротовой полости, ощущение пощипывания в СОР, кислый и металлический привкус. Зафиксированы исходные значения разности потенциалов в парах точек «металл-металл», «металл-слизистая оболочка» у данной категории больных, при этом они были выше значений нормы более чем в 10 раз.

Таблица 3.8 - Виды ортопедических конструкций у больных с предраковыми заболеваниями СОР

Вид конструкции (n=186)	Количество (абс.)	%
Несъемные (n=106)		
штампованно-паянные протезы из нержавеющей стали без напыления	37	19,9
штампованно-паянные протезы из нержавеющей стали с покрытием из нитрида титана	27	14,5
литые кобальтохромовые мостовидные протезы и коронки	13	7,0
металлокерамические коронки и мостовидные протезы из кобальтохромового сплава	29	15,6
Частично-съемные (n=42)		
бюгельные протезы из неблагородных металлов	11	6,0
пластмассовые пластиночные протезы с кламмерным типом фиксации	31	16,6
Полный съемный (n=38):		
полным съемным пластиночный протез	38	20,4
Итого	186	100

Значения разности потенциалов составили: в точках «металл-металл» $166,93 \pm 5,65$ мВ, «металл-слизистая оболочка» - $184,8 \pm 7,14$ мВ (таблица 3.9). рН ротовой жидкости (концентрация водородных ионов) у данных пациентов был сдвинут в кислую сторону и составил $5,62 \pm 0,3$ (при норме $6,9 \pm 0,2$).

Таблица 3.9 - Показатели разности потенциалов в полости рта у больных с предраковыми заболеваниями СОР

Разность потенциалов, мV	Предраковые заболевания СОР (n=186)		Контроль (N=50)
	+гальваноз (n=39)	нет гальваноза (n=147)	
«металл-металл»	$166,93 \pm 5,65^{**}$	$21,43 \pm 2,14^*$	$14,60 \pm 1,45$
«металл-слизистая оболочка»	$184,8 \pm 7,14$ мV ^{**}	$23,34 \pm 2,10^*$	$8,24 \pm 0,25$

Примечания: * - достоверно при межгрупповом сравнении ($p \leq 0,05$); ** - достоверно относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$)

В результате комплексного стоматологического обследования было выявлено, что острые края зубов или протезов являлись причиной образования хронической травматической язвы у 28 больных (93,3%). Пациенты с дефектами ортопедических конструкций и разрушенными зубами были направлены и санированы врачами смежных специальностей: стоматологом-хирургом и стоматологом-ортопедом (снятие несостоятельных конструкций, временное протезирование на период консервативного лечения у терапевта-стоматолога, совместное динамическое наблюдение и постоянное протезирование). По данным литературы, механическое повреждение является основным механизмом возникновения хронической язвы СОР [319].

В результате проведенного комплексного клинического обследования пациентов основной группе выявлена сопутствующая стоматологическая

патология, усугубляющая течение основного заболевания. Результаты представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 - Сочетанная стоматологическая патология у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР

Патология СОР	Заболевания пародонта	Кандидоз	Гальванический синдром	Парестезия СОР	Глоссипироз	Глосситы	Хейлиты
Количество пациентов, абс (%)	265 (88,3)	56 (18,6)	39 (13,0)	31 (10,3)	20 (6,7)	24 (8,0)	22 (7,3)

Наиболее распространённым сочетанным поражением являлись хронические заболевания пародонта, выявленные у 88,3% пациентов, у 56 (18,6%) пациентов установлен кандидоз полости рта, гальванический синдром зарегистрирован – в 39 случаях (13,0%), парестезии - 31 (10,3%), заболевания языка – у 24 (8,0%) (в основном десквамативный глоссит), заболевания губ (экسفоллиативный хейлит, хейлит Манганотти – 2 человека, ограниченный предраковый гиперкератоз - 2 человека) диагностирован у 22 пациентов (7,3%). Роль орофарингеального кандидоза в развитие предрака и рака СОР исследуется, и некоторые авторы указывают хронический кандидоз полости рта, как предраковый процесс [178, 205, 206, 326]. Пародонтопатогенные микроорганизмы *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola* и *Streptococcus anginosus* были признаны агентами, способствующими канцерогенезу в клетках СОР путем индукции хронического воспаления, усиления миграции и инвазивности, ингибирования клеточного апоптоза, усиления клеточной пролиферации, подавления иммунной системы и выработки канцерогенных веществ [312, 428, 503]. Хронические воспалительные процессы в ротовой полости любого генеза провоцируют развитие предраковой патологии и рака СОР [128, 213,

312, 369, 370, 503]. Парестезии, ощущение инородного тела в месте поражения являются частыми симптомами предраковой патологии СОР [81, 89, 150, 343, 404, 498].

Результаты оценки патологических элементов

При визуальном осмотре ротовой полости всех больных оценивалось изменения цвета СОР (бледно-розовая, гиперемированная, цианотичная), увлажненность, наличие или отсутствие патологических элементов, вид первичных и вторичных элементов (пятна, папулы, эрозии, язвы, пузыри, пузырьки, налет, корка, чешуйка, трещина), цвет элементов, их локализация, уровень топографии (возвышение над уровнем СОР или нет), наличие инфильтрации в основании. При плоской (гомогенной) лейкоплакии СОР регистрировались белесоватые плоские пятна на фоне неизменной СОР, значительное ороговение, узелкового характера, возвышающееся над окружающей СО серо-белого цвета было характерно для веррукозной (негомогенной) формы. Наиболее распространенной формой установлена эрозивная форма, с достаточно высоким потенциалом озлокачествления, выявленная из 12000 у 95 (7,9%) пациентов и клинически характеризовались наличием единичной или множественных эрозий на фоне очагов гиперкератоза и отечной, гиперемированной СО (Рисунок 3.15).



Рисунок 3.15 - Пациент К., 59 лет, лейкоплакия СОР, веррукозная форма

У больных с КПЛ основными патологическими элементами являлись папулы, жемчужного цвета, образующие характерный рисунок в виде сетки Уикхема (Рисунок 3.14). В результате исследования установлено

доминирование деструктивных форм КПЛ, имеющих потенциал к озлокачествлению, из 1200 обследованных эрозивно-язвенная форма выявлена у 217 пациентов (18,3%), из которых 180 человек вошли в основную группу наблюдения (Рисунки 3.16, 3.17.). По данным отечественных исследователей эрозивно-язвенные формы КПЛ и лейкоплакии встречается наиболее часто [93].



Рисунок 3.16 - Пациент Н., 61 год, КПЛ СОР, эрозивно-язвенная форма



Рисунок 3.17 - Пациент С., 56 лет, КПЛ СОР, эрозивно-язвенная форма

В подгруппе больных с декубитальной язвой патологические элементы были представлены одиночной язвой округлой или овальной формы с подрытыми краями, резко болезненной при пальпации, расположенной на фоне участка гиперемированной СО, дно язвы чаще всего было покрыто фибринозным налетом (Рисунок 3.18.).



Рисунок 3.18 - Пациент Р., 31 год, хроническая травматическая (декубитальная) язва СО языка

При оценке локализации первичных и вторичных патологических элементов были выявлены следующие результаты: очаги гиперкератоза при лейкоплакии в большинстве случаев (располагались на СО щек и углах рта - 41 человека (45,6%), у 11 пациентов (12,2%) очаги поражения были выявлены на СО десен и альвеолярных отростков, на СО дна полости рта - у 12 пациентов (13,3%), на СО языка очаги - у 17 пациентов (18,9%), сочетанное локализация очагов было зарегистрировано у 9 больных (10,0%) (таблица 3.12.).

В подгруппе больных с КПЛ лидирующей локализацией патологических элементов являлась СО щек и переходной складки в 116 случаях (64,4%), на втором месте находилась СО языка – в 33 случаях (18,3%), на третьем – СО десневого края у 21 пациента (11,7%), на СО дна полости рта - в 5,6% случаях. Сочетанное поражение различных отделов СО при КПЛ регистрировалось в подавляющем большинстве случаев, у 146 больных (81,1%) (таблица 3.11.).

Наиболее частой локализацией декубитальной язвы являлась боковая поверхность языка, выявленная в 22 случаях (73,3%), а также слизистая оболочка щеки – у 18 пациентов (26,7%) (таблица 3.12.).

При обобщении полученных результатов, были выявлены наиболее частые места локализации потенциально озлокачивающейся патологии СОР.

Данные по топографии очагов при предраковых заболеваниях СОР отражены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 - Топография патологических элементов при предраковой патологии СОР

Топография очагов	Лейкоплакия (n=90)		КПЛ (n=180)		Декубитальная язва (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
СО щек, переходной складки, углов рта	41	45,6	116	64,4	18	26,7
СО десен и альвеолярных отростков	11	12,2	21	11,7	-	-
СО дна полости рта	12	13,3	10	5,6	-	-
СО языка	17	18,9	33	18,3	22	73,3
Сочетанное поражение	9	10	146	81,1	-	-

Таким образом, преимущественными местами локализации патологических элементов для всех предраковых заболеваний СОР является СО щек и языка. При КПЛ чаще всего регистрируется сочетанное поражение нескольких отделов СОР (СО щек и переходной складки, СО языка и углов рта), при декубитальной язве – чаще всего страдает боковая поверхность языка, при лейкоплакии – СО щек и углов рта, а также СО дна полости рта. Эпидемиологические исследования демонстрируют более частое поражение предраковыми процессами СОР эпителия щек, на втором месте - языка [244].

Результаты измерения площади патологических элементов при предраковых заболеваниях СОР. Для оценки динамики эпителизации патологических элементов выполнялось фотодокументирование и измерение площади пораженной поверхности слизистой оболочки по методу Поповой.

При оценке площади эрозивной поверхности исходно зарегистрированы следующие результаты (таблица 3.12).

Таблица 3.12 - Результаты измерения площади эрозивно-язвенных элементов при предраковых заболеваниях СОР

Площадь эрозивной поверхности	Предраковые заболевания СОР		
	Лейкоплакия	КПЛ	Декубитальная язва
S, см. кв.	3,4 [2,6; 4,0]	3,5 [2,4; 3,9]	3,4 [2,6; 4,0]

Анализируя полученные данные, отмечено, что в исследуемых подгруппах суммарные значения площадей эрозивно-язвенных элементов исходно не отличались друг от друга.

Результаты аутофлуоресцентной диагностики предраковых заболеваний СОР. При первичном осмотре всем пациентам проводилась аутофлуоресцентная диагностика с помощью прибора АФС-Д. Из 1200 проконсультированных больных с патологией СОР нарушения флуоресценции были отмечены у 864 (72%) пациентов, которые визуализировались в виде усиления или, напротив, снижения интенсивности свечения. У 336 (28%) обследованных слизистая оболочка ротовой полости имела нормальное зеленое свечение (Рисунок 3.19. а, б).

При анализе полученных оптических образов при диагностике предраковой патологии выявлены различные виды свечения очагов поражений. Так у пациентов с плоской и веррукозной формами лейкоплакии отмечалось слабое бело-голубое свечение с нечёткими контурами; у больных с эрозивной формой лейкоплакии наблюдалось сочетание как очагов гашения люминесценции в виде темных пятен, что соответствовало наличию эрозивных элементов, так и ее усиления в участках гиперкератоза (Рисунок 3.20. а, б).



а.

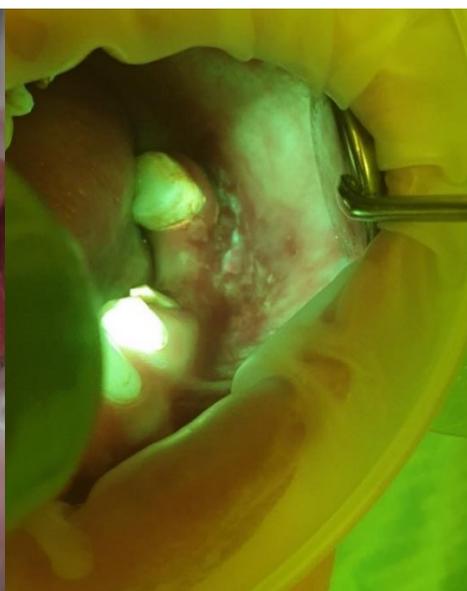


б.

Рисунок 3.19 - а, б. Пациент С., 58 лет. Нормальная флуоресценция здоровой СОР



а.



б.

Рисунок 3.20 - а, б. Пациент К., 59 лет, лейкоплакия СОР, эрозивная форма. Визуальный осмотр и фотодокументирование (а), АФС-диагностика

При обобщении полученных результатов АФС-диагностики в подгруппе «КПЛ» были зарегистрированы ведущие оптические образы: значительное гашение флуоресценции в виде эффекта «темного пятна» у больных с эрозивно-язвенной формой (Рисунок 3.21.). В очагах

гиперкератоза, напротив, отмечено усиление флуоресценции в виде серо-белого свечения.

Следует отметить, что при АФС-диагностике видимой здоровой СО языка также выявлялось незначительное красное свечение в области сосочков языка, которое не указывает на присутствие в данной области воспалительного процесса, а зачастую свидетельствовало о высокой обсеменённости микроорганизмами и выработку ими эндогенных порфиринов.



а.

б.

Рисунок 3.21 - а, б. Пациент С., эффект «темного пятна» при АФС-диагностике эрозивно-язвенной формы КПЛ

У пациентов с декубитальной язвой СОР также обнаруживалось гашение флуоресценции в области патологических элементов с нечеткими контурами в виде темного пятна (Рисунок 3.22.).

По результатам проведенного онкоскрининга в стоматологической поликлинике у 23 больных (7,6%) выявлено аномальное неоднородное ярко-красное или бурое свечение, все больные были направлены к врачу ЛОР-онкологу для проведения морфологического исследования (Рисунок 3.23.).



Рисунок 3.22 - Пациент М., 62 года, эффект «темного пятна» при АФС-диагностике хронической травматической язвы СО языка

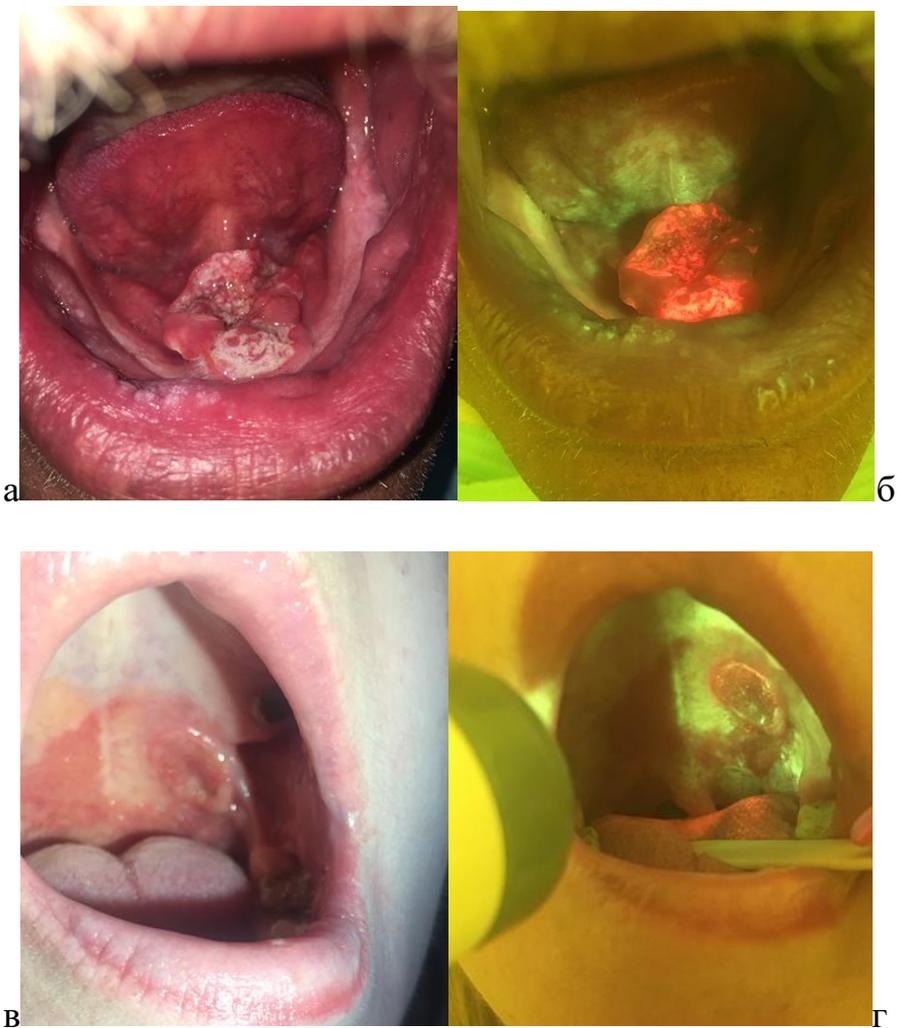


Рисунок 3.23 - Пациент И., 69 лет, рак СОР дна полости рта (а). Пациент Т., 38 лет, рак СО мягкого неба (в). Визуальный осмотр и фотодокументирование. Красная флуоресценция при АФС-диагностике (б, г)

При анализе оптических образов при других заболеваниях СОР, сопровождающихся воспалительным и/или эрозивным синдромами также фиксировались нарушения флуоресценции: при буллезной форме КПЛ, ХРАС также наблюдались участки в виде «темных пятен» с неровными границами, что соответствовало воспалению и как следствие усилению микроциркуляции мягких тканей в данной области, при ХРАС и герпетическом стоматите в местах локализации эрозий на СО наблюдалось также гашение флуоресценции (Рисунок 3.24).



Рисунок 3.24 - Пациент Е., 49 лет. Феномен «темного пятна» при АФС-диагностике в динамике (после эпителизации язвы на СО языка)

Затемнение очагов дисплазии и рака СОР, а также язвенных дефектов СОР и, наоборот, усиление свечения при гиперкератозе СОР при использовании комплекса АФС-Д описано многими исследователями. Этот метод может применяться не только для диагностики, но и для контроля эффективности терапии [21, 58, 69, 90, 98, 134, 140].

В связи с этим можно сделать вывод о том, что дополнительные оптические методы диагностики, в частности АФС-Д при различных заболеваниях СОР помогают практикующему врачу-стоматологу легче визуализировать оптические образы патологических элементов, определить

их локализацию и истинные размеры, чем без использования дополнительной аппаратуры.

Однако, полученные данные о том, что различные по этиопатогенезу заболевания СОР: воспалительного, вирусного, аутоиммунного и неопластического характера имеют сходные оптические образы с предраковой патологией могут способствовать ложной диагностике и соответственно неверной тактике лечения. Все это диктует необходимость применения более точных, этиопатогенетически обоснованных методов исследования в протокол обследования больных с заболеваниями СОР. Учитывая ведущую роль изменения в морфологической структуре клеток и тканей полости рта при пред-и онкологической патологии СОР, особенно при потенциально озлокачествляющихся формах, принимая во внимание уже существующие протоколы ведения данной категории больных [115], обосновано использование новых цито- и гистологических методов для повышения эффективности ранней диагностики и дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака СОР

3.4. Результаты сравнительной оценки качества жизни и уровня боли у больных с предраковыми заболеваниями СОР

По результатам сравнительной оценки качества жизни пациентов разных групп установлено, что онкопатология СОР в большей степени снижает качество жизни пациентов, чем предраковые поражения СОР. Было выявлено статистически значимое отличие среднего результата показателя ОНПР-14: в группе больных с ЗНО СОР средние значения показателя ОНПР-14 были выше на 10 баллов, чем суммарно вся предраковая патология (ДИ = 8 – 12 баллов, $p < 0,001$). Результаты анкетирования по опроснику ОНПР-14 у пациентов, страдающих плоскоклеточным раком СОР, оказались выше, чем у пациентов с лейкоплакией на 11 баллов (ДИ = 9 – 15, $p < 0,001$), пациентов с КПЛ – выше на 9 баллов (ДИ = 8 – 12, $p < 0,001$), пациентов с хронической

травматической язвой СОР – выше на 7 баллов (ДИ = 3 – 9, $p < 0,001$). При внутригрупповом сравнении среди пациентов с предраковыми процессами СОР наиболее высокий балл регистрировался у пациентов с декубитальной язвой СОР. У пациентов с КПЛ показатель ОНП-14 оказался на 3 балла ниже (ДИ = 0 – 7 баллов, $p = 0,028$), а у пациентов с лейкоплакией - на 6 баллов меньше по сравнению с пациентами с декубитальной язвой (ДИ = 2 – 9 баллов, $p = 0,002$). Между показателями ОНП-14 у пациентов с КПЛ и лейкоплакией статистически значимых различий обнаружено не было (таблица 3.13.).

Таблица 3.13 - Сравнительная оценка качества жизни у пациентов с предраковыми заболеваниями и плоскоклеточным раком СОР

Патология		Значение ОНП-14, балл
Рак СОР		48 [42; 56]
Предраковая патология (все нозологии)		39 [33; 47] *
Предраковая патология (по нозологиям)	Лейкоплакия	37 [31; 42] * **
	КПЛ	39 [33; 47] * **
	Декубитальная язва	41 [39; 47] *

Примечание: значения представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили, соответственно.

* - статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от пациентов с раковой патологией СОР.

** - статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от пациентов с язвой.

При предраковой патологии СОР к значительному снижению качества жизни пациентов приводят формы, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом, например, вследствие образования язв и эрозий [233, 480]. Вероятно, что различия между результатами данного теста внутри группы предраковой патологии во многом зависят от выраженности болевого синдрома. По данным литературы рак СОР, как правило, приводит к существенному снижению качества жизни не только по сравнению со здоровыми лицами, но и пациентами, страдающими предраковой патологией СОР, причем при злокачественном процессе сильнее страдает и

функциональная, и психологическая составляющие качества жизни [364, 418].

3.5. Результаты клинической характеристики больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки рта

В рамках сотрудничества ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ и ГБУЗ НО «Нижегородский областной онкологический диспансер» было проведено одномоментное обследование 100 больных с раком СОР T₁₋₄ N₀₋₂M₀. Среди пациентов с онкологическим поражением СОР доля мужчин составила 57% человек, женщин – 43%. Средний возраст в этой группе практически не различался по гендерному признаку – 58,3±12,8 года и 58,0±8,2 лет у мужчин и женщин соответственно. В обеих гендерных группах рост заболеваемости пришелся на пациентов старше 50 лет. У мужчин пик заболеваемости пришелся на возрастную группу 61-70 лет - более половины случаев заболевания, при этом у женщин высокая заболеваемость раком СОР была распределена более равномерно (таблица 3.14.). У всех пациентов, включенных в работу, диагноз плоскоклеточного рака СОР был подтвержден при гистологическом исследовании биопсийного материала, больные ранее не подвергались специализированному лечению.

Таблица 3.14 - Распределение пациентов с плоскоклеточным раком СОР по возрастному и гендерному признаку

Возраст	Мужчины		Женщины	
	Абс.	%	Абс.	%
20-30 лет	-		2	4,7
31-40 лет	2	3,5	2	4,7
41-50 лет	7	12,3	5	11,6
51-60 лет	16	28,1	11	25,6

Продолжение таблицы 3.14

61-70 лет	30	52,6	12	27,9
71-75 лет	2	3,5	11	25,6
Всего		57		43

При анализе распределения пациентов данной группы в соответствии с системой TNM установлено, что 15% больных имели стадию T1N0M0; 51% - T2N0-2M0; 20% - стадия T3N1-3M0; 14% - T4N1-XM0 (рисунок 3.25.).

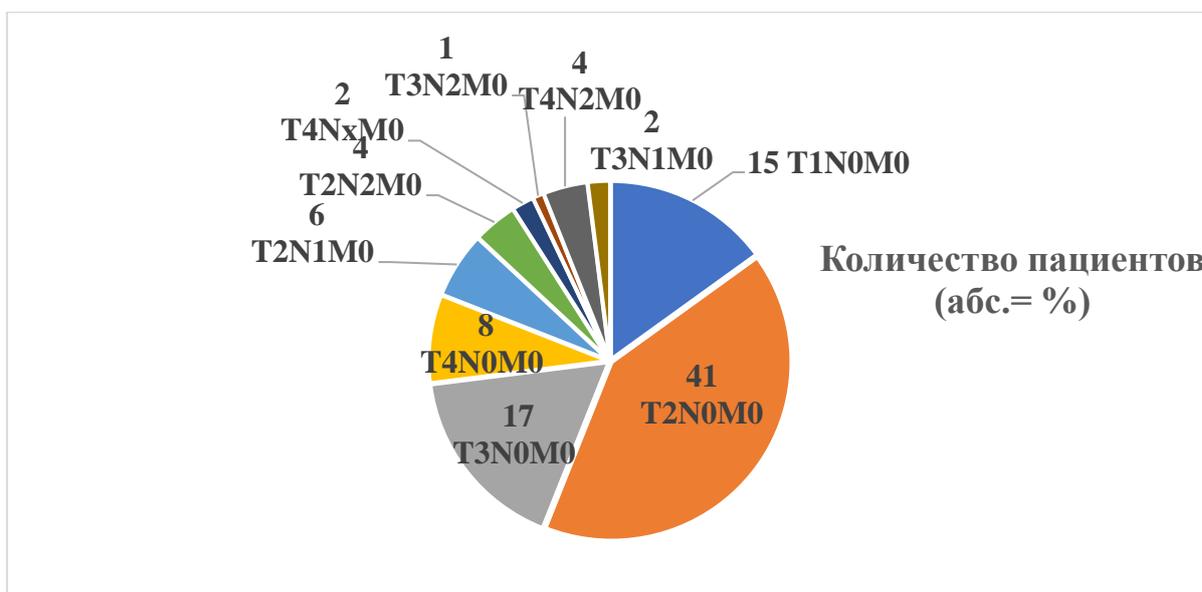


Рисунок 3.25 - Распределение пациентов, страдающих раком СОР, в соответствии с системой TNM

По результатам исследования наиболее частой локализацией опухоли у участников исследования являлась боковая поверхность языка (38%), на втором месте – дно полости рта (27%), на третьем – СО альвеолярного отростка нижней челюсти (19%) (таблица 3.15).

Таблица 3.15 - Локализация онкологического процесса у пациентов с плоскоклеточным раком СОР

Локализация в полости рта (СО)	Количество пациентов (абс.= %)
Язык	38
Дно полости рта	27
Щеки	12
Альвеолярный отросток нижней челюсти	19
Альвеолярный отросток верхней челюсти	2
Твердое небо	2

Эпидемиологические исследования также указывают на язык, как наиболее частую локализацию плоскоклеточного рака СОР [244].

Пациенты, страдающие злокачественными заболеваниями СОР, предъявляли жалобы на чувство дискомфорта, выраженной болезненности при приеме пищи и затруднение при ее глотании, наличие длительно незаживающих изъязвлений, или новообразований на поверхности СОР. Объективно поражения СОР при онкологическом процессе по своей тяжести и объему распространения часто намного превосходили выраженность субъективных ощущений, особенно при ранних стадиях развития заболевания.

Как известно, злокачественные опухоли СОР лишь в самой ранней стадии могут не вызывать боль, однако, прогрессирование процесса практически всегда приводит к выраженному болевому синдрому [112, 204]. Для большинства вариантов предраковой патологии СОР (лейкоплакия, КПЛ и др.), выраженный болевой синдром не характерен, но язвенные и эрозивные формы поражений СОР исключения – они часто приводят к значительной болезненности [150, 233, 319, 404, 480, 498].

Ожидаемо значение оценки интенсивности болевого синдрома (методом ВАШ) для пациентов с плоскоклеточным раком СОР превосходило таковое для пациентов с предраковыми поражениями СОР. Среднее значение балла ВАШ у пациентов из группы рак СОР оказалось равным 6. При межгрупповом сравнении выраженности болевого синдрома у лиц с пред- и онкологической патологией выявлено статистически значимое отличие значения показателя ВАШ у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР по сравнению с таковым у пациентов, страдающих раком СОР. При этом, развитие онкологического заболевания сопровождалось увеличением показателя ВАШ на 2 балла (ДИ = 2– 2 балла, $p < 0,001$). Различия в значениях данного теста отмечаются между пациентами с любой формой предраковой патологии СОР и пациентами из группы рака СОР (и рисунок 3.26.).

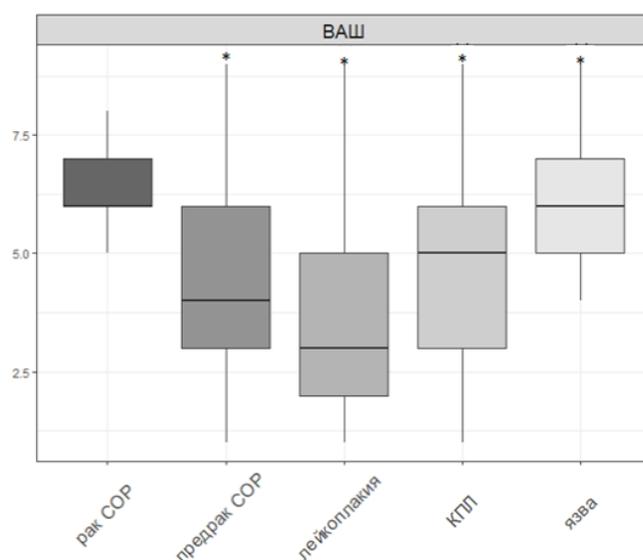


Рисунок 3.26 - Значения показателя ВАШ у пациентов, страдающих раком и различными формами предраковой патологии СОР

Примечания: диаграммы размаха построены с использованием первого квартиля, медианы и третьего квартиля («коробка»), разности первого квартиля и полутора межквартильных расстояний, сумме третьего квартиля и полутора межквартильных расстояний («усы»).
* - статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от пациентов, страдающих раком СОР.

У всех пациентов с пред- и онкологической патологией СОР проводили анализ анамнестических данных, в том числе по выявлению этиопатогенетических факторов. Наиболее часто выявляемыми общими

факторами риска для обеих групп больных оказались курение (72%), на втором месте - употребление алкоголя, выявлено, что его регулярно потребляют 61% пациентов, причем 32% больных раком чаще чем 2 раза в неделю. Хроническая травма СОР, пищевые привычки употребления горячей, острой пищи, а также фоновая коморбидная патология являются общими причинами развития пред- и онкологической патологии СОР. В группе пациентов, страдающих раком СОР, у 9% отмечались профессиональные вредности. Кроме того, у 72% пациентов с раком СОР выявлены хронический стресс и эмоциональная лабильность что было также статистически выше, чем в группе больных с предраковой патологией (59%) (таблица 3.16.).

Таблица 3.16 - Структура факторов риска развития предраковых заболеваний и плоскоклеточного рака СОР

Фактор риска	Предраковые заболевания СОР (N=300)		Рак СОР (N=100)	
	Абс.	%	Абс.	%
Курение	177	59,0	72	72,0*
Алкоголь	141	47,0	61	61,0*
Алкоголь (злоупотребление)	23	7,6	32	32,0*
Злоупотребление горячей, острой пищей	143	47,6	89	89,0*
Плохая гигиена полости рта (УИГР \geq 2,5 балла)	129	43,0	48	48,0

Продолжение таблицы 3.16

Хроническая травма зубами, протезами	15	5,0	12	12,0*
Профессиональная вредность	11	3,6	9	9,0
Наследственность	216	72,0	81	81,0*
Коморбидная патология	222	74,0	73	73,0
Стресс, эмоциональная лябильность, канцерофобия	177	59,0	72	72,0*

Примечания: * - статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от пациентов, страдающих предраковыми заболеваниями СОР.

Анализ литературных эпидемиологических данных также демонстрирует, что в качестве провоцирующих развитие рака СОР актуальны те же факторы, что и для предраковых заболеваний СОР: курение, употребление алкоголя, слишком горячей и острой пищи, механическая травма слизистой оболочки и плохая гигиена полости рта [50, 191, 199, 280, 318, 326, 333, 355, 383, 425].

При анализе сопутствующей патологии у пациентов с плоскоклеточным раком СОР получены следующие результаты: наиболее распространенными оказались артериальная гипертония – 42% случаев, заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, выявленные в 39% случаев, хронический холецистит – 20%, ишемическая болезнь сердца – 16% (таблица 3.17.). По данным популяционного исследования обнаружена прямая корреляционная связь между нелеченой артериальной гипертензией и риском развития рака СОР, гортани и пищевода [294].

Таблица 3.17 - Структура сопутствующей патологии у пациентов с предраковыми заболеваниями

Формы сопутствующей патологии	Предраковые заболевания СОР, абс (%)	Рак СОР, (абс = %)
Артериальная гипертония	92 (30,7)	42
Ишемическая болезнь сердца	52 (17,3)	16
Бронхиальная астма	21 (7,00)	3
Хронический гастрит, хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка, язва двенадцатиперстной кишки	109 (36,3)	39
Хронический холецистит	60 (20,0)	20
Хронический панкреатит	24 (8,0)	7
Сахарный диабет	39 (13,0)	9
Ревматоидный артрит	10 (3,3)	3

Таким образом, основной коморбидной патологией и у пациентов, страдающих раком СОР, и у лиц с предраковыми поражениями СОР являлись заболевания сердечно-сосудистой системы и пищеварительного тракта.

Результаты оценки стоматологического статуса у пациентов с плоскоклеточным раком СОР

Хроническая инфекция и воспаление тканей в полости рта увеличивают риск развития предраковых процессов и рака этой локализации. Так доказана связь хронического пародонтита с развитием как онкологической, так и предраковой патологии СОР. Гигиенические индексы позволяют оценивать и сравнивать воспалительный и инфекционный статус полости рта [11, 12, 15, 16, 17, 18, 25, 65, 66, 67, 68]. Однако в доступной литературе не удалось найти сравнительную оценку гигиенических индексов у пациентов, страдающих раком и предраковыми поражениями СОР.

Проведенное исследование показало, что такие индексы, как КПУ, УИГР, РМА и СРІТN продемонстрировали большую интенсивность кариеса, худший статус уровня гигиены полости рта, большую выраженность

воспалительных явлений в тканях пародонта у пациентов, страдающих раком СОР, чем у пациентов с предраковыми поражениями СОР. Так в группе пациентов с плоскоклеточным раком СОР показатель КПУ был выше на 2 (ДИ = 1 – 3, $p < 0,001$), показатель УИГР - на 0,26 балла (ДИ = 0,16 – 0,36 балла, $p < 0,001$), индекс РМА - в среднем на 5% (ДИ = 2 – 8 %, $p < 0,001$), показатель СРІТN - на 1 балл (ДИ = 0,01 – 1,00, $p < 0,001$) по сравнению с результатами пациентов с предраковой патологией СОР (таблица 3.18.).

Результаты оценки ксеростомии. Анализ результатов теста Фокса не выявил различий по этому показателю у пациентов, страдающих раком СОР, лейкоплакией и КПЛ. Выявлены различия показателя теста Фокса у пациентов, страдающих раком СОР и пациентов с декубитальной язвой СОР. У пациентов с предраковым процессом показатель был снижен на 2 балла (1 – 3 балла, $p < 0,001$) (таблица 3.19.).

Таблица 3.18 - Значения показателей КПУ, УИГР, РМА и СРІТN у пациентов с предраковой патологией и плоскоклеточным раком СОР

Патология		КПУ	УИГР, баллы	РМА, %	СРІТN, баллы
Рак СОР		21 [17; 22]	2.40 [2.07; 2.83]	32 [25; 40]	3 [2; 3]
Предраковая патология (все нозологии)		17 [14; 21]*	2.19 [1.87; 2.50]*	25 [20; 36]*	2 [2; 2]*
Предраковая патология (по нозологиям)	Лейкоплакия	17 [15; 21]*	2.20 [1.90; 2.57]*	22 [20; 33]*	2 [2; 2]*
	КПЛ	17 [14; 21]*	2.16 [1.89; 2.50]*	30 [20; 36]*	2 [2; 2]*
	Декубитальная язва	16 [12; 18]*	2.10 [1.79; 2.40]*	22 [12; 32]*	2 [1; 2]*

Примечания: значения представлены в виде Ме [Q1; Q3], где Ме – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили, соответственно.

* - статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от пациентов, страдающих раком СОР.

Таблица 3.19 - Значения показателя теста Фокса у пациентов с предраковыми заболеваниями и плоскоклеточным раком СОР

Патология		Значение теста Фокса, балл
Рак СОР		4 [3; 5]
Предраковая патология (все нозологии)		4 [3; 5]
Предраковая патология (по нозологиям)	Лейкоплакия	4 [3; 5]
	КПЛ	4 [3; 5]
	Декубитальная язва	1 [1; 3] *

Примечания: значения представлены в виде Ме [Q1; Q3], где Ме – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили, соответственно.

* - статистически значимые ($p < 0,05$) изменения по сравнению с пациентами, страдающими раком СОР.

Полученные результаты теста вкупе со снижением показателя рН, наличие жалоб пациентов на сухость в ротовой полости и необходимость запивать пищу водой во время еды обосновывали необходимость рекомендовать специальные гигиенические увлажняющие средства (зубная паста ROCS Moisturizing) и соблюдение питьевого режима.

3.6. Результаты морфологических методов исследования

3.6.1. Результаты цитологической характеристики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта

Цитологические методы исследования позволяют определить тонкую морфологическую структуру клеток, дают возможность неинвазивно, а значит, безболезненно и за достаточно короткое время определить характер патологических изменений, происходящих в тканях, проследить динамику процессов в очаге поражения, оценить эффективность лечения и прогнозировать отдаленные результаты. Учитывая наружную локализацию новообразований СОР, процедура забора материала для цитологического исследования является технически простой.

В работе были проанализированы результаты цитологического исследования 1200 образцов биоматериала при различных предраковых заболеваниях (лейкоплакия, КПЛ, декубитальная язва) и плоскоклеточном раке СОР с целью выявления характерных особенностей в нарушении дифференцировки эпителиальных клеток, оценки эффективности данного

способа диагностики в практической деятельности врача-стоматолога, а также выбора оптимального способа забора материала. Исследование проводилось на базе лаборатории ГБУЗ НО «35 городская больница».

Материал от каждого пациента забирался тремя способами: мазок-отпечаток с пораженного очага, соскоб очага поражения специальной цитологической щеткой с помещением в транспортную питательную среду (ТПС) (жидкостная цитология) и самостоятельный смыв с ротовой полости 5% раствором глюкозы. После забора биоматериала цитологические препараты готовились традиционным способом с окрашиванием по Романовскому. Визуализация цитологических препаратов осуществлялась с помощью микроскопа Zeiss Primo Star (Carl Zeiss, Германия).

По результатам цитологического исследования мазков-отпечатков (рисунок 3.24.) выданы следующие диагностические заключения: карцинома (включая утвердительные и предположительные заключения) – 60,53%, предраковые процессы (в.ч. акантолиз, гиперкератоз), – 28,86%, не выявлено патологии – 10,5% случаев. Среди диагностированных случаев карциномы в 100% выявлен высокодифференцированный плоскоклеточный рак.

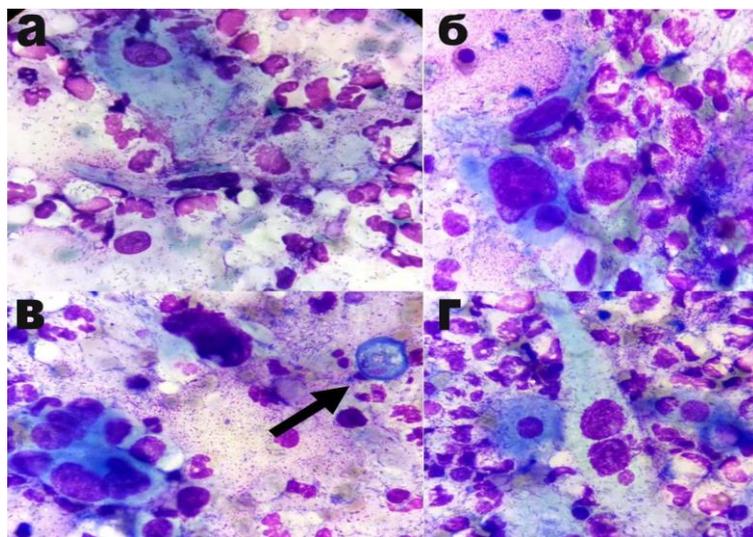


Рисунок 3.24 - Мазок с новообразования ротовой полости. Окраска по Романовскому, увеличение x1000

Примечания: отдельно лежащие клетки плоского эпителия (а-б, г) с выраженными признаками полиморфизма (изменение формы и размера клетки и ядра, грубозернистая структура хроматина, признаки патологического ороговения в цитоплазме), мелкие

скопления из полиморфных клеток плоского эпителия (в). Фон препарата представлен нейтрофильными лейкоцитами с дегенеративными изменениями различной степени выраженности, среди которых отмечаются единичные *Trichomonas elongata* (показаны стрелкой). Цитологическая картина соответствует плоскоклеточной карциноме с ороговением.

Результаты анализа материала, полученного путем самостоятельных смывов с ротовой полости (рисунок 3.25.), распределились следующим образом: карцинома (включая утвердительные и предположительные заключения) – 7,89%, предраковые процессы (в.ч. акантолиз, гиперкератоз), – 26,23%, не выявлено патологии – 63,15% случаев, что обусловлено забором материала со всей поверхности СОР.

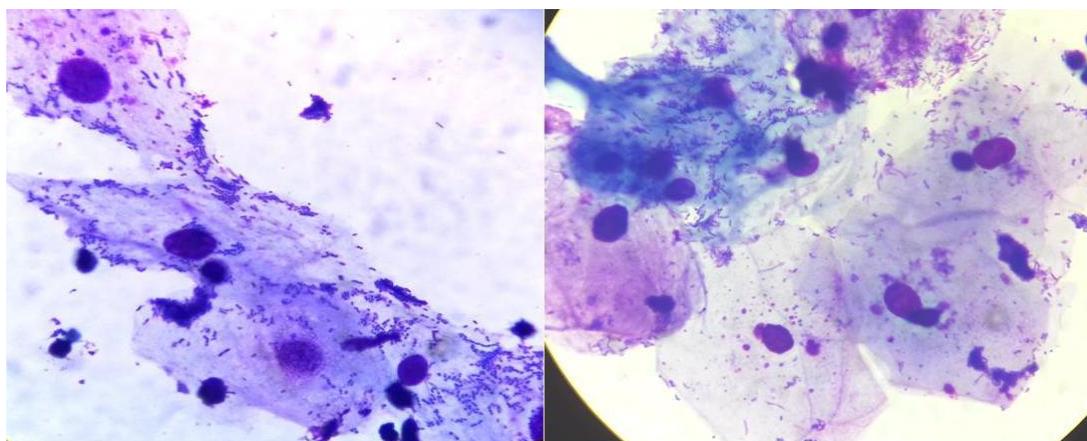


Рисунок 3.25 - Смыв с ротовой полости. Окраска по Романовскому, увеличение x1000

Примечания: пласты клеток неизмененного плоского эпителия, небольшое количество нейтрофильных лейкоцитов, смешанная бактериальная флора в умеренном количестве. Цитологическая картина без особенностей.

Цитологический анализ материала, полученного методом соскоба с патологического очага (рисунок 3.26.), позволил установить наличие карциномы (включая утвердительные и предположительные заключения) – 61,82%, предраковые процессы (в.ч. акантолиз, гиперкератоз), – 28,29%, не выявлено патологии – 9,5% случаев.

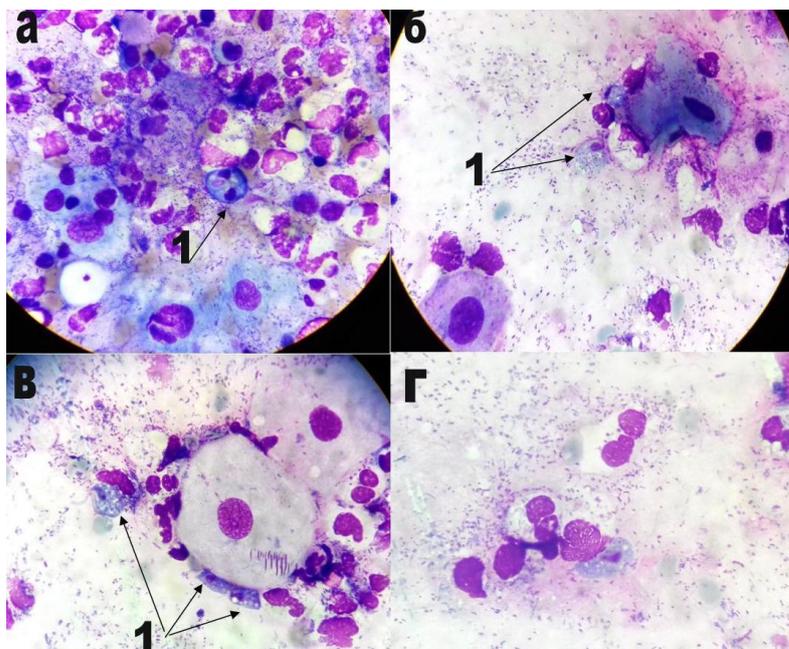


Рисунок 3.26 - Соскоб с ротовой полости. Окраска по Романовскому, увеличение x1000

Примечания: а-в): клетки плоского эпителия с признаками полиморфизма (укрупнение ядра, конденсация хроматина, признаки патологического ороговения (б)), обилие нейтрофильных лейкоцитов, смешанная бактериальная флора в большом количестве, в том числе *Trichomonas elongata*. г): отдельно лежащая особь *Trichomonas elongata*, нейтрофильные лейкоциты.

Анализ полученных результатов позволил установить, что при заборе материала методом соскоба в ТПС с патологического очага в цитологических препаратах детектировалась максимальная концентрация патологически измененных клеток и их относительно равномерное распределение по площади препарата. В образцах, полученных после забора материала методом мазка-отпечатка с места поражения, наблюдалась более низкая клеточность по сравнению с соскобом, но четко прослеживались признаки озлокачествления клеток на фоне отсутствия патогенной микрофлоры (рисунок 3.27.). Однако, следует отметить, что в части цитологических препаратов фоновые элементы преобладали над патологически измененными.

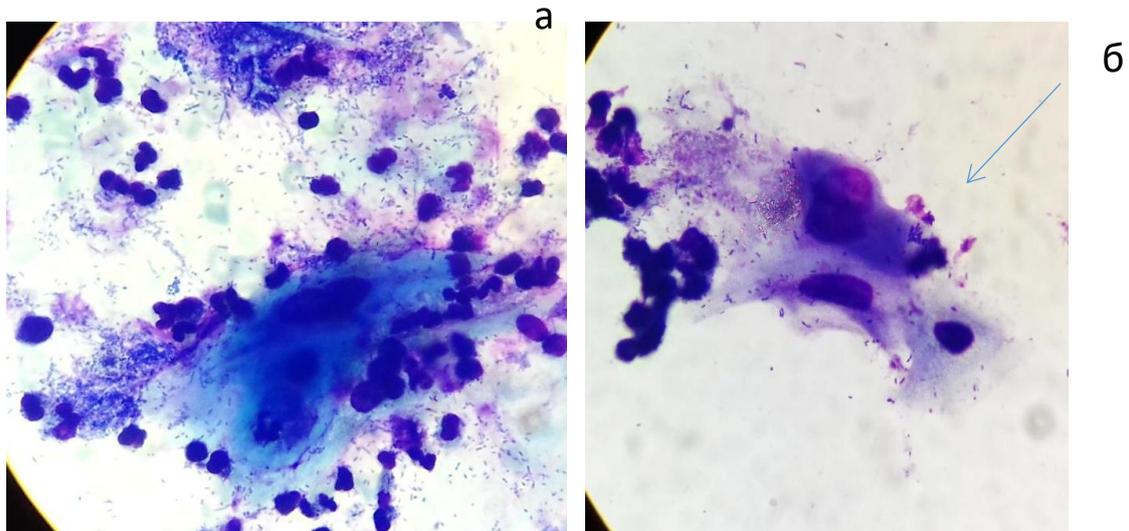


Рисунок 3.27 - Материал со слизистой оболочки ротовой полости. Окраска по Романовскому, увеличение $\times 1000$

Примечания: а) единичные клетки плоского эпителия с признаками злокачественной трансформации на фоне нейтрофильных лейкоцитов и смешанной бактериальной флоры; б) одиночная клетка, относящаяся к раку (стрелка) на фоне практически полного отсутствия микрофлоры (материал получен путем соскоба цитологической щеткой).

Цитологические препараты, приготовленные на основе материала, полученного в результате самостоятельного смыва с ротовой полости, характеризовались обильным клеточным составом, преобладающим звеном которого являлся неизмененный плоский эпителий при наличии фоновых элементов и относительно низкого количества патологически измененных клеток.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наименьший процент выявления злокачественных изменений в клетках пациентов наблюдался при самостоятельном смыве с СОР, а наибольший процент патологически измененных клеток детектировался при заборе материала методом соскоба с пораженного участка в жидкую среду (рисунок 3.28 а.).

При оценке выявляемости предраковых патологических изменений цитологическим методом следует учитывать, что определенные морфологические признаки клеточных изменений, обнаруживаемые при микроскопическом исследовании, могут быть сходными при различных клинических диагнозах. Так, например, при клинически разных диагнозах

таких как простая лейкоплакия и гиперкератотическая форма красного плоского лишая основным морфологическим признаком изменений в клетках плоского эпителия имеют в обоих случаях будет гиперкератоз. Поэтому целесообразнее анализировать частоту выявляемости цитологических изменений эпителиальных клеток характерных для предраковых процессов, а именно гиперкератоза и акантолиза. Что касается цитологического исследования при декубитальной язве, то на светооптическом уровне морфологическая картина не специфична и характеризуется наличием в препаратах большого количества элементов воспаления, как и при любых других воспалительных процессах, например, при эрозивной форме лейкоплакии или эрозивно-язвенной форме КПЛ (рисунок 3.28 б.).

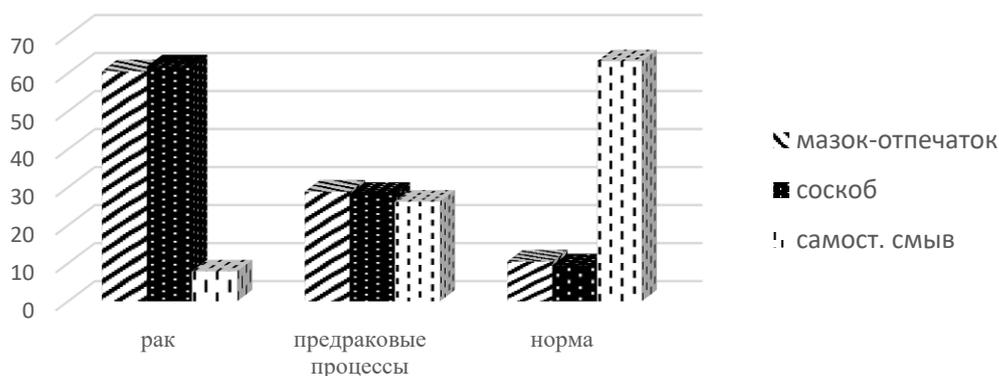


Рисунок 3.27. а - Процент выявления патологических процессов в зависимости от способа забора материала

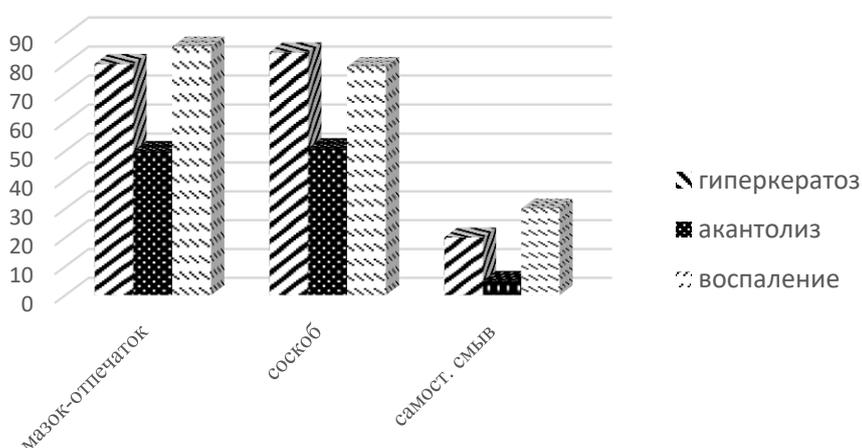


Рисунок 3.27. б - Процент выявления предраковых клеточных изменений и воспалительных элементов в зависимости от способа забора материала.

Анализируя причины, влияющие на результаты исследования при каждом из способов забора, можно выделить следующие: 1) в ходе мазка-отпечатка снижение качества цитологического материала обусловлено затрудненным доступом к нему в процессе забора, а также отсутствием унифицированных инструментов, позволяющих качественно осуществить процедуру забора; 2) в ходе соскоба ухудшение качества получаемого материала связано с адсорбцией его части на поверхности цитологических щеток и, соответственно, невозможностью совокупной оценки; 3) низкое качество материала, полученного в результате самостоятельного смыва с ротовой полости, напрямую зависит от нарушения пациентом поэтапной технологии забора (таблица 3.20.). Вместе с тем, смыв с СОР характеризуется высокой клеточностью получаемых цитологических препаратов и возможностью использования данного способа для скринингового обследования населения.

Таблица 3.20 - Причины, влияющие на качество цитологического материала в зависимости от способа его забора

Причины	Мазок отпечаток	Соскоб цито-щеткой	Смыв с ротовой полости
Нарушение методики забора	+	-	+
Отсутствие унифицированного инструмента для забора	-	+	+
Адсорбция клеток на поверхности цито-щетки	-	+	-
Относительное снижение количества патологически измененных клеток	+	-	-
Взятия материала после биопсии	+	+	+

Сопоставление результатов цитологического анализа с таковыми в рамках гистологического исследования при диагнозе онкологического

процесса осуществлялось в 97,3% случаев. В 2,7% случаев возможность проведения гистологического исследования отсутствовала. В зависимости от способа забора материала совпадения результатов отмечены: при взятии мазка-отпечатка с пораженного очага в 80,3% случаев; при соскобе с патологического очага в 82,8% случаев; при смыве с ротовой полости в 72,7% случаев. Была проанализирована и описана цитологическая характеристика материала при различных патологических процессах в ротовой полости.

Плоскоклеточный рак СОР. Наиболее часто встречаемая форма рака ротовой полости - плоскоклеточный рак (рисунок 3.28.) (с наличием патологического ороговения или без него). В цитологической картине таких препаратов отмечаются следующие особенности: наличие большого количества клеток плоского эпителия с выраженными признаками клеточной и ядерной атипичности, а так же аутофагии; расположение патологически измененных клеток преимущественно разрозненное (в случае высокодифференцированного рака) или в виде рыхлых скоплений различного размера (в случае умеренной и низкой дифференцировки процесса), появление признаков патологического ороговения в цитоплазме атипичных клеток увеличивается по мере повышения дифференцировки клеток.

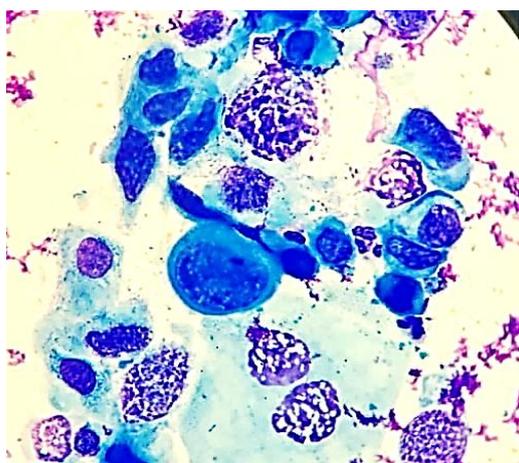


Рисунок 3.28 - Цитологическая картина плоскоклеточного рака с ороговением. Увеличение x1000, окраска по Романовскому

Примечание: материал получен методом соскоба с пораженного участка.

КПЛ СОР. Основной морфологической единицей при различных формах КПЛ является наличие лимфогистиоцитарных элементов в фоне препарата, и нейтрофилов в меньшей степени. В случае буллезной формы поражения отмечается наличие акантолитических клеток (рисунок 3.29.) совместно с элементом воспаления (следует дифференцировать с пузырьчаткой). При гиперкератической форме в цитограмме будут преобладать клетки плоского эпителия с признаками гипер- и паракератоза; при эрозивно-язвенной форме КПЛ будут регистрировать элементы некроза и воспалительная инфильтрация с гипер- и паракератозом.

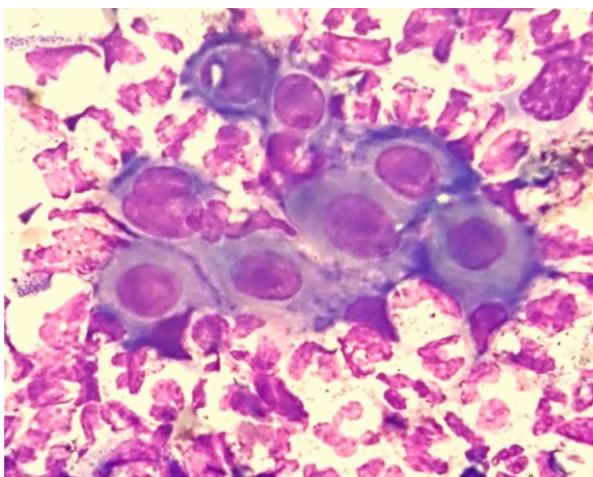


Рисунок 3.29 - Акантолитические клетки в соскобе с ротовой полости у пациента с буллезной формой КПЛ слизистой оболочки щеки, фон препарата – элементы воспаления. Увеличение x1000, окраска по Романовскому

Лейкоплакия СОР. Цитологическая картина препаратов при данном процессе характеризуется наличием клеток плоского эпителия с признаками гипер- и паракератоза (рисунок 3.30.). При этом фон препарата отстается чистым, в клетках плоского эпителия, характеризующихся наличием ядер, признаки атипии либо отсутствуют, либо выражены в различной степени.

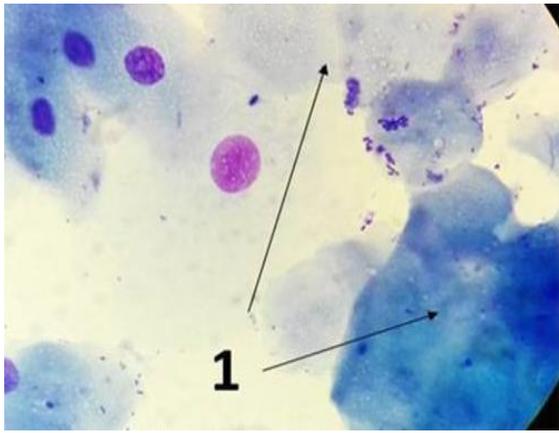


Рисунок 3.30 - Группы клеток плоского эпителия, полученные методом соскоба у пациента с лейкоплакией СОР. Увеличение $\times 1000$, окраска по Романовскому. Примечание: 1 - признаки гиперкератоза.

Здоровые. В цитограмме данных препаратов отмечается наличие клеток плоского эпителия преимущественно поверхностного слоя без видимых признаков атипии, фон - чистый (рисунок 3.31.).

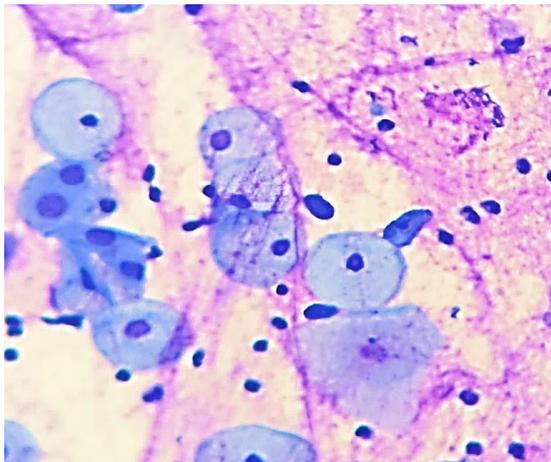


Рисунок 3.31 - Цитологическая картина соскоба с ротовой полости здорового человека. Увеличение $\times 1000$, окраска по Романовскому

Кроме того, в каждой группе был оценен индекс кератинизации (ИК) (таблица 3.21). При анализе результатов оценки ИК по сравнению с нормой выявлено, что данный показатель статистически повышался при лейкоплакии на 18,1% (ДИ = 7,3 – 30,2, $p = 0,015$) и снижался по сравнению с показателем при раковой патологии СОР и при КПЛ на 25,4% (ДИ = 12,0 – 35,7, $p < 0,001$) и при декубитальной язве на 20,8% (ДИ = 13,5 – 32,9, $p < 0,001$).

Таблица 3.21 - Значения индекса кератинизации (ИК)

Патология		ИК,%
Практически здоровые доноры		41,4 [35,7; 45,1]
Рак СОР		71,2 [53,5; 86,2] *
Предраковая патология (все нозологии)		43,6 [39,1; 55,0] * **
Предраковая патология (по нозологиям)	Лейкоплакия	86,7 [44,6; 83,4] *
	КПЛ	43,1 [40,3; 44,0] **
	Декубитальная язва	38,5 [43,0; 54,2] **

Примечания: значения представлены в виде Ме [Q1; Q3], где Ме – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили, соответственно.

* - статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от практически здоровых пациентов.

** - статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от пациентов с раковой патологией СОР.

+ - статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от пациентов с лейкоплакией.

Также выявлены статистически значимые отличия значений ИК у пациентов с КПЛ и декубитальной язвой по сравнению с пациентами с лейкоплакией. У пациентов с КПЛ показатель был понижен на 15,1%(ДИ = 3,3 – 32,0, $p = 0,008$), а у пациентов с декубитальной язвой – на 15,2%(ДИ = 3,3, - 26,1, $p = 0,015$).

Таким образом, в результате исследования наибольшая эффективность выявления патологических изменений отмечалась при заборе материала методом соскоба с пораженного участка с помещением материала в жидкую ТПС, что объясняется максимальной концентрацией патологически измененных клеток и исключением влияния пациента на методику забора материала. Хранение и транспортировка цитологического материала в жидкостной среде, также позволяет часть материала использовать для дополнительных методов исследования (ПЦР на герпес-вирусы, для иммунологических исследований, ИЦХ) и/или приготовления дополнительных цитологических препаратов в случае малой информативности материала. Сравнительная оценка способов забора материала приведена в таблице 3.22.

В результате проведенного исследования установлено, что применение цитологического метода диагностики позволило выявить злокачественные изменения в группе с плоскоклеточным раком СОР в 80% случаев, а в группе с предраковой патологией позволил установить диагнозы: лейкоплакия в – 80%, КПЛ в – 65%, декубитальная язва (наличие сочетания в препарате элементов воспаления и клеток многослойного плоского эпителия всех слоев) - 62%.

Таблица 3.22 - Сравнительная характеристика способов забора материала для цитологического исследования

	Мазок-отпечаток	Соскоб	Смыв
Специальная подготовка пациента	не требуется	не требуется	не требуется
Возможность дополнительных исследований	нет	есть	есть
Качество материала	поверхностный	доступ к более глубоким слоям	со всей ротовой полости
Наличие и количество патологических элементов	да	да	да, относительно снижено, за счет большой поверхности забора материала
Возможность приготовления дополнительного препарата	нет, только повторный забор	да	да
Качество полученного материала	поверхностный	все слои поражения	поверхностный

В связи с недостаточной эффективностью традиционной цитологической диагностики необходимо применение новых уточняющих методов с целью

повышения информативности дифференциальной диагностики пред- и онкологической патологии СОР.

Кроме того, выявленная сходность цитологической картины различных патологических процессов на СОР. Отсутствие необходимого количества патологических элементов для полноценного морфологического заключения требует также применения дополнительных методов исследования для установления морфологической природы патологического процесса в ротовой полости. На современном этапе наиболее изученным методом является ИЦХ исследование в различных его модификациях. С точки зрения стоматологической практики и отсутствия в большинстве учреждений полноценной морфологической лаборатории менее затратным и более быстрым является флуоресцентная модификация иммуноцитохимического исследования (ФИЦХ), оценка которого может проводится дистанционно с привлечением телемедицинских технологий, что позволяет использовать данную методику в медицинских учреждениях, не имеющих прямой доступ к лаборатории.

3.6.2. Результаты флуоресцентной иммуноцитохимической диагностики предраковых заболеваний и рака СОР

В рамках грантового исследования при поддержке инновационного центра «Сколково» и НПП «Биочип» на базе лабораторий ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора и ГБУЗ НО «Городская больница 35» с целью совершенствования ранней диагностики и дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака СОР впервые проведено иммуноцитохимическое исследование 450 образцов цитологического материала методом прямой иммунофлуоресценции, определены уровни экспрессии опухолевых маркеров P53, P16 и Ki67. Данные сопоставлены с результатами гистологического анализа.

В результате сравнительного анализа значений исследуемых показателей экспрессии маркеров пролиферативной активности эпителия у

пациентов с предраковой патологией, плоскоклеточным раком СОР и здоровых людей (суммарно по всем нозологиям), а также между различными нозологиями потенциально озлокачивающихся заболеваний (лейкоплакия, КПЛ, декубитальная язва) были получены следующие результаты. В образцах, полученных у практически здоровых людей, не было выявлено клеток, экспрессирующих белки P16 и P53. Клетки, экспрессирующие Ki67, наблюдали в 28% (14 человек из 50) препаратов. У пациентов с онкопатологией СОР клетки, экспрессирующие белки P53, P16 и Ki67 наблюдали в 100% (100 человек из 100) препаратов.

В группе пациентов с предраковой патологией клетки, экспрессирующие маркеры P16 и Ki67, также обнаружены в 100% препаратах (180 пациентов с КПЛ из 180 и 90 пациентов с лейкоплакией из 90). При этом клетки, экспрессирующие P53 у пациентов с КПЛ выявлены в 56% (101 человек из 180) препаратов, а у пациентов с лейкоплакией – в 94% (85 человек из 90) препаратов, что было статистически выше при внутригрупповом сравнении.

В подгруппе пациентов с декубитальной язвой экспрессия P16 была выявлена в материале 37% (11 человек из 30) препаратов, экспрессия P53 – в клетках 17% (5 человек из 30) препаратов. Важно, что клетки, экспрессирующие Ki67, наблюдали при декубитальной язве в 100% (30 человек из 30) препаратов.

При сравнении уровней данных показателей у практически здоровых людей, пациентов с раком СОР и предраковой патологией СОР (суммарно по всем нозологиям) было показано, что значения каждого из исследуемых маркеров у пациентов с патологией отличались от нормы (таблица 3.23).

Установлено, что по сравнению с нормой у пациентов с раком СОР экспрессия P16 статистически значимо возрастала на 2% (ДИ = 2 – 3, $p < 0,001$), P53 – была в 4 раза больше (ДИ = 2 – 5, $p < 0,001$), экспрессия Ki67 – на 4% (ДИ = 3 – 5, $p < 0,001$), а ИК – на 24,6% (ДИ = 16,6 – 35,5, $p < 0,001$).

У пациентов с предраковой патологией СОР увеличение показателей пролиферативной активности эпителия по сравнению с нормой составили: P16 – на 2% (ДИ = 1 – 1, $p < 0,001$), Ki67 – на 6% (ДИ = 5 – 8, $p < 0,001$), ИК – на 4,3% (ДИ = 0,9 – 8,9, $p = 0,014$). Так же по сравнению с пациентами с онкопатологией у пациентов с предраком наблюдали понижение экспрессии P53 на 3% (ДИ = 2 – 4, $p < 0,001$).

При анализе экспрессии маркеров у пациентов с различными нозологиями предраковой патологии СОР показаны изменения по сравнению с практически здоровыми лицами и пациентами с раком СОР. По сравнению с нормой экспрессия P16 статистически значимо повышалась при лейкоплакии на 4% (ДИ = 4 – 5, $p < 0,001$), при КПЛ – на 2 (ДИ = 1-2, $p < 0,001$), а при хронической язве СОР – на незначительную величину (менее 1%, $p = 0,009$). По сравнению с пациентами с раком СОР показатель был повышен при лейкоплакии – на 1% (ДИ = 0 – 2, $p = 0,038$), а при КПЛ и язве был понижен на 1% соответственно (ДИ = 0 – 1, $p = 0,043$), 1% (ДИ = 1 – 2, $p = 0,003$). Также обнаружено отличие экспрессии у пациентов с КПЛ и хронической язвой по сравнению с пациентами с лейкоплакией: при КПЛ экспрессия P16 снижалась на 3% (ДИ = 2 – 3, $p < 0,001$), как при декубитальной язве на 3% (ДИ = 1 – 4, $p < 0,001$).

Таблица 3.23 - Значения показателей экспрессии P16, P53, Ki67 у пациентов разных групп

Патология		P16, %	P53, %	Ki67, %
Практически здоровые лица		0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 1]
Рак СОР		2 [1; 5] *	4 [2; 7] *	4 [2; 11] *
Предраковая патология (все нозологии)		2 [0; 4] *	1 [0; 1] * **	7 [4; 11] *
Предраковая патология (по нозологиям)	Лейкоплакия	4 [3; 5] * **	2 [1; 3] * **	5 [3; 5] *
	КПЛ	2 [1; 2] * ** +	1 [0; 1] * ** +	11 [9; 12] * ** +
	Декубитальная язва	0 [0; 5] * ** +	0 [0; 0] * ** + +	7 [4; 11] * +

Примечания: значения представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили, соответственно.

- * - статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от практически здоровых доноров.
** - статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от пациентов с раковой патологией СОР.
+ - статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от пациентов с лейкоплакией.
++ - статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от пациентов с КПЛ.

В ходе исследования зарегистрировано, что сравнению с нормой экспрессия Р53 при лейкоплакии была статистически больше на 2% (ДИ = 1 – 2, $p < 0,001$), при КПЛ – на 1% (ДИ = 0 – 1, $p < 0,001$) и декубитальной язве на незначительную величину (менее 1%, $p = 0,023$). Следует отметить, что при всех нозологических формах предраковой патологии по сравнению с пациентами с раком СОР Р53 был статистически ниже в 4 раза: при лейкоплакии – на 2% (ДИ = 1 – 4, $p = 0,004$), при КПЛ – на 3% (ДИ = 2 – 5, $p < 0,001$), при декубитальной язве – на 4% (ДИ = 2 – 5, $p < 0,001$).

Также выявлены статистически значимые отличия в экспрессии маркера Р53 у пациентов с различными формами предраковой патологии СОР. По сравнению с пациентами с хронической язвой экспрессия Р53 была повышена у пациентов с лейкоплакией на 2% (ДИ = 1 – 2, $p < 0,001$) в отличие от пациентов с КПЛ (ДИ = 0 – 1, $p = 0,011$). Также пациенты с лейкоплакией обладали повышенной на 1% (ДИ = 0 – 2, $p = 0,002$) экспрессией Р53 по сравнению с пациентами с КПЛ.

Анализируя показатели экспрессии маркера Ki67 у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР, зарегистрированы статистически значимые изменения по сравнению с нормой: при лейкоплакии – на 4% (ДИ = 2 – 5, $p < 0,001$), при КПЛ – на 10% (ДИ = 9 – 12, $p < 0,001$) и при язве на 7% (ДИ = 4 – 9, $p < 0,001$). По сравнению с пациентами с раком СОР экспрессия Ki67 повышалась только у пациентов с КПЛ на 6% (ДИ = 3 – 7, $p = 0,006$). Также выявлены отличия экспрессии показателя у пациентов с КПЛ и декубитальной язвой по сравнению с пациентами с лейкоплакией: при КПЛ экспрессия Ki67 статистически значимо повышалась на 7% (ДИ = 5 – 8, $p < 0,001$), а при декубитальной язве снижалась на 3% (ДИ = 1 – 6, $p = 0,008$).

Таким образом, как при раковой, так и при предраковой патологии СОР у пациентов наблюдали статистически значимое повышение количества

клеток, экспрессирующих некоторые белки-онкомаркеры по сравнению с пациентами, не имеющими патологии СОР, что согласуется с данным литературы [111, 187, 290, 291, 293, 302, 389, 422].

Результаты ROC-анализа

Для оценки возможности применения ФИЦХ - исследования в целях улучшения дифференциальной диагностики злокачественных новообразований и предраковых заболеваний СОР строили модели множественной логистической регрессии и проводили ROC-анализ. Использовали показатели количества клеток, экспрессирующих P53, P16 и Ki67 и индекса кератинизации (ИК). Дополнительно в качестве независимой переменной рассматривали результаты цитологического исследования. Для анализа были отобраны данные пациентов с раковой патологией СОР и пациентов с двумя формами предраковой патологии – КПЛ и лейкоплакии. Пациенты с декубитальной язвой были исключены из данного этапа исследования в связи с высоким процентом лиц, в клетках эпителия которых не было выявлено экспрессии белков P16 и P53.

Первоначально для всех возможных независимых переменных - показателей количества клеток, экспрессирующих P53, P16 и Ki67 и ИК проверяли предположения о линейности, строя диаграммы рассеяния значения переменных и логарифма отношения шансов, а также наличие экстремальных выбросов значений предикторов (менее разности первого квартиля и полутора межквартильных расстояний, более суммы третьего квартиля и полутора межквартильных расстояний). Далее определяли, какие именно переменные будут использованы в качестве предикторов модели. Для этого массив данных методом случайного разбиения разделяли на обучающую и тестовую выборки в соотношении 2:1, для каждого тестового набора строили логит-модели, используя различные комбинации независимых переменных и диагноз пациентов (рак СОР (1) или предраковое состояние (0) в качестве отклика. Процедуру повторяли 50 раз. Выбор логит-моделей для дальнейшего тестирования проводили на основании медианы

значений информационного критерия Акаике и площади под кривой ROC (AUC). Для исключения наличия мультиколлинеарности для каждой построенной модели рассчитывали медиану факторов инфляции дисперсии (Variance Inflation Factor, VIF) переменных. Наличие мультиколлинеарности подозревали при значениях $VIF > 5,0$. С выбранными предикторами строили модели логистической регрессии, используя полный набор данных. Рассчитывали коэффициент детерминации МакФаддена R^2 , модель считали значимой при R^2 более 0,4. Для определения значимости параметров модели применяли тест Вальда, коэффициенты считали значимыми при рассчитанном $p < 0,05$. Далее для рассчитанных моделей строили ROC-кривые и рассчитывали показатель AUC; дополнительно ROC-кривые строили для методов гистологии и классической цитологии. Для каждой кривой определяли оптимальное пороговое значение вероятности для классификации, рассчитывая максимальное значение индекса Юдена. Пороговое значение использовали для расчетов матриц ошибок моделей. Анализируя ROC-кривые и показатели качества моделей определяли оптимальную логит-модель для дифференциальной диагностики рака и предраковых состояний СОР. Для предикторов выбранной модели рассчитывали предсказанные вероятности выявления рака СОР.

При построении логит-моделей дифференциальной диагностики рака и предраковых заболеваний СОР в массив данных объединяли значения изучаемых параметров пациентов с онкологической патологией СОР, пациентов с КПЛ и пациентов с лейкоплакией. Дополнительно в качестве независимой переменной использовали результаты цитологического исследования. Предварительный анализ показал нелинейность связи показателя ИК с логарифмическими переменными (рисунок 3.32.), поэтому этот предиктор был исключен из дальнейшего анализа. Также были выявлены два образца с экстремальными выбросами в значениях предикторов, эти образцы также были исключены из дальнейшего анализа. Дополнительно были обнаружены признаки квази-полного разделения для

предиктора результата цитологического анализа: метод обладал абсолютной специфичностью и не давал ложноположительных результатов. Поскольку квази-полное разделение наблюдали только в отношении одной категоричной переменной, а также учитывая ее диагностическую значимость, было принято решение следовать стратегии «ничего не делать», оценивая максимальное правдоподобие для других предикторов.

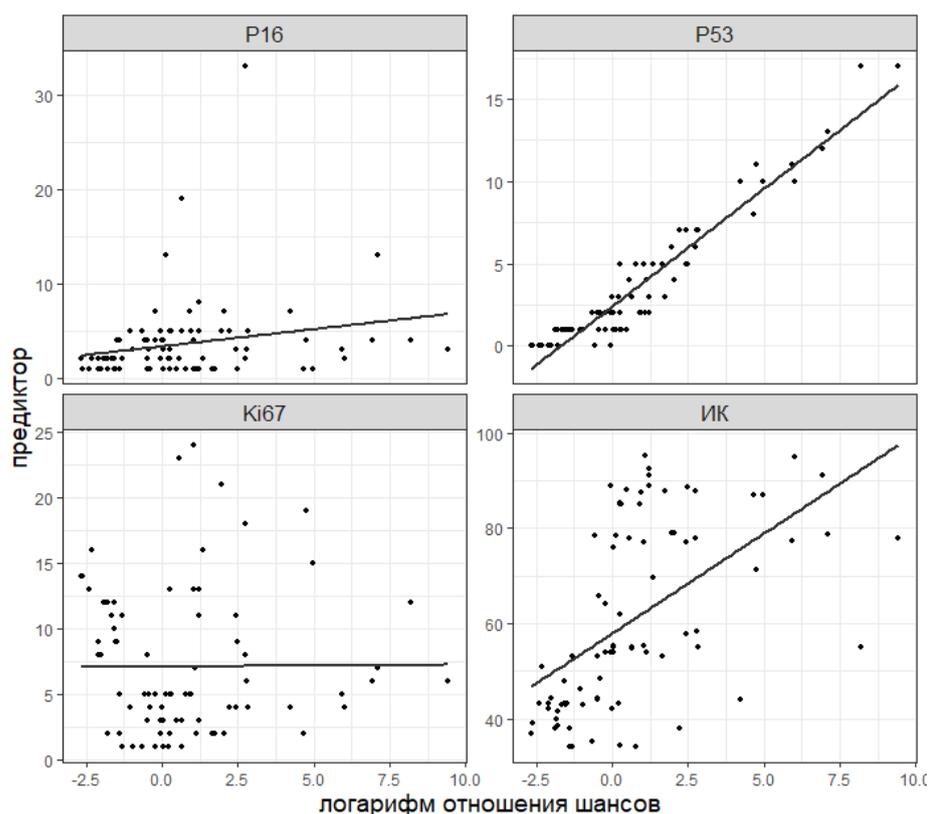


Рисунок 3.33 - Диаграммы рассеяния предикторов логит-моделей и логарифма отношения шансов диагностики плоскоклеточного рака СОР

Строили модели предсказания бинарного результата «предрак (0)/ рак (1)» методом логистической регрессии (таблица 3.24). Всего было построено 14 наборов логит-моделей. Ни в одной из моделей не было обнаружено признаков мультиколлинеарности независимых переменных.

Для дальнейшего тестирования были отобраны модели с минимальными показателями АIC и максимальными показателями АUC: Cr12 (с независимыми переменными P16 + Ki67 + цито), Cr13 (P53 + Ki67 + цито) и Cr14 (P16 + P53 + Ki67+ цито), где P53, P16 и Ki67 – количество

клеток, экспрессирующих соответствующий белок, цито – результаты цитологического исследования.

Для отобранных предикторов строили модели логистической регрессии, используя полный набор данных. Анализировали показатели значимости моделей и их коэффициентов, а также их чувствительности и специфичность в сравнении с методами диагностики рака СОР гистологическим и классическим цитологическим исследованиями. Перед нами стояла задача определить, возможно ли улучшить диагностику рака СОР с применением комбинированного ФИЦХ-цитологического исследования.

Таблица 3.24 - Качественные характеристики построенных логистических моделей для дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака СОР

N	Переменные модели	AIC модели	AUC модели	VIF переменных
Cr01	P16	75.8 [75.0, 76.5]	0.56 [0.49, 0.60]	NA
Cr02	P53	58.6 [54.9, 60.4]	0.84 [0.79, 0.88]	NA
Cr03	Ki67	76.4 [75.6, 77.0]	0.59 [0.53, 0.65]	NA
Cr04	P16 + P53	60.0 [53.9, 62.1]	0.81 [0.74, 0.86]	P16 – 1.01 [1.00, 1.04]; P53 – 1.01 [1.00, 1.04]
Cr05	P16 + Ki67	77.5 [76.9, 78.3]	0.59 [0.54, 0.64]	P16 – 1.02 [1.01, 1.03]; Ki67 – 1.02 [1.01, 1.03]
Cr06	P53 + Ki67	59.4 [56.2, 62.1]	0.86 [0.81, 0.90]	P53 – 1.08 [1.05, 1.11]; Ki67 – 1.08 [1.05, 1.11]
Cr07	P16 + P53 + ki67	60.6 [54.1, 63.4]	0.82 [0.77, 0.88]	P16 – 1.04 [1.02, 1.10]; P53 – 1.11 [1.06, 1.20]; Ki67 – 1.12 [1.08, 1.15]
Cr08	P16 + цито	53.4 [51.8, 54.8]	0.76 [0.68, 0.82]	p16 – 1.00 [1.00, 1.00]; Цито – 1.00 [1.00, 1.00]

Продолжение таблицы 3.24

Cr09	P53 + цито	48.8 [45.3, 51.2]	0.89 [0.84, 0.92]	P53 – 1.00 [1.00, 1.00]; Цито – 1.00 [1.00, 1.00]
Cr10	Ki67 + цито	43.9 [40.9, 46.8]	0.92 [0.88, 0.94]	Ki67 – 1.00 [1.00, 1.00]; Цито – 1.00 [1.00, 1.00]
Cr11	P16 + P53 + цито	48.9 [45.5, 50.8]	0.87 [0.82, 0.91]	P16 – 1.11 [1.04, 1.23]; P53 – 1.11 [1.04, 1.23]; Цито – 1.00 [1.00, 1.00]
Cr12	P16 + Ki67 + цито	42.9 [41.0, 46.1]	0.92 [0.89, 0.95]	P16 – 1.06 [1.03, 1.13]; Ki67 – 1.06 [1.03, 1.13]; Цито – 1.00 [1.00, 1.00]
Cr13	p53 + Ki67 + цито	41.8 [38.1, 46.1]	0.91 [0.87, 0.95]	P53 – 1.01 [1.00, 1.02]; Ki67 – 1.01 [1.00, 1.02]; Цито – 1.00 [1.00, 1.00]
Cr14	P16 + P53 + Ki67+ цито	39.3 [36.8, 42.4]	0.91 [0.88, 0.94]	P16 – 1.41 [1.16, 1.74]; P53 – 1.30[1.13, 1.46]; Ki67 – 1.18 [1.13, 1.33]; Цито – 1.00 [1.00, 1.00]

Примечания: P53, P16 и Ki67– количество клеток, экспрессирующих соответствующий белок, цито – результаты цитологического исследования.

Значения представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1, Q3– первый и третий квартили. NA – невозможно рассчитать значение.

Прежде всего, следует отметить, что классические методы дифференциальной диагностики рака и предраковых состояний СОР – гистологическое и цитологическое исследования – обладали абсолютной специфичностью, то есть не давали ложноположительных результатов (таблицы 3 и 4, рисунок 3). При этом в нашей работе гистологическое исследование показало 7% (7 случаев из 100) ложноотрицательных случаев, возникших, скорее всего, вследствие ошибки при заборе биоматериала. Уровень ложноотрицательных заключений, установленных методом классического цитологического исследования, оказался крайне высок – 45%

(45 случаев из 100). Поскольку результат цитологического исследования являлся одним из предикторов всех исследованных нами логит-моделей, его абсолютная специфичность привела к квази-полному разделению зависимой переменной по данному показателю и обусловила высокий коэффициент предиктора.

С учетом вышесказанного мы полагаем, что проведение ФИЦХ-исследования в дополнение к классическому цитологическому анализу представляется целесообразным только в том случае, если с помощью последнего установить онкологическое заболевание СОР не удалось. В случае, когда с помощью классического цитологического исследования выявлены признаки раковой патологии СОР, изучение уровней экспрессии белков P16, P53 и Ki67 в контексте дифференциальной диагностики рака и предраковой патологии СОР не требуется. В случаях, когда методом классической цитологии наличие ракового заболевания СОР установить не удалось (и соответствующий член уравнения принимает значение 0), учет результатов дополнительного ФИЦХ-исследования повышал совокупную чувствительность двух методов, снижая количество ложноотрицательных результатов. С другой стороны, применением дополнительного исследования приводило и к снижению специфичности теста и появлению ложноположительных случаев.

Повышение чувствительности и снижение специфичности комбинированного метода исследования ФИЦХ-цитология по сравнению с классической цитологией наблюдали при использовании всех комбинаций предикторов (таблица 3.26). Наилучшие результаты согласно значимости коэффициентов предикторов и соотношению чувствительности и специфичности показала модель Cr14, учитывающая уровни экспрессии трех исследуемых белков: P16, P53 и Ki67. Данная модель демонстрировала наилучшее соотношение ложноотрицательных и ложноположительных случаев (11%, 11 случаев из 100; 9%, 24 случая из 270, соответственно), приближаясь по параметрам чувствительности и специфичности к

гистологическому исследованию (таблицы 3.25., 3.26, рисунок 3.34.). Именно эта модели была выбрана для дифференциальной диагностики рака и предраковых заболеваний СОР. Поскольку для модели не удалось подобрать статистически значимого свободного члена, было принято решение считать его равным нулю. Таким образом, при нулевых значениях всех переменных модели (отсутствие клеток, экспрессирующих P16, P53 и Ki67 и заключении цитолога об отсутствии признаков онкологического заболевания СОР в препарате), вероятность постановки диагноза «рак СОР» составит 0,50, что согласно пороговому значению, трактуется как предраковая патология СОР. Предсказанные вероятности выявления онкологического заболевания СОР при других значениях предикторов были рассчитаны согласно уравнению: $\text{Logit}(p) = \text{Log}_E (p/(1-p)) = -0,50 * P16 + 0,41 * P53 - 0,41 * Ki67 + 23,98 * \text{цито}$, где P16, P53 и Ki67 – количество клеток препарата, экспрессирующих соответствующий белок, цито – заключение цитолога (1 – рак, 0 - предрак), p – вероятность рака СОР.

Пороговое значение p для диагностики рака СОР составило 0,57. Согласно предлагаемой нами модели, при отсутствии цитологических признаков рака СОР повышение уровня экспрессии белка P53 и снижение уровней экспрессии белков P16 и Ki67 ассоциировано с возрастанием вероятности наличия онкологического заболевания. Рассчитанные вероятности выявления ракового заболевания СОР с применением цитологического исследования в комбинации с ФИЦХ приведены в таблице 5 и на рисунке 4. Значение коэффициента детерминации для построенных моделей составило $0,57 \pm 0,07$, а показатель AUC – $0,82 \pm 0,07$.

Таблица 3.25 - Характеристики моделей бинарной логистической регрессии для дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака СОР

Модель	Независимые переменные	R2 МакФаддена	Коэффициент (ст. ошибка)	Тест Вальда, значение p	AUC	Пороговое значение	Специфичность	Чувствительность
NA	Гистология	NA	NA	NA	0,967	0,50	1,00	0,93
NA	Классическая цитология	NA	NA	NA	0,772	0,50	1,00	0,54
Cr12	P16 + Ki67 + цито	0,503	Св.член = 2,19 (0,89) P16 = -0,31 (0,20) Ki67 = -0,39 (0,12) Цито = 24,72	Св.член = 0,014 P16 = 0,116 Ki67 = 0,001	0,924	0,65	0,97	0,80
Cr13	P53 + Ki67 + цито	0,512	Св.член = 0,37 (0,70) P53 = 0,29 (0,16) Ki67 = -0,34 (0,13) Цито = 23,22	Св.член = 0,597 P53 = 0,77 Ki67 = 0,008	0,918	0,47	0,77	0,89
Cr14	P16 + P53 + Ki67 + цито	0,560	Св.член = 1,83 (1,00) P16 = -0,50 (0,24) P53 = 0,41 (0,18) Ki67 = -0,41 (0,13) Цито = 23,98	Св.член = 0,065 P16 = 0,039 P53 = 0,021 Ki67 = 0,002	0,939	0,57	0,91	0,89

Примечание: NA – значение не рассчитывали.

Таблица 3.26 - Матрицы ошибок моделей бинарной логистической регрессии для дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака СОР

Диагноз	гистология		классическая цитология	
	предрак	рак	предрак	рак
Предрак	270	0	270	0
Рак	7	93	45	55
	Cr12: P16 + Ki67 + цито		Cr13: P53 + Ki67 + цито	
	предрак	рак	предрак	рак
Предрак	262	8	208	62
Рак	20	80	11	89
	Cr14: P16 + P53 + Ki67 + цито			
	предрак	рак		
Предрак	246	24		
Рак	11	89		

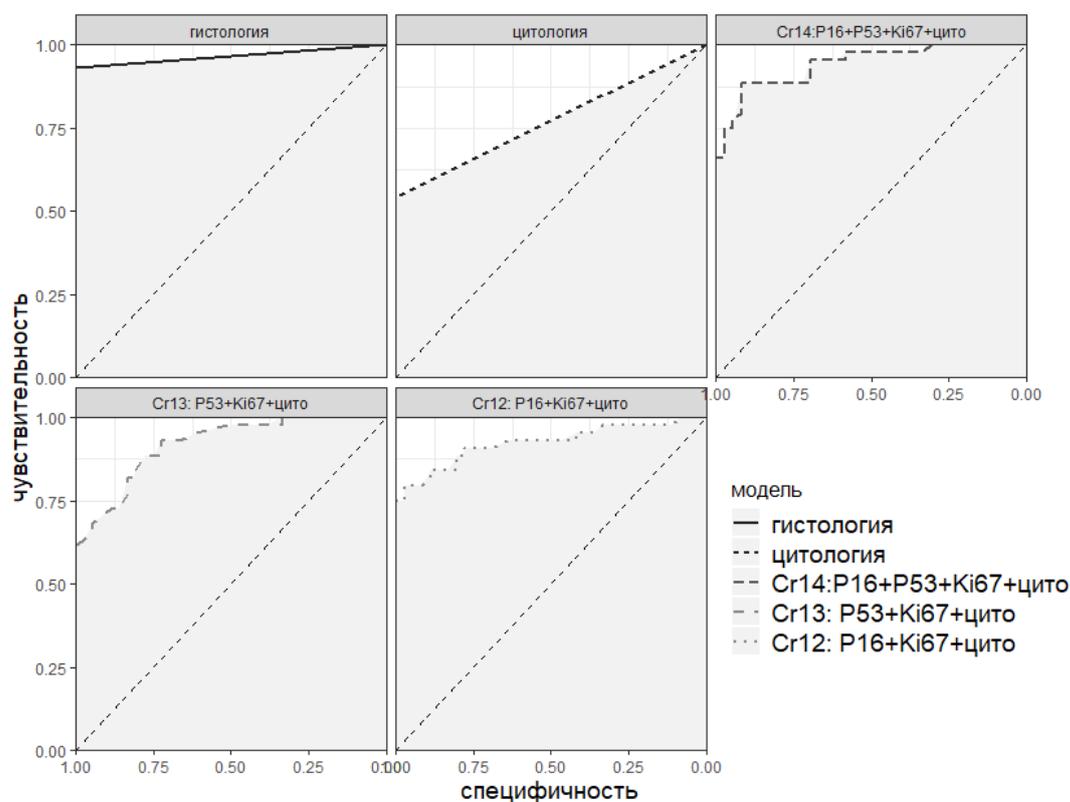


Рисунок 3.34 - ROC-анализ предиктивной силы методов дифференциальной диагностики злокачественных новообразований СОР и предраковой патологии

Таким образом, в отношении дифференциальной диагностики рака и предраковых состояний СОР, метод комбинации цитологии с ФИЦХ-исследованием по соотношению чувствительности и специфичности занял промежуточное положение между методами гистологии (AUC=0,97) и классической цитологии (AUC=0,77) (рисунок 3.35.).

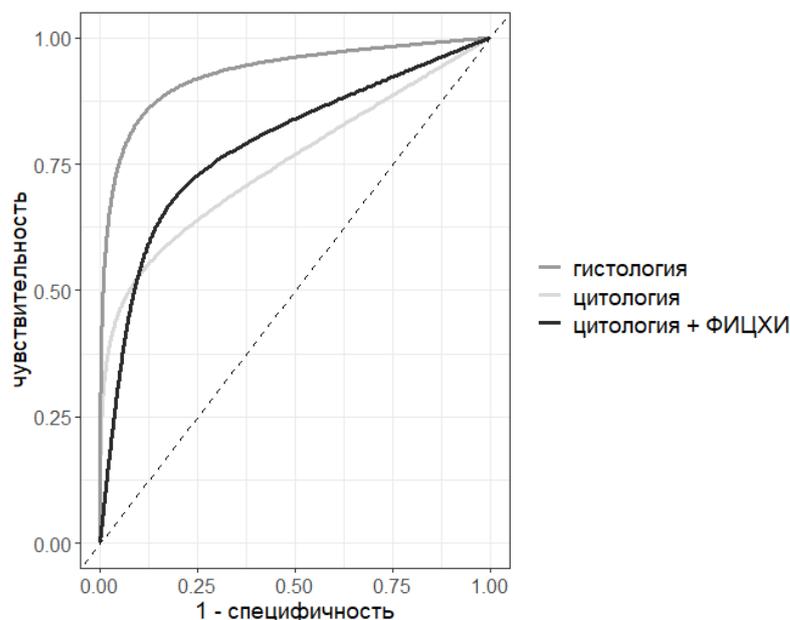


Рисунок 3.35 - ROC-анализ предиктивной силы методов дифференциальной диагностики предраковой патологии и плоскоклеточного рака СОР

Таким образом, проведение дополнительного ФИЦХ исследования по сравнению с использованием только классической цитологии, привело к повышению чувствительности и значительному снижению количества ложноотрицательных результатов (таблица 3.27., рисунок 3.36.). Одновременно с этим, комбинированный подход характеризовался снижением специфичности и появлением ложноположительных результатов, а при использовании метода классической цитологии ложноположительные результаты отсутствовали. Несмотря на это мы полагаем, что комбинация методов цитологии и ФИЦХ диагностики является более выигрышной в контексте поиска оптимального баланса чувствительности и специфичности в сравнении с классической цитологией. Кроме того, применение нового способа позволяет повысить чувствительность традиционного цитологического исследования до 99% и увеличить количество выявляемых

случаев злокачественных новообразований СОР на этапе донозологической диагностики.

Таблица 3.27 - Предсказанные вероятности выявления рака СОР в зависимости от значений параметров модели $\text{Log}_E(p/(1-p)) = -0,50 * P16 + 0,41 * P53 - 0,41 * Ki67 + 23,98 * \text{цито}$

Показатель	Значения параметров				Предсказанная вероятность p выявления рака СОР [доверительный интервал, $\alpha=0,05$]
	P16	P53	Ki67	цитология	
цитология	2	2	5	0	0.41
	2	2	5	1	1.00
P16	1	2	5	0	0,53 [0.27 – 0.77]
	1	2	5	1	1.00
	2	2	5	0	0.41 [0.23 – 0.61]
	2	2	5	1	1.00
	13	2	5	0	0.00 [0.00 – 0.29]
	13	2	5	1	1.00
P53	2	0	5	0	0.23 [0.09 – 0.47]
	2	0	5	1	1.00
	2	2	5	0	0.41 [0.23 – 0.61]
	2	2	5	1	1.00
	2	17	5	0	1.00 [0.61 – 1.00]
	2	17	5	1	1.00
Ki67	2	2	1	0	0.78 [0.51 – 0.92]
	2	2	1	1	1.00
	2	2	5	0	0.41 [0.23 – 0.61]
	2	2	5	1	1.00
	2	2	24	0	0.00 [0.00 – 0.05]
	2	2	24	1	1.00

Предсказанная вероятность указана для переменной, обозначенной в столбце 1 как «показатель». Для количественных переменных приведены значения предсказанной вероятности для минимального, среднего и

максимального значений, в то время как значения прочих переменных зафиксированы на медиане. P16, P53, Ki67 – количество клеток, экспрессирующих соответствующий белок, цито – заключение цитолога (1 – рак, 0 - предрак). При условии цито = 1 вероятность выявления рака СОР равна 1,00, доверительный интервал не рассчитывали.

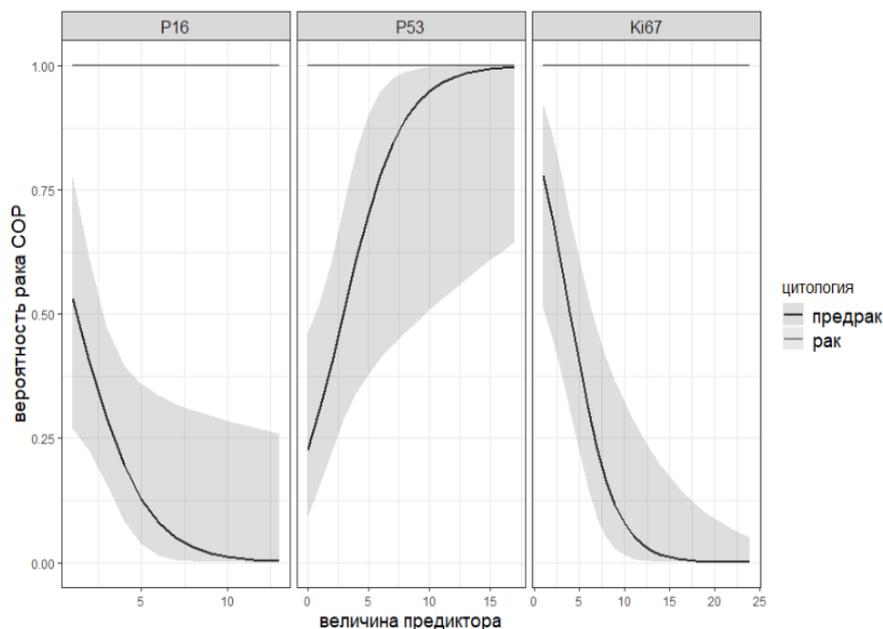


Рисунок 3.36 - Предсказанные вероятности выявления рака СОР в зависимости от значений параметров модели $\text{Log}_E(p/(1-p)) = -0,50 * P16 + 0,41 * P53 - 0,41 * Ki67 + 23,98 * \text{цито}$

Примечания: значения прочих переменных зафиксированы на медиане.

Кроме того, в результате проведенного ФИЦХ-исследования в группе пациентов с плоскоклеточным раком СОР в 6,52% была зарегистрирована совместная экспрессия маркеров Ki67 и P16 (рисунок 3.37). Исходя из существующих данных по новообразованиям других локализаций, отмеченный факт коэкспрессии требует дальнейшего изучения для определения возможной клинической значимости в стоматологической практике.

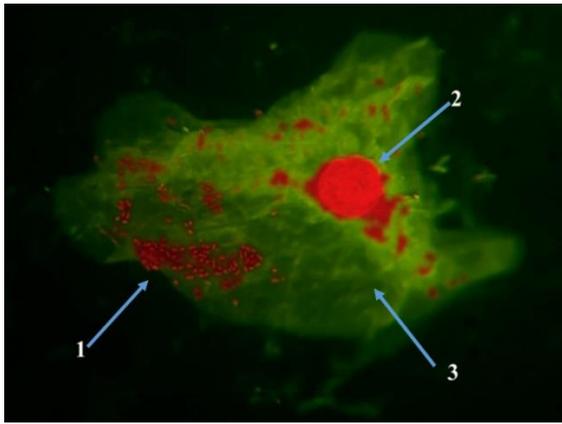


Рисунок 3.37 - Коэкспрессия P16 и Ki67 в одной клетке эпителия СО ротовой полости (Ув. x200.)

Примечания: 1 - сопутствующая микрофлора ротовой полости; 2 – визуализация коэкспрессии P16; 3 – визуализация коэкспрессии Ki67.

Для контроля неспецифического связывания была проведена постановка изотипических контролей, которая продемонстрировала наличие низкого уровня фоновой флуоресценции, что свидетельствует об отсутствии неспецифического связывания используемых нами моноклональных антител с целевыми белками (рисунок 3.38.).

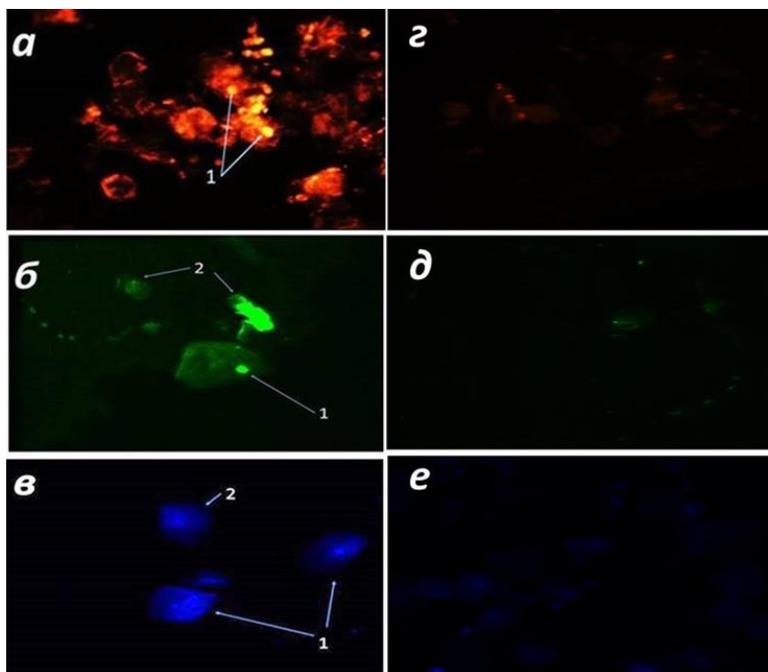


Рисунок 3.38 - Соскоб с новообразования слизистой оболочки щек (Ув. x200.)

Примечания: а - положительная экспрессия Ki67 (1); б - положительная экспрессия P16 (1), отрицательная экспрессия P16 (2); в - положительная экспрессия P53 (1),

отрицательная экспрессия P53 (2); г, д, е - изотипический контроль на антитела к Ki67, P16 и P53, соответственно.

В настоящей работе проанализирована возможность применения ФИЦХ исследования в стоматологии для дифференциальной микроскопической диагностики пред- и онкологической патологии СОР. Выявлены особенности экспрессии маркеров пролиферативной активности P16, P53, Ki67 в клетках эпителия ротовой полости. Установлено, что комбинация методов классической цитологией и ФИЦХ диагностики позволили повысить эффективность неинвазивной диагностики злокачественных новообразований органов и тканей полости рта, что в перспективе может способствовать более раннему началу лечения и снижению числа случаев онкологических заболеваний, обнаруженных на поздней стадии.

3.7. Результаты ПЦР-диагностики герпесвирусной инфекции у пациентов с предраковой патологией и плоскоклеточным раком СОР

С целью определения влияния герпесвирусного инфицирования на развитие предраковой патологии и рака СОР и планирования тактики лечения данной категории больных всем пациентам исходно на этапе забора цитологического материала брался соскоб в ТПС для ПЦР исследования на ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска (16,31, 18, 39, 45, 59, 33, 35,68, 56, 58, 52, 55, 51); ВПГ 1 и 2 типа; ВГЧ-6; ЦМВ и ВЭБ, которое проводилось на базе лабораторий ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора и ООО «Ника Спринг».

В результате проведенного исследования среди пациентов, страдающих предраковыми поражениями СОР были выявлены статистически значимые различия в частоте выявления ВПГ-1, 2, 6 типов, ВЭБ и ЦМВ у лиц с лейкоплакией и КПЛ по сравнению с пациентами с декубитальной язвой. Установлено, что ВГЧ-6 был выявлен у пациентов с лейкоплакией и КПЛ (46,0% и 53,0% пациентов, соответственно). Уровень инфицирования ВПГ-1,2 был наоборот существенно выше у пациентов,

страдающих декубитальной язвой СОР (36,0%), чем у больных с лейкоплакией (1,0%) и КПЛ (8,0%). Следует отметить, что среди пациентов с предраковой патологией онкогенные типы ВПЧ были выявлены только у пациентов с лейкоплакией СОР (2,4% пациентов) и не были обнаружены у лиц с КПЛ и декубитальной язвой. Уровень обнаружения ЦМВ оказался весьма высок у пациентов, страдающих лейкоплакией (60,0%) и КПЛ (70,0%), в свою очередь при хронической язве СОР он выявлялся только у 7,0% участников исследования.

Таким образом, по сравнению с пациентами с декубитальной язвой вероятность выявления ВПГ-1,2 у пациентов с лейкоплакией была ниже в 50 раз ($p < 0,001$), а у пациентов с КПЛ – ниже в 7 раз ($p < 0,001$). При этом по сравнению с пациентами с хронической язвой, вероятность выявления ВЭБ у пациентов с КПЛ, наоборот, была выше в 3 раза ($p = 0,035$), у пациентов с лейкоплакией - в 3 раза ($p = 0,030$). Также частота инфицирования ЦМВ у пациентов язвой СОР оказалась ниже по сравнению с пациентами с лейкоплакией - в 19 раз ($p < 0,001$) и у пациентов с КПЛ – в 30 раз ($p < 0,001$) (таблица 3.28.).

Таблица 3.28 - Результаты диагностики герпесвирусов у пациентов с предраковой патологией СОР

Патология	Доля положительных образцов, %				
	ВПГ-1,2	ВЭБ	ЦМВ	ВГЧ-6	ВПЧ
Лейкоплакия	1,0 ± 0,1 *	37,0 ± 0,5	60,0 ± 0,5 *	46,0 ± 0,5	2,4 ± 1,7
КПЛ	8,0 ± 0,2 *	46,0 ± 0,4 *	70,0 ± 0,3 *	53,0 ± 0,4	0 ± 0
Декубитальная язва	36,0 ± 0,9	21,0 ± 0,8	7,0 ± 0,5	0 ± 0	0 ± 0

Примечания: значения представлены в виде $p \pm \sigma_p$, где p – процентная доля, σ_p – стандартное отклонение процентной доли.

ВПГ-1, 2 – вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр, ЦМВ – цитомегаловирус, ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6-го типа, ВПЧ – вирус папилломы человека. * - статистически значимые различия шансов выявления вируса по сравнению с пациентами с язвой.

При анализе лабораторных данных вероятность обнаружения таких вирусов, как ВПЧ, ВПГ-1, 2, ВГЧ-6, ЦМВ и ВЭБ у пациентов, страдающих раком и предраковой патологией СОР значительно различалась. ВГЧ-6 не выявлялся при раке СОР, но при этом часто выделялся при предраковой патологии СОР (при лейкоплакии – 46%, при КПЛ – 53%), при этом статистически значимых различий при сравнении этого показателя у пациентов разных групп выявлено не было. ВПГ-1,2 выделяли из биологического материала пациентов, страдающих хронической язвой СОР статистически значимо чаще, чем при раке СОР и любых других предраковых заболеваниях СОР. По сравнению с пациентами с язвой вероятность выявления ВПГ-1,2 у пациентов с раком СОР оказался ниже в 1,1 раза ($p < 0,001$). Вероятность выявления ВЭБ у пациентов, страдающих раком СОР, наоборот, была выше в 3 раза ($p = 0,035$), а вероятность выявления ЦМВ оказалась выше в 21 раз, чем при декубитальной язве СОР ($p < 0,001$).

Наибольшие различия были выявлены при сравнении инфицирования ВПЧ пациентов, страдающих раком СОР. При злокачественной патологии вероятность обнаружения ВПЧ в биологических образцах оказалась выше в 103 раза по сравнению с таковой у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР ($p < 0,001$) (таблица 3.29).

Таким образом, наше исследование показало, что у пациентов с плоскоклеточным раком СОР выделяли в основном ВПЧ (42% случаев), ВЭБ (47%) и ЦМВ (63%). ВПГ-1,2, наоборот, выявлялся редко (в 5% случаев), а ВГЧ-6 не был найден.

У пациентов с предраковой патологией СОР структура инфицирования вирусом была иной: также часто регистрировался ВЭБ (41%), ВГЧ-6 (45%) и ЦМВ (61%), при этом ВПЧ был обнаружен менее 1% случаев. ВПГ-1,2 для большинства вариантов предраковой патологии также был редок (9%), исключение составили больные с декубитальной язвой СОР. Эти данные позволяют предположить высокую значимость ВПЧ в развитии рака СОР. Роль канцерогенных вариантов ВПЧ (например, 16 типа) в развитии

плоскоклеточного рака СОР можно считать доказанной многочисленными исследованиями, причем выявляется тенденция к росту частоты выявляемости ВПЧ у пациентов, страдающих раком СОР по всему миру [55, 292, 258, 288, 461, 406].

Таблица 3.29 - Результаты сравнительной оценки обнаружения герпесвирусов у пациентов с предраковой патологией и плоскоклеточным раком СОР

Патология		Доля положительных образцов, %				
		ВПГ-1,2	ВЭБ	ЦМВ	ВГЧ-6	ВПЧ
Рак СОР		5,0 ± 0,2 **	47,0 ± 0,5 **	63,0 ± 0,5 **	0 ± 0	42,0 ± 0,5
Предраковая патология (все нозологии)		9,0 ± 0,2	41,0 ± 0,3	61,0 ± 0,3	45,0 ± 0,3*	0,7 ± 0,5*
Предраковая патология (по нозологиям)	Лейкоплакия	1,0 ± 0,1 **	37,0 ± 0,5	60,0 ± 0,5 **	46,0 ± 0,5	2,4 ± 1,7*
	КПЛ	8,0 ± 0,2 **	46,0 ± 0,4 **	70,0 ± 0,3 **	53,0 ± 0,4	0 ± 0
	Декубитальная язва	36,0 ± 0,9	21,0 ± 0,8	7,0 ± 0,5	0 ± 0	0 ± 0

Примечания: ВПГ-1, 2 – вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр, ЦМВ – цитомегаловирус, ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6-го типа, ВПЧ – вирус папилломы человека.

* - статистически значимые различия вероятности выявления вируса по сравнению с пациентами, страдающими раком СОР.

** - статистически значимые различия вероятности выявления вируса по сравнению с группой пациентов, страдающих язвой СОР. Значения представлены в виде $p \pm \sigma_p$, где p – процентная доля, σ_p – стандартное отклонение процентной доли.

В ряде заболеваний, например, рак шейки матки, этот вирус является основным фактором канцерогенеза. В свою очередь, ВПЧ-позитивный рак СОР имеет важные демографические, клинические и прогностические особенности по отношению к ВПЧ-негативному раку СОР [9, 40, 55, 278]. Результаты нашего исследования, позволяют предположить еще одну особенность течения ВПЧ-ассоциированного онкологического поражения

СОР, не отмеченную ранее: скорее всего злокачественная опухоль в этом случае, появляется без предшествующего развития предраковых поражений, либо присоединение ВПЧ-инфекции приводит к очень быстрой малигнизации существующего предракового процесса.

Участие ВЭБ, ЦМВ в развитие рака и предраковых поражений СОР изучено недостаточно и по поводу их участия в канцерогенезе СОР консенсуса нет, однако несколько исследований продемонстрировали высокую частоту выделения этих вирусов у пациентов, страдающих раком и предраковой патологией СОР [28, 260, 289, 408]. Наше исследование также выявило высокую инфицированность пациентов с предраковой и злокачественной поражениями СОР этими вирусами, что подтверждает возможное участие ВЭБ и ЦМВ в патогенезе данных патологий.

Канцерогенное воздействие ВГЧ-6 на СОР малоизучено [284, 285, 286]. Полученные нами данные показывают, что этот вирус, возможно, играет роль в патогенезе предраковых поражений, но напрямую малигнизацию, по-видимому, не провоцирует. Данные исследования не подтверждают существенное влияние ВПГ-1,2 на канцерогенез в полости рта.

Таким образом, в результате настоящего исследования выявлена достаточно высокая ассоциация герпесвирусного инфицирования у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР. Вирусы этой группы часто персистирует в клетках длительно, иногда пожизненно, и имеют влияние на процессы пролиферации и дифференцировки, а некоторые – доказанный канцерогенный потенциал. На развитие патологического процесса могут влиять не только сами вирусы, но и их взаимодействие с иммунной системой человека. Изучение статуса местного иммунитета в полости рта у пациентов с предраковой патологией СОР – еще одна задача нашего исследования.

3.8. Результаты оценки показателей мукозального иммунитета у больных с предраковой патологией СОР

В рамках нашего исследования был проведен анализ следующих показателей мукозального иммунитета: иммуноглобулинов классов G, A,

секреторного А, интерлейкинов IL1 β , IL10, INF α , INF γ , TNF α , лизоцима и КСБ рта у пациентов с предраковой патологией СОР до лечения, в динамике после лечения и сравнение этих данных с таковыми у здоровых лиц. В доступной литературе удалось найти исследования уровней лишь отдельных показателей иммунитета в слюне пациентов, страдающих предраковой патологией СОР [69, 223, 249, 296].

Статистический анализ полученных результатов диагностики показал, что уровни иммуноглобулинов и интерлейкинов в слюне пациентов с предраковой патологией существенно отличались от таковых в слюне здоровых лиц, причем уровень значимости (p) был не выше 0,008. При сравнении совокупности параметров между пациентами с различными формами предраковых патологий до лечения между собой статистически значимых различий выявлено не было (таблица 3.30.).

У пациентов с предраковой патологией отмечались более высокие концентрации в слюне IgG и IL1 β , а концентрации IgA, sIgA, IL10, INF α , INF γ и TNF α оказались существенно ниже, чем таковые в слюне здоровых лиц.

Так в слюне пациентов с любой формой предраковой патологии (лейкоплакия, КПЛ, декубитальная язва СОР) уровень IgG оказался выше такового у здоровых лиц на 66,7% (p < 0,001), а уровень IL1 β на 4,7% у пациентов с лейкоплакией и КПЛ и на 12,2% у пациентов с язвой СОР (во всех случаях p = 0,004).

Концентрация IgA у здоровых лиц оказалась выше такой у пациентов с любой формой предраковой патологией в 10 раз (p < 0,001).

Уровень sIgA у пациентов с лейкоплакией был на 18,2% ниже, чем у здоровых, а у пациентов с КПЛ или декубитальной язвой СОР – на 21,2% (во всех случаях p < 0,001).

Содержание INF α у пациентов с лейкоплакией или КПЛ оказалось почти в 2,2 раза ниже, чем у здоровых лиц (p = 0,001), а у пациентов с хронической язвой в 2 раза ниже, чем у здоровых лиц (p = 0,008). В тоже время уровень INF γ у здоровых лиц оказался выше, более чем в 7 раз по

сравнению с таковым при всех вариантах изучаемой предраковой патологии (во всех случаях $p < 0,001$). Концентрация $TNF\alpha$ у здоровых оказалась выше, чем у пациентов с лейкоплакией или КПЛ в 12,4 раза и у пациентов с хронической язвой СОР – 11,8 раз (во всех случаях $p = 0,001$). Профиль противовоспалительного цитокина $IL10$ у пациентов с декубитальной язвой или лейкоплакией СОР регистрировался в 2,3 раза ниже, чем у здоровых лиц; у пациентов с КПЛ – в 2,4 раз ниже (во всех случаях $p < 0,001$). Интегративный показатель КСБ оказался у пациентов с предраковой патологией СОР статистически выше, чем у здоровых лиц в 3,4 -3,5 раза (во всех случаях $p < 0,001$).

Таким образом, оценка мукозального иммунитета у пациентов, страдающих предраковой патологией СОР, показала исходный дисбаланс иммунных факторов в ротовой жидкости данной категории больных по сравнению с показателями у здоровых лиц. Статистически значимые различия между группами пациентов, страдающих лейкоплакией, КПЛ и хронической язвой СОР, по сравнению с группой здоровых лиц отмечены практически по всем факторам мукозального иммунитета. Учитывая высокую распространенность герпесвирусного инфицирования у больных КПЛ и лейкоплакией, и выраженные отклонения показателей местного иммунитета, следует предположить определенную роль латентного герпесвирусного инфицирования в развитии иммунопатологических процессов при дискератотических заболеваниях слизистой оболочки рта, в том числе при формировании их затяжного рецидивирующего течения.

Таблица 3.30 - Значение иммунологических параметров у здоровых лиц и пациентов с предраковой патологией СОР до начала лечения

Показатель	Здоровые лица	Лейкоплакия		КПЛ		Декубитальная язва	
	значение	значение	Δ (патология – норма); p	значение	Δ (патология – норма); p	значение	Δ (патология – норма); p
IgG, г/л	0.03 [0.00; 0.04]	0.05 [0.05; 0.05]*	0.02 (0.01 – 0.04); p < 0.001	0.05 [0.05; 0.05]*	0.02 (0.01 – 0.04); p < 0.001	0.05 [0.05; 0.05]*	0.02 (0.01 – 0.04); p < 0.001
IgA, г/л	0.20 [0.16; 0.27]	0.02 [0.02; 0.03]*	-0.17 (-0.17 – -0.22); p < 0.001	0.02 [0.02; 0.03]*	-0.17 (-0.17 – -0.22); p < 0.001	0.02 [0.02; 0.03]*	-0.17 (-0.16 – -0.23); p < 0.001
sIgA, мг/л	303 [238; 329]	248 [242; 253]*	-57 (5 – 75); P = 0.020	250 [245; 254]*	-57 (3 – 75); P = 0.037	250 [243; 253]*	-57 (2 – 76); P = 0.043
INF α , пг/мл	0.65 [0.43; 2.02]	0.30 [0.23; 0.65]*	-0.33 (-0.13 – -0.48); P = 0.001	0.30 [0.23; 0.65]*	-0.33 (-0.13 – -0.48); P = 0.001	0.33 [0.27; 0.65]*	-0.30 (-0.08 – -0.49); p = 0.008
TNF α , пг/мл	2.60 [0.22; 18.10]	0.21 [0.19; 0.28]*	-2.39 (-0.14 – -8.62); p = 0.001	0.21 [0.19; 0.28]*	-2.39 (-0.17 – -8.61); P = 0.001	0.22 [0.19; 0.28]*	-2.39 (-0.14 – -8.62); p = 0.004
INF γ , пг/мл	2.50 [1.33; 9.17]	0.35 [0.31; 0.39]*	-2.14 (-1.22 – -6.13); p < 0.001	0.35 [0.31; 0.39]*	-2.14 (-1.22 – -6.13); p < 0.001	0.35 [0.31; 0.36]*	-2.15 (-1.23 – -7.14); p < 0.001
IL10, пг/мл	0.44 [0.31; 0.58]	0.19 [0.17; 0.28]*	-0.22 (-0.14 – -0.32); p < 0.001	0.18 [0.12; 0.28]*	-0.23 (-0.14 – -0.33); p < 0.001	0.19 [0.17; 0.28]*	-0.22 (-0.12 – -0.33); p < 0.001
IL1 β пг/мл	408 [135; 425]	427 [372; 497]*	87 (51 - 145); p = 0.004	427 [372; 497]*	87 (51 – 145); p = 0.004	458 [383; 497]*	94 (51 – 196); p = 0.004
Лизоцим, %	48 [43; 46]	28 [23; 36]*	48 [43; 46]	27 [23; 36]*	48 [43; 46]	27 [24; 34]*	48 [43; 46]
КСБ	1.6 [1.5; 2.1]	5.6 [4.5; 7.1]*	1.6 [1.5; 2.1]	5.6 [4.5; 7.1]*	1.6 [1.5; 2.1]	5.4 [4.5; 7.1]*	1.6 [1.5; 2.1]

Примечания: значения показателей представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили; изменения параметров по сравнению с нормой – в виде Δ (ДИ=LL - UL); p, где Δ - разница двух показателей (разница положения Ходжеса-Лемана), ДИ = 95%-ный доверительный интервал, LL, UL – нижнее и верхнее значения доверительного интервала, p – уровень статистической значимости различий по сравнению с нормой.* - статистически значимые различия по сравнению с практически здоровыми лицами.

3.8.1. Корреляционный анализ взаимосвязи иммунологических показателей у пациентов с предраковыми заболеваниями и здоровых лиц

В результате проведенного анализа факторов местного иммунитета ротовой полости у пациентов с различными формами предраковой патологии СОР до лечения были выявлены взаимосвязи некоторых иммунологических параметров. Выявленные корреляции представлены в таблице 3.31.

В группе здоровых лиц была выявлена положительная корреляционная связь между IgG и sIgA; TNF α и IgG; TNF α и sIgA; TNF α и INF α ; TNF α и IL10 и отрицательная корреляционная связь между TNF α и IgA.

У пациентов с лейкоплакией определили положительную корреляционную связь между IgG и IgA; IgG и IL10; TNF α и INF γ ; IL10 и лизоцимом; IL1 β и КСБ и отрицательную корреляционную связь между IgG и КСБ; sIgA и TNF α ; INF γ и IL1 β ; IL10 и КСБ; IL1 β и лизоцим; лизоцим и КСБ.

У пациентов с КПЛ была показана положительная корреляционная связь между IgG и IgA; IgG и IL10; TNF α и INF γ ; IL10 и лизоцим; IL1 β и КСБ и отрицательная между sIgA и TNF α ; INF γ и IL1 β ; INF γ и КСБ; IL10 и КСБ; лизоцим и КСБ. У пациентов с декубитальной язвой СОР обнаружили положительную корреляционную связь между показателями IgG и IgA; INF γ и КСБ; IL1 β и КСБ, а отрицательную - между IL1 β и КСБ.

Таблица 3.31 - Корреляции уровней иммунологических показателей в ротовой жидкости пациентов с предраковой патологией СОР и здоровых лиц

Группа	Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции rho	Уровень статистической значимости (p)
Практически здоровые лица	IgG	sIgA	0,860	< 0,001
	TNF α	IgG	0,796	< 0,001
	TNF α	IgA	-0.544	0.028
	TNF α	sIgA	0.746	< 0,001
	TNF α	INF α	0.534	0.028
	TNF α	IL10	0.709	< 0,001

Продолжение таблицы 3.31

Лейкоплакия	IgG	IgA	0.514	0.003
	IgG	КСБ	-0.377	0.040
	IgG	IL10	0.375	0.040
	sIgA	TNF α	-0.492	0.005
	TNF α	INF γ	0.518	0.003
	INF γ	IL1 β	-0.392	0.032
	IL10	Лизоцим	0.588	< 0,001
	IL10	КСБ	-0.746	< 0,001
	IL1 β	Лизоцим	-0,474	0,007
	IL1 β	КСБ	0.409	0.022
	Лизоцим	КСБ	-0,690	< 0,001
КПЛ	IgG	IgA	0.514	0.002
	IgG	IL10	0.386	0.029
	sIgA	TNF α	-0.435	0.011
	TNF α	INF γ	0.518	0.002
	INF γ	IL1 β	-0.392	0.026
	INF γ	КСБ	-0.363	0.043
	IL10	Лизоцим	0.535	0.001
	IL10	КСБ	-0.735	< 0,001
	IL1 β	КСБ	0.454	0.008
	Лизоцим	КСБ	-0.732	< 0,001
Декубитальная язва	IgG	IgA	0.582	0.011
	INF γ	КСБ	-0,485	0,045
	IL10	КСБ	-0.738	< 0.001
	IL1 β	КСБ	0.525	0.027

Данные корреляционного анализа позволили выявить многочисленные корреляционные связи между различными факторами мукозального иммунитета у здоровых лиц и пациентов, страдающих, предраковой патологией СОР. Обнаруженные тенденции показывают не только существенные сдвиги параметров местного иммунитета при формировании

предраковых заболеваний СОР, но и особенности иммунного ответа у пациентов с разными вариантами предраковой патологии. Вероятно, что варианты иммунологического профиля при предраковой патологии СОР отражают не только участие иммунной системы в патогенезе этих состояний, но и различную реакцию иммунной системы на возможные факторы малигнизации: инфекционные (вирусы, бактерии, грибы), кариозные поражения зубов и хроническое воспаление тканей пародонта. Таким образом, параметры местного иммунитета, обнаружение канцерогенных вирусов и других значимых инфекционных агентов в полости рта, оценка гигиенических индексов, негативных психоэмоциональных факторов в совокупности могут не только говорить об этиологии и патогенезе предраковой патологии СОР, но и указывать на тактику наиболее эффективного лечения. Кроме того, результаты исследования демонстрируют особенности морфологических и иммуноцитохимических изменений в тканях ротовой полости при различной предраковой патологии СОР. Эти данные также должны учитываться в стратегии терапии.

В конечном итоге, результаты настоящего исследования позволяют создать алгоритм раннего выявления, правильной прогностической оценки, оптимальной маршрутизации и рационального лечения пациентов, страдающих предраковой патологией СОР.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРСониФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К РАЗРАБОТКЕ СТРАТЕГИИ И ТАКТИКИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПРЕДРАКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

4.1. Организация лечебно-консультативного приема, менеджмента и маршрутизации пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта и подозрением на ЗНО. Алгоритм диагностики и выбора методики лечения

На данном этапе проведено обобщение полученных клиничко-лабораторных результатов, разработаны новые персонифицированные схемы терапии предраковых заболеваний СОР и совершенствованы имеющиеся протоколы их комплексного лечения.

Проведенное нами исследование обосновывает необходимость внедрения в первичное звено стоматологической помощи населению при подозрении на пред- и онкологическую патологию высокоточных молекулярных морфологических методов экспресс-диагностики, а именно прямого ФИЦХ исследования маркеров пролиферативной активности эпителия P16, P53, Ki67, проведение ПЦР-диагностики герпесвирусной инфекции (ВПЧ, ВЭБ, ЦМВГ, ВГ 6 типа) и определение профиля показателей мукозального иммунитета ротовой полости с целью разработки оптимальных схем комплексной терапии, оптимизации менеджмента и маршрутизации больных с предраковыми заболеваниями СОР и подозрением на ЗНО.

Установлено, что традиционное лечение изучаемой патологии без учета клиничко-морфологической картины конкретной нозологической формы заболевания, вирусологического и иммунологического статуса не всегда эффективна, и характеризуется затяжным течением, достаточно частым рецидивированием и упорством к традиционной терапии (ТТ) [16, 304, 431, 484, 504].

По причине полиэтиологичности возникновения патологических изменений СОР при предраковых заболеваниях их лечение для специалистов

вызывает серьезные трудности и не теряет актуальности поиска новых неинвазивных методов [129, 241, 304, 321, 504].

В связи с этим нами разработан и обоснован следующий алгоритм диагностики и лечения пациентов с потенциально озлокачествляющейся патологией, а также тактические подходы к менеджменту данной категории больных (Рисунок 4.1).

На основании проведенного исследования был разработан и предложен «Способ скрининговой дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака слизистой оболочки рта» (СОР) (патент № 2754295 от 31.08.2021). Всем первично обратившимся пациентам после тщательного сбора анамнеза, визуального осмотра тканей и органов ротовой полости проводилась АФС-диагностика, при выявлении нарушения флуоресценции (гашения, «эффекта темного пятна», или усиления, изменения цвета) и наличии патоморфологических элементов на СОР осуществлялся забор цитологического материала с помещением в ТПС для цитологического исследования, ФИЦХИ на Биочипе «Стом» и ПЦР-диагностики на ВПЧ, ВЭБ, ЦМВГ, ВГ-6 типа, ВПГ 1, 2 типов, забор ротовой жидкости для оценки факторов мукозального иммунитета (иммуноглобулинов классов G, A, секреторного A, лизоцима, интерлейкинов IL1 β , IL10, INF α , INF γ , TNF α) и транспортировка материала в лабораторию.

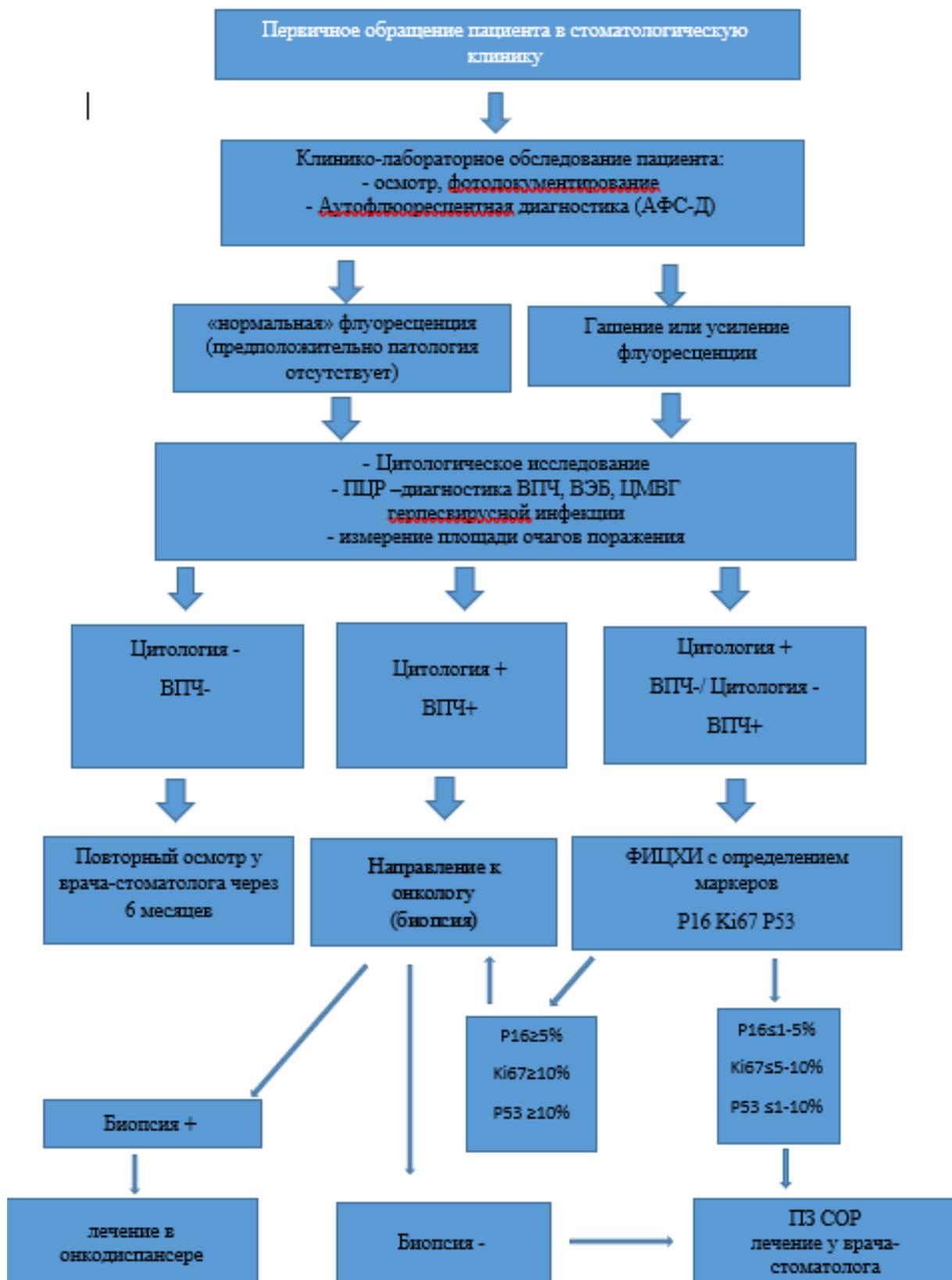


Рисунок 4.1 - Схема менеджмента и маршрутизации пациентов с заболеваниями СОР в стоматологической поликлинике

При наличии в заключении от врача-цитолога данных о выявлении в полученном препарате одновременно двух или трех маркеров, значения уровня экспрессии которых находятся в диапазоне Ki67 \geq 10%, P16 \geq 5, P53 \geq 10% и при значении соотношения интенсивности флуоресценции ядра к интенсивности флуоресценции цитоплазмы 3 и более - диагностировали плоскоклеточный рак СОР (Приложение 6). Далее оформляли направление по форме 057/У-04 (Приложение 5) на консультацию к врачу ЛОР-онкологу, обследование должно проводиться в течение 7 рабочих дней с момента обращения пациента в регистратуру, производится биопсия, по результатам которой осуществляется дальнейшее ведение больного (консилиум в онкологическом диспансере или направление к врачу-стоматологу). Наличие в цитопрепарате признаков ВПЧ, ВЭБ, ВГ 6 типа, ЦМВГ-инфицирования расценивалось как фактор риска и требовало дальнейшего обследования и консультации у врачей-инфекционистов и врачей-иммунологов.

При выявлении в препарате одновременно одного или двух маркеров пролиферации, значения уровня экспрессии которых находятся в диапазоне Ki67 5-10%, P16 1-5%, P53 1-10% и при значении соотношения интенсивности флуоресценции ядра к интенсивности флуоресценции цитоплазмы менее 3 - диагностировали предраковое заболевание СОР (Приложение 6) пациенту назначалось комплексное лечение согласно нозологической форме с учетом клинических рекомендаций и персонализированного подхода.

При наличии признаков малигнизации как первично, так и в динамике, а также подозрении на ЗНО осуществлялась маршрутизация больных по следующему алгоритму (приказ №1568 от 14.09.2017 «О внесении изменений в приказ министерства здравоохранения в Нижегородской области» от 14.03.2017 №431 «Об организации онкологической помощи населению Нижегородской области») (рисунок 4.2.).

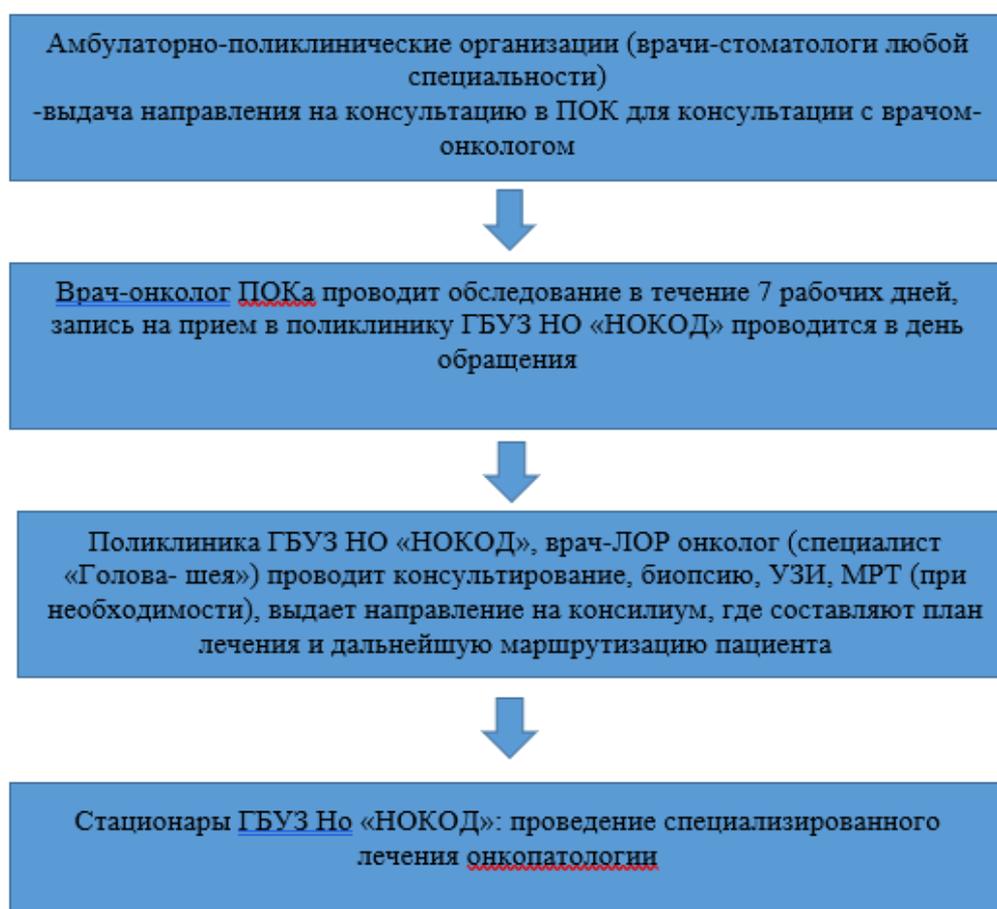


Рисунок 4.2 - Схема маршрутизации больных с подозрением на ЗНО

В зависимости от применяемых методов лечения больные с наиболее распространенными формами предраковых заболеваний СОР, сопровождающимися эрозивно-язвенным поражением были рандомизированы на три группы (таблица 4.1.).

Таблица 4.1 - Распределение больных в зависимости от способа лечения предраковых заболеваний СОР

Всего (n=300)	Способ лечения		
	1 группа ПТ (n=100)	2 группа ФДТ (n=100)	3 группа ТТ (n=100)
Лейкоплакия (n=90)	30	30	30
КПЛ (n=180)	60	60	60
Декубитальная язва (n=30)	10	10	10

Все пациенты получали комплексное лечение, включающее проведение профессиональной гигиены полости рта, санации полости рта, устранения травматических факторов, назначение антисептических средств, местных противовоспалительных и эпителизирующих препаратов. Общее лечение осуществлялось согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, Федеральным клиническим рекомендациям МЗ по ведению больных с КПЛ (Москва, 2021) и лейкоплакией (Москва, 2013) [115].

В первой группе больным дополнительно проводилась плазматерапия (ПТ): инъекции тромбоцитарной аутоплазмы по разработанной нами методике вводились под патоморфологические элементы и по переходной складке, курс лечения от 1 до 3 процедур с интервалом 7 дней «Способ лечения пациентов с эрозивно-язвенными элементами поражения и/или хронического течения при заболеваниях слизистой оболочки полости рта» (патент №2692108 от 15.03.2019 г.).

Во второй группе проводилась ФДТ терапия с ФС «Гелеофор», курс лечения 1-3 процедуры. В третьей группе пациенты получали ТТ согласно стандартам оказания стоматологической помощи при заболеваниях СОР (Клинические рекомендации Минздрава России) [115].

4.2. Клинико-лабораторная оценка результатов лечения предраковых заболеваний СОР с применением плазматерапии и ФДТ

4.2.1. Динамика показателей стоматологического статуса до и после лечения предраковых заболеваний СОР

В результате проведенного исследования с помощью метода робастной трехмерной статистики (АНОВА) было установлено значимое влияние как самого измеряемого параметра, так и метода лечения и их комбинации на размер изменения показателей в процессе терапии ($p < 0,001$, $p = 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно). Влияния нозологии заболевания, а также совместного влияния нозологии заболевания и метода его лечения на изменение изученных показателей установлено не было ($p = 0,710$ и $p = 0,822$, соответственно).

Таким образом, было показано, что изменение изучаемых показателей в процессе лечения у пациентов с предраковой патологией зависит от используемого метода терапии, но не зависит от нозологии заболевания.

Установлено, что лечения предраковой патологии СОР приводило к статистически значимому снижению всех изучаемых показателей вне зависимости от метода лечения ($p < 0,05$ во всех случаях) (таблица 4.2, рисунок 4.3). Выявлено, что лечении методами ПТ и ФДТ по сравнению с ТТ приводило к статистически значимо большему снижению клинических показателей УИГР, РМА и СРІТN, так все медианные тесты имели $p < 0,05$. У пациентов с лейкоплакией по сравнению с ТТ применение ПТ привело к статистически значимому снижению показателя УИГР на 0,4 балла (ДИ = 0,1 – 0,6 балла, $p = 0,029$), индекса РМА на 14 баллов (ДИ=12 – 16, $p < 0,001$); показателя СРІТN – на 1 балл (ДИ = 0 – 1 балл, $p < 0,001$) (таблица 4.2), что свидетельствовало об улучшении уровня гигиены полости рта и выражалось в уменьшении воспаления в тканях пародонта.

Включение инъекций ТАП у пациентов с КПЛ демонстрировали наилучшие результаты при внутригрупповом сравнении: исследуемые показатели стоматологического статуса статистически значимо снижались: УИГР – на 0,4 баллов (ДИ = 0,2 – 0,6 баллов, $p = 0,001$); РМА – на 16 (14 - 17) баллов: СРІТN – на 1 балл (ДИ = 1 – 2 балл, $p = 0,004$) (таблица 4.2). При оценке клинического эффекта инъекционного введения аутоплазмы у пациентов с хронической травматической язвой было установлено статистически значимое снижение стоматологических индексов по сравнению с исходными значениями: УИГР – на 0,5 баллов (ДИ = 0,2 – 0,9 баллов, $p = 0,004$); РМА – на 18 баллов (ДИ=14 – 20 баллов); СРІТN – на 1 балл (ДИ = 1 – 2 балл, $p < 0,001$) (таблица 4.2).

При анализе результатов ФДТ у пациентов с различной предраковой патологией СОР также зарегистрирована положительная динамика клинической картины заболеваний во всех группах, при этом в группе с лейкоплакией снижение изучаемых индексов было более выраженным по

сравнению с ТТ и ПТ и выражалось в статистически значимом снижении показателя УИГР на 0,3 балла (ДИ = 0,1 – 0,5 балла, $p = 0,005$), РМА – на 17 баллов (ДИ = 13 – 21 балла, $p < 0,001$); показателя СРІТN – на 1 балл (ДИ = 1 – 1 балл, $p < 0,001$) (таблица 4.2).

Лечение пациентов с КПЛ методом ФДТ также оказывало положительный эффект, но он был менее выражен, чем у пациентов с лейкоплакией, установлено статистически значимое снижение индексов как по сравнению с исходными значениями, так и по сравнению с ТТ: УИГР снижался на 0,5 баллов (ДИ = 0,3 – 0,7 баллов, $p < 0,001$), РМА – на 15 баллов (ДИ = 12 – 19 балла, $p < 0,001$); СРІТN – на 1 балл (ДИ = 0 – 1 балл, $p < 0,001$) (таблица 4.2).

У пациентов с хронической травматической язвой ФДТ также приводила к снижению значений стоматологических индексов: УИГР на 0,9 баллов (ДИ = 0,4 – 1,2 баллов, $p = 0,003$) по сравнению с исходными данными; РМА – на 16 баллов (ДИ = 11 – 20 баллов, $p < 0,001$); СРІТN – на 1 балл (ДИ = 1 – 2 балл, $p < 0,001$), но было статистически меньше, чем у больных с лейкоплакией СОР (таблица 4.2).

При сравнении различных способов терапии при различных нозологических формах предраковых заболеваний СОР наибольшая клиническая эффективность достигнута при применении ПТ в группах больных с КПЛ и хронической травматической язвой; наилучшие результаты показателей стоматологического здоровья были получены при ФДТ у пациентов с лейкоплакией, при этом ТТ демонстрировала менее позитивную динамику.

Результаты лечения эрозивно-язвенной формы КПЛ с применением плазматерапии представлены на рисунках 4.3. а-з.



Рисунок 4.3. а - Пациентка К., 58 лет. КПЛ, эрозивно-язвенная форма



Рисунок 4.3. б - Фотодокументирование, первичная диагностика



Рисунок 4.3. в - Фотодокументирование 1 сутки



Рисунок 4.3. г - Фотодокументирование 1 сутки



Рисунок 4.3. д - 5-е сутки после инъекций аутоплазмы



Рисунок 4.3. е - 7-е сутки после инъекций аутоплазмы



Рисунок 4.3. ж -14-е сутки после инъекций аутоплазмы. Полная эпителизация



Рисунок 4.3.з - 14-е сутки после инъекций аутоплазмы. Полная эпителизация
Результаты лечения эрозивной формы лейкоплакии СОР с применением ФДТ
ФС «Гелеофор» представлены на рисунках 4.4. а - е.



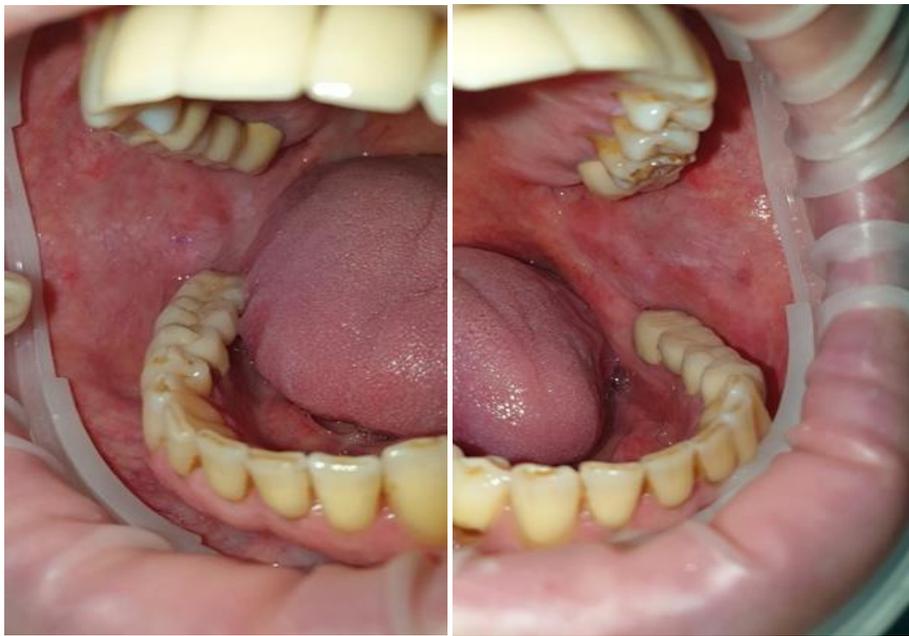
Рисунок 4.4. а, б - Пациент С., 65 лет, лейкоплакия СОР, эрозивная форма.
Фотодокументирование, первичная диагностика



В

Г

Рисунок 4.4 в, г - 7 сутки после процедуры ФДТ



Д

Е

Рисунок 4.4 д, е - 21 сутки после проведения ФДТ. Полная эпителизация

Таблица 4.2 - Значение показателей УИГР, РМА, СРІТN до и после лечения предраковых заболеваний СОР

Патология СОР	Метод лечения	УИГР, баллы			РМА, %			СРІТN		
		До лечения	После лечения	Изменение Δ (после – до)	До лечения	После лечения	Изменени е Δ (после – до)	До лечени я	После лечения	Изменение Δ (после – до)
Лейкоплак ия	ПТ	2.2 [1.9; 2.5]	1.1 [0.9; 1.2]	1,1 (1,0 – 1,2)*+	22 [20; 32]	11 [9; 15]	14 (12 - 16)*	2 [2; 2]	1 [1; 1]	1 (1 - 1)*+
	ФДТ	2.4 [1.9; 2.5]	1,1 [0.9; 1.2]	1,2 (1,0 – 1,5)*+	28 [28; 36]	12 [9; 17]	17 (13 - 21)*	2 [2; 3]	1 [1; 1]	1 (1 – 1)*+
	ТТ	2.1 [2.0; 2.5]	1.5 [1.2; 1.5]	0,8 (0,6 – 1,0)*	32 [23; 36]	18 [15; 21]	14 (11 - 16)*	2 [2; 3]	2 [2; 2]	1 (1 - 1)*
КПЛ	ПТ	2.1 [1.8; 2.5]	0.9 [0.8; 1.1]	1,2 (1,0 – 1,3)*+	30 [20; 36]	12 [6; 17]	16 (14 - 17)*	2 [1; 3]	1 [1; 1]	1 (1 - 2)*+
	ФДТ	2.1 [1.8; 2.5]	1.0 [0.9; 1.2]	1,1 (0,9 – 1,2)*+	28 [21; 39]	15 [11; 20]	15 (12 - 19)*	2 [2; 3]	1 [1; 2]	1 (1 - 2)*+
	ТТ	2.1 [1.8; 2.5]	1.5 [1.4; 1.5]	0,7 (0,5 – 0,8)*	28 [21; 35]	17 [15; 21]	11 (9 - 14)*	2 [2; 3]	2 [2; 2]	1 (1 - 1)*
Хроническ ая язва	ПТ	2.5 [1.9; 2.5]	0.9 [0.8; 1.0]	1,4 (1,1 – 1,8)*+	30 [20; 37]	11 [2; 15]	18 (14 - 20)*	2 [2; 3]	1 [1; 1]	1 (1 - 2)*
	ФДТ	2.1 [1.8; 2.4]	1.0 [0.9; 1.1]	1,1 (0,9 – 1,4)*+	32 [28; 37]	18 [15; 21]	16 (11 - 20)*	2 [2; 3]	1 [1; 2]	1 (1 - 1)*
	ТТ	2.0 [1.7; 2.3]	1.5 [1.3; 1.5]	0,6 (0,5 – 0,7)*	30 [22; 34]	15 [15; 19]	12 (7 - 18)*	2 [2; 3]	2 [1; 2]	1 (1 - 1)*

Примечания: показатели представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1, Q3 – первый и третий квартили. Значение Δ представлено в виде Δ (ДИ=LL - UL), где ДИ = 95%-ный доверительный интервал, LL, UL – нижнее и верхнее значения доверительного интервала.

* - статистически значимое снижение показателя в процессе лечения, $p < 0,05$.

+ - статистически значимые ($p < 0,05$) изменения по сравнению с методом ТТ.

4.2.2. Результаты оценки качества жизни и уровня боли до и после лечения предраковых заболеваний СОР

В результате проведенного лечения пациентов с различной предраковой патологией СОР методами ПТ, ФДТ и на фоне традиционного лечения при оценке уровня боли по шкале ВАШ получены следующие результаты (таблица 4.3).

У больных лейкоплакией СОР, которым лечение проводилось с применением ТТ, значения показателя ВАШ снизился на 50%, а при лечении методами ФДТ и ПТ – на 67%, (ФДТ и ПТ значительно превосходили ТТ по воздействию на динамику ВАШ, в обоих случаях $p < 0,01$). У пациентов с КПЛ ТТ также привела к снижению индекса ВАШ на 50%, а и ФДТ и ПТ – на 83% (ФДТ и ПТ значительно превосходили ТТ по воздействию на динамику ВАШ, в обоих случаях $p < 0,001$). ТТ декубитальной язвы СОР привело к снижению индекса ВАШ на 50%, ФДТ – на 80%, а ПТ – на 83% (динамика показателя в группе ФДТ и ПТ была существенно выше таковой в группе ТТ, $p = 0,004$ и $p < 0,001$ соответственно).

Таким образом, оба предложенных метода (плазма- и фотодинамическая терапия) значительно превосходили стандартное лечение по воздействию на динамику ВАШ при всех формах предраковой патологии.

Сравнение результатов динамической оценки качества жизни пациентов до и после лечения позволило сформировать следующие выводы (таблица 4.3.).

У пациентов, страдающих лейкоплакией СОР и получивших курс инъекция тромбоцитарной аутоплазмы, показатель ОНП-14 снизился на 60%, а при лечении методом ФДТ показал наилучшие результаты в виде его редукции на 67% (в обоих случаях $p < 0,001$). В то время как традиционное лечение приводило к уменьшению показателя качества жизни на 45%. Различие между влияниями ФДТ и ПТ на данный показатель оказались

пограничными с общепринятым уровнем значимости ($p = 0,056$), т.е. можно говорить о тенденции более выраженного влияния ФДТ на итоговый балл опросника ОНIP-14 по сравнению с ПТ.

У пациентов с КПЛ динамика показателя ОНIP-14 после лечения выглядела следующим образом: ПТ демонстрировала наилучшие результаты и приводила к максимальному снижению показателя на 71%; при этом ФДТ была менее эффективна по влиянию на данный показатель, снижая его на 67%; при этом традиционный вариант лечения привел к уменьшению балла на 49%.

У пациентов с декубитальной язвой СОP ПТ оказала более выраженный позитивный эффект по воздействию на динамику показателя ОНIP-14, что выражалось в статистически значимом снижении показателя при ПТ – на 70%, при ФДТ – на 63% и на 45% при ТТ (в обоих случаях $p < 0,001$).

Таким образом, уровень качества жизни по опроснику ОНIP-14 у пациентов с КПЛ и декубитальной язвой СОP в большей степени реагировал на ПТ, чем на ФДТ и ТТ ($p < 0,001$), а у больных с лейкоплакией СОP – на ФДТ ($p < 0,001$).

Динамика ВАШ и ОНIP-14 в течение месяца наблюдения продемонстрировала преимущества ПТ и ФДТ над ТТ по воздействию на болевой синдром и качество жизни пациентов при изучаемой патологии. Кроме этого, отмечена тенденция к большей эффективности ПТ при КПЛ, а ФДТ при лейкоплакии на качество жизни пациентов, а также значимое превосходство влияния ПТ на качество жизни над ФДТ в лечении хронической язвы СОP. Следует отметить, что ТТ предраковых заболеваний также способствовала уменьшению болевого синдрома и росту качества жизни, однако, во всех группах значимо уступала по влиянию на данные параметры ПТ и ФДТ.

Таблица 4.3 - Значение показателей ВАШ и ОНП-14 до и после лечения предраковых заболеваний СОР

Патология СОР	Метод лечения	ВАШ			ОНП-14		
		До ния	После лечения	Изменение Δ (после – до)	До лечения	После лечения	Изменение Δ (после – до)
Лейкоплакия	ПТ	6 [5; 7]	1 [1; 2]	4 (4 - 5)*+	42 [39; 48]	17 [14; 20]	26 (24 - 28)*+
	ФДТ	6 [5; 7]	1 [1; 2]	4 (4 - 5)*+	42 [39; 48]	14 [12; 18]	29 (25 - 31)*+
	ТТ	6 [5; 7]	3 [2; 4]	3 (2 - 3)*	42 [39; 48]	25 [24; 26]	19 (17 - 21)*
КПЛ	ПТ	6 [5; 7]	1 [1; 2]	5 (4 - 5)*+	42 [39; 48]	12 [10; 16]	30 (28 - 32)*+
	ФДТ	6 [5; 7]	1 [1; 2]	5 (4 - 5)*+	42 [39; 48]	16 [12; 19]	28 (25 - 31)*+
	ТТ	6 [5; 7]	3 [2; 4]	3 (2 - 3)*	43 [39; 48]	25 [17; 27]	21 (19 - 23)*
Хроническая язва	ПТ	6 [5; 8]	1 [1; 2]	5 (4 - 6)*+	43 [40; 47]	12 [10; 16]	30 (25 - 35)*+ ++
	ФДТ	5 [5; 6]	1 [1; 1]	5 (4 - 5)*+	40 [35; 43]	16 [12; 16]	25 (21 - 31)*+
	ТТ	4 [4; 5]	3 [2; 4]	2 (1 - 2)*	35 [33; 40]	22 [17; 25]	16 (11 - 23)*

Примечания: значения до и после лечения представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили, соответственно. Значения изменения представлены в виде pMe (LL - UL), где pMe – псевдомедиана, LL и UL – нижний и верхний пределы 95%-ного доверительного интервала псевдомедианы.

* - статистически значимое снижение показателя в процессе лечения, $p < 0,05$.

+ - статистически значимые ($p < 0,05$) изменения по сравнению с методом ТТ.

++ - статистически значимые ($p < 0,05$) изменения по сравнению с методом ФДТ.

4.2.3. Результаты оценки регенерации и динамики площади эпителизации до и после лечения предраковых заболеваний СОР

Следующим этапом оценки эффективности различных способов лечения явилась определение степени регенерации и площади поражения СОР в динамике. С помощью метода робастной трехмерной АНОВА было установлено значимое влияние времени лечения ($p < 0,001$) и метода терапии ($p = 0,001$), а также их совместное влияние ($p = 0,001$) на площадь эрозивных поражений пациентов с предраковой патологией СОР. Совместного влияния времени, метода терапии и нозологии заболевания, а также времени и нозологии заболевания на площадь эрозивной поверхности установлено не было ($p = 0,965$ и $p = 0,067$, соответственно) (таблицы 4.4 – 4.7).

Таким образом, было показано, что конечная площадь эрозивных поражений у пациентов с предраковой патологией зависит от используемого метода терапии, сроков проведения терапии, но не зависит от формы заболевания.

Установлено, что у всех пациентов в процессе лечения площадь эрозивных поражений статистически значимо ($p < 0,05$ во всех случаях) снижалась в процессе лечения каждую неделю по сравнению с показателем в предыдущей временной точке, а также в течение всего срока лечения по сравнению с показателем на начало лечения (таблицы 4.4.- 4.7., рисунок 4.3). Значения цепного снижения и базового темпа снижения изучаемого показателя представлены в таблицах 4.4. - 4.7.

При оценке площади эпителизации патологических элементов в группе больных с лейкоплакией СОР к 7 дню лечения выявлена более выраженная редукция показателя цепного снижения площади при применении ФДТ – 1,4 (1,2 – 2,0)* см. кв.; при использовании ПТ также отмечена значительная положительная динамика, значения показателя цепного снижения площади равнялись 1,2 (0,7 – 1,4)* см. кв.; при стандартном лечении установлены наименьшие значения показателя – 0,7 (0,6 – 0,9)* см. кв. К 14 дню терапии

продолжалось уменьшение площади патологических элементов, при этом значения показателя цепного снижения площади при применении инъекций ТАП и ФДТ были на одном уровне и составили: 1,3 (0,8 – 1,5)* см. кв. и 1,3 (1,0 – 1,5)* см.кв. соответственно; при этом на фоне стандартной терапии лейкоплакии СОР значения показателя были наибольшими и равнялись 0,7 (0,5 – 0,8)* см. кв. Сходная картина была получена к 21 дню лечения, так при ПТ редукция показателя цепной площади составила 0,4 (0,3 – 0,6)* см. кв., при ФДТ также 0,4 (0,3 – 0,6)* см. кв.; ТТ недостаточно эффективно способствовала регенерации СОР при значениях показателя 0,4 (0,3 – 0,5)* см. кв. Оценивая эффективность лечения лейкоплакии на фоне различных способов лечения к 28 дню наилучшие результаты зарегистрированы при ФДТ, значения редукции площади были максимальными и составили 3,5 (3,0 – 4,3)* см. кв.; при ПТ также получены хорошие результаты, однако, значения показателя цепной площади были статистически меньше и равнялись 3,1 (2,6 – 3,5)* см. кв.; ТТ демонстрировала худшие результаты, показатель цепной площади составил 2,4 (2,1 – 2,5)* см. кв. (таблица 4.4).

Анализируя эффективность сравниваемых способов терапии лейкоплакии СОР, установлено, что включение в схему комплексного лечения инъекций ТАП способствует эпителизации у 97 [94; 100] % пациентов; применение ФДТ – у 99 [95; 100] % больных, стандартного лечения – у 70 [65; 75] % пациентов. Среднее время эпителизации при ФДТ лейкоплакии составило $21 \pm 2,2$ дня.

Таким образом, наиболее эффективным методом лечения лейкоплакии СОР явилась ФДТ, что выразилось в статистически значимом уменьшении показателей площади эрозивных элементов и времени эпителизации по сравнению с другими способами терапии.

Таблица 4.4 - Динамика площади эрозивно-язвенной поверхности при лечении лейкоплакии методами ПТ, фотодинамической терапии и ТТ

Сутки	Параметр	Лейкоплакия		
		ПТ	ФДТ	ТТ
Д.01	S, см. кв.	3.2 [2.3; 4.4]	4.0 [2.3; 4.4]	3.4 [2.6; 4.0]
Д.07	S, см. кв.	2.2 [1.8; 2.4]	1.9 [1.8; 2.4]	2.3 [2.2.; 3.0]
	$\Delta S_{\text{Ц}}$, см. кв.	1.2 (0.7 – 1.4)*	1.4 (1.2 – 2.0)*	0.7 (0.6 – 0.9)*
	TcS _Б , %	36 [22; 44]	38 [25; 51]	25 [16; 27]
Д.14	S, см. кв.	0.7 [0.5; 1.4]	0.7 [0.5; 1.2]	1.8 [1.7; 2.1]
	$\Delta S_{\text{Ц}}$, см. кв.	1.3 (0.8 – 1.5)*	1.3 (1.0 – 1.5)*	0.7 (0.5 – 0.8)*
	TcS _Б , %	42 [19; 55]	33 [18; 55]	21 [13; 25]
Д.21	S, см. кв.	0.3 [0.2; 0.7]	0.3 [0.2; 0.4]	1.5 [1.4; 1.5]
	$\Delta S_{\text{Ц}}$, см. кв.	0.4 (0.3 – 0.6)*	0.4 (0.3 – 0.6)*	0.4 (0.3 – 0.5)*
	TcS _Б , %	12 [8; 18]	11 [8; 18]	12 [10; 13]
Д.28	S, см. кв.	0.1 [0.0; 0.2]	0.1 [0.0; 0.2]	1.0 [0.8; 1.2]
	$\Delta S_{\text{Ц}}$, см. кв.	0.3 (0.2 – 0.5)*	0.2 (0.2 – 0.4)*	0.5 (0.4 – 0.6)*
	TcS _Б , %	7 [5; 18]	6 [3; 10]	16 [10; 18]
Д.01 – Д.28	$\Delta S_{\text{Ц}}$, см. кв.	3.1 (2.6 – 3.5)*	3.5 (3.0 – 4.3)*	2.4 (2.1 – 2.5)*
	TcS _Б , %	97 [94; 100]	99 [95; 100]	70 [65; 75]

Примечания: Д. – день после начала лечения. ПТ – ПТ, ФДТ – фотодинамическая терапия, ТТ – традиционная терапия. S – площадь эрозивной поверхности, $\Delta S_{\text{Ц}}$ – цепное снижение площади эрозивной поверхности, TcS_Б – темп базового снижения площади эрозивной поверхности. Показатели S и TcS_Б представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1, Q3 – первый и третий квартили. Значение $\Delta S_{\text{Ц}}$ представлено в виде $\Delta S_{\text{Ц}}$ (ДИ=LL - UL), где ДИ = 95%-ный доверительный интервал, LL, UL – нижнее и верхнее значения доверительного интервала.

* - статистически значимое цепное снижение площади эрозивного поражения по сравнению с предыдущей точкой времени, $p < 0,05$.

При оценке результатов различных способов лечения в группе пациентов с КПЛ СОР установлено: к 7 дню показатель цепной площади был самым высоким при ПТ - 1,2 (1,0 – 1,3)* см. кв.; ФДТ также привела к статистически значимому снижению площади патологических элементов, однако, значения показателя были меньше чем при применении ТАП и составили 1,0 (0,9 – 1,2)* см. кв., но больше чем при ТТ 0,7 (0,6 – 0,9)* см. кв. К 14 дню лечения зарегистрировано уменьшение площади эрозивной поверхности более чем в 4 раза по сравнению с исходными значениями при применении ТАП, редукция цепной площади при ПТ и ФДТ ко 2 неделе сравнялись и составили 0,8 (0,7 – 0,9)* см. кв. и 0,8 (0,6 – 0,9)* см. кв. соответственно; при этом ТТ оставалась наименее эффективной при значениях показателя 0,6 (0,5 – 0,7)* см. кв. К 21 дню терапии значения показателя

цепной площади продолжали снижаться также более выражено при применении инъекций тромбоцитарной аутоплазмы и составили 0,5 (0,4 – 0,6)* см. кв.; при ФДТ - 0,6 (0,4 – 0,7)* см. кв.; при традиционном лечении КПЛ - 0,4 (0,4 – 0,4)* см. кв.

Включение ПТ в комплексное лечение КПЛ полная эпителизация эрозивно-язвенных элементов наблюдалась у 98 % [95; 100] больных; при ФДТ также отмечена позитивная динамика, так полное заживление отмечалось у 93% [89; 99] пациентов; при этом традиционное лечение демонстрировало худшие результаты, эпителизации удалось достичь у 71 % [64; 75] больных с КПЛ (таблица 4.5). Средние сроки эпителизации ПТ при КПЛ составили $16 \pm 2,5$ дней.

В группе пациентов с хронической травматической язвой СОР при сравнении различных способов терапии установлены следующие результаты: наибольшую эффективность демонстрировала ПТ: статистически значимое снижение цепной площади пораженной поверхности наблюдалось к 7 дню лечения и составило 1,0 (0,7 – 1,2)* см. кв.; при ФДТ также наблюдались хорошие результаты, редукция составила 0,9 (0,7 – 1,3)* см. кв.; ТТ была менее эффективной, снижение цепной площади эрозивно-язвенных элементов на СОР составило 0,7 (0,5 – 1,0)* см. кв. К 14 дню лечения во всех 3 группах отмечалась положительная динамика, при этом наилучшие результаты были выявлены при применении инъекций тромбоцитарной аутоплазмы, что выразалось в более выраженном уменьшении показателя цепной площади 0,9 (0,8 – 1,1)* см. кв.; при ФДТ - 0,8 (0,5 – 1,1)* см. кв.; при стандартном лечении – 0,6 (0,4 – 0,8)* см. кв. К третьей неделе результаты лечения методом ПТ и ФДТ демонстрировали аналогичные значения, редукция площади составила при применении ТАП – 0,6 (0,3 – 0,7)* см. кв.; при ФДТ – 0,6 (0,4 – 0,8)* см. кв.; при ТТ - 0,5 (0,3 – 0,6)* см. кв. (таблица 4.6.).

Таблица 4.5 - Динамика площади эрозивно-язвенной поверхности при лечении КПЛ методами ПТ, фотодинамической терапии и ТТ

Сутки	Параметр	КПЛ		
		ПТ	ФДТ	ТТ
Д.01	S, см. кв.	2.4 [2.3; 3.9]	2.6 [2.3; 3.9]	3.3. [2.5; 3.9]
Д.07	S, см. кв.	1.8 [1.2; 2.0]	1.8 [1.3; 2.3]	2.3 [2.1; 2.9]
	ΔS_{Π} , см. кв.	1.2 (1.0 – 1.3)*	1.0 (0.9 – 1.2)*	0.7 (0.6 – 0.9)*
	TcS _Б , %	50 [25; 50]	34 [25; 47]	25 [17; 27]
Д.14	S, см. кв.	0.6 [0.5; 1.1]	1.0 [0.7; 1.4]	1.8 [1.6; 2.0]
	ΔS_{Π} , см. кв.	0.8 (0.7 – 0.9)*	0.8 (0.6 – 0.9)*	0.6 (0.5 – 0.7)*
	TcS _Б , %	25 [24; 38]	25 [22; 32]	17 [13; 25]
Д.21	S, см. кв.	0.2 [0.1; 0.3]	0.5 [0.3; 0.9]	1.5 [1.3; 1.5]
	ΔS_{Π} , см. кв.	0.5 (0.4 – 0.6)*	0.6 (0.4 – 0.7)*	0.4 (0.4 – 0.4)*
	TcS _Б , %	18 [12; 24]	18 [12; 24]	13 [10; 13]
Д.28	S, см. кв.	0.0 [0.0; 0.1]	0.2 [0.0; 0.3]	0.9 [0.8; 1.2]
	ΔS_{Π} , см. кв.	0.2 (0.1 – 0.2)*	0.3 (0.2 – 0.5)*	0.5 (0.4 – 0.5)*
	TcS _Б , %	7 [4; 12]	11 [6; 18]	16 [12; 18]
Д.01 –	ΔS_{Π} , см. кв.	2.9 (2.4 – 3.0)*	2.8 (2.4 – 3.0)*	2.3 (2.1 – 2.5)*
Д.28	TcS _Б , %	98 [95; 100]	93 [89; 99]	71 [64; 75]

Примечания: Д. – день после начала лечения. ПТ – ПТ, ФДТ – фотодинамическая терапия, ТТ – традиционная терапия. S – площадь эрозивной поверхности, ΔS_{Π} – цепное снижение площади эрозивной поверхности, TcS_Б – темп базового снижения площади эрозивной поверхности. Показатели S и TcS_Б представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1, Q3 – первый и третий квартили. Значение ΔS_{Π} представлено в виде ΔS_{Π} (ДИ=LL - UL), где ДИ = 95%-ный доверительный интервал, LL, UL – нижнее и верхнее значения доверительного интервала.

* - статистически значимое цепное снижение площади эрозивного поражения по сравнению с предыдущей точкой времени, $p < 0,05$.

К 28 дню лечения хронической язвы СОР продолжалось уменьшение площади эрозивной поверхности наиболее выражено при применении ПТ терапи, редукция составила 2,8 (2,2 – 3,1)* см. кв.; при ФДТ также отмечена позитивная динамика - снижение на 2,7 (2,3 – 3,1)*см. кв.; при этом ТТ оказалась менее эффективной, снижение площади составило – 2,2 (1,6 – 2,6)* см. кв. (таблица 4.6.). Средние сроки эпителизации декубитальной язвы при наиболее эффективном способе, плазматерапии, составили 18±2,1 день.

Таким образом, при разных вариантах лечения декубитальной язвы полной эпителизации удалось достигнуть при применении ТАП у 100% [98; 100] больных; при использовании ФДТ - у 94% [90; 100] пациентов традиционное лечение оказалось эффективным у 90% [38; 92] больных.

Таблица 4.6 - Динамика площади эрозивно-язвенной поверхности при лечении декубитальной язвы методами ПТ, фотодинамической терапии и ТТ

Сутки	Параметр	Хроническая язва		
		ПТ	ФДТ	ТТ
Д.01	S, см. кв.	2.3 [2.2; 3.6]	2.8 [2.4; 3.3.]	2.7 [2.3; 3.1]
Д.07	S, см. кв.	1.8 [1.4; 2.1]	1.9 [1.7; 2.0]	2.0 [1.8; 2.4]
	$\Delta S_{\text{ц}}$, см. кв.	1.0 (0.7 – 1.2)*	0.9 (0.7 – 1.3)*	0.7 (0.5 – 1.0)*
	TcS _Б , %	34 [21; 44]	33 [23; 40]	23 [17; 34]
Д.14	S, см. кв.	0.6 [0.5; 1.1]	1.1 [0.8; 1.4]	1.6 [1.2; 1.9]
	$\Delta S_{\text{ц}}$, см. кв.	0.9 (0.8 – 1.1)*	0.8 (0.5 – 1.1)*	0.6 (0.4 – 0.8)*
	TcS _Б , %	33 [24; 45]	29 [17; 37]	25 [14; 29]
Д.21	S, см. кв.	0.3 [0.2; 0.4]	0.4 [0.2; 0.8]	1.1 [0.5; 1.5]
	$\Delta S_{\text{ц}}$, см. кв.	0.6 (0.3 – 0.7)*	0.6 (0.4 – 0.8)*	0.5 (0.3 – 0.6)*
	TcS _Б , %	18 [12; 24]	24 [16; 26]	14 [12; 21]
Д.28	S, см. кв.	0.0 [0.0; 0.1]	0.2 [0.0; 0.3]	0.4 [0.2; 1.0]
	$\Delta S_{\text{ц}}$, см. кв.	0.2 (0.1 – 0.6)*	0.3 (0.1 – 0.5)*	0.4 (0.1 – 0.6)*
	TcS _Б , %	9 [6; 12]	11 [4; 17]	14 [8; 21]
Д.01 –	$\Delta S_{\text{ц}}$, см. кв.	2.8 (2.2 – 3.1)*	2.7 (2.3 – 3.1)*	2.2 (1.6 – 2.6)*
Д.28	TcS _Б , %	100 [98; 100]	94 [90; 100]	90 [38; 92]

Примечания: Д. – день после начала лечения. ПТ – ПТ, ФДТ – фотодинамическая терапия, ТТ – традиционная терапия. S – площадь эрозивной поверхности, $\Delta S_{\text{ц}}$ – цепное снижение площади эрозивной поверхности, TcS_Б – темп базового снижения площади эрозивной поверхности. Показатели S и TcS_Б представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1, Q3 – первый и третий квартили. Значение $\Delta S_{\text{ц}}$ представлено в виде $\Delta S_{\text{ц}}$ (ДИ=LL - UL), где ДИ = 95%-ный доверительный интервал, LL, UL – нижнее и верхнее значения доверительного интервала.

* - статистически значимое цепное снижение площади эрозивного поражения по сравнению с предыдущей точкой времени, $p < 0,05$.

При анализе величин снижения площади эрозивных поражений при лечении разными методами независимо от нозологии предраковой патологии СОР показано, что все три метода лечения вызвали еженедельное статистически значимое ($p < 0,05$ во всех случаях) снижение данного показателя, а также снижение показателя за все время лечения (таблица 4.7). При этом выявлены статистически значимые различия изменения площади поражения при лечении методами ПТ и ФДТ по сравнению с традиционным методом лечения.

По сравнению с ТТ, применении ФДТ способствовало снижению площади поражения на дополнительные 0,3 см.кв. (ДИ = 0,2 – 0,5 см. кв., $p < 0,001$) в первую неделю, на дополнительные 0,2 см. кв. (ДИ = 0,1 – 0,4 см. кв.,

$p < 0,001$) во вторую неделю и на 0,7 см. кв. (ДИ = 0,4 – 1,0 см. кв., $p < 0,001$) за все время лечения. При этом различий в изменении площади поражения на третьей неделе между двумя способами терапии выявлено не было, а на четвертой неделе ТТ оказалась эффективнее ФДТ, способствуя снижению площади эрозии на дополнительные 0,2 см. кв. (ДИ = 0,1 – 0,3 см. кв., $p < 0,001$).

По сравнению с ТТ применение ПТ способствовало снижению площади поражения на дополнительные 0,3 см.кв. (ДИ = 0,1 – 0,5 см. кв., $p < 0,001$) в первую неделю, на дополнительные 0,2 см. кв. (ДИ = 0,1 – 0,4 см. кв., $p < 0,001$) во вторую неделю и на 0,5 см. кв. (ДИ = 0,1 – 0,9 см. кв., $p < 0,001$) за все время лечения. При этом различий в изменении площади поражения на третьей неделе между двумя способами терапии выявлено не было, а на четвертой неделе ПТ оказалась эффективнее ТТ, способствуя снижению площади эрозии на дополнительные 0,3 см. кв. (ДИ = 0,2 – 0,3 см. кв., $p = 0,011$).

Таким образом, ПТ и ФДТ оказались более эффективными по сравнению с ТТ эрозивных поражений СОР при предраковой патологии. При этом воздействие ПТ и ФДТ наиболее выражено проявлялось в первые 14 дней лечения, что способствовало более быстрому снижению площади эрозивной поверхности в процессе терапии.

Из побочных эффектов, пациенты отмечали легкий дискомфорт во время проведения ФДТ, при этом системных побочных эффектов в виде тошноты, рвоты, кожной световой чувствительности не наблюдалось. Инъекционное введение плазмы сопровождалось легко переносимой болезненностью у 90% больных, 10% пациентов указали на умеренные болевые ощущения, им всем проводилось предварительное аппликационное обезболивание. У одного человека этой группы отмечено обострение хронического герпетического стоматита.

Таблица 4.7 - Сравнительная динамика площади эрозивно-язвенной поверхности при лечении предраковой патологии СОР методами плазматерапии, ФДТ и традиционным способом (суммарно для всех нозологий)

Сутки	Параметр	ПТ	ФДТ	ТТ
Д.01	S, см. кв.	2.4 [2.3; 4.0]	2.9 [2.3; 4.0]	3.3 [2.4; 3.9]
Д.07	S, см. кв.	1.9 [1.5; 2.3]	1.9 [1.5; 2.3]	2.3 [2.1; 2.9]
	$\Delta S_{\text{ц}}$, см. кв.	1.1 (1.0 – 1.3)*+	1.2 (1.0 – 1.3)*+	0.7 (0.7 – 0.8)*
	TcS _Б , %	38 [22; 50]	35 [25; 49]	25 [17; 27]
Д.14	S, см. кв.	0.6 [0.5; 1.2]	1.0 [0.6; 1.3]	1.8 [1.6; 2.0]
	$\Delta S_{\text{ц}}$, см. кв.	0.9 (0.8 – 1.0)*+	0.9 (0.8 – 1.0)*+	0.6 (0.6 – 0.7)*
	TcS _Б , %	25 [23; 42]	26 [18; 40]	19 [13; 26]
Д.21	S, см. кв.	0.3 [0.1; 0.4]	0.3 [0.2; 0.8]	1.5 [1.3; 1.5]
	$\Delta S_{\text{ц}}$, см. кв.	0.5 (0.4 – 0.6)*	0.5 (0.4 – 0.6)*	0.4 (0.4 – 0.4)*
	TcS _Б , %	13 [11; 23]	16 [11; 24]	13 [10; 14]
Д.28	S, см. кв.	0.0 [0.0; 0.1]	0.2 [0.0; 0.3]	0.9 [0.8; 1.2]
	$\Delta S_{\text{ц}}$, см. кв.	0.2 (0.2 – 0.3)*+	0.3 (0.2 – 0.4)*+	0.5 (0.4 – 0.5)*
	TcS _Б , %	7 [5; 12]	9 [4; 16]	16 [10; 19]
Д.01 – Д.28	$\Delta S_{\text{ц}}$, см. кв.	2.9 (2.7 – 3.1)*+	3.0 (2.8 – 3.2)*+	2.3 (2.2 – 2.4)*
Д.28	TcS _Б , %	98 [95; 100]	97 [91; 100]	71 [64; 76]

Примечания: Д. – день после начала лечения. ПТ – ПТ, ФДТ – фотодинамическая терапия, ТТ – традиционная терапия. S – площадь эрозивной поверхности, $\Delta S_{\text{ц}}$ – цепное снижение площади эрозивной поверхности, TcS_Б – темп базового снижения площади эрозивной поверхности. Показатели S и TcS_Б представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1, Q3 – первый и третий квартили. Значение $\Delta S_{\text{ц}}$ представлено в виде $\Delta S_{\text{ц}}$ (ДИ=LL - UL), где ДИ = 95%-ный доверительный интервал, LL, UL – нижнее и верхнее значения доверительного интервала.

* - статистически значимое цепное снижение площади эрозивного поражения по сравнению с предыдущей точкой времени, $p < 0,05$.

+ - статистически значимое отличие цепного снижения площади эрозивного поражения за период времени по сравнению с лечением методом ТТ, $p < 0,05$.

Оценивания эффективность предложенных способов лечения можно сделать вывод о том, что применение инъекций ТАП оказалось более эффективным при лечении эрозивно-язвенной формы КПЛ и декубитальной язвы СОР, а включение ФДТ в комплексное лечение эрозивной лейкоплакии СОР демонстрировало наилучшие результаты.

Таблица 4.8 - Результаты лечения предраковой патологии СОР методами плазматерапии, ФДТ и традиционным способом (суммарно для всех нозологий)

Параметр	ПТ (n=100)		ФДТ (n=100)		ТТ (n=100)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ПКВ	96	96%	91	91%	68	68%
ЧКВ	4	4%	7	7%	19	19%
ПКРО	0	-	3	3%	13	13%

Примечания: ПКВ – полное клиническое выздоровление (уменьшения очага на 100%); ЧКВ – частичное клиническое выздоровление (уменьшение очага на 50%); ПКРО – положительный клинический результат отсутствует.

Также следует отметить, что применение ПТ привело к полному клиническому выздоровлению в 96,0% случаев и к частичному - в 4,0% к 28 дню наблюдения. При ФДТ у 91% пациентов удалось достичь полной элиминации очагов поражения, частичной в – 7% в указанные сроки, при этом у 3 больных (3%) отмечено отсутствие положительного клинического результата. Традиционное лечение демонстрировало худшие результаты и привело к полному заживлению в 68% случаев, к частичному в – 19%, отсутствие положительного эффекта данного способа установлено в 13% случаев (таблица 4.8).

Динамика регенеративно-дегенеративного индекса до и после лечения предраковых заболеваний СОР

Для оценки эффективности терапии при цитологическом обследовании на 1, 7, 14, 21 и 28 сутки терапии рассчитывался РДИ. Увеличение показателя данного индекса свидетельствует о стихании воспаления и усилении процессов регенерации в очаге поражения. Данные по динамике РДИ показаны в таблице 4.7.

При использовании инъекций тромбоцитарной аутоплазмы у пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ на 7 сутки терапии величина РДИ выросла

от начального значения в 2,53 раза, на 14-е - индекс увеличился еще в 1,94 раза, на 21 день индекс увеличился от предыдущего значения на 31%, а через 4 недели наблюдения рост индекса от предыдущего значения составил еще 14%. Всего в этой группе пациентов за 28 дней РДИ вырос от исходного уровня почти в 7,5 раз.

У пациентов с хронической язвой СОР величина данного индекса за первую неделю курса ПТ выросла в 2,36 раза, на 14 сутки – еще в 2,42 раза, через три недели этот показатель увеличился еще на 30% и за последнюю неделю наблюдения еще на 20%. Всего за 4 недели наблюдения РДИ увеличился почти в 9 раз.

У пациентов с эрозивной формой лейкоплакии рост РДИ после одной недели ПТ составил 53%, через 2 недели – еще на 65%, через 3 недели – дополнительно на 47% и на 4-й неделе – на 42%. Всего от исходного уровня у пациентов с лейкоплакией, проходивших курс ПТ, за 28 дней наблюдения РДИ повысился в 5,24 раза.

Сравнительный анализ продемонстрировал статистическую большую значимость различий динамики показателя РДИ при проведении ПТ между пациентами с декубитальной язвой и КПЛ СОР и пациентами с лейкоплакией СОР для всех сроков наблюдения, а также суммарной динамики РДИ в течение всего периода наблюдения (во всех перечисленных случаях $p < 0,001$) (таблица 4.7.).

В группе пациентов, получавших ФДТ, у больных эрозивно-язвенной формой КПЛ на 7 сутки терапии величина РДИ выросла от исходной величины на 85%, еще через неделю этот индекс увеличился еще в 2,7 раза, на 21 день индекс стал выше еще на 18% от предыдущего значения и на 4-й неделе наблюдения рост индекса от предыдущего значения составил еще 13%. Всего в этой группе пациентов за 28 дней РДИ вырос от исходного в 6,7 раза.

У пациентов с декубитальной язвой СОР величина РДИ за первую неделю курса ФДТ выросла на 70%, на 14 сутки – еще в 2,9 раза, через три недели этот показатель увеличился еще на 17% и за последнюю неделю

наблюдения еще на 16%. Всего за 4 недели наблюдения у данной группы пациентов РДИ увеличился также в 6,7 раза.

У пациентов с эрозивной формой лейкоплакии РДИ после недели ФДТ продемонстрировал рост в 2,21 раза, через 2 недели – еще в 2,63 раза, через 3 недели – на 12% и в течение 4-й недели еще – на 13%. Всего у пациентов с лейкоплакией СОР, проходивших курс ФДТ за 28 дней наблюдения уровень РДИ повысился в большей степени в 7,5 раз, чем при других вариантах предраковой патологии СОР.

При сравнении показателя РДИ в динамике в процессе ФДТ у пациентов с разными вариантами предраковой патологии СОР были выявлены статистически значимые различия через неделю (рост РДИ оказался существенно ниже у пациентов и с декубитальной язвой, и КПЛ по сравнению с пациентами, страдающими лейкоплакией, $p < 0,001$), в течение 2-й недели РДИ у пациентов с декубитальной язвой повысилось значимо выше, чем у пациентов с лейкоплакией ($p < 0,05$), через 3 недели величина РДИ также выросла сильнее у пациентов с хронической язвой, а также с КПЛ по сравнению с таковым при лейкоплакии (в обоих случаях $p < 0,05$), в течение 4-й недели динамика РДИ при различных методах терапии значимо не различалась, но конечная динамика РДИ при ФДТ оказалась в пользу группы пациентов с лейкоплакией – через 4 недели наблюдения величина изменения этого индекса от исходной при ФДТ у пациентов с лейкоплакией оказалось существенно выше, чем таковая в группе язвы, а также КПЛ (в обоих случаях $p < 0,05$).

В группе пациентов, лечение которых проводилось традиционным способом, при эрозивно-язвенной формой КПЛ на 7 сутки терапии величина РДИ выросла от начала терапии в 2,25 раза, еще через неделю индекс увеличился еще на 40%, на 21 день индекс вырос от предыдущего значения на 56%, а через 4 недели рост индекса от предыдущего значения составил дополнительно 24% от предыдущего значения. Всего в этой группе пациентов за 28 дней РДИ вырос от исходного значения почти в 5,9 раз.

У пациентов с хронической язвой СОР величина данного индекса за первую неделю курса ТТ выросла в 2,3 раза, на 14 сутки – еще в 36% раза, через три недели этот показатель увеличился еще на 51% и за последнюю неделю наблюдения еще на 36%. Всего за 4 недели наблюдения РДИ увеличился в 5,5 раз.

У пациентов с эрозивной формой лейкоплакии рост РДИ после недели ТТ составил 2,15 раза, через 2 недели – еще на 36%, через 3 недели – дополнительно на 51% и на 4-й неделе – на 36%. Всего у пациентов с лейкоплакией, проходивших курс ТТ за 28 дней наблюдения уровень РДИ повысился в 5,5 раз.

Через неделю при ТТ у пациентов с лейкоплакией рост РДИ значимо отстал от такового пациентов с язвой ($p < 0,05$), динамика РДИ на второй недели терапии у пациентов, страдающих лейкоплакией или декубитальной язвой, продемонстрировала значимое отставание от таковой у пациентов с КПЛ (в обоих случаях $p < 0,05$), на третьей недели в динамике РДИ существенные различия выявлены не были, на 4-й неделе рост РДИ оказался максимальным в группе лейкоплакии и динамика индекса у пациентов с лейкоплакией оказалась значимо выше таковой у пациентов с язвой ($p < 0,05$). Максимальный рост РДИ в группе ТТ, однако, был выявлен у пациентов, страдающих КПЛ – в этом случае повышение значения РДИ оказалось выше, чем у пациентов с лейкоплакией и хронической язвой (в обоих случаях $p < 0,05$).

У пациентов с КПЛ рост РДИ в первую неделю терапии был наименьшим в случае ФДТ (по сравнению с ПТ $p < 0,001$, с ТТ – $p = 0,004$). На 2-ой неделе наблюдения наибольший рост РДИ был выявлен в группе ФДТ (по сравнению с ПТ $p < 0,001$, с ТТ – $p < 0,001$). Максимальный рост РДИ у пациентов с КПЛ был выявлен в случае ПТ (по сравнению с ТТ $p < 0,05$, с ФДТ – $p < 0,001$).

На первой неделе терапии у пациентов с хронической язвой СОР наибольшее повышение РДИ было зарегистрировано в группе ПТ (по

сравнению с ФДТ – $p < 0,001$, с ТТ $p < 0,05$), а на 2-й недели терапии пациентов с декубитальной язвой максимальная динамика отмечалась при использовании ФДТ (по сравнению с ПТ – $p < 0,05$, с ТТ – $p < 0,001$). На 3-й неделе терапии при этой патологии рост РДИ оказался выше в группе ТТ по сравнению с таковым при ФДТ ($p < 0,05$). Максимальный рост индекса в течение всего срока наблюдения был выявлен у пациентов с декубитальной язвой, получивших курс ПТ (в обоих случаях $p < 0,001$).

При лейкоплакии после первой недели терапии минимальный рост РДИ был отмечен в группе ПТ (по сравнению с ФДТ – $p < 0,001$, с ТТ – $p < 0,001$), на второй неделе терапии наибольший рост индекса был зарегистрирован в группе ФДТ (по сравнению с ПТ – $p < 0,001$, с ТТ – $p < 0,001$), на третьей – наименьшая динамика РДИ отмечена при ФДТ (по сравнению с ПТ – $p < 0,05$, с ТТ – $p < 0,05$). Общая динамика РДИ у пациентов с лейкоплакией оказалась ФДТ (по сравнению с ПТ – $p < 0,05$, с ТТ – $p < 0,05$).

Таким образом, зарегистрированная динамика РДИ при различной предраковой патологии СОР до и после разных вариантах ее терапии показала, что ПТ при хронической язве СОР и эрозивно-язвенной форме КПЛ дает наиболее быстрое и выраженное влияние на данный показатель. У пациентов с эрозивной лейкоплакией СОР наиболее быстрый и выраженный эффект на динамику РДИ дает ФДТ. Традиционное лечение уступает другим изучаемым методам как по скорости влияния на динамику РДИ, так и по его выраженности и скорости наступления клинического эффекта обоим методикам.

Таблица 4.9 - Сравнительная динамика РДИ до и после лечения предраковой патологии СОР

Сутки	Параметр	ПТ			ФДТ			ТТ		
		КПЛ	Язва	Лейк	КПЛ	Язва	Лейк	КПЛ	Язва	Лейк
Д.01	РДИ	0,13	0,11	0,17	0,13	0,13	0,13	0,12	0,12	0,13
Д.07	РДИ	0,33	0,26	0,26	0,24	0,22	0,27	0,27	0,28	0,28
	¹ ΔРДИ, %	153*	136* ⁺	53 +	85* ⁺⁺⁺	70*	110	125	130*	115
Д.14	РДИ	0,64	0,63	0,43	0,65	0,64	0,71	0,43	0,38**	0,39**
	¹ ΔРДИ, %	94*	142*	65	170 ⁺⁺	190* ⁺⁺	163 ⁺⁺	60	36	40
Д.21	РДИ	0,85*	0,82*	0,63	0,77	0,75	0,86	0,67	0,61	0,58
	¹ ΔРДИ, %	31*	30*	47	18*	17*	12 ⁺⁺	56	61 ⁺⁺⁺	49
Д.28	РДИ	0,97	0,98	0,89	0,87	0,87	0,97	0,83	0,83	0,85
	¹ ΔРДИ, %	14*	20*	42	13	16	13 ⁺⁺	24*	36*	47
Д.01 – Д.28	² ΔРДИ, %	650* ⁺	800* ⁺	424	570*	570*	650 ⁺⁺	590	550**	550**

Примечания: ¹ рост от предыдущего уровня; ² зост от исходного уровня;

* статистически значимая ($p < 0,05$) динамика РДИ по сравнению с таковой у пациентов с лейкоплакией;

** статистически значимая ($p < 0,05$) динамика РДИ по сравнению с таковой у пациентов с КПЛ;

+ статистические различия ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми в группах ФДТ и ТТ;

++ статистические различия ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми в группах ПТ и ТТ;

+++ статистические различия ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми в группе ФДТ.

4.3. Динамика показателей мукозального иммунитета до и после лечения предраковых заболеваний СОР

С помощью метода робастной трехмерной АНОВА было установлено значимое влияние как самого измеряемого параметра ($p = 0,001$), так метода лечения ($p = 0,006$) и их комбинации ($p = 0,001$) на размер изменения показателя в процессе терапии. Самостоятельное влияние нозологии заболевания установлено не было ($p = 0,290$), однако было выявлено статистически значимая зависимость изменения показателей в процессе терапии от совокупного воздействия факторов диагноза и метода лечения пациента ($p = 0,001$). При дальнейшем анализе было установлено, что ФДТ ($p = 0,010$) и ПТ ($p < 0,001$), но не ТТ ($p = 0,8864$), могут оказывать различный эффект на пациентов с разным диагнозом. В то же время при сравнении пациентов с одной формой патологии, подвергавшихся разным способам лечения, могут быть выявлены различия как у пациентов с лейкоплакией, так и у пациентов с КПЛ и хронической язвой ($p < 0,001$ во всех трех случаях).

Таким образом, было показано влияние как способа лечения, так и диагноза (в случае с ФДТ и ПТ) на изменение иммунологических показателей в процессе терапии. Следует отметить, что значения sIgA и IL1 β нормализовались после лечения всех форм предраковых заболеваний СОР при плазма- и фотодинамической терапии.

Статистически значимые изменения изучаемых маркеров мукозального иммунитета в процессе лечения были выявлены для всех показателей при всех формах патологии СОР и всех методов терапии. Установлено, что в ходе лечения содержание IgG, IL1 β и КСБ понижались, а содержание IgA, sIgA, INF α , TNF α , INF γ , IL10 и лизоцима в слюне, наоборот, повышалось более выражено на фоне инъекций тромбоцитарной аутоплазмы при КПЛ и декубитальной язве и при ФДТ при лечении эрозивной формы лейкоплакии.

При традиционной терапии всех видов предраковой патологии показатели IgA, INF γ , IL10 не изменялись (Таблицы 4.10 – 4.13).

Таблица 4.10 - Динамика иммунологических показателей IgG, IgA, sIgA в ротовой жидкости до и после лечения

патология	Метод лечения	IgG			IgA			sIgA		
		До лечения	После лечения	Изменение Δ (после – до); р	До лечения	После лечения	Изменени е Δ (после – до); р	До лечения	После лечения	Изменение Δ (после – до); р
Норма	Нет	0.03 [0.00; 0.04]	НТ	НТ	0.20 [0.16; 0.27]	НТ	НТ	303 [238; 329]	НТ	НТ
Лейкоплак ия	ПТ	0.05 [0.05; 0.05]	0.05 [0.05; 0.05] *	-0,01 (-0,01 - -0,01); p= 0,002**	0.02 [0.02; 0.03]	0.03 [0.03; 0.03] *	0,00 (0,00 – 0,00); p = 0,003**	255 [249; 258]	261 [259; 263]	14 (9 - 20); p = 0,007**
	ФДТ	0.05 [0.04; 0.07]	0.04 [0.03; 0.04]	-0,01 (-0,01 - -0,02); p = 0,002**	0.02 [0.02; 0.03]	0.04 [0.03; 0.04] *	0,01 (0,01 – 0,02); p = 0,002**	245 [241; 248]	262 [259; 266]	20 (13 - 25); p = 0,002**
	ТТ	0.05 [0.05; 0.05]	0.05 [0.05; 0.05] *	-0,01 (-0,0 - - 0,01)4 p= 0,002**	0.02 [0.02; 0.03]	0.03 [0.02; 0.03] *	0,00 (-0,00 – 0,01)4 p = 0,073	248 [241; 253]	248 [246; 256]	4 (3 - 5); p = 0,003**
КПЛ	ПТ	0.05 [0.04; 0.07]	0.03 [0.03; 0.03]	-0,02 (-0,02 - -0,02); p= 0,003**	0.02 [0.02; 0.03]	0.04 [0.03; 0.04] *	0,01 (0,01 – 0,02); p= 0,003**	248 [246; 252]	287 [258; 290]	30 (23 - 41); p= 0,003**
	ФДТ	0.05 [0.05; 0.05]	0.05 [0.04; 0.05] *	-0,01 (-0,01 - -0,01); p= 0,003**	0.02 [0.02; 0.03]	0.03 [0.03; 0.04] *	0,00 (0,00 – 0,01); p= 0,003**	255 [249; 258]	261 [259; 263]	14 (9 - 20); p = 0,007**
	ТТ	0.05 [0.05; 0.05]	0.05 [0.05; 0.05] *	-0,01 (-0,00 - -0,01); p= 0,003**	0.02 [0.02; 0.03]	0.03 [0.02; 0.03] *	0,00 (-0,00 – 0,001); p = 0,073	248 [241; 253]	248 [246; 256]	4 (3 - 5); p= 0,003**

Продолжение таблицы 4.10

Хроническая язва	ПТ	0.05 [0.04; 0.05]	0.03 [0.03; 0.04]	-0,02 (-0,01 - -0,02); p = 0,016**	0.02 [0.02; 0.03]	0.03 [0.03; 0.04]*	0,01 (0,01 - 0,01); p = 0,016**	248 [246; 252]	282 [277; 289]	35 (26 - 40); p = 0,016**
	ФДТ	0.05 [0.05; 0.05]	0.05 [0.04; 0.05]	-0,01 (-0,01 - -0,02); p = 0,016**	0.02 [0.02; 0.03]	0.03 [0.03; 0.04]*	0,00 (0,00 - 0,01); p = 0,029**	252 [250; 257]	259 [259; 261]	13 (7 - 19); p = 0,039**
	ТТ	0.05 [0.05; 0.05]	0.05 [0.05; 0.05]*	-0,01 (-0,00 - -0,01); p = 0,016**	0.02 [0.02; 0.03]	0.03 [0.03; 0.03]*	0,00 (-0,00 - 0,01); p = 0,077	245 [237; 252]	250 [241; 257]	4 (3 - 13); p = 0,016**

Примечания: показатели представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1, Q3 – первый и третий квартили. Значение Δ представлено в виде Δ (ДИ=LL - UL), где Δ - псевдомедиана разницы двух показателей (разница положения Ходжеса-Лемана) после и до лечения, ДИ = 95%-ный доверительный интервал, LL, UL – нижнее и верхнее значения доверительного интервала; p – уровень статистической значимости; НТ – не тестировали; ПТ – плазматерапия, ФДТ – фотодинамическая терапия, ТТ – традиционная терапия; * - статистически значимые отличия по сравнению с нормой, p < 0,05; ** - статистически значимые изменения в процессе лечения, p < 0,05.

Таблица 4.11 - Динамика иммунологических показателей INF α , TNF α , INF γ в ротовой жидкости до и после лечения

патология	Метод лечения	INF α			TNF α			INF γ		
		До лечения	После лечения	Изменение Δ (после – до); p	До лечения	После лечения	Изменение Δ (после – до); p	До лечения	После лечения	Изменение Δ (после – до); p
Норма	нет	0.65 [0.43; 2.02]	НТ	НТ	2.60 [0.22; 18.10]	НТ	НТ	2.50 [1.33; 9.17]	НТ	НТ
Лейкошляк ия	ПТ	0.40 [0.29; 0.66]	0.45 [0.34; 0.71]	0,06 (0,05 – 0,11); p = 0,005**	0.20 [0.19; 0.21]	0.25 [0.21; 0.29]*	0,06 (0,04 – 0,08); p = 0,005**	0.34 [0.31; 0.37]	0.35 [0.32; 0.41]*	0,04 (0,03 – 0,04); p = 0,017**
	ФДТ	0.30 [0.23; 0.53]	0.41 [0.33; 0.65]	0,13 (0,10 – 0,17); p = 0,002**	0.22 [0.20; 0.28]	0.33 [0.32; 0.41]	0,10 (0,03 – 0,15); p = 0,030**	0.36 [0.33; 1.07]	0.76 [0.47; 1.27]*	0,30 (0,15 – 0,55); p = 0,012**
	ТТ	0.23 [0.21; 0.37]	0.26 [0.23; 0.39]*	0,02 (0,01 – 0,03); p = 0,002**	0.22 [0.20; 0.26]	0.24 [0.21; 0.27]*	0,02 (0,02 – 0,06); p = 0,004**	0.34 [0.28; 0.38]	0.35 [0.29; 0.40]*	0,01 (-0,04 – 0,02) p = 0,414
КПЛ	ПТ	0.30 [0.23; 0.53]	0.41 [0.33; 0.65]	0,13 (0,10 – 0,17); p = 0,003**	0.22 [0.20; 0.28]	0.33 [0.32; 0.42]	0,11 (0,03 – 0,16); p = 0,030**	0.36 [0.33; 1.07]	0.76 [0.47; 1.37]*	0,30 (0,15 – 0,55); p = 0,012**
	ФДТ	0.40 [0.29; 0.66]	0.45 [0.34; 0.71]	0,06 (0,05 – 0,11); p = 0,005**	0.20 [0.19; 0.21]	0.25 [0.21; 0.29]*	0,06 (0,04 – 0,08); p = 0,005**	0.34 [0.31; 0.37]	0.35 [0.32; 0.41]*	0,04 (0,03 – 0,04); p = 0,005**
	ТТ	0.23 [0.21; 0.37]	0.26 [0.23; 0.39]*	0,02 (0,01 – 0,03); p = 0,003**	0.22 [0.20; 0.26]	0.24 [0.21; 0.27]*	0,02 (0,02 – 0,06); p = 0,004**	0.34 [0.28; 0.38]	0.35 [0.29; 0.40]*	0,01 (-0,04 – 0,02); p = 0,414

Продолжение таблицы 4.11

Хроническая язва	ПТ	0,37 [0,30; 0,65]	0,44 [0,40; 0,82]	0,15 (0,10 – 0,20); p = 0,016**	0,23 [0,20; 0,28]	0,39 [0,31; 0,39]	0,14 (0,09 – 0,20); p = 0,016**	0,36 [0,35; 0,36]	0,53 [0,41; 0,64]*	0,20 (0,07 – 0,035); p = 0,016**
	ФДТ	0,35 [0,27; 0,59]	0,42 [0,28; 0,63]	0,05 (0,03 – 0,08); p = 0,029**	0,20 [0,19; 0,23]	0,25 [0,20; 0,28]	0,05 (0,02 – 0,08); p = 0,029**	0,34 [0,32; 0,36]	0,35 [0,32; 0,39]*	0,04 (0,03 – 0,05); p = 0,039**
	ТТ	0,28 [0,20; 0,40]	0,30 [0,22; 0,43]*	0,02 (0,01 – 0,03); p = 0,016**	0,23 [0,21; 0,30]	0,25 [0,21; 0,30]	0,02 (0,01 – 0,10); p = 0,029**	0,34 [0,31; 0,36]	0,36 [0,32; 0,40]*	0,01 (-0,01 – 0,01); p = 0,077

Примечания: показатели представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1, Q3 – первый и третий квартили. Значение Δ представлено в виде Δ (ДИ=LL - UL), где Δ - псевдомедиана разницы двух показателей (разница положения Ходжеса-Лемана) после и до лечения, ДИ = 95%-ный доверительный интервал, LL, UL – нижнее и верхнее значения доверительного интервала; ПТ – плазматерапия, ФДТ – фотодинамическая терапия, ТТ – традиционная терапия; p – уровень статистической значимости; НТ – не тестировали; * - статистически значимые отличия по сравнению с нормой, p < 0,05; ** - статистически значимые изменения в процессе лечения, p < 0,05.

Таблица 4.12 - Динамика показателей IL10, IL1 β в ротовой жидкости до и после лечения

патология	Метод лечения	IL10			IL1 β		
		До лечения	После лечения	Изменение Δ (после – до); p	До лечения	После лечения	Изменение Δ (после – до); p
Норма	нет	0.44 [0.31; 0.58]	НТ	НТ	408 [135; 425]	НТ	НТ
Лейкоплакия	ПТ	0.17 [0.17; 0.24]	0.24 [0.17; 0.25]*	0,04 (0,02 – 0,06); p = 0,017**	427 [372; 497]	387 [372; 463]	-40 (-10 - -60); p = 0,025**
	ФДТ	0.27 [0.18; 0.28]	0.38 [0.35; 0.45]	0,15 (0,10 – 0,25); p = 0,002**	494 [351; 499]	326 [280; 407]	-100 (-80 - -120); p = 0,002**
	ТТ	0.18 [0.11; 0.28]	0.21 [0.19; 0.26]*	0,02 (-0,01 – 0,05); p = 0,173	489 [373; 499]	459 [350; 480]	-25 (-20 - -31); p = 0,003**
КПЛ	ПТ	0.18 [0.15; 0.28]	0.42 [0.38; 0.47]	0,20 (0,15 – 0,36); p = 0,003**	794 [351; 499]	297 [261; 343]	-150 (-110 - -200); p = 0,003**
	ФДТ	0.17 [0.17; 0.24]	0.24 [0.17; 0.25]*	0,04 (0,02 – 0,06); p = 0,016**	427 [372; 497]	387 [372; 463]	-40 (-10 - -60); p = 0,025**
	ТТ	0.18 [0.11; 0.28]	0.21 [0.19; 0.26]*	6 (4 - 8); p = 0,003**	489 [373; 499]	459 [350; 480]	-1,7 (-1,3 - -2,4); p = 0,003**
Хроническая язва	ПТ	0.23 [0.17; 0.28]	0.45 [0.39; 0.47]	0,30 (0,20 – 0,45); p = 0,016**	456 [372; 497]	347 [251; 412]	-116 (-80 - -150); p = 0,016**
	ФДТ	0.22 [0.07; 0.27]	0.25 [0.21; 0.32]*	0,04 (0,02 – 0,09); p = 0,022**	427 [415; 532]	4040 [350; 441]	-60 (-11 - -100); p = 0,029**
	ТТ	0.18 [0.13; 0.28]	0.20 [0.19; 0.27]	0,03 (-0,01 – 0,06); p = 0,077	491 [415; 497]	439 [340; 463]	-45 (-25 - -60); p = 0,016**

Примечания: показатели представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1, Q3 – первый и третий квартили. Значение Δ представлено в виде Δ (ДИ=LL - UL), где Δ - псевдомедиана разницы двух показателей (разница положения Ходжеса-Лемана) после и до лечения, ДИ = 95%-ный доверительный интервал, LL, UL – нижнее и верхнее значения доверительного интервала; p – уровень статистической значимости. НТ – не тестировали. ПТ – плазматерапия, ФДТ – фотодинамическая терапия, ТТ – традиционная терапия; * - статистически значимые отличия по сравнению с нормой, p < 0,05; ** - статистически значимые изменения в процессе лечения, p < 0,05.

Таблица 4.13 - Динамика лизоцима, КБС до и после лечения

патология	Метод лечения	лизоцим			КБС		
		До лечения	После лечения	Изменение Δ (после – до); p	До лечения	После лечения	Изменение Δ (после – до); p
Лейкоплакия	ПТ	35 [26; 37]	37 [34; 47]	6 (3 - 8); p = 0,004**	5.6 [4.9; 7.2]	3.1 [3.0; 3.3]	-2,7 (-1,8 - -3,7); p = 0,002**
	ФДТ	30 [23; 37]	44 [41; 48]	14 (11 - 19); p = 0,002**	5.8 [3.8; 6.7]	3.0 [2.0; 3.8]	-2,6 (-1,6 - -3,5); p = 0,002**
	ТТ	27 [21; 31]	32 [29; 35]	6 (4 - 8); p = 0,002**	5.8 [4.5; 7.1]	3.5 [3.5; 4.4]	-1,7 (-1,3 - -2,4); p = 0,002**
КПЛ	ПТ	23 [19; 37]	47 [43; 51]	20 (12 - 25); p = 0,003**	5.8 [3.6; 7.5]	2.0 [2.0; 2.3]	-3,2 (-1,9 - -4,7); p = 0,003**
	ФДТ	35 [26; 37]	37 [34; 47]	6 (3 - 8); p = 0,04**	5.6 [4.9; 7.2]	3.3 [3.1; 4.5]	-2,0 (-1,3 - -2,9); p = 0,003**
	ТТ	27 [21; 31]	32 [29; 35]	6 (4 - 8); p = 0,003**	5.8 [4.5; 7.1]	3.5 [3.5; 4.4]	-1,7 (-1,3 - -2,4); p = 0,003**
Хроническая язва	ПТ	27 [23; 28]	44 [43; 47]	17 (13 - 20); p = 0,016**	5.2 [3.8; 7.8]	2.6 [2.0; 2.8]	-3,2 (-1,6 - -5,0); p = 0,016**
	ФДТ	28 [26; 37]	34 [32; 45]	5 (1 - 8); p = 0,29**	5.1 [4.9; 6.8]	3.8 [3.2; 5.0]	-1,7 (-0,7 - -2,9); p = 0,022**
	ТТ	27 [22; 30]	33 [28; 35]	6 (4 - 8); p = 0,016**	5.8 [4.7; 7.1]	4.1 [3.5; 5.2]	-1,6 (-1,2 - -2,3); p = 0,016**

Примечания: показатели представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1, Q3 – первый и третий квартили. Значение Δ представлено в виде Δ (ДИ=LL - UL), где Δ - псевдомедиана разницы двух показателей (разница положения Ходжеса-Лемана) после и до лечения, ДИ = 95%-ный доверительный интервал, LL, UL – нижнее и верхнее значения доверительного интервала; ПТ – плазматерапия, ФДТ – фотодинамическая терапия, ТТ – традиционная терапия.

** - статистически значимые изменения в процессе лечения, p < 0,05.

4.4. Результаты сравнительной оценки восприимчивости и эффективности различных форм предраковой патологии СОР к лечению

Отличия эффектов терапии, оказываемые при разных формах патологии, на иммунологические признаки и уровень их статистической значимости указаны в таблице 4.14.

Согласно результатам проведенного исследования, ПТ привело к значимо более выраженной 4-ех недельной динамике практически всех иммунологических показателей (IgG, IgA, sIgA, INF α , TNF α , INF γ , IL10, IL1 β и лизоцима) у пациентов с КПЛ и хронической язвой по сравнению с таковым у пациентов с лейкоплакией. При использовании методики ФДТ полученная картина практически зеркальная – динамика практически всех иммунологических показателей (IgA, sIgA, INF α , TNF α , INF γ , IL10, IL1 β и лизоцима) значимо выше у пациентов с лейкоплакией по сравнению с таковой у пациентов с хронической язвой и КПЛ. Исключением является динамика двух показателей – IgG и КСБ. Изменение этих параметров при ФДТ не зависело от варианта предраковой патологии. При применении ТТ динамика всех изучаемых параметров не различалась в зависимости от изучаемой патологии.

Таким образом, при сравнении восприимчивости пациентов с разными формами предраковых заболеваний к терапии было показано, что при ПТ и ФДТ иммунологические эффекты терапии отличаются: влияние ПТ на динамику иммунологических показателей больше при КПЛ и декубитальной язве СОР, а при ФДТ – при лейкоплакии СОР. ТТ на иммунологические показатели при разных формах изучаемой патологии не показала существенных различий.

Таблица 4.14 - Результаты сравнительной оценки восприимчивости различных форм предраковой патологии СОР к лечению

Показатель	Сравнение нозологических форм		
	Δ КПЛ – лейкоплакия	Δ КПЛ – язва	Δ лейкоплакия – язва
ПТ			
IgG	-0.01 (-0.00 - -0.02); p < 0.001*	-0.00 (-0.01 - 0.00); p = 0.741	0.01 (0.01 - 0.01); p < 0,001*
IgA	0.01 (0.01 - 0.01); p < 0,001*	0.00 (-0.00 - 0.00); p = 0.920	-0.01 (-0.01 - -0.01); p < 0,001*
sIgA	20 (2 - 31); p = 0.011*	-0 (-20 - 10); p = 0.920	-22 (-11 - -30); p = 0.002*
INFα	0.06 (0.04 - 0.11); p = 0.005*	-0.01 (-0.07 - 0.05); p = 0.693	-0.10 (-0.04 - -0.15); p = 0.005*
TNFα	0.07 (0.00 - 0.10); p = 0.040*	-0.00 (-0.10 - 0.04); p = 0.920	-0.07 (-0.02 - -0.12); p = 0.008*
INFγ	0.35 (0.15 - 0.40); p = 0.008*	0.13 (-0.10 - 0.34); p = 0.416	-0.16 (-0.03 - -0.26); p = 0.002*
IL10	0.18 (0.10 - 0.26); p < 0,001*	-0.00 (-0.20 - 0.10); p = 0.741	-0.20 (-0.16 - -0.30); p = 0.001*
IL1β	-120 (-70 - -160); p < 0,001*	-40 (-90 - 20); p = 0.313	90 (50 - 120); p = 0.002*
Лизоцим	12 (6 - 21); p < 0,001*	1 (-6 - 10); p = 0.885	-10 (-8 - -15); p < 0,001*
КСБ	-0.3 (-2.4 - 0.8); p = 0.810	-0.0 (-2.0 - 1.1); p = 1.000	0.0 (-1.0 - 2.2); p = 0.920
ФДТ			
IgG	0.00 (-0.00 - 0.01); p = 0.126	0.00 (-0.00 - 0.00); p = 1.000	-0.00 (-0.01 - 0.00); p = 0.288
IgA	-0.01 (-0.01 - -0.01); p < 0,001*	0.00 (-0.00 - 0.00); p = 0.558	0.01 (0.01 - 0.01); p < 0,001*
sIgA	-10 (-1 - -20); p = 0.016*	0 (-6 - 10); p = 0.509	11 (2 - 20); p = 0.007*
INFα	-0.06 (-0.04 - -0.11); p = 0.007*	0.01 (-0.02 - 0.05); p = 0.509	0.08 (0.04 - 0.12); p = 0.004*
TNFα	-0.06 (-0.10 - 0.00); p = 0.057	0.00 (-0.02 - 0.04); p = 0.719	0.07 (-0.00 - 0.10); p = 0.089
INFγ	-0.20 (-0.15 - -0.40); p = 0.011*	0.00 (-0.01 - 0.02); p = 0.571	0.20 (0.10 - 0.45); p = 0.022*
IL10	-0.15 (-0.08 - -0.19); p < 0,001*	-0.01 (-0.04 - 0.01); p = 0.435	0.10 (0.06 - 0.18); p = 0.007*
IL1b	80 (60 - 100); p < 0,001*	40 (-0 - 70); p = 0.274	-50 (-10 - -90); p = 0.049*
Лизоцим	-9 (-4 - -13); p = 0.002*	0 (-3 - 5); p = 0.806	9 (4 - 15); p = 0.003*
КСБ	0.3 (-0.5 - 1.8); p = 0.509	-0.0 (-1.9 - 1.2); p = 0.558	-0.8 (-2.2 - 0.5); p = 0.288
ТТ			
IgG	-0.00 (-0.00 - 0.00); p = 1.000	-0.00 (-0.00 - 0.00); p = 1.000	-0.00 (-0.00 - 0.00); p = 1.000
IgA	0.00 (-0.00 - 0.00); p = 1.000	0.00 (-0.00 - 0.00); p = 1.000	0.00 (-0.00 - 0.00); p = 1.000
sIgA	0 (-2 - 2); p = 1.000	0 (-3 - 2); p = 1.000	0 (-3 - 2); p = 1.000
INFα	0.00 (-0.01 - 0.01); p = 1.000	0.00 (-0.01 - 0.01); p = 1.000	0.00 (-0.01 - 0.01); p = 1.000

Продолжение таблицы 4.14

TNF α	0.00 (-0.01 – 0.01); p = 1.000	0.00 (-0.02 – 0.02); p = 1.000	0.00 (-0.02 – 0.02); p = 1.000
INF γ	-0.00 (-0.01 – 0.01); p = 1.000	-0.00 (-0.02 – 0.02); p = 1.000	-0.00 (-0.02 – 0.02); p = 1.000
IL10	-0.00 (-0.02 – 0.02); p = 1.000	-0.00 (-0.04 – 0.01); p = 1.000	-0.00 (-0.04 – 0.01); p = 1.000
IL1 β	0 (-10 - 10); p = 0.001	10 (-0 - 31); p = 1.000	10 (-0 - 31); p = 1.000
Лизоцим	0 (-2 - 2); p = 1.000	0 (-2 - 2); p = 1.000	0 (-2 - 2); p = 1.000
КСБ	0.0 (-0.5 – 0.5); p = 1.000	-0.0 (-0.7 – 0.5); p = 1.000	-0.0 (-0.7 – 0.5); p = 1.000

Примечания: значение Δ представлено в виде Δ (ДИ=LL - UL), где Δ - разница двух изменений показателей (разница положения Ходжеса-Лемана) в процессе лечения при сравнении двух нозологических форм, ДИ = 95%-ный доверительный интервал, LL, UL – нижнее и верхнее значения доверительного интервала; p – уровень статистической значимости.

* - различия статистически значимы, p < 0,05.

Результаты сравнительной оценки эффективности различных способов терапии предраковых заболеваний СОР на основании изменения иммунологических показателей

При сравнении выраженности изменений иммунологических показателей под воздействием различных методов терапии зарегистрировано более выраженное действие ФДТ на иммунологические показатели при лечении лейкоплакии, а ПТ – при лечении хронической язвы и КПЛ. Так лечение лейкоплакии с помощью ФДТ привело к более значимым изменениям всех показателей мукозального иммунитета (IgG, IgA, sIgA, INF α , TNF α , INF γ , IL10, IL1 β и лизоцима) кроме КСБ, чем ПТ и ТТ. Напротив, методом лечения КПЛ и декубитальной язвы, наиболее значимо, влияющим практически на все иммунологические показатели (IgG, IgA, sIgA, INF α , TNF α , INF γ , IL10, IL1 β и лизоцима кроме КСБ), оказалась ПТ. ТТ ни по одному параметру ни при одной форме изучаемой патологии свое превосходство не продемонстрировало (таблица 4.15).

Таким образом, динамика иммунологических показателей демонстрирует наиболее выраженную их нормализацию у пациентов с лейкоплакией при использовании метода фотодинамической терапии, у пациентов с хронической язвой и КПЛ – при лечении с помощью плазматерапии. Традиционная терапия уступила по влиянию на иммунологические показатели новым методам лечения при любой форме предраковой патологии.

Таблица 4.15 - Результаты оценки выраженности изменений иммунологических показателей при предраковой патологии СОР различными методами терапии

показатель	Сравнение способов лечения		
	Δ ФДТ – ПТ	Δ ФДТ – ТТ	Δ ПТ – ТТ
лейкоплакия			
IgG	-0.00 (-0.00 - -0.01); p < 0,001*	-0.01 (-0.00 - -0.01); p < 0,001*	-0.00 (-0.00 – 0.00); p = 0.115
IgA	0.01 (0.00 – 0.01); p < 0,001*	0.01 (0.00 – 0.01); p < 0,001*	-0.00 (-0.00 – 0.00); p = 0.868
sIgA	10 (1 - 20); p = 0.012	15 (8 - 18); p < 0,001	5 (-2 - 14); p = 0.107
INFα	0.06 (0.04 – 0.11); p = 0.005*	0.09 (0.08 – 0.15); p < 0,001*	0.04 (0.00 – 0.05); p = 0.066
TNFα	0.06 (-0.00 – 0.10); p = 0.045*	0.08 (-0.00 – 0.10); p = 0.043*	0.02 (-0.00 – 0.04); p = 0.347
INFγ	0.20 (0.15 – 0.40); p = 0.008*	0.30 (0.18 – 0.47); p = 0.005*	0.03 (0.01 – 0.04); p = 0.014*
IL10	0.15 (0.08 – 0.20); p < 0,001	0.14 (0.08 – 0.20); p < 0,001*	0.00 (-0.02 – 0.03); p = 0.738
IL1β	-80 (-60 - -100); p < 0,001*	-70 (-60 - -90); p < 0,001*	0 (-10 – 30); p = 0.857
Лизоцим	9 (4 - 13); p < 0,001*	7 (4 - 13); p = 0.001*	-1 (-3 - 3); p = 0.820
КСБ	0.1 (-1.2 – 1.3); p = 0.868	-0.6 (-1.8 – 0.2); p = 0.121	-0.7 (-1.7 – 0.00); p = 0.066
КПЛ			
IgG	0.01 (0.00 – 0.01); p = 0.003*	-0.00 (-0.00 - -0.01); p = 0.028*	-0.01 (-0.01 - -0.02); p < 0,001*
IgA	-0.01 (-0.01 - -0.01); p < 0,001*	0.00 (-0.00 – 0.00); p = 0.933	0.01 (0.00 – 0.01); p < 0,001*
sIgA	-20 (-2 - -31); p = 0.011	0 (-0 - 0); p = 0.103	34 (8 - 37); p = 0.002
INFα	-0.06 (-0.04 - -0.11); p = 0.005*	0.04 (0.00 – 0.05); p = 0.063	0.09 (0.08 – 0.15); p < 0,001*
TNFα	-0.07 (-0.00 - -0.10); p = 0.037*	0.02 (-0.00 – 0.04); p = 0.347	0.10 (0.00 – 0.11); p = 0.037*
INFγ	-0.35 (-0.15 - -0.40); p = 0.008*	0.03 (0.01 – 0.04); p = 0.014*	0.38 (0.18 – 0.48); p = 0.005*
IL10	-0.18 (-0.10 - -0.26); p < 0,001*	0.00 (-0.02 - 0.03); p = 0.711	0.18 (0.11 – 0.27); p < 0,001*
IL1β	120 (70 - 160); p < 0,001*	0 (-10 - 30); p = 0.827	-110 (-79 -170); p < 0,001*
Лизоцим	-12 (-6 - -21); p < 0,001*	-1 (-3 - 3); p = 0.791	12 (6 - 22); p < 0,001*
КСБ	1.2 (-0.4 – 2.8); p = 0.131	-0.5 (-1.1 – 1.1); p = 0.063	-1.0 (-3.2 – 0.1); p = 0.092

Продолжение таблицы 4.15

Хроническая язва			
IgG	0.01 (-0.00 – 0.01); p = 0.129	-0.00 (-0.00 - -0.01); p = 0.049*	-0.01 (-0.01 - -0.02); p = 0.003*
IgA	-0.01 (-0.01 - -0.01); p = 0.002*	-0.00 (-0.00 – 0.00); p = 0.721	0.01 (0.00 – 0.01); p = 0.008*
sIgA	-24 (-14 - -31); p = 0.007*	1 (-5 - 7); p = 0.760	27 (20 - 34); p = 0.007*
INF α	-0.11 (-0.05 - -0.17); p = 0.007*	0.02 (-0.01 – 0.04); p = 0.323	0.11 (0.08 – 0.19); p = 0.007*
TNF α	-0.08 (-0.03 - -0.15); p = 0.009*	0.00 (-0.02 – 0.04); p = 0.748	0.09 (0.05 – 0.18); p = 0.018*
INF γ	-0.16 (-0.03 - -0.30); p = 0.007*	0.01 (-0.01 – 0.03); p = 0.618	0.19 (0.04 – 0.30); p = 0.008*
IL10	-0.20 (-0.14 - -0.30); p = 0.007*	0.01 (-0.02 – 0.03); p = 0.556	0.22 (0.12 – 0.30); p = 0.007*
IL1 β	50 (0 - 100); p = 0.049*	-10 (-60 - 40); p = 0.560	-69 (-20 - -100); p = 0.016*
Лизоцим	-12 (-7 - -16); p = 0.002*	-1 (-4 - 3); p = 0.714	12 (7 - 14); p = 0.003*
КСБ	1.5 (-0.3 – 3.4); p = 0.172	-0.2 (-2.0 – 1.3); p = 0.758	-0.9 (-3.7 – 0.1); p = 0.100

Примечания: значение Δ представлено в виде Δ (ДИ=LL - UL), где Δ - разница двух изменений показателей (разница положения Ходжеса-Лемана) в процессе лечения при сравнении двух способов терапии, ДИ = 95%-ный доверительный интервал, LL, UL – нижнее и верхнее значения доверительного интервала; p – уровень статистической значимости.

* - различия статистически значимы, p < 0,05

4.5. Отдаленные результаты лечения предраковых заболеваний СОР

По окончании лечения все пациенты брались на диспансерный учет и были осмотрены через 6 и 12 месяцев. По результатам мониторинга через полгода клиническая ремиссия наблюдалась в группе пациентов, леченных с использованием ПТ, у 83 больных (97,5%), 2 пациента (2,5%) обратились с жалобами на повторное появление эрозий, преимущественно по причине невыполнения рекомендаций по протезированию. Им был проведен повторный курс консервативной терапии и инъекций аутоплазмы. Через 1 год после окончания лечения с жалобами обратилось 5 человек (6,2%), что указывает на стойкий клинический эффект предложенного способа терапии.

В группе больных, лечение которых проводилось с применением ФДТ, через 6 месяцев наблюдения рецидив был выявлен у 4 человек (6,1%) из 65 пациентов; через 12 месяцев 7 пациентов (10,7%) обратились с жалобами на наличие эрозий; малигнизация была зарегистрирована у одного пациента спустя 12 месяцев после лечения, что было связано с ошибкой при проведении первичного гистологического исследования. При повторных осмотрах через 6 и 12 месяцев после проведения традиционного лечения предраковых заболеваний СОР рецидив наблюдался у трети пациентов, через год – более чем у половины больных, что указывает на недостаточную эффективность указанного метода.

Таким образом, проведенное исследование динамики различных параметров (стоматологических индексов, оценки боли, качества жизни, скорости эпителизации очагов, процессов регенерации, показателей мукозального иммунитета) в процессе лечения тремя методами (фотодинамической терапией, плазматерапией и традиционной терапией) различных вариантов предраковой патологии СОР (лейкоплакии, красного плоского лишая и хронической язвы СОР) показало, что новые методы терапии (фотодинамическая терапия и плазматерапия) превосходят традиционную терапию практически по всем параметрам. Кроме того, была показана более высокая эффективность фотодинамической терапии при лейкоплакии, а плазматерапии - в лечении красного плоского лишая и декубитальной язвы СОР. Эти результаты позволяют обосновать выбор оптимальной терапевтической стратегии и повысить эффективность лечения в зависимости от формы предраковой патологии СОР.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предпосылками для проведения данного комплексного исследования послужили литературные данные, а также наш практический опыт, говорящий, с одной стороны, о высокой распространенности предраковой патологии СОР и плоскоклеточного рака СОР, а с другой – о недостаточном уровне знаний об этиологии и патогенезе данной патологии, несовершенстве используемых диагностических методик для ее своевременной диагностики, неудовлетворительных возможностях оценки прогноза и риска малигнизации предраковых поражений СОР, низкой эффективности традиционных подходов к терапии данной патологии.

Для решения поставленных задач нами было проведено исследование и сравнение клинического (клинический осмотр, КПУ, УИГР, РМА, СРІТN, оценка ортопедических конструкций, АФС-диагностика, фотодокументирование), оценка качества жизни и уровня боли (ОНІР-14, ВАШ) пациентов с предраковой патологией СОР, раком СОР и лиц без заболеваний СОР. Для выявления роли латентного папилломавирусного инфицирования (ВПЧ), роли герпесвирусов 1, 2, 4 и 6 типов в патогенезе пред- и онкологической патологии СОР было проведено изучение вирусологического статуса. Для верификации клинического диагноза применялись как классические методики (цитологическое исследование, гистологическое исследование), так и разработанная нами в сотрудничестве с ООО НПП «БИОЧИП» инновационная тест-система Биочип «Стом», основанная на детекции с помощью метода ФИЦХ маркеров пролиферативной активности эпителия P16, P53 и Ki67. Оценка результатов, полученных цитологическим методом, а также забора биоматериала различными способами позволила разработать и унифицировать методологию нового диагностического метода. Была проведена сравнительная оценка и диагностическая эффективность классического цитологического исследования при использовании различных методик забора материала: путем

соскоба, мазка-отпечатка и смыва. Кроме того, в полученном материале оценивали индекс кератинизации и рассчитывали регенеративно-дегенеративный индекс.

Было также проведено сравнительное комплексное исследование иммунологических параметров мукозального иммунитета у пациентов с предраковой патологией СОР и здоровых лиц (IgG, IgA, sIgA, INF α , TNF α , INF γ , IL10, IL1 β , лизоцима и КСБ).

Для лечения предраковой патологии СОР были выбраны методики т.н. «традиционной» терапии (согласно клиническим рекомендациям СтАР), а также фотодинамическая терапия и инъекционное введение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP, плазматерапия). В динамике проводилось повторное исследование клинического статуса пациентов после проведенной терапии (через 1, 6 и 12 месяцев наблюдения). С целью оценки эффективности различных способов лечения проводили исследование площади эрозивно-язвенной поверхности СОР, показателя РДИ и иммунологических параметров ротовой жидкости.

Полученные результаты позволяют сделать ряд обоснованных предположений об этиологии, патогенезе предраковой и онкологической патологии СОР. Удалось разработать и предложить в практическое здравоохранения новую тест-систему для скрининговой диагностики предраковых заболеваний и рака СОР. Сравнение клинико-лабораторных показателей в динамике у больных с предраковой патологией СОР при исследовании разных методов терапии позволяет разработать и рационализировать терапевтические стратегии. В совокупности результаты нашего исследования помогут совершенствовать общий алгоритм диагностики и тактику ведения пациентов, страдающих предраковой патологией СОР.

Диагностика предраковой и онкологической патологии проводилась с помощью комплекса АФС-Д (вариант аутофлуоресцентной диагностики), цитологическим способом, а также с помощью новой тест- системы на

основании технологии ФИЦХ. Диагнозы были верифицированы гистологически. Аутофлуоресценция – наиболее простой и быстрый метод, позволяющий увеличить эффективность визуального осмотра полости рта при различных поражениях СОР. Исследование не продемонстрировало различий в оптических образах, полученных при воспалительной, предраковой и онкологической патологиях; при использовании феномена аутофлуоресценции: из 1200 проконсультированных больных с патологией СОР нарушения флуоресценции были отмечены у 72% пациентов, которые визуализировались в виде усиления или, напротив, снижения интенсивности свечения. Это означает, что для экспресс-диагностики метод не подходит из-за очень высокого уровня ложноположительных результатов. При цитологическом исследовании наибольшая эффективность выявления патологических изменений отмечалась при заборе материала методом соскоба с пораженного участка с помещением материала в жидкую транспортную питательную среду, что подтверждалось максимальной концентрацией патологически измененных клеток и исключением влияния пациента на методику забора материала. В результате проведенного исследования установлено, что применение только цитологического метода диагностики позволило выявить злокачественные изменения в группе с плоскоклеточным раком в 80% случаев, в группе с предраковой патологией: при лейкоплакии в – 80%, при КПЛ в – 65%, при декубитальной язве в 52% случаев. Следует отметить, что важным преимуществом цитологического метода является высокая специфичность и практически отсутствие ложноположительных результатов. Однако уровень ложноотрицательных результатов данного способа оказался высок и достиг 45%. Использование новой методики ФИЦХ диагностики подтвердило отсутствие маркеров P16 и P53 у здоровых лиц. Наилучшие результаты согласно значимости коэффициентов предикторов и соотношению чувствительности и специфичности показала модель, учитывающая уровни экспрессии трех исследуемых белков-маркеров: P16, P53 и Ki67. У данной модели оказалась наилучшее соотношение

ложноотрицательных и ложноположительных случаев и при онкологической и предраковой патологии СОР (11%, 11 случаев из 100; 9%, 24 случая из 270, соответственно), приближаясь по параметрам чувствительности и специфичности к гистологическому исследованию. В результате исследования установлены уровни экспрессии P16, P53 и Ki67 для предраковых заболеваний и рака СОР, что позволяет проводить их дифференциальную диагностику. Таким образом, проведение прямого ФИЦХ-исследования в дополнение к классическому цитологическому анализу позволяет существенно повысить до 99% эффективность ранней диагностики предраковой патологии рака СОР. Учитывая преимущества разработанной нами методики: простоту забора материала, неинвазивность, сокращение сроков оценки результатов врачом-цитологом и возможность экспресс-анализа посредством телемедицинских технологий, актуализирует и обосновывает ее применение в первичном звене.

Структура предраковой патологии СОР, выявленная у участников исследования, соответствовала данным литературы – на первых местах из потенциально озлокачивающейся патологии оказались КПЛ, лейкоплакия и декубитальная язва СОР. Кроме этого, литературным данным соответствовали средний возраст пациентов, гендерный состав и наиболее распространенная локализация поражений. Две трети пациентов обращались за медпомощью ранее и большинство таких участников отмечали низкую эффективность предшествующей терапии. Показатели индексной оценки состояния полости рта у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР свидетельствуют о низком уровне гигиены, высокой распространенности и интенсивности кариеса, частом отсутствии зубов (около половины пациентов имели невосстановленные дефекты зубного ряда) и заболеваний пародонта, которые были диагностированы у подавляющего большинства пациентов. Наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией при предраковых заболеваниях и раке СОР оказались заболевания сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, фоновая коморбидная патология выявлена у 72%

пациентов. Болевой синдром был существенно выше у лиц с хронической язвой СОР и одинаково выражен у пациентов с КПЛ и лейкоплакией. Среди факторов, признанных, способствующими развитию предрака и рака СОР, наиболее часто выявляли курение, злоупотребление алкоголем, горячей, острой пищей и психоэмоциональный стресс. Распространенность данных факторов была значимо выше у пациентов с раком СОР. Наиболее выраженный болевой синдром и максимальное падение качества жизни (согласно ОНПР-14) были выявлены у пациентов, страдающих раком СОР и у пациентов с хронической травматической язвой среди лиц с предраковой патологией СОР.

При плоскоклеточном раке СОР вероятность обнаружения ВПЧ в биологических образцах оказалась выше в 103 раза по сравнению с таковой у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР, латентное папилломавирусное инфицирование было обнаружено у 42% больных. У пациентов с предраковой патологией СОР онкогенные типы ВПЧ были обнаружены у 1% больных, при этом ЦМВГ, ВЭБ и ВГЧ-6 детектировались примерно у 50% пациентов.

Таким образом, высокий уровень латентного инфицирования ВПЧ у пациентов, страдающих плоскоклеточным раком СОР, и очень низкий у пациентов с предраковой патологией СОР позволяют предположить еще одну особенность течения ВПЧ-ассоциированного онкологического поражения СОР, не отмеченную ранее: вероятно, злокачественная опухоль в этом случае появляется без предшествующего развития предраковых поражений, либо присоединение ВПЧ-инфекции приводит к очень быстрой малигнизации существующего предракового процесса. Хроническая инфекция, вызываемое ей воспаление и повреждение структурно-функциональных элементов тканей ротовой полости и организма, в целом оказывают существенное влияние на иммунную систему. Такое косвенное воздействие также может участвовать в патогенезе предраковых заболеваний СОР, повышать риск дисплазии и малигнизации. Мы провели комплексное исследование профиля факторов

мукозального иммунитета, полученные данные сравнили с таковыми у здоровых лиц. Все изучаемые показатели значимо отличались у пациентов от условной «нормы» (среднее значение показателя у здоровых лиц). У пациентов с предраковой патологией отмечались статистически значимо более высокие концентрации в ротовой жидкости IgG и IL1 β , а концентрации IgA, sIgA, IL10, INF α , INF γ и TNF α оказались существенно ниже, чем эти параметры в слюне здоровых лиц. Также с помощью корреляционного анализа были выявлены многочисленные корреляционные связи между уровнями различных показателей мукозального иммунитета у больных с предраковой патологией. Таким образом наше исследование продемонстрировало тотальную связь рассматриваемой патологии с компонентами мукозального иммунитета ротовой полости. В дальнейшем мы проверили гипотезу о нормализующем влиянии терапии на эти показатели.

После оценки клинико-лабораторных данных все пациенты с эрозивно-язвенными формами предраковых заболеваний СОР были рандомизированы на 3 группы: КПЛ, лейкоплакия и декубитальная язва СОР. Затем больные каждой группы получали либо традиционную терапию (ТТ), либо фотодинамическую терапию (ФДТ), либо плазматерапию (ПТ). Для динамического контроля регрессии язв и эрозий использовали стоматологические индексы УИГР, РМА, СРITN, а также показатели ВАШ и качества жизни; площадь раневой поверхности (на 1, 7, 14, 21 и 28 дни) и РДИ оценивали в те же сроки наблюдения. Анализ данных продемонстрировал наилучшие результаты при комплексном лечении лейкоплакии с включением ФДТ, при КПЛ и декубитальной язве более эффективной оказалась плазматерапия. Традиционное лечение уступило по влиянию на все рассматриваемые параметры новым методам лечения во всех группах пациентов. Сходную динамику продемонстрировал и индекс РДИ (показатель процессов репарации и напряженности воспаления) в очагах поражения СОР: он в большей степени повышался у пациентов с лейкоплакией в результате

использования ФДТ, а у пациентов с декубитальной язвой и КПЛ возрастал на фоне инъекций аутоплазмы.

Через 4 недели наблюдения повторно проводилось клинико-социологическое обследование. Снижение показателей ВАШ и ОНIP-14 свидетельствовали об уменьшении болевого синдрома и роста качества жизни соответственно. Динамика данных показателей снова продемонстрировала большую эффективность влияния на болевой синдром и качество жизни ФДТ при лечении лейкоплакии, ПТ – при лечении хронической травматической язвы и КПЛ. ТТ уступила по влиянию на показатели ВАШ и ОНIP-14.

Также изучалось влияние различных способов терапии на показатели мукозального иммунитета ротовой полости, проводилось исследование уровней IgG, IgA, sIgA, INF α , TNF α , INF γ , IL10, IL1 β и лизоцима в ротовой жидкости, расчет интегративного показателя КСБ исходно и после лечения. Статистически значимые изменения данных маркеров в процессе лечения были выявлены для всех показателей при всех формах патологии СОР и всех методов терапии. Было установлено, что в ходе лечения всеми методами динамика всех исследуемых индикаторов местного иммунитета стремилась к нормализации: IgG, IL1 β и КСБ понижались, а содержание IgA, sIgA, INF α , TNF α , INF γ , IL10 и лизоцима в слюне, наоборот, повышалось. Лишь при использовании традиционного лечения у пациентов с со всеми предраковыми заболеваниями значительно не изменились уровни IgA, INF γ , IL10. Как и в предыдущих элементах исследования нормализующее влияние на показатели было статистически выше при лечении лейкоплакии методом ФДТ, при использовании инъекций аутоплазмы – в комплексной терапии декубитальной язвы и КПЛ. Традиционная терапия уступила по влиянию на индикаторы мукозального иммунитета обоим методикам при всех изучаемых вариантах предраковой патологии.

Таким образом, в нашем исследовании мы постарались ответить на актуальные и еще не до конца решенные вопросы этиологии, патогенеза, ранней диагностики и активного выявления предраковой и онкологической

патологий СОР, а также повышения эффективности терапии предраковых заболеваний СОР.

Данные нашего исследования подтверждают участие таких известных факторов, как хроническая травма, воспалительные процессы в ротовой полости, курение, злоупотребление алкоголем, острой и горячей пищей, отягощенная наследственность, стресс, фоновая коморбидная патология в этиологии и патогенезе предраковой и онкологической патологии СОР. Также мы обнаружили высокую степень ассоциации герпесвирусного инфицирования и ассоциации ВЭБ, ЦМВГ, ВГ – 6 типа при предраковой патологии СОР. Продемонстрировано различие в спектре вирусного инфицирования при различной предраковой патологии и раке СОР, что проливает свет на дифференцированное участие различных вирусов в развитии разных форм предраковой патологии и рака СОР. В практике эти данные могут повлиять на прогностическую оценку риска малигнизации у конкретного пациента при предраковой патологии СОР.

В доступной литературе опубликованы результаты исследований различных показателей местного иммунитета в ротовой полости у пациентов, страдающих предраковой патологией СОР. Изучение и сравнительная оценка по 9 параметрам (IgG, IgA, sIgA, INF α , TNF α , INF γ , IL10, IL1 β и лизоцима) с расчетом интегративного индекса КСБ у пациентов с лейкоплакией, КПЛ и декубитальной язвой СОР, а также у здоровых лиц показала значимые сдвиги всех изучаемых индикаторов при всех исследуемых формах патологии по сравнению с условной «нормой», что говорит об участии иммунной системы в патогенезе предраковых поражений СОР.

В диагностике заболеваний СОР классически используются визуальный осмотр и методики, основанные на принципе аутофлуоресценции. Проведенное ретроспективное исследование продемонстрировало, что несмотря на появление в последние годы оптических систем диагностики (АФС-Д, Vizilite Plus, VelScope), в своей практике их используют не более 10% врачей-стоматологов, отмечается рост предраковых заболеваний в структуре

патологии СОР, что актуализирует проблему поиска новых эффективных способов ранней диагностики. Установлено и подтверждено, что дифференцировать потенциально озлокачествляющую патологию СОР (в современной мировой номенклатуре «oral potentially malignant disorders (OPMDs)») от любого другого повреждения и/или заболевания СОР без применения морфологической верификации не представляется возможным. Известный гистологический метод, являющийся «золотым» стандартом в онкологии, крайне редко применяется в стоматологии для диагностики предраковой патологии в связи с травматичностью, риском осложнений, удаленностью патологоанатомических лабораторий, длительностью ожидания результата и трудностями в коммуникации со специалистами, все это ограничивает применение данного метода и его возможности использования в качестве скринингового способа.

Мы исследовали диагностическую эффективность более простого и доступного врачам-стоматологам цитологического метода, а также разработали и провели апробацию нового способа скрининговой диагностики предраковых заболеваний и рака СОР, который существенно увеличил эффективность активного выявления данной патологии. Этот метод основан на прямом флуоресцентном иммуноцитохимическом анализе и выполнен в формате биочипа для экспресс-диагностики и удобства применения врачом-стоматологом. Данная диагностическая система продемонстрировала практически 100% специфичность, высокую эффективность (99%) и способность использования для скринингового исследования в дифференциальной диагностике предраковой и онкологической патологии.

В комбинации с цитологическим методом ФИЦХ технология на базе разработанной нами тест-системы Биочип «Стом» обеспечивает высокий диагностический результат и увеличивает возможность использования телемедицинских технологий, что повышает доступность метода.

Персонализированная терапия предраковой патологии СОР – еще одна актуальная проблема современной медицины. Традиционные подходы и

методы лечения часто недостаточно эффективны в связи с полиэтиологичностью патологии, лекарственной сенсibilизацией, сопутствующей коморбидной патологией. Исходя из патогенетического влияния, а также с учетом данных доступных клинических исследований мы выбрали кроме традиционного лечения фотодинамическую и плазматерапию. Все три метода использовались в лечении наиболее распространенных и тяжелых вариантов предраковой патологии СОР – эрозивной лейкоплакии, хронической (декубитальной) язвы и эрозивно-язвенной формы КПЛ. Динамика всех изучаемых показателей (данные УИГР, РМА, СРITN, ОНIP-14 и ВАШ, площадь эпителизации, РДИ, маркеры местного иммунитета ротовой полости) демонстрирует большую эффективность ФДТ при лейкоплакии, а инъекций аутоплазмы – при лечении хронической язвы и КПЛ СОР.

Таким образом, наше исследование выявило некоторые, до настоящего времени неизвестные особенности этиологии и патогенеза предраковых заболеваний СОР, разработана и апробирована уникальная тест-система «Биочип Стом» для скрининговой диагностики предраковой патологии и рака СОР, разработана стратегия диагностики, а также предложены новые тактические рациональные подходы в персонифицированной терапии предраковых заболеваний СОР.

ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенного ретроспективного анализа медицинской документации свидетельствуют о сохранении тенденции роста обращений пациентов с заболеваниями СОР и преобладании нозологических форм, относящихся к группе потенциально озлокачивающихся, подтверждена неоднородность их структуры, как в возрастном, так и гендерном отношении: преобладали женщины (79,3%), средний возраст $60,7 \pm 2,4$ года, при этом доля мужчин составила 20,7%, средний возраст $56 \pm 3,2$ года. Установлено, что основным методом диагностики патологии СОР в первичном звене стоматологии являлся визуальный осмотр (87,9%), оптические методы диагностики в своей практике применяли около 10,0% специалистов, морфологические – 2,0%.
2. При оценке стоматологического статуса пациентов с предраковой патологией СОР обнаружена высокая распространенность (100%) и интенсивность кариеса (КПУ $18,4 \pm 0,02$), неудовлетворительный уровень гигиены полости рта (УИГР $2,35 \pm 0,01$ балла); 63,3% больных имели частичную потерю зубов, некачественные ортопедические конструкции регистрировались у 41,4% больных. У пациентов с предраковой патологией СОР установлена высокая распространенность заболеваний пародонта (88,3%). В подгруппе с КПЛ значения индексов РМА и СРITN были статистически выше ($p < 0,001$), чем при лейкоплакии и хронической язве; у 91,05% пациентов с КПЛ зарегистрирован хронический пародонтит. Предраковая патология СОР приводит к значительному снижению качества жизни пациентов особенно формы, сопровождающиеся выраженным болевым и эрозивно-язвенным синдромом (ОНIP-14 - 39 [33; 47] баллов; увеличение ВАШ на 2 балла (ДИ = 2– 2 балла, $p < 0,001$)).

3. Изучены уровни экспрессии маркеров пролиферативной активности эпителия в норме, при предраковой патологии и ЗНО СОР. При выявлении одновременно двух или трех маркеров, значения уровня экспрессии которых находятся в диапазоне Ki67 \geq 10%, P16 \geq 5, P53 \geq 10% и при значении соотношения интенсивности флуоресценции ядра к интенсивности флуоресценции цитоплазмы 3 и более - диагностируют плоскоклеточный рак СОР. При обнаружении одновременно одного или двух маркеров пролиферации, значения уровня экспрессии которых находятся в диапазоне Ki67 5-10%, P16 1-5%, P53 1-10% и при значении соотношения интенсивности флуоресценции ядра к интенсивности флуоресценции цитоплазмы менее 3 - диагностируют предраковую патологию СОР.
4. Разработан способ скрининговой диагностики предраковых заболеваний и рака СОР методом флуоресцентного иммуноцитохимического исследования эпителия СОР, доказана его эффективность в 99% случаев, предложена инновационная тест-система «Биочип Стом» для использования в практическом здравоохранении с помощью телемедицинских технологий (патент «Способ скрининговой дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака слизистой оболочки рта (СОР)» № RU 2 754 295 C1 от 31.08.2021 г).
5. Изучение особенностей вирусологического статуса пациентов с предраковой патологией выявила высокую ассоциацию герпесвирусных инфекций: ЦМВ (41%), ВЭБ (45%) и ВГП 6 типа (61%). Наибольшие различия были зарегистрированы при ВПЧ инфекции: у пациентов с плоскоклеточным раком СОР вероятность обнаружения ВПЧ оказалась выше в 103 раза по сравнению с больными с предраковой патологией СОР ($p < 0,001$).
6. У пациентов с предраковой патологией СОР выявлены значимые нарушения в системе мукозального иммунитета: повышение концентрации в ротовой жидкости IgG на 66,7% и IL1 β , на 4,7%, КСБ -

в 3,4 - 3,5 раза и снижение профиля IgA, sIgA, IL10, INF α , INF γ и TNF α от 2,4 до 12,4 раз сравнению со здоровыми лицами.

7. Разработан способ лечения предраковых заболеваний СОР с применением инъекций тромбоцитарной аутоплазмы, основанный на изучении клинических и иммунологических показателей: а именно, наличия эрозивно-язвенных элементов на СОР, снижения уровней ($p \leq 0,01$) слюварных цитокинов, иммуноглобулинов, показателя Ксб в ротовой жидкости (патент №2692108 «Способ лечения пациентов с эрозивно-язвенными элементами поражения и/или хронического течения при заболеваниях слизистой оболочки полости рта» от 21.06.2019 г.). Предложенный способ лечения приводит к сокращению сроков эпителизации на 20% по сравнению с традиционной терапией.
8. Разработана стратегия и тактика диагностики и менеджмента пациентов с предраковыми заболеваниями СОР, предусматривающие АФС-диагностику, цитологическое исследование и оценку экспрессии маркеров пролиферативной активности P16, P53 и Ki67 эпителия СОР методом прямого ФИЦХИ на биочипах, а также ПЦР-исследования на ВПЧ, ВЭБ, ЦМВГ, ВГ 6 типа.
9. В протоколы персонифицированного комплексного лечения больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ и хронической язвой СОР целесообразно включение плазматерапии, а применение методики ФДТ – при лечении эрозивной формы лейкоплакии СОР, что приводило к достоверно ($p \leq 0,01$) значимой положительной динамике как показателей стоматологического здоровья, индекса регенерации СОР, так и большинства иммунологических показателей (IgG, IgA, sIgA, INF α , TNF α , INF γ , IL10, IL1 β , КСБ).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В алгоритм диагностики при патологии СОР целесообразно включение скрининговых морфологических методов диагностики, а именно комбинации цитологического и прямого ФИЦХ исследования на биочипах.
2. Для выбора оптимальной стратегии лечения предраковых заболеваний СОР рекомендуется проведение ПЦР-диагностики канцерогенных вирусов (ВПЧ, ВЭБ, ЦМВГ, ВГ 6 типа).
3. У больных с предраковыми заболеваниями СОР перед началом лечения и в динамике рекомендуется осуществлять оценку и анализ параметров мукозального иммунитета ротовой полости.
4. Для определения и выбора схем персонифицированного лечения у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР рекомендован следующий алгоритм обследования: оценка показателей стоматологического статуса, АФС-диагностика, цитологическое исследование в комбинации с прямой ФИЦХ-диагностикой маркеров пролиферативной активности эпителия P16, P53, Ki 67 на биочипах, ПЦР диагностика герпетическo-вирусного инфицирования, исследование факторов мукозального иммунитета ротовой полости.
5. Наиболее целесообразно включение инъекций аутоплазмы в комплексное лечение пациентов с эрозивно-язвенной формы КПЛ и хронической язвой СОР.
6. Наиболее приемлемо применение ФДТ в комплексном лечении эрозивной формы лейкоплакии СОР.
7. Пациентов с предраковой патологией СОР рекомендуется брать на диспансерный учет и проводить контрольные осмотры каждые 6 месяцев.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключается во внедрении предложенного алгоритма диагностики с включением технологии прямого флуоресцентного иммуноцитохимического исследования на устройстве Биочип «Стом» для скринингового исследования населения с целью повышения эффективности ранней диагностики и доли активно выявленных больных с предраковыми заболеваниями и онкопатологией СОР, что, в свою очередь, будет способствовать более раннему началу лечения, снижению заболеваемости на поздних стадиях, следовательно, уменьшению инвалидизации и летальности населения. Целесообразно создание кабинетов онкоскринга и центров морфологической диагностики с использованием телемедицинских технологий с целью повышения качества ранней диагностики данной патологии врачами-стоматологами, повышения степени коммуникаций между врачами-интернистами (ЛОР-врачами, онкологами, дерматологами, челюстно-лицевыми хирургами, врачами лабораторной диагностики). Требуется дальнейшее развитие и внедрение в комплексное лечение больных с предраковыми заболеваниями СОР плазматерапии и ФДТ, что будет способствовать повышению эффективности их лечения и профилактике осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CI-S	Calculus Index
CPITN	Community Periodontal Index of Treatment Needs
DI-S	Debris Index
Ig	иммуноглобулин
IL	интерлейкин
OHIP	Oral Health Impact Profile
OHI-S	oral hygiene index-simplified
PMA	папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
PRP	platelet-rich plasma
sIg A	секреторный иммуноглобулин А
ВАШ, VAS	Visual Analog Scale
ВЗП	воспалительные заболевания пародонта
ВПЧ	вирус папилломы человека
ВЭБ	вирус Эпштейна-Барр
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА	иммуноферментный анализ
ИЦХ	иммуноцитохимия
ККГ	красная кайма губ
КПЛ	красный плоский лишай
КСБ	коэффициент сбалансированности факторов местного иммунитета
МКБ	международная классификация болезней
ММП	матричная металлопротеиназа
ПТ	плазматерапия
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РДИ	регенеративно-дегенеративный индекс
РИД	радиальная иммунодиффузия
СО	слизистая оболочка
СОР	слизистая оболочка рта
ТТ	традиционная терапия
ФИЦХ	флуоресцентная иммуноцитохимия
ФНО- α	фактор некроза опухоли- α
ФС	фотосенсибилизатор
ФДТ	фотодинамическая терапия

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов, С. Э. Использование оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний сетчатки (обзор литературы) / С. Э. Аветисов, М. В. Кац // *Universum: медицина и фармакология*. – 2017. – Том 4, № 38. – С. 15–26.
2. Алекперов, Р. Т. Подслизистый фиброз полости рта / Р. Т. Алекперов // *Научно–практическая ревматология*. – 2011. – № 6. – С. 75–77.
3. Анализ клинического случая пациента с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта, ассоциированным с вирусом Эпштейна–Барр / Д. А. Трунин, А. Р. Серазетдинова, В. П. Кириллова, Н. И. Султанова [и др.] // *Проблемы стоматологии*. – 2020. – Том 16, № 1. – С. 35–41.
4. Анализ цитокинового статуса при ряде инфекционных заболеваний / Ю. Г. Притулина, И. В. Криворучко, В. В. Шенцова [и др.] // *Успехи современного естествознания*. – 2014. – № 2. – С. 16–20.
5. Анализ эффективности фотодинамической терапии в стоматологии / О. Н. Рисованная, З. В. Лалиева, Ю. В. Маскурова [и др.] // *Материалы IX Международной научно–практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки»*, Владикавказ, 12–14 декабря 2019 г. – Владикавказ, 2019. – С. 109–110.
6. 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. – № 5. – С. 7–14.
7. Аутофлуоресцентная стоматоскопия – скрининговый метод состояния слизистой оболочки полости рта / Л. Ф. Лучшева, О. Г. Рыбак, В. А. Кравченко, Л. В. Бондаренко // *Актуальные проблемы стоматологии детского возраста и ортодонтии : сборник научных статей IX региональной научно–практической конференции с международным*

- участием по детской стоматологии ; под редакцией А. А. Антоновой. – Хабаровск : Дальневосточный государственный медицинский университет, 2019. – С. 117–119.
8. Афанасьева, О. Ю. Применение PRP–терапии в комплексном лечении стоматологических заболеваний полости рта / О. Ю. Афанасьева, Ю. А. Зотьева // Наука в современном мире: приоритеты развития. – 2019. – Том 1, № 5. – С. 2–4.
 9. Белякова, Е. Н. Характеристика заболеваемости раком головы и шеи, потенциально ассоциированным с вирусом папилломы человека, в России в 2007–2018 гг. / Е. Н. Белякова, Н. И. Брико, П. Д. Лопухов. – DOI: 10.17116/profmed20212402130 // Профилактическая медицина. – 2021. – Том 24, № 2. – С. 30–36.
 10. Блашкова, С. Л. Особенности гигиенического ухода у пациентов с проявлениями дерматозов на слизистой оболочке рта / С. Л. Блашкова, Ю. В. Фазылова // Пародонтология. – 2018. – № 2(87). – С. 53–57.
 11. Борисова, Э. Г. Оценка уровня качества жизни у пациентов после стоматологического вмешательства / Э. Г. Борисова, К. Д. Балин, М. К. Федичкина // Проблемы стоматологии. – 2021. – Том 17, № 1. – С. 5–11.
 12. Будина, Т. В. Ксеростомия после пробуждения как симптом синдрома обструктивного апноэ сна / Т. В. Будина // American Scientific Journal. – 2019. – № 25. – P. 14–16.
 13. Булгакова, Н. Н. Аутофлуоресцентная стоматоскопия как метод онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки рта / Н. Н. Булгакова, Е. А. Волков, Т. И. Позднякова // Российский стоматологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 27–30.
 14. Валидация русскоязычной версии опросника ОНПР у пациентов с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести / Г. М. Барер, Г. К. Гуревич, В. В. Смирнягина, Е. Г. Фабрикант // Стоматология. – 2007. – Том 86, № 5. – С. 27–30.

15. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину, или как использовать биомедицинскую литературу для усовершенствования своей практики и исследований / В. В. Власов. – Москва : Медиа сфера, 2001. – 392 с.
16. Влияние способа забора материала на результаты цитоморфологического исследования в диагностике новообразований слизистой оболочки рта / И. А. Круглова, С. В. Зиновьев, А. Е. Пурсанова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2020. – Том 66, № 5. – С. 500–506.
17. Возможности цитологической диагностики характера экссудата на этапе оказания экстренной помощи / И. А. Круглова, А. Н. Динисенко, С. В. Зиновьев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Том 63, № 12. – С. 768–772.
18. Волченко, Н. Н. Современная цитологическая диагностика онкологических поражений лимфатических узлов / Н. Н. Волченко, Е. Н. Славнова // Новости цитологии России. – 2014. – Том 18, № 1–2. – С. 32–33.
19. Гажва, С. И. Распространённость заболеваний слизистой оболочки красной каймы губ у взрослого населения Нижегородской области / С. И. Гажва, А. В. Дятел // Fundamental Research. – 2014. – № 10. – Р. 1076–1080.
20. Гажва, С. И. Динамика показателей местного иммунитета полости рта до и после эндодонтического лечения / С. И. Гажва, А. С. Кокунова, Т. П. Горячева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 26.
21. Гажва, С. И. Повышение эффективности ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта с использованием метода аутофлуоресценции тканей / С. И. Гажва, Н. А. Котунова, С. Н. Гаража // Современные методы диагностики, лечения, и профилактики стоматологических заболеваний : к 25–летию общественной организации «Стоматологическая Ассоциация Ставропольского края». – Ставрополь, 2018. – С. 173–175.

22. Гажва, С. И. Применение фотодинамической терапии в алгоритме лечения эрозивно–язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта / С. И. Гажва, Н. А. Котунова, А. С. Куликов // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 154–162.
23. Гальваноз полости рта / Э. Г. Борисова, А. А. Комова, Е. С. Вербицкий, А. Я. Идрис // Проблемы стоматологии. – 2019. – Том 15, № 1. – С. 5–9.
24. Гельфанд, И. М. Тактика лечения локализованных форм рака слизистой оболочки полости рта / И. М. Гельфанд, И. С. Романов, Д. Б. Удинцов // Опухоли головы и шеи. – 2016. – Том 6, № 1. – С. 43–45.
25. Геппе, Н. А. Кандидоз / Н. А. Геппе, Н. А. Белоусова // Consillium medicum. – 2012. – Том 2012, № 4. – С. 34–38.
26. Герасимова, Л. П. Комплексное лечение плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта / Л. П. Герасимова, Т. С. Чемикосова, М. Н. Вильданов // Проблемы стоматологии. – 2017. – Том 13, № 1. – С. 61–64.
27. Герпес и папилломавирусы как компоненты микробиома / В. Н. Царёв, И. М. Макеева, Е. А. Ягодина [и др.] // Dental Forum. – 2017. – Volume 3, № 66. – Р. 46–49.
28. Гистологические и иммуногистохимические методы оценки функционального состояния слизистой оболочки ротовой полости / Е. С. Сергеева, В. В. Гусельникова, Л. А. Ермолаева [и др.] // Институт стоматологии. – 2019. – № 1. – С. 112–114.
29. Горелов, А. И. Значение молекулярного маркера Ki–67 в прогнозе у пациентов с метастатическим почечно–клеточным раком / А. И. Горелов, З. Н. Нариманян, Д. С. Горелов // Вестник Санкт–Петербургского университета. – 2012. – Серия 11, Выпуск 2. – С. 103–108.
30. Гречишников, Н. С. Методы диагностики гальваноза / Н. С. Гречишников. – Текст: электронный // Научное обозрение.

- Медицинские науки. – 2017. – № 4. – С. 7–11. – URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1004> (дата обращения: 11.06.2021).
31. Григорьева, С. С. Оценка клинической эффективности местного лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / С. С. Григорьева, П. Б. Жовтяк. – DOI: 10.18481/2077-7566-2016-12-1-25-30 // Проблемы стоматологии. – 2016. – Том 12, № 1. – С. 25–30.
 32. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх ; перевод с английского под редакцией И. Н. Денисова, В. П. Леонова. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАРМедиа, 2018. – 336 с.
 33. Груздева, А. А. Роль эксфолиативной цитологии в диагностике лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / А. А. Груздева // Современная стоматология. – 2015. – № 2. – С. 34–35.
 34. Данилевский, Н. Ф. Кератозы слизистой оболочки рта и губ / Н. Ф. Данилевский, Л. И. Урбанович. – Киев : Здоров'я, 1979. – 220 с.
 35. Данилина, Т. Ф. Гальваноз как фактор возникновения и развития предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Т. Ф. Данилина, А. В. Жидовинов // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 37–39.
 36. Данилина, Т. Ф. Гальваноз, как фактор развития предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Т. Ф. Данилина, П. П. Колобухова // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2020. – Том 22, № 2. – С. 32–35.
 37. Дворянинова, О. Ю. Клинические аспекты ВПЧ-позитивного рака полости рта и ротоглотки / О. Ю. Дворянинова, Е. Л. Чойнзонов, Н. В. Литвяк // Вестник оториноларингологии. – 2016. – № 1. – С. 72–77.
 38. Диагностика предрака и рака слизистой оболочки рта с применением флуоресцентной стоматоскопии / А. Г. Габриэлян, О. И. Каганов, М. А. Постников [и др.] // Ортодонтия. – 2021. – № 3(95). – С. 44–45.
 39. Диагностика предраковых заболеваний слизистой оболочки рта методом инфракрасной спектроскопии / Л. Н. Казарина, А. С. Гордецов, О. В.

- Красникова [и др.]. – DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-12-77-82 // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2019. – Том 21, № 12. – С 77–82.
40. Диагностическая значимость цитокинового профиля сыворотки крови при хронической болезни почек у детей / О. В. Семешина, В. Н. Лучанинова, А. Ни [и др.]. – Текст: электронный // Нефрология. – 2018. – Том 22, № 4. – С. 81–89. – URL: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-81-89>.
41. Динамика клинической картины в процессе лечения больных тяжелыми формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ с использованием физических методов / Б. Р. Шумилович, О. В. Серикова, З. А. Филиппова, О. И. Щербаченко // Пародонтология. – 2021. – Том 26, № 1. – С. 44–51.
42. Добровольская, П. Э. Профилактика стоматологических заболеваний в современном обществе / П. Э. Добровольская, А. С. Ковалева // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 11(6). – С. 840–847.
43. Дорофейчук, В. Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом / В. Г. Дорофейчук // Лабораторное дело. – 1968. – № 1. – С. 28–30.
44. Егоров, М. А. Конституциональные особенности губ как прогностически значимый фактор при заболевании красной каймы губ / М. А. Егоров, Л. Р. Мухамеджанова, Н. М. Грубер // Практическая медицина. – 2012. – Том 2, № 8(64). – С. 55–57.
45. Ефимов, Е. В. Особенности раневого процесса на фоне сахарного диабета / Е. В. Ефимов, А. В. Хорошкевич // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костючёнка. – 2015. – Том 2. – С. 30–35.
46. Жаркова, И. В. Гликемический контроль и уровень интерлейкина-1 β в десневой жидкости у пациентов с воспалительными заболеваниями

- слизистой оболочки рта и сахарным диабетом 1 типа / И. В. Жаркова, М. Ф. Кибирова // Проблемы стоматологии. – 2017. – Том 13, № 2. – С. 2–7.
47. Жулев, Е. Н. Изучение состояния тканей пародонта у пациентов с частичной потерей зубов с помощью индексной оценки / Е. Н. Жулев, Е. П. Архангельский // Медико–фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Том 22, № 2. – С. 26–31.
48. Заболевания слизистой оболочки полости рта: методы диагностики и лечения / О. С. Гилева, Т. В. Либик, А. А. Поздякова [и др.] // Dental Forum. – 2019. – № 1(72). – Р. 27–36.
49. Здравоохранение в России. 2019 : Статистический сборник : Росстат. – Москва, 2019. – 170 с.
50. Значение аутофлуоресцентной стоматоскопии в диагностике предрака и рака слизистой оболочки полости рта / А. Г. Габриелян, О. И. Каганов, М. А. Постников, В. П. Кириллова // Клиническая стоматология. – 2020. – № 1. – С. 76–77.
51. Зыкова, Е. А. Онкологическая настороженность при заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Е. А. Зыкова // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2016. – № 3. – С. 49–55.
52. Ивина, А. А. Цитокератин 15 как диагностический маркер начала малигнизации эпителия слизистой оболочки рта / А. А. Ивина, В. А. Семкин, И. И. Бабиченко. – DOI: 10.17116/stomat20189706161 // Стоматология. – 2018. – № 6. – С. 61–62.
53. Изучение распространенности ВПЧ индуцированного рака полости рта и ротоглотки в Казахстане / Г. Б. Адильбаев, В. В. Шипилова, Г. Ж. Кыдырбаева [и др.] // Журнал Казахского НИИ онкологии и радиологии. – 2015. – № 4. – С. 27–29.
54. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белков Ki–67, PNH3 и СК15 при малигнизации эпителия слизистой оболочки рта / А. А. Ивина, В. А. Семкин, З. С. Хабазе, И. И. Бабиченко. – DOI:

- 10.17116/patol20198105130 // Архив патологии. – 2019. – Том 81, № 5. – С. 30–34.
55. Инфракрасная спектрометрия в ранней дифференциальной диагностике доброкачественных и неопластических заболеваний шейки матки / Л. В. Боровкова, Л. В. Ионова, О. В. Качалина [и др.] // Медицинский альманах. – 2013. – Том 6, № 30. – С. 64–66.
56. Инфракрасная спектроскопия ротовой жидкости как метод ранней диагностики воспалительных заболеваний пародонта у детей / О. А. Сметанина, Л. Н. Казарина, А. С. Гордцов, О. В. Красникова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 207.
57. Использование аутофлуоресцентной диагностики для оценки эффективности комплексного лечения предраковых заболеваний / И. В. Старикова, Т. Н. Радышевская, А. В. Пысларь, Ю. О. Солодова // Colloquium–Journal. – 2019. – Volume 4, № 1(28). – P. 14–15.
58. Исследование показателей цитокинов, ионов хрома и никеля в ротовой жидкости при индивидуальном подборе материала для протезирования / Л. Н. Казарина, Е. В. Серхель, А. С. Казарин, У. Г. Гулян // Научный посыл высшей школы – реальные достижения практического здравоохранения. – Нижний Новгород, 2018. – С. 456–460.
59. Исследование пролиферативного потенциала гипопластичного эндометрия у пациенток с репродуктивными нарушениями в анамнезе методом флуоресцентной иммуоцитохимии / О. С. Зиновьева, Т. М. Мотовилова, Т. С. Качалина [и др.]. – DOI: 10.21145/2499–9954–2017–6–84–87 // Медицинский Альманах. – 2017. – № 6. – С. 84–87.
60. К вопросу о злокачественном потенциале пролиферирующей веррукозной лейкоплакии / А. А. Ивина, В. А. Семкин, О. Ф. Рабинович, И. И. Бабиченко // Архив патологии. – 2020. – Том 82, № 3. – С. 13–17.
61. Кадыгроб, И. В. Новые возможности лечения больных с красным плоским лишаем / И. В. Кадыгроб, Н. В. Хитрина, Н. В. Гуцу //

- Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2016. – № 2, № 61. – Р. 72–76.
62. Казарина, Л. Н. Инфракрасная спектроскопия как метод ранней диагностики кариеса / Л. Н. Казарина, Л. В. Вдовина, О. А. Рунова. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=16287> (дата обращения: 05.07.2021).
63. Карпович, Е. А. Исследование слизистой оболочки полости рта на первичном приеме врача стоматолога с помощью аутофлуоресцентной спектроскопии / Е. А. Карпович, Н. В. Булкина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2019. – Том 9, № 7. – С. 283.
64. Киларджиева, Е. Б. Профилактика рака органов полости рта / Е. Б. Киларджиева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Том 3, № 11. – С. 1218.
65. Клинико-иммунологические особенности предраковых заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ / А. Е. Пурсанова, Л. Н. Казарина, О. О. Гущина [и др.] // Стоматология. – 2018. – № 5. – С. 23–26.
66. Кобзарь, А. И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников / А. И. Кобзарь. – Москва : Физматлит, 2006. – 816 с.
67. Кожные формы красной волчанки: патогенез, клиника, диагностика, терапия / П. Н. Трофимов, О. В. Антонова, Д. Н. Швырев [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 5. – С. 24–33.
68. Козин, В. М. Диагностика рубцующегося эритематоза / В. М. Козин, Ю. В. Козина. – DOI: 10.22263/2312-4156.2018.5.137 // Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, № 5. – С. 137–141.
69. Козлов, С. В. Инфракрасная спектроскопия сыворотки крови в дифференциальной диагностике опухолей костей / С. В. Козлов, А. Н.

- Николаенко, В. В. Иванов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Том 17, № 2(3). – С. 548–553.
70. Комплексная терапия кератоакантомы нижней губы в клинике терапевтической стоматологии / К. Г. Карakov, С. Н. Каракoва, Э. Э. Хачатурян [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6. – С. 53–55.
71. Котельников, Г. П. Доказательная медицина. Научно–обоснованная медицинская практика / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель. – Самара : СамГМУ, 2000. – 161 с.
72. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: современные методы диагностики и физические факторы в комплексной терапии : монография / О. В. Серикова, В. Н. Калаев, Б. Р. Шумилович, Н. А. Соболева. – Воронеж : Ритм, 2020. – 162 с.
73. Криодеструкция в лечении болезней слизистой оболочки полости рта / А. А. Никитин, Н. З. Спиридонова, В. П. Лапшин, Н. Р. Маковеева // Хирургическая стоматология. – 2016. – № 3. – С. 39–45.
74. Кузнецова, Р. Г. Иммуногистохимические маркеры в диагностике предраковых поражений слизистой оболочки рта и красной каймы губ / Р. Г. Кузнецова // Актуальные проблемы медицины. – 2012. – Том 1, № 8(64). – С. 20–22.
75. Кузьмина, Э. М. Профилактика стоматологических заболеваний / Э. М. Кузьмина. – Москва, 1997. – 136 с.
76. Кузьмина, Э. М. Стоматологическая заболеваемость населения России. Эпидемиологическое стоматологическое обследование населения России / Э. М. Кузьмина, О. О. Янушевич, И. Н. Кузьмина. – Москва : МГМСУ, 2019. – 304 с.
77. Курицына, И. Ю. Эритроплакия и эритроплазия кейра слизистой оболочки полости рта / И. Ю. Курицына, М. В. Курицына, Е. В. Честных // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). Медицинские науки. – 2015. – Volume 5, № 14. – P. 45–46.

78. Лабораторный мониторинг как критерий оптимизации лечения пациентов с острым парапроктитом / А. В. Смолькина, И. И. Мидленко, С. В. Макарова [и др.]. – DOI: 10.24411/2075–4094–2020–16538. – Текст: электронный // Вестник новых медицинских технологий : электронное издание. – 2020. – № 1. – С. 97–101. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020–1/3–3.pdf> (дата обращения: 13.01.2020).
79. Латышева, С. В. Клинические аспекты лейкоплакии слизистой оболочки рта / С. В. Латышева, Т. В. Будевская // Современная стоматология. – 2013, № 1. – С. 28–31.
80. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: классификация, гистопатология, методы диагностики и лечения / Л. О. Скородумова, А. А. Мураев, Е. В. Володина [и др.] // Вопросы онкологии. – 2013. – Том 59, № 5. – С. 548–554.
81. Леонтьева, Е. С. Иммуногистохимические маркеры в диагностике предраковых поражений слизистой оболочки рта и красной каймы губ / Е. С. Леонтьева, Н. А. Егорова, Р. Г. Кузнецова // Практическая медицина. – 2012. – Том 8(1), № 64. – С. 20–22.
82. Литвинчук, Я. О. Современные скрининговые методы диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Я. О. Литвинчук // Актуальные вопросы медицинской профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний : сборник трудов международной научно–практической конференции. – Минск, 17 мая 2019 г. – С. 82–85.
83. Локальный цитокиновый статус пациентов с хронической механической травмой слизистой оболочки рта, страдающих сахарным диабетом 1 типа / И. В. Жаркова, М. Ф. Кабирова, Л. П. Герасимова, Л. П. Коган. – DOI: 10.24411/2077–7566–2018–10003 // Терапевтическая стоматология. – 2018. – Том 14, № 1. – С. 15–20.

84. Лукиных, Л. М. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Л. М. Лукиных. – Нижний Новгород : Издательство НижГМА, 2000. – 367 с.
85. Лукиных, Л. М. Оценка состояния местного иммунитета полости рта у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом / Л. М. Лукиных, А. С. Кокунова, Н. В. Тиунова // Эндодонтия. – 2012. – № 4. – С. 60–64.
86. Луцкая, И. К. Предраковые заболевания красной каймы губ и слизистой оболочки полости рта / И. К. Луцкая // Современная стоматология. – 2011. – № 1. – С. 33–37.
87. Львов, Н. Д. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна–Барр вирусной инфекции / Н. Д. Львов, Е. А. Дудукина // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 3. – С. 24–32.
88. Макеева, И. М. Онкологическая настороженность при заболеваниях губ / И. М. Макеева, М. В. Матавкина // Стоматология для всех. – 2012. – № 2. – С. 54–58.
89. Максимовская, Л. Н. Реализация национальной программы онкоскрининга предраковых и онкологических заболеваний слизистой оболочки рта у населения Российской Федерации / Л. Н. Максимовская, М. Я. Абрамова, А. А. Эрк // Стоматология. – 2019. – № 4. – С. 44–47.
90. Медицина, основанная на доказательствах / Ш. Е. Страус, С. Ричардсон, П. Глацейо [и др.] ; перевод с английского под редакцией В. В. Власова, К. И. Сайткулова. – Москва : ГЭОТАРМедиа, 2010. – 320 с.
91. Медицинские лабораторные технологии и диагностика : справочник / под редакцией А. И. Карпищенко. – Санкт–Петербург: Интермедика, 1999. – 656 с.
92. Межевикина, Г. С. Современные методы диагностики предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта / Г. С. Межевикина, Е. А. Глухова. – DOI: 10.23888/HMJ201864600–606 // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2018. – Том 6, № 4. – С. 600–606.

93. Методы иммуноанализа белков / Н. А. Лисицын, А. А. Чёрный, И. Г. Никитина [и др.] // Молекулярная биология. – 2014. – Том 48, № 5. – С. 718–727.
94. Методы оптической диагностики раннего выявления малигнизации образований слизистой оболочки рта (систематический обзор) / Е. А. Горбатова, М. В. Козлова, Т. А. Глыбина [и др.]. – DOI: 10.26269/nztd-r346 // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 1. – С. 119–123.
95. Модификация методики инъекционной PRP–терапии для использования в практике врача–стоматолога / Г. Ф. Белоклицкая, О. В. Копчак, В. А. Деев, Н. И. Роздобудько // Dentistry Aesthetics Innovations. – 2018. – № 2. – Р. 102–110.
96. Молекулярно–генетические маркеры рака слизистой оболочки полости рта / О. И. Кит, В. И. Кононенко, А. Ю. Максимов, А. А. Демидова // Уральский медицинский журнал. – 2015. – Том 7, № 130. – С. 87–92.
97. Нарвская, О. В. Вирус папилломы человека. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции / О. В. Нарвская // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Том 1, № 1. – С. 15–22.
98. Немедикаментозные методы лечения воспалительных заболеваний пародонта / М. В. Журавлева, И. В. Фирсова, А. А. Воробьева [и др.] // Пародонтология. – 2015. – Том 20, № 1(74). – С. 65–67.
99. Нозогенные депрессии у пациентов с патологией слизистой полости рта / К. Г. Караков, Т. Н. Власова, А. В. Оганян [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2019. – Том 15, № 4. – С. 50–54.
100. Озонотерапия в комплексном лечении лейкоплакии слизистой оболочки рта / К. В. Зяблицкая, Е. Н. Воробьева, С. И. Токмакова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – Том 1, № 2. – С. 11–15.

101. Онкогенные вирусы человека: старые факты и новые гипотезы / А. В. Боголюбова. – DOI: 10.1134/S0026898419050033 // Молекулярная биология. – 2019. – Том 53, № 5. – С. 871–880.
102. Онкологическая настороженность врачей–стоматологов по данным анкетирования в Московской области / И. А. Кряжинова, Е. Е. Олесов, В. В. Садовский [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2019. – № 21(2). – С. 226–232.
103. Оптимизация оценки иммунного статуса человека на основе применения метода главных компонентов / Е. Л. Гельфгат, А. А. Останин, Е. Р. Черных, В. И. Коненков // Медицинская иммунология. – 2002. – Том 4, № 1. – С. 65–74.
104. Оптическая когерентная томография в оценке состояния слизистой оболочки полости рта. Сообщение II. доброкачественные и злокачественные заболевания / Ю. В. Фомина, Н. Д. Гладкова, В. К. Леонтьев [и др.] // Стоматология. – 2004. – Том 83, № 4. – С. 25–32.
105. Опыт применения рентгенотерапии в комплексном лечении некоторых опухолевых и неопухолевых заболеваний губы и полости рта / Л. И. Галченко, В. М. Галченко, К. А. Бухарова, К. В. Толмачев // Национальная школа челюстно–лицевой хирургии и имплантологии в Иркутске : материалы XII Всероссийской научно–практической конференции / под общей редакцией Т. А. Гайдаровой. – Иркутск : Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 2021. – С. 36–42.
106. Орадова, А. Ш. Полимеразная цепная реакция в лабораторной диагностике / А. Ш. Орадова // Вестник КазНМУ, 2013. – № 4(1). – С. 306–310.
107. Оскольский, Г. И. Антиген Ki–67 в качестве маркера пролиферативных процессов в эпителии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / Г. И. Оскольский, Е. Б. Загородняя // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2011. – № 8. – С. 116–120.

108. Особенности регионарного метастазирования плоскоклеточного рака полости рта, выявляемого при профилактических лимфодиссекциях / И. С. Романов, Л. П. Яковлева, Д. Б. Удинцов [и др.] // Стоматология. – 2012. – № 4. – С. 28–31.
109. Особенности экспрессии белков клаудина–1 и Ki–67 при лейкоплакии и плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта / А. А. Катушкина, В. А. Ковязин, И. И. Бабиченко, А. С. Григорьян // Вестник РУДН. Серия : Медицина. – 2010. – № 3. – С. 94–97.
110. Отечественный и зарубежный опыт применения PRP–терапии в медицине и спортивной практике (обзор литературы) / Г. М. Загородный, П. Г. Муха, А. С. Ясюкевич, Н. П. Гулевич. // Прикладная спортивная наука. – 2017. – № 1(5). – С. 83–91.
111. Оценка иммунного статуса в норме и патологии / А. А. Тис, В. Л. Мороз, М. В. Горецкая, В. М. Шейбак // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2003. – № 2. – С. 71–74.
112. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, А. В. Некрасов, В. Н. Федосеева // Иммунология. – 2004. – № 6. – С. 828–831.
113. Оценка уровня онкологической настороженности в системе онкостоматологической профилактики / О. С. Гилева, Т. В. Либик, Е. В. Казанцева, Э. С. Кодзаева // Dental Forum. – 2019. – №4(75). – Р. 28–29.
114. Патент № 2737523 С1 Российская Федерация, МПК G01N 21/3577. Способ диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта : № 2019139902 : заявл. 05.12.2019 : опубл. 01.12.2020 / А. С. Гордецов, О. В. Красникова, А. Е. Пурсанова [и др.]. – EDN RFOBFP.
115. Патент № 2754295 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/1468 (2006.01); G01N 33/483 (2006.01); G01N 33/50 (2006.01). Способ скрининговой дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака слизистой оболочки рта (СОР) : №2021109823 :

- заявл. 09.04.2021 : опубл. 31.08.2021 / заявители и патентообладатели А. Е. Пурсанова, Л. Н. Казарина, И. А. Круглова [и др.]. – Бюл. № 25.
116. Плазматерапия: методики и области применения / И. В. Кошелева, Л. И. Шадыжева, Н. О. Переверзина, Н. А. Кливитская // Лечащий врач. – 2018. – № 1. – С. 59.
117. Поражения кожи при системной красной волчанке / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, В. Б. Гнилицкая [и др.] // Торсуевские чтения : научно–практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2018. – № 2(20). – С. 17–22.
118. Применение PRP–терапии в лечении воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта / Н. Ш. Мартынова, Ю. А. Македонова, В. Ф. Михальченко [и др.]. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 273. – URL: <http://science–education.ru/ru/article/view?id=22439> (дата обращения: 16.07.2021).
119. Применение аутофлуоресцентной стоматоскопии для онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки полости рта / Л. Н. Максимовская, А. А. Эрк, Н. Н. Булгакова, Б. В. Зубов // Стоматология для всех. – 2016. – № 4. – С. 34–37.
120. Применение метода инфракрасной спектроскопии для исследования ротовой жидкости при эрозии зубов / А. В. Митронин, З. Т. Дарсигова, З. Т. Каюмова [и др.] // Стоматология для всех. – 2018. – № 3. – С. 6–11.
121. Применение противовоспалительных зубных паст в комплексном лечении заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом / В. П. Кириллова, М. А. Постников, Н. И. Султанова [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2017. – Том 13, № 3. – С. 18–23.
122. Принципы онкологической настороженности на амбулаторном приеме у врача–стоматолога / М. И. Сойхер, И. С. Амхадов, А. Р. Шуайпова, А. И. Сардиянов // Современная медицина. – 2019. – № 3(15). – С. 107–112.

123. Прогностическая и предиктивная значимость динамики изменения индекса пролиферации ki-67 в модели предоперационной гормонотерапии больных раком молочной железы / М. В. Родионова, И. К. Воротников, В. В. Родионов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 5. – С. 102–109.
124. Прогностическое значение маркеров ki-67 и p16/ink4a в гистологической диагностике степени дисплазии шейки матки / Т. А. Димитриади, Д. В. Бурцев, Е. А. Дженкова [и др.]. – DOI: 10.17709/2409–2231–2020–7–1–1 // Исследования и практика в медицине. – 2020. – Том 7, № 1. – С. 8–15.
125. Пурсанова, А. Е. Влияние плазматерапии на состояния местного иммунитета ротовой полости у больных с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта / А. Е. Пурсанова, Л. Н. Казарина. – DOI: 10.25636/PMP.1.2018.4.13 // Пародонтология. – 2018. – Том 24, № 4(89). – С. 73–76.
126. Пурсанова, А. Е. Повышение эффективности индивидуальной гигиены у пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта / А. Е. Пурсанова, Л. Н. Казарина // Dental Forum. – 2020. – Volume 4, № 79. – Р. 50–51.
127. Рабинович, О. Ф. Применение фотодинамической терапии у больных с осложненными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта / О. Ф. Рабинович, И. М. Рабинович, Е. С. Абрамова // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Том 17. – С. 60–61.
128. Рак полости рта: факторы риска и скрининг / Ш. Ф. Джураева, Г. Н. Чистенко, Т. Н. Терехова, А. Л. Иконникова // Современная стоматология. – 2020. – № 2. – С. 3–7.
129. Ранняя диагностика хронического катарального гингивита с использованием метода инфракрасной спектроскопии биологических жидкостей полости рта / О. А. Сметанина, Л. Н. Казарина, А. С.

- Гордцев, О. В. Красникова. – DOI: 10.25636/PMP.2.2018.4.14 // Эндодонтия Today. – 2018. – № 4. – С. 60–63.
130. Расширение функциональных возможностей потенциалометров при диагностике гальваноза полости рта / Т. Ф. Данилина, Д. В. Михальченко, А. В. Жидовинов [и др.]. – Текст: электронный // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4496.pdf> (дата обращения 30.09.2021).
131. Результаты аутофлюоресцентной стоматоскопии плоского лишая как скрининговый метод выявления предраковых и раковых изменений / Н. И. Крихели, Н. Н. Булгакова, Т. Ю. Позднякова, Е. Ю. Прокудина // Российская стоматология. – 2016. – Том 9, № 4. – С. 13–17.
132. Роль вируса папилломы человека (ВПЧ) при различных локализациях плоскоклеточного рака головы и шеи / Д. Сметс, К. Эртмер, Т. Брауншвейг, М. В. Болотин // Опухоли головы и шеи. – 2011. – № 1. – С. 61–65.
133. Рыбак, О. Г. Аутофлуоресцентная стоматоскопия – метод исследования состояния слизистой оболочки рта / О. Г. Рыбак. – DOI: 10.33454/1728-1261-2019-4-40-42 // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2019. – № 4. – С. 40–42.
134. Савченко, Ю. П. Методы определения размеров раневой поверхности / Ю. П. Савченко, С. Р. Федосов // Вестник хирургии. – 2007. – Том 166, № 1. – С. 102–105.
135. Сапожников, А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника / А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич. – Смоленск : САУ, 2000. – 476 с.
136. Саркисов, Д. С. Микроскопическая техника : руководство для врачей и лаборантов / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. – Москва : Медицина, 1996. – 468 с.
137. Седова, Т. Г. Клинические и морфологические особенности лейкоплакии в Пермском регионе / Т. Г. Седова, А. Н. Хлебникова. –

DOI: 10.18786/2072–0505–2018–46–4–347–354 // Альманах клинической медицины. – 2018. – Том 46, № 4. – С. 347–354.

138. Сидорова, А. С. Совершенствование ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки полости рта / А. С. Сидорова, М. А. Бароян // Международный студенческий научный вестник. – 2020. – № 2. – С. 1–9.
139. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2 / Е. И. Алексеева, Т. М. Дворяковская, И. П. Никишина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Том 17, № 2. – С. 110–125.
140. Скрининговая диагностика заболеваний слизистой оболочки рта на амбулаторном приеме врача стоматолога терапевта / А. В. Зеленова, Ю. Л. Осипова, Л. Ю. Островская [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия : Естественные и технические науки. – 2019. – № 6. – С. 159–163.
141. Славнова, Е. Н. Возможности дифференциальной цитологической диагностики лимфом, метастатических поражений и неопухолевых реактивных изменений лимфатических узлов / Е. Н. Славнова // Новости клинической цитологии России. – 2018. – Том 22, № 1–2. – С. 5–8.
142. Совершенствование диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта / А. Е. Пурсанова, Л. Н. Казарина, А. Е. Белозеров [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 2(62). – С. 46–50.
143. Современные методы диагностики предрака и рака слизистой оболочки полости рта / М. А. Постников, А. Г. Габриелян, О. И. Каганов [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2021. – Том 24, № 1. – С. 52–57.
144. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2020. – 239 с.

145. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2021. – 239 с.
146. Степанова, Д. А. Морфологические исследования в стоматологии / Д. А. Степанова, М. Г. Федорова, Н. С. Аверкин // Вестник Пензенского государственного университета. – 2019. – Том 1, № 25. – С. 80–84.
147. Стоматологической Ассоциации России : официальный сайт. – URL: <https://e-stomatology.ru/director/protokols/> (дата обращения 12.05.2021). – Текст: электронный.
148. Структура, факторы риска и клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта (по данным лечебно–консультативного приема) / О. С. Гилева, Е. Н. Смирнова, А. А. Позднякова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Том XXI, № 6. – С. 18–24.
149. Твердофазный иммуноферментный анализ: история, теория и практическое использование / Ю. Н. Тараканова, А. Д. Дмитриев, Д. А. Дмитриев [и др.] // Журнал микробиологии. – 2019. – № 3. – С. 117–125.
150. Тест–система «Биочип–SER» для флуоресцентного иммуноцитохимического исследования экспрессии антигена Ер–САМ на материале выпотных жидкостей и смывов / С. В. Зиновьев, И. Г. Терентьев, О. В. Уткин [и др.]. – DOI: 10.17691/stm2018.10.4.04 // Современные технологии в медицине. – 2018. – Том 10, № 4. – С. 34–41.
151. Тиунова, Н. В. Клинико–диагностические аспекты и подходы к лечению лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ / Н. В. Тиунова, Г. Б. Любомирский. – DOI: 10.37988/1811–153X_2020_3_24 // Клиническая стоматология. – 2020. – Том 3, № 95. – С. 24–31.
152. Тиунова, Н. В. Красный плоский лишай: выбор метода лечения / Н. В. Тиунова // Обзорение. Стоматология. – 2011. – Том 1, № 72. – С. 14–15.

153. Тишков, Д. С. Тонкоигольная аспирационная диагностическая цитология при заболеваниях полости рта / Д. С. Тишков // Региональный вестник. – 2019. – Том 23, № 38. – С. 12–14.
154. Торгашина, А. В. Особенности Т–регуляторных клеток у больных системной красной волчанкой / А. В. Торгашина, С. К. Соловьев. – DOI: 10.14412/1996–7012–2018–4–9–15 // Современная ревматология. – 2018. – Том 12, № 4. – С. 9–15.
155. Тхакахов, А. А. Эпидемиология и морфология рака полости рта и красной каймы губ в Кабардино–Балкарской Республике за период 1990–2014 гг. / А. А. Тхакахов // Опухоли головы и шеи. – 2016. – Том 6, № 4. – С. 49–52.
156. Угаров, И. В. Молекулярные биологические маркеры диагностики и мониторинга терапевтических реакций у больных раком полости рта / И. В. Угаров, С. Д. Арутюнов // Vestnik KazNMU. – 2018. – № 1. – С. 526–529.
157. Улитовский, С. В. Особенности стоматологического статуса у пациентов с брекет–системами / С. В. Улитовский, Ф. М. Швецов // Стоматологический научно–образовательный журнал. – 2019. – № 3/4. – С. 16–20.
158. Усова, Н. Ф. К проблеме предрака в стоматологии / Н. Ф. Усова, Л. А. Усов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 129–131.
159. Успенская, О. А. Изучение показателей местного иммунитета полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите у женщин с урогенитальной инфекцией / О. А. Успенская. – DOI: 10.17116/rosstomat20158432–34 // Российская стоматология. – 2015. – № 4. – С. 32–34.
160. Федотов, В. П. Псевдорак кожи (клиническая лекция) / В. П. Федотов // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2015. – № 1–2. – С. 45–57.

161. Филимонова, Л. В. Использование аутофлуоресцентной стоматоскопии как скринингового метода диагностики предраковых состояний и онкологических заболеваний слизистой оболочки рта на стоматологическом приеме / Л. Б. Филимонова, Г. С. Межевикина, Л. О. Маршуба. – DOI: 10.23888/HMJ20208180–85 // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2020. – Том 8, № 1. – С. 80–85.
162. Фирсова, И. В. Врачебная тактика при диагностике предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ / И. В. Фирсова, В. Ф. Михальченко, Д. В. Михальченко // Вестник ВолгГМУ. – 2013. – Выпуск 1, № 45. – С. 3–6.
163. Флуоресцентное иммуноцитохимическое исследование выпотов и смывов с серозных полостей при интраоперационной цитологической диагностике / М. В. Савостикова, Е. Ю. Фурминская, Е. С. Федосеева, А. Г. Кудайбергенова. – DOI: [http://dx.doi.org/ 10.18821/0869–2084–2017–62–12–742–745](http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-12-742-745) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Том 62, № 12. – С. 742–745.
164. Флуоресцентное иммуноцитохимическое исследование смывом с мочевого пузыря при дифференциальной диагностике новообразований у пациентов с макрогематурией / И. А. Круглова, О. В. Уткин, С. В. Зиновьев [и др.] // Biomedical Photonics. – 2020. – Volume 9. – № 4. – P. 57–58.
165. Фотодинамическая терапия – способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей / Е. В. Санарова, А. В. Ланцова, М. В. Дмитриева [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Том 3, № 3. – С. 109–118.
166. Фотодинамическая терапия в стоматологии (обзор литературы) / О. Л. Мишутина, Г. В. Волченкова, Н. С. Ковалева [и др.] // Смоленский медицинский альманах. – 2019. – № 3. – С. 102–111.

167. Хаитов, Р. М. Методические рекомендации по оценке иммунного статуса человека / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, Х. И. Истамов // Иммунология. – 1995. – Том 16, № 3. – С. 154.
168. Харченко, Ю. А. Адекватная оценка боли — залог её успешного лечения / Ю. А. Харченко. – Текст: электронный // Universum: медицина и фармакология. – 2014. – № 4(5). – URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/1229> (дата обращения: 01.11.2021).
169. Цифровое изображение в практике цитолога: экспериментальное исследование / И. А. Круглова, С. В. Зиновьев, О. В. Уткин [и др.] // Russian Clinical Laboratory Diagnostics. – 2019. – Volume 64, № 11. – P. 649–653.
170. Чернышева, Н. Д. Алгоритм обследования больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ / Н. Д. Чернышева, Г. И. Ронь, Н. Н. Костромская // Терапевтическая стоматология. – 2006. – № 1. – С. 5–6.
171. Чуйкин, С. В. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: клинические формы и лечение / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Том 95, № 5. – С. 680–687.
172. Чунихин, А. А. Лазерный модуль для фотодинамической терапии и робот-ассистированной микрохирургии в стоматологии / А. А. Чунихин, Э. А. Базибян, Н. А. Пихтин // Письма в Журнал технической физики. – 2017. – Том 43, выпуск 11. – С. 12–19.
173. Эффективность PRP-терапии при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / И. В. Фирсова, С. В. Поройский, Ю. А. Македонова [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2016. – Выпуск 1, № 57. – С. 105–108.
174. Эффективность радиохирургического метода лечения доброкачественных новообразований в полости рта / Н. А. Янова, Е. А. Дурново, Н. В. Мишина, Н. Е. Хомутишникова // Материалы VIII

- ежегодного научного форума «Стоматология 2006». – Москва, 2006. – С. 248–249.
175. Яковлева, Л. П. Лечение рака слизистой оболочки полости рта / Л. П. Яковлева // Опухоли головы и шеи. – 2013. – № 2. – С. 20–25.
176. 5–Aminolevulinic acid–mediated photodynamic therapy for oral cancers and precancers / H. M. Chen, C. H. Yu, H. P. Lin [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jds.2012.03.023 // Journal of Dental Sciences. – 2012. – Volume 7, № 4. – P. 307–315.
177. A case report of Keratoacanthoma (KA) of the alveolar ridge of the maxilla / S. Faysal, S. Ayman, P. Loïc [et al.] // Journal of Dental Health Oral Disorders and Therapy. – 2018. – Volume 9, № 2. – P. 132–135.
178. A new classification for potentially malignant disorders of the oral cavity / S. C. Sarode, G. S. Sarode, S. Karmarkar, J. V. Tupkari. – DOI: 10.1016/j.oraloncology // Oral Oncology. – 2011. – Volume 47, № 9. – P. 920–921.
179. Aggarwal, N. Leukoplakia– Potentially Malignant Disorder of Oral Cavity – a Review / N. Aggarwal, S. Bhateja. – DOI: 10.26717/BJSTR.2018.04.001126 // Biomedical Journal of Scientific Technical Research. – 2018. – Volume 4, № 5. – MS.ID.001126.
180. Agha–Hosseini, F. Comparison of Oral Lichen Planus and Systemic Lupus Erythematosus in Interleukins Level / F. Agha–Hosseini, M.–S. Moosavi, M. H. Tabrizi // Archives of Iranian Medicine. – 2015. – Volume 18, № 10. – P. 703–712.
181. Aguirre–Urizar, J. M. Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and meta–analysis of the last 5 years / J. M. Aguirre–Urizar, I. Lafuente–Ibáñez de Mendoza, S. Warnakulasuriya. – DOI: 10.1111/odi.13810 // Oral Diseases. – 2021. – February 19.
182. Ali, S. Oral Leukoerythroplakia – A Case Report / S. Ali, P. Bansal, D. Bhargava // American Jewish Population Project. – 2014. – Volume 1, № 3. – P. 1134–1139.

183. Allopurinol–Induced Oral Lichenoid Drug Reaction with Complete Regression after Drug Withdrawal / A. Perez, B. Lazzarotto, J.–P. Carrel, T. Lombardi. – DOI: 10.3390/dermatopathology7020004 // *Dermatopathology (Basel)*. – 2020. – Volume 7, № 2. – P. 18–25.
184. Amin, N. R. The effect of smoking on clinical presentation and expression of TLR–2 and CD34 in Oral lichen planus patients: clinical and immunohistochemical study / N. R. Amin, N. Yussif, E. Ahmed. – DOI: 10.1186/s12903–020–01118–2 // *BMC Oral Health*. – 2020. – Volume 20, № 1. – P. 129.
185. An immunohistochemical study of p53 expressions in oral submucous fibrosis / S. Manjunath, C. G. Himadal, D. D. Divakar [et al.]. – DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_277_17 // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2019. – Volume 23, № 2. – P. 308.
186. An Immunohistochemical Study Showing Ki–67 as an Analytical Marker in Oral Malignant and Premalignant Lesions / K. C. Dash, N. Mahapatra, L. Bhuyan [et al.]. – DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_83_20 // *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. – 2020. – Volume 12, Supple 1. – P. S274–S278.
187. An In–vitro study of Lipid peroxidation, Vitamin E and Vitamin C levels in saliva of oral precancerous patients in District Hapur of Uttar Pradesh / P. Chandra, D. I. Sharma, A. Gupta, M. K. Sowmya // *International Journal of Biomedical and Advance Research*. – 2013. – Volume 4. – P. 233–236.
188. An update on intraoral application of colposcopy / N. Ohri, C. Kapoor, R. P. K. Mohemmed, S. Vaidya. – DOI: 10.4103/0973–029X.151328 // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2014. – Volume 18, № 3. – P. 403–410.
189. Analysis of various risk factors affecting potentially malignant disorders and oral cancer patients of Central India / V. Kadashetti, M. Chaudhary, S. Patil, [et al.]. – DOI: 10.4103/0973–1482.151417 // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. – 2015. – Volume 11, № 2. – P. 280–286.

190. Antioxidants: Friend or foe? / R. Sarangarajan, S. Meera, R. Rukkumani [et al.]. – DOI: 10.1016/j.apjtm.2017.10.017 // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. – 2017. – Volume 10, № 12. – P. 1111–1116.
191. Applications of OralCDx ® methodology in the diagnosis of oral leukoplakia / F. Seijas–Naya, T. García–Carnicero, P. Gándara–Vila [et al.]. – DOI: 10.4317/medoral.17275 // Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. – 2012. – Volume 17, № 1. – P. e5–e9.
192. Apriasari, M. L. The management of chronic traumatic ulcer / M. L. Apriasari. – DOI: 10.20473/j.djmk. v45.i2 // Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi). – 2012. – Volume 45, № 2. – P. 68–72.
193. Assessment of the Risk of Oral Cancer Incidence in High–Risk Population and Establishment of A Predictive Model for Oral Cancer Incidence Using A Population–Based Cohort in Taiwan / L.–C. Hung, P.–T. Kung, C.–H. Lung [et al.]. – DOI: 10.3390/ijerph17020665 // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Volume 17. – P. 665.
194. Association between oral lesions and disease activity in lupus erythematosus / P. Del Barrio–Díaz, C. Reyes–Vivanco, M. Cifuentes–Mutinelli [et al.]. – DOI: 10.1111/jdv.15980 // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2020. – Volume 34. – P. 349–356.
195. Association of Diabetes with Oral Cancer– an Enigmatic Correlation / M. R. Mekala, B. B. Bangi, J. N. R. Lebaka [et al.]. – DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.3.809 // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2020. – Volume 21, № 3. – P. 809–814.
196. Autofluorescence based diagnostic techniques for oral cancer / A. M. Balasubramaniam, R. Sriraman, P. Sindhuja [et al.]. – DOI: 10.4103/0975–7406.163456 // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. – 2015. – Volume 7. – P. S374–S377.
197. Baom, N. M. Epidemiology of oral and pharyngeal cancer / N. M. Baom, G. A. Hamid // European journal pharmaceutical and medical research. – 2017. – Volume 4, № 9. – P. 155–164.

198. Bhosale, S. Application of Oral CDx Brush Biopsy in Oral Cancer Detection / S. Bhosale, T. Vyas // *Journal of Dental Research*. – 2019. – Volume 1, № 1. – P. 4–6.
199. BioCartilage augmentation of marrow stimulation procedures for cartilage defects of the knee: two-year clinical outcomes / C. M. Brusalis, H. G. Greditzer, P. D. Fabricant [et al.]. – DOI: 10.1016/j.knee.2020.07.087 // *Knee*. – 2020. – Volume 27, № 5. – P. 1418–1425.
200. Blake, S. C. Cutaneous lupus erythematosus: A review of the literature / S. C. Blake, B. S. Daniel. – DOI: 10.1016/j.ijwd.2019.07.004 // *International Journal of Women's Dermatology*. – 2019. – Volume 5, № 5. – P. 320–329.
201. Borse, V. Oral cancer diagnosis and perspectives in India / V. Borse, A. Narayan, K. Pronamika Buragohain. – DOI: 10.1016/j.sintl.2020.100046 // *Sensors International*. – 2020. – Volume 1. – P. 100046.
202. Bozdemir, E. Oral mucosal lesions and risk factors in elderly dental patients / E. Bozdemir, H. H. Yilmaz, H. Orhan. – DOI: 10.15171/joddd.2019.004 // *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. – 2019. – Volume 13, № 1. – P. 24–30.
203. Bugshan, A. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis / A. Bugshan, I. Farooq. – DOI: 10.12688/f1000research.22941.1 // *F1000Research*. – 2020. – № 9. – P. 229.
204. Candida in malignant transformation of oral leukoplakia: A review / P. Rathod, M. Waingade, M. Mahajan, D. K. Jangam. – DOI: 10.15713/ins.jodm.3 // *Journal of Oral Disease Markers*. – 2020. – Volume 3. – P. 3–6.
205. Candida in potentially malignant oral disorders / S. L. Sankari, K. Gayathri, N. Balachander, L. Malathi. – DOI: 10.4103/0975–7406.155886 // *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. – 2015. – Volume 7, Supple 1. – P. S162–S164.

206. Carcinoma in situ in a patient with erythroleukoplakia challenges in the diagnosis and in the therapeutic choice / W. P. Jacomaccil, L. I. FilhoII, L. C. Vessoni [et al.] // Revista de cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial. – 2014. – Volume 14, №. 4. – P. 33–40.
207. Cardoso, I. L. Systemic Lupus Erythematosus and implications for the oral cavity / I. L. Cardoso, M. F. C. Leal, R. C. D. Regis. – DOI: 10.15520/mcrr.v3i9.142 // Journal of Medical Case Reports and Reviews. – 2020. – Volume 3, № 9. – P. 444–453.
208. Carrard, V. C. A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists / V. C. Carrard, I. van der Waal. – DOI: 10.4317/medoral.22292 // Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. – 2018. – Volume 23, № 1. – P. e59–e64.
209. Carreras–Torras, C. Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review / C. Carreras–Torras, C. Gay–Escoda // Medicine Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal. – 2015. – Volume 20, № 3. – P. e305–e315.
210. Chairside screening technique for Oral Potentially Malignant Disorders (OPMDs) / B. Ishwariya, N. A. Babu, K. M. K. Masthan, E. Rajesh // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2020. – Volume 7, № 3. – P. 1747–1751.
211. Characterization of Chronic Mechanical Irritation in Oral Cancer / J. P. Lazos, E. D. Piemonte, H. E. Lanfranchi, M. N. Brunotto. – DOI: 10.1155/2017/6784526.51.203510 // International Journal of Dentistry. – 2017. – № 6. – 6784526.
212. Chattopadhyay, I. Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer / I. Chattopadhyay, M. Verma, M. Panda. – DOI: 10.1177/1533033819867354. – Text: electronic // Technology in Cancer Research Treatment. – 2019. – Volume 18, № 1. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676258/pdf/10.1177_1533033819867354.pdf (дата обращения 08.07.2021).

213. Chemiluminescence and Toluidine Blue as Diagnostic Tools for Detecting Early Stages of Oral Cancer: An invivo Study / N. Vashisht, A. Ravikiran, Y. Samatha [et al.]. – DOI: 10.7860/JCDR/2014/7746.4259 // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2014 – № 8(4). – P. ZC35–8.
214. Chen, X.–J. Absence of high–risk HPV 16 and 18 in Chinese patients with oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders / X.–J. Chen, K. Sun, W.–W. Jiang. – DOI: 10.1186/s12985–016–0526–2. – Text: electronic // Virology Journal. – 2016. – Volume 13. – P. 81. URL: <https://virologyj.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12985–016–0526–2.pdf> (дата обращения 12.07.2021).
215. Cheng, J. Factors associated with non–persistent surveillance after diagnosis of oral potentially malignant disorder / J. Cheng, H. Ku // Value in health. – 2018. – Volume 21. – P. 130.
216. Chromosomal instability, DNA index, dysplasia, and subsite in oral premalignancy as intermediate endpoints of risk of cancer / W. Giaretti, S. Monteghirfo, M. Pentenero [et al.]. – DOI: 10.1158/1055–9965.EPI–13–0147 // Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. – 2013. – Volume 22, № 6. – P. 1133–1141.
217. Chronic mechanical irritation and oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta–analysis / A. A. Gupta, S. Kheur, S. Varadarajan [et al.]. – DOI: 10.17305/bjbms.2021.5577. – Text: electronic // Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. – 2021. – April 2. – URL: <https://www.bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/5577/2129> (дата обращения 08.07.2021).
218. Cleveland, J. L. Clinical oral examinations may not be predictive of dysplasia or oral squamous cell carcinoma / J. L. Cleveland, V. A. Robison. – DOI: 10.1016/j.jebdp.2013.10.006 // Journal of Evidence-Based Dental Practice. – 2013. – Volume 13, № 4. – P. 151–154.
219. Clinical and Histopathological Correlation of p16 and p53 Expression in Oral Cancer / V. K. Agarwal, R. Sharma, G. P. S. Gahlot, A. Arnav. – DOI:

- 10.1007/s13193-020-01145-z // Indian Journal of Surgical Oncology. – 2020. – Volume 12, Supple 1. – P. 164–168.
220. Clinical, histological and therapeutic features of Bowen's disease / T. P. Neagu, M. Țigliș, D. Botezatu [et al.] // Romanian Journal of Morphology and Embryology. – 2017. – Volume 58, № 1. – P. 33–40.
221. Colposcopy – A Novel Diagnostic Technique for Oral Mucosal Lesions / A. Kumar, Y. U. Shankar, S. Prakash [et al.]. – DOI: 10.7860/JCDR/2014/10234.5038 // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2014. – Volume 8, № 10. – P. ZE25–ZE28.
222. Comparative evaluation of serum and salivary immunoglobulin G and A levels with total serum protein in oral submucous fibrosis patients: A case control study / M. Kandasamy, N. Jaisanghar, R. D. Austin [et al.]. – DOI: 10.4103/0975-7406.191941 // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. – 2016. – Volume 8, Supple 1. – P. S126–S132.
223. Comparison of Different Screening Methods in Estimating the Prevalence of Precancer and Cancer Amongst Male Inmates of a Jail in Maharashtra, India / A. Chaudhari, S. Hegde–Shetiya, R. Shirahatti, D. Agrawal. – Text: electronic // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2013. – Volume 14. – P. 859–864. – URL: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.2.859>.
224. Cryotherapy for oral precancers and cancers / C.–H. Yu, H.–P. Lin, S.–J. Cheng [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jfma.2014.01.01 // Journal of the Formosan Medical Association. – 2014. – Volume 113. – P. 272–277.
225. Cytological and fluorescent immunocytochemical investigation in the diagnosis of bladder cancer / I. Kruglova, O. Utkinb, S. Zinov'ev [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cca.2019.03.264 // Clinica Chimica Acta. – 2019. – Volume 493. – Abstract T081.
226. Detection of Oral Dysplastic and Early Cancerous Lesions by Polarization– Sensitive Optical Coherence Tomography / P.–H. Chen, H.–Y. Lee, Y.–F. Chen [et al.]. – DOI: 10.3390/cancers12092376 // Cancers. – 2020. – Volume 12. – P. 2376.

227. Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree / H. Mortazavi, Y. Safi, M. Baharvand, S. Rahmani. – DOI: 10.1155/2016/7278925. – Text: electronic // International Journal of Dental Hygiene. – 2016. – Volume 2016. – P. 7278925. – URL: <https://downloads.hindawi.com/journals/ijd/2016/7278925.pdf> (дата обращения 06.07.2021).
228. Diagnostic Utility of Cytology in Assessment of Ploidy Status in Potentially Malignant Oral Disorders / T. Dineshkumar, P. Srikanth, A. E. Nagarathinam [et al.]. – DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.10.3145 // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2019. – Volume 20, № 10. – P. 3145–3151.
229. Dikova, R. V. Salivary inflammatory proteins in patients with oral potentially malignant disorders / V. R. Dikova, S. Principe, J. V. Bagan. – DOI: 10.4317/jced.55917 // Journal of Clinical and Experimental Dentistry. – 2019. – Volume 11, № 7. – P. e659–e664.
230. Discoid lupus erythematosus–related squamous cell carcinoma of the lip in an HIV–seropositive black male / E. M. Molomo, M. Bouckaert, R. A. Khammissa [et al.] // Journal of Cancer Research and Therapeutics. – 2015. – Volume 11. – P. 1036.
231. DNA aneuploidy relationship with patient age and tobacco smoke in OPMDs/OSCCs / P. Castagnola, S. Gandolfo, D. Malacarne [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0184425. – Text: electronic // PLoS ONE. – 2017. – Volume 12, № 9. – e0184425. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587305/pdf/pone.0184425.pdf> (дата обращения 14.07.2021).
232. Does the Clinical Form of Oral Lichen Planus (OLP) Influence the Oral Health–Related Quality of Life (OHRQoL)? / L. Daume, C. Kreis, L. Bohner [et al.]. – DOI: 10.3390/ijerph17186633 // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Volume 17, № 18. – P. 6633.

233. Dorsal tongue porphyrin autofluorescence and *Candida* saprophytism: A prospective observational study / M. Petruzzi, F. Della Vella, A. Cassandro [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone // PLoS One. – 2019. – Volume 14, № 9. – e0223072.
234. Dost, F. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: a real-world evaluation of histopathologic grading / F. Dost. – DOI: 10.1016/j.oooo.2013.09.017 // Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology. – 2014. – Volume 117, № 3. – P. 343–352.
235. Double localization of keratoacanthoma on the cutaneous and mucosal sides of the lower lip: report of a case / M. P. Cristalli, R. Marini, G. L. A. Monaca [et al.] // Oral Implantol (Rome). – 2014. – Volume 6, № 4. – P. 94–98.
236. Doughty, M. J. Comparison of morphology of bulbar conjunctival cells assessed by impression cytology versus scrape and smear methods / M. J. Doughty. – DOI: 10.3109/02713683.2014.891750 // Current Eye Research. – 2014. – Volume 39(10). – P. 973–981.
237. Dye, B. A. The Global Burden of Oral Disease: Research and Public Health Significance / B. A. Dye. – DOI: 10.1177/0022034517693567 // Journal of Dental Research. – 2017. – Volume 96, № 4. – P. 361–363.
238. Early Diagnosis on Oral and Potentially Oral Malignant Lesions: A Systematic Review on the VELscope Fluorescence Method / M. Cicciù, G. Cervino, L. Fiorillo [et al.]. – DOI: 10.3390/dj7030093. – Text: electronic // Dentistry Journal. – 2019. – Volume 7. – P. 93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6784481/pdf/dentistry-07-00093.pdf> (дата обращения 12.07. 2021).
239. Effectiveness of the Microlux/DLTM Chemiluminescence. Device in Screening of Potentially Malignant and Malignant Oral Lesions / S. S. Ibrahim, S. Al-Attas, Z. Elsayed [et al.]. – DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.15.6081 // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2014. – Volume 15, № 15. – P. 6081–6086.

240. Efficacy of photodynamic therapy in the management of oral premalignant lesions. A systematic review / F. Vohra, A. A. Al-Kheraif, T. Qadri [et al.] // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2015. – Volume 12, № 1. – P. 150–159.
241. Ehrenfest, D. M. D. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) / D. M. D. Ehrenfest, L. Rasmusson, T. Albrektsson. – DOI: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009 // Trends in Biotechnology. – 2009. – Volume 27, № 3. – P. 158–167.
242. Epidemiologic aspects of oral cancer / G. Sarode, N. Maniyar, S. C. Sarode [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jobcr.2020.07.017. – Text: electronic // Disease-a-Month. – 2020. – Volume 66. – P. 490–491. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100988>
243. Epidemiological profile and clinical characteristics of oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma: A pilot study in Bidar and Gulbarga Districts, Karnataka, India / G. K. Kumar, M. Abidullah, L. Elbadawi [et al.]. – DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_116_18 // Journal of Oral and Maxillofacial Pathology. – 2019. – Volume 23, № 1. – P. 90–96.
244. Epithelial Dysplasia in Oral Cavity / S. Shirani, N. Kargahi, S. M. Razavi, S. Homayoni // Iranian Journal of Medical Sciences. – 2014. – Volume 39, № 5. – P. 406–417.
245. Erlotinib and the Risk of Oral Cancer The Erlotinib Prevention of Oral Cancer (EPOC) Randomized Clinical Trial / W. N. William Jr, V. Papadimitrakopoulou, J. J. Lee [et al.]. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4364. – Text:electronic // JAMA Oncology. – 2016. – № 2(2). – P. 209–16. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4771491/pdf/nihms761180.pdf> (дата обращения 12.07.2021).
246. Erythematous and Vascular Oral Mucosal Lesions: A Clinicopathologic Review of Red Entities / K. K. McNamara, J. R. Kalmar. – DOI:

- 10.1007/s12105-019-01002-8 // Head and Neck Pathology. – 2019. – Volume 13, № 1. – P. 4–15.
247. Erythroplasia: the oral epithelial lesion with the greatest potential for malignant transformation – a mini review / A. C. Michels, S. T. Luiz, E. Carlos Santos [et al.] // Journal of Dental Health Oral Disorders & Therapy. – 2018. – Volume 9, № 6. – P. 522–524.
248. Evaluation of premalignant and malignant lesions by fluorescent light (VELscope) / D. Sawan, A. Mashlah. – DOI: 10.4103/2231-0762.159967 // Journal of International Society of Preventive & Community Dentist. – 2015. – Volume 5, № 3. – P. 248–254.
249. Evaluation of Proinflammatory, NF-kappaB Dependent Cytokines: IL-1 α , IL-6, IL-8, and TNF- α in Tissue Specimens and Saliva of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma and Oral Potentially Malignant Disorders / K. Babiuch, B. Kuśnierz-Cabala, B. Kęsek [et al.]. – DOI: 10.3390/jcm9030867 // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Volume 9, № 3. – P. 867.
250. Evaluation of serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) in potentially malignant disorders of oral cavity – A case control study / V. M. Tarsariya, D. N. Mehta, N. Raval [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jobcr.2020.09.002 // Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. – 2020. – Volume 10. – P. 665–669.
251. Exposure to air pollution and oxidative stress markers in patients with potentially malignant oral disorders / I. Gregorczyk-Maga, N. Celejewska-Wojcik, D. Gosiewska-Pawlica [et al.]. – DOI: 10.26402/jpp.2019.1.09. – Text: electronic // Journal of Physiology and Pharmacology. – 2019. – Volume 70, № 1. – URL: http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/02_19/pdf/10.26402/jpp.2019.1.09.pdf (дата обращения 08.07.2021).
252. Expression of p16, p53 and Ki-67 proteins in the progression of epithelial dysplasia of the oral cavity / F. Angiero, A. Berenzi, A. Benetti [et al.] // Anticancer Research. – 2008. – Volume 28, № 5A. – P. 2535–2539.

253. Expression of Survivin in Oral Potentially Malignant Disorders: An Immunohistochemical Study / V. R. Rajanna, M. C. Raveendranath, S. Srinivasan [et al.]. – DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_114_20 // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. – 2020. – Volume 12, Supple 1. – P. S382–S388.
254. Extensive oral ulcer in a patient with lupus erythematosus / V. H. Patrocínio, P. P. Nascimento, R. L. de Oliveira [et al.]. – DOI: 10.5935/0103–507X.20190020 // Revista Brasileira de terapia intensiva. – 2019. – Volume 31, № 2. – P. 266–268.
255. Farrier, J. N. The use of botulinum toxin A to promote wound healing in a recurrent lip fissure / J. N. Farrier, A. N. Beech. – DOI:10.1111/ors.12361 // Oral Surgery. – 2018. – Volume 12, № 1. – P. 1–3.
256. Fitzpatrick, S. G. Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review / S. G. Fitzpatrick, D. M. Cohen, A. N. Clark. – DOI: 10.1007/s12105–018–0981–8 // Head and Neck Pathology. – 2019. – Volume 13, № 1. – P. 91–102.
257. Fourie, J. Oral mucosal ulceration – a clinician’s guide to diagnosis and treatment / J. Fourie, S. C. Boy // South African Dental Journal. – 2016. – Volume 71, № 10. – P. 500–508.
258. Frequent detection of high human papillomavirus DNA loads in oral potentially malignant disorders / A. Pierangeli, F. Cannella, C. Scagnolari [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cmi.2015.09.011 // Clinical Microbiology and Infection. – 2016. – Volume 22, № 1. – P. 95 (e9–95.e15).
259. Genetic Abnormalities in Oral Leukoplakia and Oral Cancer Progression / T. J. Kil, H. S. Kim, H. J. Kim [et al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2016. – Volume 17. – P. 3001–3006.
260. Genetic variations of TLRs and their association with HPV/EBV, co-infection along with nicotine exposure in the development of premalignant/malignant lesions of the oral cavity in Indian population / U. Sharma, P. Singhal, K. Bandil [et al.]. – DOI: 10.1016/j.canep.2019.05.003 // Cancer Epidemiology. – 2019. – Volume 61. – P. 38–49.

261. Genomic DNA Copy Number Aberrations, Histological Diagnosis, Oral Subsite and Aneuploidy in OPMDs/OSCCs. / P. Castagnola, G. Zoppoli, S. Gandolfo [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0142294. – Text: electronic // PLoS One. – 2015. – Volume 10, № 11. – e0142294. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4634987/pdf/pone.0142294.pdf> (дата обращения 14.07.2021).
262. Genomic profile of oral squamous cell carcinomas with an adjacent leukoplakia or with an erythroleukoplakia that evolved after the treatment of primary tumor: A report of two cases / I. P. Ribeiro, F. Marques, L. Barroso [et al.]. – DOI: 10.3892/mmr.2017.7428 // Molecular Medicine Reports. – 2017. – Volume 16, № 5. – P. 6780–6786.
263. Global Prevalence and Incidence Estimates of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-analysis / L. Changchang, T. Xiaoqiong, Z. Xiaoyan [et al.]. – DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.3797 // JAMA Dermatology. – 2020. – Volume 156, № 2. – P. 172–181.
264. Grading systems of oral cavity pre-malignancy: a systematic review and meta-analysis / F. Yan, P. D. Reddy, S. A. Nguyen [et al.] // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2020. – Volume 277. – P. 2967–2976.
265. Grimaldo-Carjevschi, M. Squamous cell carcinoma on the palate in a patient with systemic lupus erythematosus: case report and review of literature / M. Grimaldo-Carjevschi, J. López-Labady, M. Villarroel-Dorrego. – DOI: 10.1177/0961203310383068 // Lupus. – 2011. – Volume 20. – P. 519–522.
266. Grizzle, W. E. The biology of incipient, pre-invasive or intraepithelial neoplasia / W. E. Grizzle, S. Srivastava, U. Manne. – DOI: 10.3233/CBM-2011-0172 // Cancer Biomarkers. – 2010. – Volume 9, № 1–6. – P. 21–39.
267. Guidelines for the laboratory diagnosis of genital herpes in eastern European countries / M Domeika, M Bashmakova, A Savicheva [et al.]. – Text:electronic // Eastern European Network for Sexual and Reproductive Health. Euro Surveill. – 2010. – Volume 15, № 44. – PII=19703. – URL:

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19703> (дата обращения 07.08=7.2021).

268. Guidry, J. T. Epstein–Barr virus in the pathogenesis of oral cancers / J. T. Guidry, C. E. Birdwell, R. S. Scot. – DOI: 10.1111/odi.12656 // Oral Diseases. – 2018. – Volume 24, № 4. – P. 497–508.
269. Gupta, K. Evidences Suggesting Involvement of Viruses in Oral Squamous Cell Carcinoma / K. Gupta, R. Metgud. – DOI: 10.1155/2013/642496. – Text: electronic // Pathology Research International. – 2013. – Volume 2013. – Article ID 642496. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880768/pdf/PRI2013-642496.pdf> (дата обращения 11.05.2021).
270. Gupta, R. K. Proliferative verrucous leukoplakia misdiagnosed as oral leukoplakia / R. K. Gupta, N. Rani, B. Joshi. – DOI: 10.4103/jisp.jisp_189_17 // Journal of Indian Society of Periodontology. – 2017. – Volume 21, № 6. – P. 499–502.
271. Gupta, S. Current challenges and the diagnostic pitfalls in the grading of epithelial dysplasia in oral potentially malignant disorders: A review / S. Gupta, M. K. Jawanda, G. S. Madhushankari. – DOI: 10.1016/j.jobcr.2020.09.005 // Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. – 2020. – Volume 10, № 4. – P. 788–799.
272. Gupta, S. Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management / S. Gupta, M. K. Jawanda. – DOI: 10.4103/0 // Indian Journal of Dermatology. – 2015. – Volume 60, № 3. – P. 222–229.
273. Guruprasad, Y. Role of immunoglobulins in oral submucous fibrosis / Y. Guruprasad // Journal of Cranio–Maxillary Diseases. – 2015. – Volume 4, № 1. – P. 3–4.
274. Hadzi–Mihailovic, M. Role of tumor suppressor protein p16 in patients with oral lichen planus / M. Hadzi–Mihailovic, D. Stanimirovic, B. Pasoski // JBUON. – 2020. – Volume 25, № 2. – P. 1193–1198.

275. Harden, M. E. Human papillomavirus molecular biology / M. E. Harden, K. Munger. – DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.07.002 // Mutation Research: Reviews in Mutation Research. – 2017. – Volume 772. – P. 3–12.
276. Harmful consequences of specific substances on the oral health / S. Shaikh, M. Aljanakh, I. K. Al-Ibrahim, M. S. Memon // Journal of Pakistan Medical Association. – 2018. – Volume 68, № 3. – P. 437–443.
277. HBO: a possible supplementary therapy for oral potentially malignant disorders / X. Ye, J. Zhang, R. Lu, G. Zhou. – DOI: 10.1016/j.mehy.2014.05.011 // Medical Hypotheses. – 2014. – Volume 83, № 2. – P. 131–136.
278. Head and neck squamous cell carcinoma / D. E. Johnson, B. Burtneess, C. R. Leemans [et al.]. – DOI: 10.1038/s41572–020–00224–3 // Nature Reviews Disease Primers. – 2020. – Volume 6, № 1. – P. 92.
279. Healy, C. M. The microbiome and oral cancer: More questions than answers / C. M. Healy, G. P. Moran. – DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.12.003 // Oral Oncology. – 2019. – № 89. – P. 30–33.
280. High Prevalence of Lifestyle Factors Attributable for Oral Cancer, and of Oral Potentially Malignant Disorders in Rural Sri Lanka / H. K. Amarasinghe, U. S. Usgodaarachchi, N. W. Johnson, S. Warnakulasuriya. – DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.9 // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2018. – Volume 19, № 9. – P. 2485–2492.
281. Holmstrup, P. Oral erythroplakia—What is it? / P. Holmstrup. – DOI: 10.1111/odi.12709 // Oral Diseases. – 2018. – Volume 24, № 1–2. – P. 138–143.
282. Hübbers, C. U. HPV and cancer of the oral cavity / C. U. Hübbers, B. Akgül. – DOI: 10.1080/21505594.2014.999570 // Virulence. – 2015. – Volume 6, № 3. – P. 244–248.
283. Human Herpesvirus 6 and Malignancy: A Review / E. Eliassen, E. Lum, J. Pritchett [et al.]. – DOI: 10.3389/fonc.2018.00512 // Frontiers in Oncology. – 2018. – Volume 8. – P. 512.

284. Human herpesvirus-6 (HHV-6) DNA and virus-encoded antigen in oral lesions / M. Yadav, M. Arivananthan, A. Chandrashekran [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1600-0714.1997.tb00238.x // Journal of Oral Pathology and Medicine. – 1997. – Volume 26, № 9. – P. 393–401.
285. Human herpesvirus-6 and Epstein-Barr virus infections at different histopathological grades of oral squamous cell carcinomas / S. Saravani, E. Miri-Moghaddam, N. Sanadgol [et al.] // International Journal of Preventive Medicine. – 2014. – Volume 5, № 10. – P. 1231–1238.
286. Human papilloma virus (HPV) prevalence upon HPV vaccination in Swedish youth: a review based on our findings 2008–2018, and perspectives on cancer prevention / J. Du, A. Ährlund-Richter, A. Näsman, T. Dalianis. – DOI: 10.1007/s00404-020-05879-7 // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2021. – Volume 303. – P. 329–335.
287. Human papilloma virus 16/18: Fabricator of trouble in oralsquamous cell carcinoma / Zil-e-Rubab, S. Baig, U. Zaman, M. H. Lucky. – DOI: 10.1016/j.ijid.2018.02.003 // International Journal of Infectious Diseases. – 2018. – Volume 69. – P. 115–119.
288. Human papillomavirus DNA detection, p16 INK4a, and oral cavity cancer in a U.S. population / B. Y. Hernandez, C. F. Lynch, O. T. M. Chan [et al.]. – DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.03.001 // Oral Oncology. – 2019. – Volume 91. – P. 92–96.
289. Human papillomavirus genotypes and p16 expression in oral leukoplakia and squamous cell carcinoma / L.-Q. Yang, X. Xiao, C.-X. Li [et al.] // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. – 2019. – Volume 12, № 3. – P. 1022–1028.
290. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review / S. Syrjänen, G. Lodi, I. von Bültzingslöwen [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1601-0825.2011.01792.x // Oral Diseases. – 2011. – Volume 17, Supple 1. – P. 58–72.

291. Humayun, S. Expression of p53 protein and ki-67 antigen in oral premalignant lesions and oral squamous cell carcinomas: an immunohistochemical study / S. Humayun, V. Ram Prasad. – DOI: 10.4103/0975–5950.85852 // National Journal of Maxillofacial Surgery. – 2011. – Volume 2, № 1. – P. 38–46.
292. Hypertension is associated with oral, laryngeal, and esophageal cancer: a nationwide population–based study / J. H. Seo, Y. D. Kim, C. S. Park [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598–020–67329–3 // Scientific Reports. – 2020. – Volume 10, № 1. – P. 10291.
293. Identification of oral risk factors for chronic graft versus host disease in haematological patients who underwent allogeneic haematopoietic stem cell transplantation / A. Picardi, M. Miranda, F. Liciani [et al.]. – DOI: 10.11138/orl/2017.10.4.390 // Oral Implantology (Rome). – 2017. – Volume 10, № 4. – P. 390–397.
294. Immunoglobulin A in Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Squamous Cell Carcinoma / V. Ajila, V. Shetty, S. Babu [et al.]. – DOI: 10.4103/jmedsci.jmedsci_29_17 // International Journal of Medical Sciences. – 2017. – Volume 37, № 5. – P. 195–200.
295. Immunohistochemical Study of p53 Expression in Patients with Erosive and Non–Erosive Oral Lichen Planus / A. Shiva, A. Zamanian, S. Arab, M. Boloki // Journal of Dentistry. – 2018. – Volume 19, № 2. – P. 118–123.
296. Immunological and classical subtypes of oral premalignant lesions / J.–P. Foy, C. Bertolus, S. Ortiz–Cuaran [et al.]. – DOI: 10.1080/2162402X.2018.1496880 // Oncoimmunology. – 2018. – Volume 7, № 12. – e1496880.
297. Impact of Dental Health Education on "Specific Learning Needs" Children / A. H. Relwani, S. Kiran, R. Bhatt, M. Patel // International Journal of Clinical Pediatric Dentistry. – 2016. – Volume 9, № 1. – P. 31–34.
298. Impact of oral potentially malignant disorders on quality of life / J. Tadakamadla, S. Kumar, R. Lalloo [et al.]. – DOI: 10.1111/jop.12620 //

- Journal of Oral Pathology and Medicine. – 2018. – Volume 47, № 1. – P. 60–65.
299. Impact of Oral Submucous Fibrosis on Quality of Life: A Cross-Sectional Study / K. Chaudhry, R. Bali, A. K. Patnana [et al.]. – DOI: 10.1007/s12663-018-1114-3 // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2019. – Volume 18, № 2. – P. 260–265.
300. Increased expression of p16 in both oral and genital lichen planus / K. Danielsson, J. Olah, R. Zohori-Zangeneh [et al.]. – DOI: 10.4317/medoral.22432. – Text: electronic // Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. – 2018. – Volume 23, № 4. – P. e449–e453. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6051687/pdf/medoral-23-e449.pdf> (дата обращения 12.07.2021).
301. Inter- and Intra-Observer Variability in Diagnosis of Oral Dysplasia / A. R. Shubhasini, B. N. Praveen, H. Usha [et al.]. – DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.12.3251 // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2017. – Volume 18, № 12. – P. 3251–3254.
302. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer / G. Lodi, R. Franchini, S. Warnakulasuriya [et al.]. – DOI: 10.1002/14651858.CD001829.pub4. – Text: electronic // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – Volume 7. – Article № CD001829. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6457856/pdf/CD001829.pdf> (дата обращения 12.07.2021).
303. Investigation of viral etiology in potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinomas in non-smoking, non-drinking patients / P. Perot, M. Falguieres, L. Arowas [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0232138 // PLoS ONE. – 2020. – Volume 15, № 4. – e0232138.
304. Irani, S. Pre-Cancerous Lesions in the Oral and Maxillofacial Region: A Literature Review with Special Focus on Etiopathogenesis / S. Irani // Iranian Journal of Pathology. – 2016. – Volume 11, № 4. – P. 303–322.

305. Ishmael, F. T. Principles and applications of polymerase chain reaction: basic science for the practicing physician. / F. T. Ishmael, C. Stellato. – DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60323-7 // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2008. – № 101(4). – P. 437–438.
306. Jain, M. Assesment of Correlation of Herpes Simplex Virus–1 with Oral Cancer and Precancer Comparative Study / M. Jain. – DOI: 10.7860/JCDR/2016/18593.8229 // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2016. – Volume 10, № 8. – P. ZC14– ZC17.
307. Jalouli, J. Human Papilloma Virus, Herpes Simplex Virus and Epstein Barr Virus in Oral Squamous Cell Carcinoma from Eight Different Countries / J. Jalouli, M. M. Jalouli, D. Sapkota // *Anticancer research*. – 2012. – Volume 32. – P. 571–580.
308. Jeddy, N. Screening of oral potentially malignant disorders: Need of the hour / N. Jeddy, S. Ravi, T. Radhika. – DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_217_17 // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2017. – Volume 21, № 3. – P. 437–438.
309. Jerjes, W. CO₂ lasers in the management of potentially malignant and malignant oral disorders / W. Jerjes, Z. Hamdoon, C. Hopper. – DOI: 10.1186/1758-3284-4-17 // *Head Neck Oncology*. – 2012. – Volume 4. – P. 17.
310. Kamath, V. V. Oral Lichenoid Lesions – A Review and Update / V. V. Kamath, K. Setlur, K. Yerlagudda. – DOI: 10.4103/0019-5154.147830 // *Indian Journal of Dermatology*. – 2015. – Volume 60, № 1. – P. 102.
311. Karpiński, T. M. Role of Oral Microbiota in Cancer Development / T. M. Karpiński. – DOI: 10.3390/microorganisms7010020.2019 // *Microorganisms*. – 2019. – Volume 7, № 1. – P. 20.
312. Keratoacanthoma of the lip: a case report with emphasis on histogenesis / P. Kamath, T. Pereira, M. Chande, S. Shetty. – DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_217_16 // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2017. – Volume 21, № 1. – P. 115–118.

313. Keratoacanthoma of the lower lip: still a matter of diagnosis / C. M. França, M. A. Lotufo, J. G. Júnior [et al.] // *ConScientiae Saúde*. – 2010. – Volume 9, № 4. – P. 715–718.
314. Keratoacanthoma of Upper Lip: Review and Report of Case Managed Surgically / S. Gulati, D. Pandiar, S. Kakky [et al.]. – DOI: 10.7860/JCDR/2015/13883.6620 // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2015. – Volume 9, № 10. – P. ZD08–ZD10.
315. Ki-67 Prognostic Value in Different Histological Grades of Oral Epithelial Dysplasia and Oral Squamous Cell Carcinoma / A. Takkem, C. Barakat, S. Zakaraia [et al.]. – DOI: 10.31557/APJCP.2018.19.11.3279 // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2018. – Volume 19, № 11. – P. 3279–3286.
316. Krump, N. A. Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans / N. A. Krump, J. You. – DOI: 10.1038/s41579-018-0064-6 // *Nature Reviews Microbiology*. – 2018. – Volume 16, № 11. – P. 684–698.
317. Kujan, O. Oral and oropharyngeal cancer in the Middle East and North Africa: Incidence, mortality, trends, and gaps in public databases as presented to the Global Oral Cancer Forum / O. Kujan, C. S. Farah, N. W. Johnson. – DOI: 10.1177/2057178X17698480 // *Translational Research in Oral Oncology*. – 2017. – Volume 2. – P. 1–9.
318. Lalabonova, H. Clinical assessment of the effect of low level laser treatment of oral mucosa decubitus ulcers / H. Lalabonova, G. R. Todorov, H. Daskalov. – DOI: 10.5272/jimab.2013194.380 // *Journal of IMAB*. – 2013. – Volume 19, № 4. – P. 380–382.
319. Lange, A. Cytokine Overproduction and Immune System Dysregulation in alloHSCT and COVID-19 Patients / A. Lange, J. Lange, E. Jaskuła. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.658896 // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Volume 12. – P. 658896.
320. Lee, J. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms / J. Lee, V. Taneja, R. Vassallo. – DOI:

- 10.1177/0022034511421200 // Journal of Dental Research. – 2012. – Volume 91, № 2. – P. 142–149.
321. Leukoplakia and Immunology: New Chemoprevention Landscapes? / R. Grigolato, M. E. Bizzoca, L. Calabrese [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms21186874 // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Volume 21. – P. 6874.
322. Lichenoid contact reaction to eugenol presenting as oral lichen planus / M. Behzad, C. Michl, N. Arweiler, W. Pfützner. – DOI: 10.1007/s40629–014–0027–z // Allergo Journal International. – 2014. – Volume 23, № 7. – P. 242–245.
323. Lippitz, B. E. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review / B. E. Lippitz. – DOI: 10.1016/S1470–2045(12)70582–X // The Lancet Oncology. – 2013. – Volume 14, № 6. – P. e218–228.
324. Malignant transformation in 5071 southern Taiwanese patients with potentially malignant oral mucosal disorders / Y.–Y. Wang, Y.–H. Tail, W.–C. Wang [et al.]. – DOI: 10.1186/1472–6831–14–99 // BMC Oral Health. – 2014. – Volume 14. – P. 99.
325. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a meta–analysis of 20095 patient data / S. M. H. Aghbari, A. I. Abushouk, A. Attia [et al.]. – DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.012 // Oral Oncology. – 2017. – Volume 68. – P. 92–102.
326. Malignant transformation rate based stratification model for oral potentially malignant disorders: a potential idea / G. S. Sarodea, S. C. Sarodea, N. Maniyara [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jobcr.2020.07.017 // Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. – 2020. – Volume 10, № 4. – P. 490–491.
327. Mancini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A. O. Carbonara, J. F. Heremans // Immunochemistry. – 1965. – № 2. – P. 235–254.
328. Markers of Oral Lichen Planus Malignant Transformation / M. Tampa, C. Caruntu, M. Mitran [et al.]. – DOI: 10.1155/2018/1959506. – Text: electronic

- // Disease Markers. – 2018. – Article ID 1959506. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2018/1959506/> (дата обращения 12.07.20221).
329. Marx, R. E. Platelet–rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? / R. E. Marx // *Implant dentistry*. – 2001. – Volume 10, № 4. – P. 225–228.
330. May VelScope Be Deemed an Opportunistic Oral Cancer Screening by General Dentists? A Pilot Study / S. Leuci, N. Coppola, A. Turkina [et al.]. – DOI: 10.3390/jcm9061754 // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Volume 9, № 6. – P. 1754.
331. Metastasizing squamous cell carcinoma arising from chronic discoid lupus erythematosus plaque of recent onset / M. Dhingra, M. Bhalla, G. P. Thami, P. Mittal // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. – 2011. – Volume 77. – P. 626.
332. Micro/nanodevices for assessment and treatment in stomatology and ophthalmology / A. Sheng, L. Lin, J. Zhu [et al.]. – DOI: 10.1038/s41378-021-00238-1 // *Microsystems & Nanoengineering*. – 2021. – Volume 7. – P. 11.
333. Minić, I. Oral Cancer: Incidence and Management / I. Minić, A. Pejčić // *Oral Cancer*. – 2019. – Volume 2, № 9. – P. 23–27.
334. Mogedas–Vegara, A. The treatment of oral leukoplakia with the CO2 laser: A retrospective Q6 study of 65 patients / A. Mogedas–Vegara. – DOI: 10.1016/j.jcms.2015.03.011 // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. – 2015. – Volume 43, № 5. – P. 677–681.
335. Molecular Classification of Oral Squamous Cell Carcinoma / R. M. Bavle, R. Venugopal, P. Konda [et al.]. – DOI: 10.7860/JCDR/2016/19967.8565 // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2016. – Volume 10, № 9. – P. ZE18–ZE21.
336. Molecular concept in human oral cancer / A. Krishna, S. Singh, V. Kumar, U. S. Pal. – DOI: 10.4103/0975-5950 // *National Journal of Maxillofacial Surgery*. – 2015. – Volume 6, № 1. – P. 9–15.

337. Molecular Diagnostics in Oral Cancer and Oral Potentially Malignant Disorders – A Clinician's Guide / T. Yap, A. Celentano, C. Seers [et al.]. – DOI: 10.1111/jop.12920 // Journal of Oral Pathology and Medicine. – 2019. – Volume 49, № 1. – P.1–8.
338. Molecular markers in oral lichen planus: A systematic review / S. Sagari, S. Sanadhya, M. Doddamani, R. Rajput. – DOI: 10.4103/0973–029X.180964 // Journal of Oral and Maxillofacial Pathology. – 2016. – Volume 20, № 1. – P. 115–121.
339. Montero, P. H. Cancer of the oral cavity / P. H. Montero, S. G. Patel. – DOI: 10.1016/j.soc.2015.03.006 // Surgical Oncology Clinics of North America. – 2015. – Volume 24, № 3. – P. 491–508.
340. More, C. B. Proposed clinical definition for oral submucous fibrosis / C. B. More, N. R. Rao. – DOI: 10.1016/j.jobcr.2019.06.016 // Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. – 2019. – Volume 9, № 4. – P. 311–314.
341. Moskovitz, J. Immunotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma / J. Moskovitz, J. Moy, R. L. Ferris. – DOI: 10.1007/s11912–018–0654–5 // Current Oncology Reports. – 2018. – Volume 20, № 2. – P. 22.
342. Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature / D. Chiewchengchol, R. Murphy, S. W. Edwards, M. W. Beresford. – DOI: 10.1186/1546–0096–13–1 // Pediatric Rheumatology Online Journal. – 2015. – Volume 13. – P. 1.
343. Müller, S. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology / S. Müller. – DOI: 10.1016/j.oooo.2018.02.012 // Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology. – 2018. – Volume 125, № 6. – P. 591–602.
344. Murata, M. Inflammation and cancer / M. Murata. – DOI: 10.1186/s12199–018–0740–1 // Environmental Health and Preventive Medicine. – 2018. – Volume 23, № 1. – P. 50.

345. Muthukrishnan, A. Oral health consequences of smokeless tobacco use / A. Muthukrishnan, S. Warnakulasuriya. – DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1793_17 // Indian Journal of Medical Research. – 2018. – Volume 148, № 1. – P. 35–40.
346. Nano–bio–chip sensor platform for examination of oral exfoliative cytology / S. E. Weigum, P. N. Floriano, S. W. Redding [et al.]. – DOI: 10.1158/1940–6207.CAPR–09–0139 // Cancer Prevention Research. – 2010. – Volume 3, № 4. – P. 518–528.
347. Narváez, J. Systemic lupus erythematosus 2020 / J. Narváez // Medicina Clínica. – 2020. – Volume 155, № 11. – P. 494–501.
348. Neukam, F. W. Laser Tumor Treatment in Oral and Maxillofacial Surgery / F. W. Neukam, F. Stelzle. – DOI: 10.1016/j.phpro.2010.08.125 // Physics Procedia. – 2010. – Volume 5. – P. 91–100.
349. Nogueira, P. A. Oral lichen planus: an update on its pathogenesis / P. A. Nogueira, S. Carneiro, M. Ramos–e–Silva. – DOI: 10.1111/ijd.12918.019–5154.156315 // International Journal of Dermatology. – 2015. – Volume 54, № 9. – P. 1005–1010.
350. Noninvasive diagnostic adjuncts for the evaluation of potentially premalignant oral epithelial lesions: current limitations and future directions / E. C. Yang, M. T. Tan, R. A. Schwarz [et al.] // Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology. – 2018. – Volume 125, № 6. – P. 670–681.
351. Nosratzahi, T. Oral Lichen Planus: an Overview of Potential Risk Factors, Biomarkers and Treatments / T. Nosratzahi. – DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.5.1161 // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2018. – Volume 19, № 5. – P. 1161–1167.
352. Núñez–Acurio, D. Epstein–Barr Virus–Oral Bacterial Link in the Development of Oral Squamous Cell Carcinoma / D. Núñez–Acurio, D. Bravo, F. Aguayo. – DOI: 10.3390/pathogens9121059 // Pathogens. – 2020. – Volume 9, № 12. – P. 1059.

353. O'Brien, J. C. Not Just Skin Deep: Systemic Disease Involvement in Patients with Cutaneous Lupus / J. C. O'Brien, B. F. Chong. – DOI: 10.1016/j.jisp.2016.09.001 // Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. – 2017. – Volume 18, № 2. – P. S69–S74.
354. Optical Coherence Tomography for Non-Invasive *ex vivo* Investigations in Dental Medicine — a Joint Group Experience (Review) / S. Canjau, C. Todea, M. L. Negrutiu [et al.]. – DOI 10.17691/stm2015.7.1.13 // STMICROELECTRONICS. – 2015. – Volume 7, № 1. – P. 97–114.
355. Oral and oropharyngeal cancer: epidemiology and survival analysis / J. S. Moro, M. C. Maroneze, T. M. Ardenghi [et al.]. – DOI: 10.1590/S1679-45082018AO4248 // Einstein (São Paulo). – 2018. – Volume 16, № 2. – AO4248. – URL: <https://www.scielo.br/pdf/eins/v16n2/1679-4508-eins-16-02-eAO4248.pdf> (дата обращения 06.07.2021).
356. Oral cancer after prolonged immunosuppression for multiorgan chronic graft-versus-host disease / R. L. de Araújo, F. Lyko Kde, V. A. Funke, C. C. Torres-Pereira. – DOI: 10.5581/1516-8484.20140016 // Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. – 2014. – Volume 36, № 1. – P. 65–68.
357. Oral Cancer and Oral Potentially Malignant Disorders / S. C. Farah, S.-bin Woo, R. Binti Zain [et al.]. – DOI: 10.1155/2014/853479 // International Journal of Dentistry. – 2014. – Volume 1. – P. 853479.
358. Oral Cancer and Precancer: a Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis / S. Abati, C. Bramati, S. Bondi [et al.]. – DOI: 10.3390/ijerph17249160 // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Volume 17, № 24. – P. 9160.
359. Oral cancer associated with chronic mechanical irritation of the oral mucosa / E. Piemonte, J. Lazos, P. Belardinelli [et al.]. – DOI: 10.4317/medoral.22017 // Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. – 2018. – Volume 23, № 2. – P. e151–e160.
360. Oral cancer in Papua New Guinea: looking back and looking forward / R. A. Kelwaip, S. Fose, M. S. Siddiqui [et al.]. – DOI:

- <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.06.010> // Oral and maxillofacial pathology. – 2020. – Volume 130, № 3. – P. 292–297.
361. Oral Cancer: A Historical Review / F. Inchingolo, L. Santacroce, A. Ballini [et al.]. – DOI: 10.3390/ijerph17093168 // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Volume 17, № 9. – P. 3168.
362. Oral Chronic Graft–vs.–Host Disease Characterization Using the NIH Scale / H. Fassil, C. W. Bassim, J. Mays [et al.]. – DOI: 10.1177/0022034512450881 // Journal of Dental Research. – 2012. – Volume 91, Supple 7. – P. 45S–51S.
363. Oral diseases associated with human herpes viruses: etiology, clinical features, diagnosis and management / R. Ballyram, N. H. Wood, R. A. G. Khammissa [et al.] // South African Dental Journal. – 2016. – Volume 71, № 6. – P. 253 – 259.
364. Oral diseases: a global public health challenge / M. A. Peres, L. M. D. Macpherson, R. J. Weyant [et al.]. – DOI: 10.1016/S0140–6736(19)31146–8 // Lancet. – 2019. – Volume 394, № 10194. – P. 249–260.
365. Oral erythroplakia – A case report / M. Patait, U. Nikate, K. Saraf [et al.] // International Journal of Applied Decision Sciences. – 2016. – Volume 2, № 4. – P. 79–82.
366. Oral Erythroplakia and Speckled Leukoplakia: retrospective analysis of 13 cases / E. S. Hosni, F. G. Salum, K. Cherubini [et al.] // Brazilian journal of otorhinolaryngology. – 2009. – Volume 75, № 2. – P. 295–299.
367. Oral health–related quality of life in oral cancer patients: systematic review and meta–analysis / M. Yuwanati, S. Gondivkar, S. C. Sarode [et al.] // Future Oncology. – 2021. – Volume 17, № 8. – P. 979–990.
368. Oral human papilloma virus infection: an overview of clinical–laboratory diagnosis and treatment / G. Orrù, A. Mameli, C. Demontis [et al.]. – DOI: 10.26355/eurrev_201909_19035 // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2019. – Volume 23, № 18. – P. 8148–8157.

369. Oral lichen planus – Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematitic deficiencies, and management / C.–P. Chiang, J. Y.–F. Chang, Y.–P. Wang [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jfma.2018.01.021 // Journal of the Formosan Medical Association. – 2018. – Volume 117, № 9. – P. 756–765.
370. Oral Lichen Planus – Related Connection with HLA–System Antigens / M. Popovska, A. Atanasovska–Stojanovska, S. Todoroska [et al.]. – DOI: 10.2478/prilozi–2020–0024 // Prilozi (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). – 2020. – Volume 41, № 1. – P. 65–77.
371. Oral lichen planus as a preneoplastic inflammatory model / E. A. Georgakopoulou, M. D. Ahtari, M. Ahtaris [et al.]. – DOI: 10.1155/2012/759626. – Text:electronic // Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2012. – Volume 2012. – Article ID 759626. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3362930/pdf/JBB2012–759626.pdf> (дата обращения 08.07.2021).
372. Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer / Y. Liu, D. V. Messadi, H. Wu, S. Hu. – DOI: 10.1016/j.mehy.2010.07.002 // Medical Hypotheses. – 2010. – Volume 75, № 6. – P. 492–494.
373. Oral lichen planus to oral lichenoid lesions: Evolution or revolution / B. B. Dudhia, S. B. Dudhia, P. S. Patel, Y. V. Jani. – DOI: 10.4103/0973–029X.174632 // Journal of Oral and Maxillofacial Pathology. – 2015. – Volume 19, № 3. – P. 364–370.
374. Oral lichen planus: An overview / R. J. Krupaa, S. L. Sankari, K. M. K. Masthan, E. Rajesh. – DOI: 10.4103/0975–7406.155873 // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. – 2015. – Volume 7, Supple 1. – P. S158–S161.
375. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment / N. Lavanya, P. Jayanthi, K. R. Umadevi, K. Ranganathan. – DOI: 10.4103/0973–029X.84474 // Journal of Oral and Maxillofacial Pathology. – 2011. – Volume 15, № 2. – P. 127–132.

376. Oral manifestations of lupus / S. Menzies, F. D. O'Shea, S. Galvin, B. Wynne // *JAAD International*. – 2017. – Volume 76. – Suple 1, № 6. – AB185.
377. Oral Mucosal Health in Liver Transplant Recipients and Controls / J. Helenius–Hietala, H. Ruokonen, L. Gronroos [et al.]. – DOI: 10.1002/lt.23778 // *Liver transplantation*. – 2014. – Volume 20. – P. 72–80.
378. Oral Potentially Malignant Disorders among Dental Patients: a Pilot Study in Jordan / Y. Hassona, C. Scully, A. Almangush [et al.]. – DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.23.10427 // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2014. – Volume 15, № 23. – P. 10427–31.
379. Oral Potentially Malignant Disorders and Squamous Cell Carcinoma at the Tongue: Clinicopathological Analysis in a Thai Population / A. Aittiwarapoj, R. Juengsomjit, N. Kitkumthorn [et al.]. – DOI: 10.1055/s–0039–1698368 // *European Journal of Dentistry*. – 2019. – Volume 13, № 3. – P. 376–382.
380. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer / S. Warnakulasuriya, O. Kujan, J. M. Aguirre–Urizar [et al.]. – DOI: 10.1111/odi.13704 // *Oral Diseases*. – 2021. – Volume 27, № 8. – P. 1862–1880. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.13704> (дата обращения 08.07.2021).
381. Oral potentially malignant disorders: clinical–pathological study of 684 cases diagnosed in a Brazilian population / F.–R. Pires, M.–E. Barreto, J.–G. Nunes [et al.]. – DOI: 10.4317/medoral.23197 // *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. – 2020. – Volume 25, № 1. – P. e84–e88.
382. Oral squamous cell carcinoma detection by salivary biomarkers in a Serbian population / O. Brinkmann, D. A. Kastratovic, M. V. Dimitrijevic [et al.]. – DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.10.009 // *Oral Oncology*. – 2011. – Volume 47, № 1. – P. 51–55.
383. Oral squamous cell carcinoma: epidemiological study and risk factor assessment based on a 39–year series / A. Capote–Moreno, P. Brabyn, M. F.

- Munoz–Guerra [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ijom.2020.03.009 // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2020. – Volume 49. – P. 1525–1534.
384. Oral Submucous Fibrosis: A Review on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Therapy / Y.–H. Shih, T.–H. Wang, T.–M. Shieh, Y.–H. Tseng. – DOI: 10.3390/ijms20122940 // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Volume 20, № 12. – P. 2940.
385. Orofacial manifestations and dental management of systemic lupus erythematosus: A review / M. Benli, F. Batool, C. Stutz [et al.]. – DOI: 10.1111/odi.13271 // Oral Diseases. – 2021. – Volume 27. – P. 151–167.
386. Outcome of excision of oral erythroplakia / S.–W. Yang, Y.–S. Leecd, L.–C. Chang [et al.]. – DOI: /10.1016/j.bjoms.2014.10.016 // British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2015. – Volume 53, № 2. – P. 142–147.
387. Oxidative stress marker in oral cancer: A review / P. Katakwar, R. Metgud, S. Naik, R. Mittal. – DOI: 10.4103/0973–1482.151935 // Journal of Cancer Research and Therapeutics. – 2016. – Volume 12, № 2. – P. 438–446.
388. Oxidative stress status and DNA damage in saliva of human subjects with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma / F. Agha–Hosseini, I. Mirzaii–Dizgah, N. Farmanbar, M. Abdollahi. – DOI: 10.1111/j.1600–0714.2012.01172.x // Journal of Oral Pathology and Medicine. – 2012. – Volume 41. – P. 736–740.
389. P53 Expression Helps Identify High Risk Oral Tongue Pre– malignant Lesions and Correlates with Patterns of Invasive Tumour Front and Tumour Depth in Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma Cases / T. S. Viveka, V. Shyamsundar, A. Krishnamurthy [et al.]. – DOI: 10.7314/apjcp.2016.17.1.189 // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2016. – Volume 17, № 1. – P. 189–195.
390. P53 mutations in oral cavity carcinoma / V. Ragos, N. S. Mastronikolis, E. Tsiambas [et al.] // JBUON. – 2018. – Volume 23, № 6. – P. 1569–1572.

391. P53 Overexpression in Oral Mucosa in Relation to Shisha Smoking in Syria and Lebanon / K. Zaid, E. Azar–Maalouf, C. Barakat, M. Chantiri. – DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.7.1879 // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2018. – Volume 19, № 7. – P. 1879–1882.
392. P53, p16 and Ki67 immunoexpression in oral squamous carcinomas / L. P. Dragomir, C. Simionescu, C. Mărgăritescu [et al.] // Romanian Journal of Morphology and Embryology. – 2012. – Volume 53, № 1. – P. 89–93.
393. Pandya, D. Trauma induced oral malignant ulcer: a case report / D. Pandya, A. K. Nagarajappa // Journal of Harmonized Research in Medical and Health Science. – 2015. – Volume 2, № 4. – P. 206–209.
394. Panta, P. Oral lichenoid reaction to tobacco / P. Panta, U. S. Yaga. – DOI: 10.11604/pamj.2016.24.330.9378 // The Pan African Medical Journal. – 2016. – Volume 24. – P. 330.
395. Panwar, A. Management for premalignant lesions of the oral cavity / A. Panwar, R. Lindau, A. Wieland. – DOI: 10.1586/14737140.2013.842898 // Expert Review of Anticancer Therapy. – 2014. – Volume 14, № 3. – P. 349–357.
396. Photodynamic Therapy as a Treatment Option for Oral Cancer and Dysplasia / R. M. A. Al–Delayme, H. Radhi, A. Farag [et al.] // Annals of Medical and Health Science Research. – 2018. – Volume 8. – P. 59–64.
397. Photodynamic therapy guidelines for the management of oral leucoplakia / Q. Chen, H. Dan, F. Tang [et al.]. – DOI: 10.1038/s41368–019–0047–0. – Text: electronic // International Journal of Oral Science. – 2019. – Volume 11. – P. 14. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6458125/pdf/41368_2019_Article_47.pdf (дата обращения 14.07.2021).
398. Pinatti, L. M. Human Papillomavirus Genome Integration and Head and Neck Cancer / L. M. Pinatti, H. M. Walline, T. E. Carey // Journal of Dental Research. – 2018. – Volume 97, № 6. – P. 691–700.

399. Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Periodontal Regeneration: A Review / S. P. Mohan, N. Jaishangar, S. Devy [et al.]. – DOI: 10.4103/JPBS.JPBS_41_19 // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. – 2019. – Volume 11, Supple 2. – P. S126–S130.
400. Polymerase chain reaction for the diagnosis of herpesvirus infections in dermatology / V. Schremser, L. Antoniewicz, E. Tschachler, A. Geusau. – DOI: 10.1007/s00508–019–01585–w // Wiener klinische Wochenschrift. – 2020. – Volume 132. – P. 35–41.
401. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype / O. Iocca, T. P. Sollecito, F. Alawi [et al.]. – DOI: 10.1002/hed.26006 // Head Neck. – 2020. – Volume 42, № 3. – P. 539–555.
402. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory / K. R. Dionne, S. Warnakulasuriya, R. B. Zain, S. C. Cheong. – DOI: 10.1002/ijc.28754 // International Journal of Cancer. – 2015. – Volume 136, № 3. – P. 503–515.
403. Precancerous lesions of oral mucosa / G. Yardimci, Z. Kutlubay, B. Engin, Y. Tuzun. – DOI: 10.12998/wjcc.v2.i12.866 // World Journal of Clinical Cases. – 2014. – Volume 2, № 12. – P. 866–872.
404. Predictive Role of p53 Protein as a Single Marker or Associated with ki67 Antigen in Oral Leukoplakia: a Retrospective Longitudinal Study / D. B. Gissi, A. Gabusi, D. Servidio [et al.] // The Open Dentistry Journal. – 2015. – Volume 9. – P. 41–45.
405. Prevalence and genotypes of human papillomavirus in saliva and tumor samples of head and neck cancer patients in Hungary / A. Hettmann, A. Demcsák, Á. Bach [et al.]. – DOI: 10.1016/j.meegid.2018.01.030 // Infection Genetics and Evolution. – 2018. – Volume 59. – P. 99–106.
406. Prevalence and Risk Factors for Oral Potentially Malignant Disorders in Indian Population / S. Kumar, N. Debnath, M. B. Ismail [et al.]. – DOI:

- 10.1155/2015/208519 // *Advances in Preventive Medicine*. – 2015. – Article ID 208519.
407. Prevalence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia and its clinical correlation; a retrospective study / S. K. Kannan, J. Eugenia Sherubin, M. S. Priya [et al.] // *Annals of Dental Specialty*. – 2019. – Volume 7, № 1. – P. 6–11.
408. Prevalence of Epstein–Barr Virus in Oral Squamous Cell Carcinomas, Premalignant Lesions and Normal Mucosa – a Study Using the Polymerase Chain Reaction / I. Cruz, A. J. C. Van den Brule, R. D. M. Steenbergen [et al.] // *Oral Oncology*. – 1997. – Volume 33, № 3. – P. 182–188.
409. Prevalence of oral potentially malignant disorders / F. W. Mello, A. F .P. Miguel, K. L. Dutra [et al.]. – DOI: 10.1111/jop.12726 // *Journal of Oral Pathology and Medicine*. – 2018. – Volume 47. – P. 633–640.
410. Prevalence of salivary Epstein–Barr virus in potentially malignant oral disorders and oral squamous cell carcinoma / L. Bagan, M.–D. Ocete–Monchon, M. Leopoldo–Rodado [et al.]. – DOI: 10.4317/medoral.20785 // *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. – 2016. – Volume 21, № 2. – P. e157–e160.
411. Primary Clinical Evaluation of Photodynamic Therapy with Oral Leukoplakia in Chinese Patients / Y. Han, S. Xu, J. Jin [et al.]. – DOI: 10.3389/fphys.2018.01911. – Text:electronic // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Volume 9. – Article 1911. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6350274/pdf/fphys-09-01911.pdf> (дата обращения 14.07.2021).
412. Principles and applications of polymerase chain reaction in medical diagnostic fields: a review / M. A. A. Valones, R. L. Guimarães, L. A. C. Brandão [et al.]. – DOI: 10.1590/S1517–83822009000100001 // *Brazilian Journal of Microbiology*. – 2009. – № 40(1). – P. 1–11.
413. Prognostic biomarkers for oral tongue squamous cell carcinoma: a systematic review and meta–analysis / A. Almangush, I. Heikkinen, A. A. Mäkitie [et

- al.]. – DOI: 10.1038/bjc.2017.244 // *British Journal of Cancer*. – 2017. – Volume 117, № 6. – P. 856–866.
414. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances / D. L. Capella, J. M. Gonçalves, A. A. A. Abrantes [et al.]. – DOI: 10.1016/j.bjorl.2016.12.005 // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. – 2017. – Volume 83, № 5. – P. 585–593.
415. Prospects in the Application of Photodynamic Therapy in Oral Cancer and Premalignant Lesions / R. Saini, N. V. Lee, K. Y. P. Liu, C. F. Poh. – DOI: 10.3390/cancers8090083 // *Cancers*. – 2016. – Volume 8. – P. 83.
416. Quality of life and oral potentially malignant disorders: Critical appraisal and prospects / S. M. Gondivkar, R. R Bhowate, A. R. Gadbail [et al.]. – DOI: 10.5306/wjco.v9.i4.56 // *World Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Volume 9, № 4. – P. 56–70.
417. Quality of life in patients with oral leukoplakia / X. Min Ang, P. Chi Khang Au, K. Kwok [et al.]. – DOI: 10.1111/jop.12897 // *Journal of Oral Pathology and Medicine*. – 2019. – Volume 48, № 7. – P. 574–580.
418. Rana, M. Comparison of health-related quality of life of patients with different precancer and oral cancer stages / M. Rana, N.–K. Gellrich. – DOI: 10.1007/s00784-014-1265-7 // *Clinical Oral Investigations*. – 2015. – Volume 19, № 2. – P. 481–488.
419. Ranganathan, K. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders / K. Ranganathan, L. Kavitha. – DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_13_19 // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2019. – Volume 23, № 1. – P. 19–27.
420. Rao, N. M. Oral potentially malignant disorders: A lot more to explore / N. M. Rao. – DOI: 10.1016/j.jobcr.2020.12.002 // *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. – 2021. – Volume 11, № 2. – P. 256.
421. Ray, J. G. Oral potentially malignant disorders: Revisited / J. G. Ray. – DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_224_17 // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2017. – Volume 21, № 3. – P. 326–327.

422. Reddy, V. M. P53 immunoprofiling of potentially malignant oral disorders: a case series analysis / V. M. Reddy, A. Kamath, R. A. Radhakrishnan. – DOI: 10.4103/0019–509X.98913 // Indian Journal of Cancer. – 2012. – Volume 49, № 1. – P. 27–32.
423. Regenerative surgery performed with platelet–rich plasma used in sinus lift elevation before dental implant surgery: an useful aid in healing and regeneration of bone tissue / F. Inchingolo, M. Tatullo, M. Marrelli [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2012. – Volume 16, № 9. – P. 1222–1226.
424. Resección guiada por fluorescencia en pacientes con cáncer de lengua / J. F. G. Hernández, O. Partidaa, A. L. Ortiz [et al.]. – DOI: 10.1016/j.gamo.2016.03.00299 // Gaceta Mexicana de Oncología. – 2016. – Volume 15, № 2. – P. 66–69.
425. Rivera, C. Essentials of oral cancer / C. Rivera // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. – 2015. – Volume 8, № 9. – P. 11884–11894.
426. Robledo–Sierra, J. How general dentists could manage a patient with oral lichen planus / J. Robledo–Sierra, I. van der Waal. – DOI: 10.4317/medoral.22368 // Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. – 2018. – Volume 23, № 2. – P. e198–e202.
427. Role of Chemiluminescence examination as non–invasive diagnostic tool in early detection of Leukoplakia / N. Jain, A. K. Nagarajappa, M. Bhasin [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jobcr.2017.04.004 // Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. – 2018. – Volume 8. – P. 177–181.
428. Role of Porphyromonas gingivalis in oral squamous cell carcinoma development: A systematic review / I. L. I. de Mendoza, X. M. Mendia, A. M. G. de la Fuente [et al.]. – DOI: 10.1111/jre.12691 // Journal of Periodontal Research. – 2020. – Volume 55, № 1. – P. 13–22.

429. Role of Salivary Biomarkers in Oral Cancer Detection / Z. Khurshid, M. S. Zafar, R. S. Khan [et al.]. – DOI: 10.1016/bs.acc.2018.05.002 // *Advances in Clinical Chemistry*. – 2018. – Volume 86. – P. 23–70.
430. Role of Toluidine Blue Staining in Suspicious Lesions of Oral Cavity and Oropharynx / V. Vijayakumar, D. Reghunathan, B. Edacherian, A. Mukundan. – DOI: 10.1007/s12070-017-1161-y // *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. – 2019. – Volume 71, Supple 1. – P. 142–146.
431. Role of vitamin E in prevention of oral cancer: a review / M. A. Iqbal, M. Khan, P. Kumar [et al.]. – DOI: 10.7860/JCDR/2014/9166.4958. – Text: electronic // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2014. – Volume 8, № 10. – P. ZE05–ZE07. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4253290/pdf/jcdr-8-ZE05.pdf> (дата обращения 12.07.2021).
432. Roswall, N. Alcohol as a risk factor for cancer: existing evidence in a global perspective / N. Roswall, E. Weiderpass. – DOI: 10.3961/jpmph.14.052 // *Journal of Preventive Medicine & Public Health*. – 2015. – Volume 48, № 1. – P. 1–9.
433. Sahingur, S. E. Chemokine function in periodontal disease and oral cavity cancer / S. E. Sahingur, W. A. Yeudall. – DOI: 10.3389/fimmu.2015.00214 // *Frontiers in Immunology*. – 2015. – Volume 6. – P. 214.
434. Salah, E. Clinical and dermoscopic spectrum of discoid lupus erythematosus: novel observations from lips and oral mucosa / E. Salah // *International Journal of Dermatology*. – 2018. – Volume 57. – P. 830–836.
435. Salehiniya, H. Oral cavity and lip cancer in the world: an epidemiological review / H. Salehiniya, M. Raei // *Biomedical Research and Therapy*. – 2020. – Volume 7, № 8. – P. 3898–3905.
436. Salivary Biomarkers for Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma in a Taiwanese Population / F. O. Gleber-Netto, M. Yakob, F. Li [et al.]. – DOI:

- 10.1158/1078-0432.CCR-15-1761 // *Clinical Cancer Research*. – 2016. – Volume 22, № 13. – P. 3340–3347.
437. Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer screening: a review / J. Kaur, R. Jacobs, Y. Huang [et al.]. – DOI: 10.1007/s00784-018-2337-x // *Clinical Oral Investigations*. – 2018. – Volume 22, № 2. – P. 633–640.
438. Salivary cytokines as biomarkers of oral cancer: a systematic review and meta-analysis / M. M. Chiamulera, C. B. Zancan, A. P. Remor [et al.]. – DOI: 10.1186/s12885-021-07932-3 // *BMC Cancer*. – 2021. – Volume 21, № 1. – P. 205.
439. Salivary markers of oxidative stress in patients with oral premalignant lesions / B. Vlková, P. Stanko, G. Minárik [et al.]. – DOI: 10.1016/j.archoralbio.2012.09.003 // *Archives of Oral Biology*. – 2012. – № 57(12). – P. 1651–1656.
440. Sangeetha, P. P. Chair side diagnostic aids in early detection of oral cancer for general dental practitioners / P. P. Sangeetha, A. N. Babu // *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. – 2020. – Volume 7, № 10. – P. 668–673.
441. Sankari, S. L. A comparative study of *Candida* species diversity among patients with oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders / S. L. Sankari, K. Mahalakshmi, V. N. Kumar. – DOI: 10.1186/s13104-020-05336-3 // *BMC Research Notes*. – 2020. – Volume 13, № 1. – P. 488.
442. Screening of Oral Potentially Malignant Disorders Using Exfoliative Cytology: A Diagnostic Modality / A. Kabiraj, T. Khaitan, D. Bhowmick [et al.]. – DOI: 10.1155/2016/8134832. – Text: electronic // *Journal of Cancer Epidemiology*. – 2016. – Volume 2016. – Article ID 8134832. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5046052/pdf/JCE2016-8134832.pdf> (дата обращения 13.07.2021).
443. Scully, C. Oral mucosal precancer and cancer: A helpful discriminating clinical tool / C. Scully, J. J. Sciubba, V. Bagan. – DOI:

- 10.4317/medoral.20155 // Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. – 2015. – Volume 20, № 5. – P. e587–e590.
444. Sexually transmitted infections in oral cavity lesions: Human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, and Herpes simplex virus / J. P. Mosmann, A. D. Talaverac, M. I. Criscuoloc [et al.]. – DOI: 10.1080/20002297.2019.1632129. – Text: electronic // Journal of oral microbiology. – 2019. – Volume 11, № 1. – Article 1632129. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6598522/pdf/zjom-11-1632129.pdf> (дата обращения 11.05.2021).
445. Shukla, A. Potentially Malignant Disorders of the Oral Cavity: A Clinical Study / A. Shukla. – DOI 10.1007/s12070-013-0680-4 // Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. – 2014. – Volume 66, № 4. – P. 79–85.
446. Singh, P. Validation of Salivary Markers, IL-1 β , IL-8 and Lgals3bp for Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma in an Indian Population / P. Singh, J. K. Verma, J. K. Singh. – DOI: 10.1038/s41598-020-64494-3 // Scientific Reports. – 2020. – Volume 10, № 1. – P. 7365.
447. Singhvi, H. R. The Role of Chronic Mucosal Trauma in Oral Cancer: A Review of Literature / H. R. Singhvi, A. Malik, P. Chaturvedi. – DOI: 10.4103/0971-58 // Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology. – 2017. – Volume 38, № 1. – P. 44–50.
448. Slade, G. D. Development and evaluation of the oral health impact profile / G. D. Slade, A. J. Spencer // Community Dental Health. – 1994. – № 11. – P. 3–11.
449. Smokeless tobacco and oral potentially malignant disorders in South Asia: a protocol for a systematic review / Z. Khan, S. Khan, L. Christianson [et al.]. – DOI: 10.1186/s13643-016-0320-7 // Systematic review automation technologies. – 2016. – Volume 5(1). – P. 142.
450. Smoking, Alcohol, and Betel Quid and Oral Cancer: A Prospective Cohort Study / W.-J. Lin, R.-S. Jiang, S.-H. Wu [et al.]. – DOI:

- 10.1155/2011/525976 // Hindawi Publishing Corporation Journal of Oncology Volume. – 2011. – Volume 2011. – Article ID 525976.
451. Soares, A. B. Oral potentially malignant disorders / A. B. Soares, K. Perschbacher, B. Perez–Ordóñez // *Diagnostic Histopathology*. – 2018. – Volume 24, № 5. – P. 161–165.
452. Söder, P. O. Periodontal status in an urban adult population in Sweden / P. O. Söder, L. J. Jin, B. Söder, S. Wikner. – DOI: 10.1111/j.1600–0528.1994.tb01582.x // *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. – 1994. – Volume 22, № 2. – P. 106–111.
453. Squamous cell carcinoma of tongue after treatment for systemic lupus erythematosus in a young Chinese patient / X. Sui, L. Wang, J. Liu [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2017. – Volume 10, № 2. – P. 3959–3962.
454. Squamous Cell Carcinoma on the Upper Lip of a Patient with Discoid Lupus Erythematosus / D. Y. Kim, E. Y. Rha, G. Yoo, J. S. Lim. – DOI: 10.5999/aps.2013.40.2.155 // *Archives of Plastic Surgery*. – 2013. – Volume 40. – P. 155–157.
455. Squamous cell carcinoma related with dental implants. A clinical cases report / F. Granados, L. Santos–Ruiz, M. Contreras [et al.]. – DOI: 10.4317/medoral.55964 // *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. – 2020. – Volume 12, № 1. – P. e98–e102.
456. Sritippho, T. Roles of Human Papillomaviruses and p16 in Oral Cancer / T. Sritippho, P. Chotjumlong, A. Iamaroon. – DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.15.6193 // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2015. – Volume 16, № 15. – P. 6193–6200.
457. Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update / A. Almangush, A. A. Mäkitie, A. Triantafyllou [et al.]. – DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104799 // *Oral Oncology*. – 2020. – № 107. – P. 104799.

458. Staging more important than grading? Evaluation of malignancy grading, depth of invasion, and resection margins in oral squamous cell carcinoma / M. Wunschel, M. Neumeier, K. Utpatel [et al.]. – DOI: 10.1007/s00784-020-03421-2 // *Clinical Oral Investigation*. – 2021. – Volume 25, № 3. – P. 1169–1182.
459. Sun, X. Ki-67: more than a proliferation marker / X. Sun, P. D. Kaufman. – DOI: 10.1007/s00412-018-0659-8 // *Chromosoma*. – 2018. – Volume 127, № 2. – P. 175–186.
460. Suryana, K. Lichenoid Reaction Caused by Antihistamines and Corticosteroids. Lichenoid Reaction Caused by Antihistamines and Corticosteroids / K. Suryana. – DOI: 10.2147/JAA.S251046 // *Journal of Asthma and Allergy*. – 2020. – Volume 13. – P. 205–211.
461. Swain, S. K. Premalignant lesions of the oral cavity: current perspectives / S. K. Swain. – DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20212259 // *International Journal of Research in Medical Sciences*. – 2021. – Volume 9, № 6. – P. 1816–1822.
462. Swathi, S. Non-invasive Techniques for Detection of Oral Potentially Malignant Disorders (OPMDs) – Detect Early to Treat Early – a Review / S. Swathi, P. Swetha, R. Manyam // *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. – 2020. – Volume 7, № 5. – P. 1206–1214.
463. Systematic meta-analysis on association of human papilloma virus and oral cancer / N. C. S. K. Chaitanya, N. S. J. Allam, D. B. Gandhi Babu [et al.]. – DOI: 10.4103/0973-1482.179098 // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. – 2016. – Volume 12, № 2. – P. 969–974.
464. Tang, K. D. Oral HPV16 Prevalence in Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Cavity Cancers / K. D. Tang, L. Menezes, K. Baeten. – DOI: 10.3390/biom10020223 // *Biomolecules*. – 2020. – Volume 10(2). – P. 223.
465. Tanik, A. The validity of the Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN) in Epidemiological Studies of Periodontal Diseases / A. Tanik, M. Gül. – Text: electronic // *International Dental Research*. – 2020. –

466. The application of vizilite in oral cancer / T. Sambandham, K. M. Masthan, M. S. Kumar, A. Jha. – DOI: 10.7860/JCDR/2012/5163.2704 // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2013. – Volume 7, № 1. – P. 185–186.
467. The autoimmunity–oral microbiome connection / N. G. Nikitakis, W. Papaioannou, L. I. Sakkas, E. Kousvelari. – DOI:10.1111/odi.1258 // Oral Diseases. – 2017. – Volume 23. – P. 828–839.
468. The detection of oral pre– malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope™) – a single blinded clinical evaluation / H. Hanken, J. Kraatz, R. Smeets [et al.]. – DOI: 10.1186/1746–160X–9–23 // Head & Face Medicine. – 2013. – Volume 9. – P. 23.
469. The Global Cancer Observatory. All Rights Reserved, December, 2020. – URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1–Lip–oral–cavity–fact–sheet.pdf> (дата обращения 06.07.2021). – Text: electronic.
470. The limitations of the clinical oral examination in detecting dysplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma / J. B. Epstein, P. Güneri, H. Boyacioglu, E. Abt. – DOI: 10.14219/jada.archive.2012.0096 // Journal of the American Dental Association. – 2012. – Volume 143, № 12. – P. 1332–1342.
471. The Role of the Microbiome in Oral Squamous Cell Carcinoma with Insight into the Microbiome–Treatment Axis / A. Sami, I. Elimairi, C. Stanton [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms21218061 // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Volume 21, № 21. – P. 8061.
472. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) / E. E. W. Cohen, R. B. Bell, C. B. Bifulco [et al.]. – DOI: 10.1186/s40425–019–0662–5 // Journal for Immunotherapy of Cancer. – 2019. – Volume 7, № 1. – P. 184.

473. The ultrastructural features of the premalignant oral lesions / D. Olinici, C. E. Cotrutz, C. V. Mihali [et al.] // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2018. – Volume 59, № 1. – P. 243–248.
474. The use of Velscope to assess cellular changes occurring in oral premalignancy / S. Shah, P. Waknis, A. Saha [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jobcr.2020.03.004 // *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. – 2020. – Volume 10, № 2. – P. 99–103.
475. The utility of toluidine blue staining and brush cytology as adjuncts in clinical examination of suspicious oral mucosal lesions / P. Güneri, J. B. Epstein, A. Kaya [et al.]. – DOI:10.1016/j.ijom.2010.10.022 // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2011. – Volume 40. – P. 155–161.
476. Thompson, L. D. R. Oral traumatic ulcer (Pathology Clinic) / L. D. R. Thompson // *Ear Nose & Throat Journal*. – 2011. – Volume 90, № 11. – P. 518–534.
477. Thomson, P. Managing oral potentially malignant disorders: A question of risk / P. Thomson. – DOI: 10.1308/rcsfdj.2015.186 // *Faculty Dental Journal*. – 2015. – Volume 6, № 4. – P. 186–191.
478. Tomson, P. Oral Precancer. Diagnosis and Management of Potentially Malignant Disorders / P. Tomson, A. John. – Wiley and Sons, Ltd., Publication, UK, 2012. – 221 p.
479. Topical drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus isolated to the hands / S. M. Ramachandran, J. S. Leventhal, L. G. Franco [et al.]. – DOI: 10.1136/lupus-2017-000207 // *Lupus Science & Medicine*. – 2017. – Volume 4, № 1. – e000207.
480. Transepithelial Brush Biopsy – Oral CDx® – A Noninvasive Method for the Early Detection of Precancerous and Cancerous Lesions / S. Casparis, J. M. Borm, M. A. Tomic [et al.]. – DOI: 10.7860/JCDR/2014/7659.4065 // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2014. – Volume 8, № 2. – P. 222–226.

481. Treatment of actinic cheilitis by surgical vermilionectomy / S. A. Q. Miguens Jr., H. T. Gassen, M. C. de Oliveira [et al.] // *Stomatos*. – 2014. – Volume 20, № 39. – P. 11–17.
482. Treatment trends in oral lichen planus and oral lichenoid lesions (Review) / D. Rotaru, R. Chisnoiu, A. M. Picos [et al.]. – DOI: 10.3892/etm.2020.9328 // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2020. – Volume 20, № 6. – P. 198.
483. Tumban, E. A Current Update on Human Papillomavirus–Associated Head and Neck Cancers / E. A. Tumban. – DOI: 10.3390/v11100922 // *Viruses*. – 2019. – Volume 11, № 10. – P. 922.
484. Type 2 diabetes mellitus and risk of oral cancer and precancerous lesions: A meta-analysis of observational studies / Y. Gong, B. Wei, L. Yu, W. Pan. – DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.01.003 // *Oral Oncology*. – 2015. – Volume 51. – P. 332–340.
485. Unsworth, J. D. Systemic lupus erythematosus, pregnancy and carcinoma of the tongue / J. D. Unsworth, A. Baldwin, L. Byrd. – DOI: 10.1136/bcr-2013-008864. – Text: electronic // *BMJ Case Reports*. – 2013. – bcr2013008864. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669793/pdf/bcr-2013-008864.pdf>. (дата обращения 12.07.2021).
486. Usatine, R. P. Diagnosis and treatment of lichen planus / R. P. Usatine, M. Tinitigan // *American Family Physician*. – 2011. – Volume 84, № 1. – P. 53–60.
487. Use of Colposcope in Oral Mucosal Lesions / N. Vijayalaxmi, J. Landge, P. Kende [et al.] // *Acta Scientific Dental Sciences*. – 2018. – Volume 2, № 5. – P. 53–57.
488. Use of DI–S and CPITN as predictors in dental caries studies in the primary dentition / P. Cleaton–Jones, J. A. Hargreaves, D. Beere [et al.] // *Journal of the D.A.S.A.* – 1991. – Volume 46, № 10. – P. 503–505.
489. Using the American College of Rheumatology (ACR) and Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) criteria to determine the

- diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) / J. Tiao, R. Feng, K. Carr [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.029 // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2016. – Volume 74, № 5. – P. 862–869.
490. Ustrell–Borràs, M. Alcohol–based mouthwash as a risk factor of oral cancer: a systematic review / M. Ustrell–Borràs, B. Traboulsi–Garet, C. Gay–Escoda. – DOI: 10.4317/medoral.23085 // Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. – 2020. – Volume 25, № 1. – P. e1–e12.
491. Utility of photodynamic therapy for the management of oral potentially malignant disorders and oral cancer / D. Andreadis, A.–M. Pavlou, E. Sotiriou [et al.]. – DOI: 10.1177/2057178X16669161 // Translational Research in Oral Oncology. – 2016. – Volume 1. – P. 1–19.
492. Validity of Toluidine Blue test as a diagnostic tool for high risk oral potentially malignant disorders– a multicentre study in Sri Lanka / R. D. Jayasinghe, P. V. K. S. Hettiarachchi, D. Amugod [et al.]. – Text: electronic // Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. – 2020. – Volume 10, № 4. – P. 547–551. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2020.08.002>.
493. Value of the ViziLite Plus System as a diagnostic aid in the early detection of oral cancer/premalignant epithelial lesions / I. Mojsa, T. Kaczmarzyk, M. Zaleska [et al.]. – DOI: 10.1097/SCS.0b013e31824cdbea // Journal of Craniofacial Surgery. – 2012. – Volume 23, № 2. – P. e162–e164.
494. Van der Waal, I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology / I. van der Waal. – DOI: 10.4317/medoral.21007 // Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. – 2015. – Volume 20, № 6. – P. e685–e692.
495. Van der Waal, I. Oral leukoplakia; a proposal for simplification and consistency of the clinical classification and terminology / I. van der Waal. – DOI: 10.4317/medoral.23372 // Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. – 2019. – Volume 24, № 6. – P. e799–e803.

496. VELscope versus toluidine blue for detection of dysplastic changes in oral keratotic lesions: diagnostic accuracy study / M. Belal, W. A. Elmoneim, S. Nasry, B. Mostafa // *Journal of The Arab Society for Medical Research*. – 2018. – Volume 13. – P. 45–52.
497. Villa, A. Leukoplakia – a Diagnostic and Management Algorithm / A. Villa, S. B. Woo. – DOI: 10.1016/j.joms.2016.10.012/ // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2017. – Volume 75. – P. 723–734.
498. Villa, A. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians / A. Villa, C. Villa, S. Abati. – DOI: 10.1111/j.1834–7819.2011.01337.x // *Australian Dental Journal*. – 2011. – Volume 56. – P. 253–256.
499. Villa, A. Oral potentially malignant disorders in a large dental population / A. Villa, A. Gohel. – DOI: 10.1590/1678–775720140254 // *Journal of Applied Oral Science*. – 2014. – Volume 22, № 6. – P. 473–476.
500. Warnakulasuriya, S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders / S. Warnakulasuriya // *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*. – 2018. – Volume 125, № 6. – P. 582–590.
501. Warnakulasuriya, S. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa / S. Warnakulasuriya, N. W. Johnson, I. van der Waal. – DOI:10.1111/j.1600–0714.2007.00582.x // *Journal of Oral Pathology and Medicine*. – 2007. – Volume 36, № 10. – P. 575–580.
502. Warnakulasuriya, S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management / S. Warnakulasuriya. – Text: electronic // *Oral Oncology*. – 2020. – Volume 102. – P. 104550. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104550>.
503. Warren, J. A. Lip lupus erythematosus / J. A. Warren, P. F. Bourke, L. J. Warren. – DOI: 10.5694/mja12.11518 // *The Medical Journal of Australia*. – 2013. – Volume 198, № 3. – P. 160–161.

504. Wetzel, S. L. Oral Potentially Malignant Disorders / S. L. Wetzel, J. Wollenberg. – DOI: 10.1016/j.cden.2019.08.004 // Dental Clinics of North America. – 2020. – Volume 64, № 1. – P. 25–37.
505. Who is who in oral cancer? / W. L. Zhang, S.–S. Wang, H.–F. Wang [et al.]. – DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111634 // Experimental Cell Research. – 2019. – Volume 384, № 2. – P. 111634.
506. Wong, T. S. C. Oral Cancer / T. S. C. Wong, D. Wiesenfeld. – DOI: 10.1111/adj.12594 // Australian Dental Journal. – 2018. – Volume 63, Supple 1. – P. S91–S99.
507. Woo, S.–B. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy / S. B. Woo. – DOI: 10.1007/s12105–019–01020–6 // Head and Neck Pathology. – 2019. – Volume 13. – P. 423–439.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Регистрационная карта N (приложение к амбулаторной карте стоматологического больного)

Индивидуальный код пациента _____

Возраст _____

Сопутствующие заболевания _____

Данные общего осмотра _____

Данные внешнего осмотра _____

Лимфоузлы _____

Данные осмотра полости рта

Состояние зубов, Условные обозначения: отсутствует - - О, корень - R, Кариес - С, Пульпит - Р, периодонтит - Рt, пломбированный • П, Пародонтоз - А, подвижность - Г, ПГП (степень), коронка - К, искусст. зуб • И

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

КПУ _____ ИГР-У _____ СРІТN _____

Прикус _____

Состояние слизистой оболочки полости рта, десен, альвеолярных отростков неба, языка _____

Аутофлюоресцентная диагностика (АФС)

	Щеки	Язык	Дно полости рта	Ретромолярная область	Твердое небо	Мягкое небо	Десна
Усиление флюоресценции							
Гашение флюоресценции							

Описание патоморфологических элементов:

- локализация _____

-размер _____

Описание ортопедических

конструкций _____

Гальванометрия _____

Предварительный

диагноз _____

Данные дополнительных методов исследования

1. Цитологическое исследование.

Заключение: _____

2. ФИЦХ-диагностика.

Заключение: _____

3. Гистологическое заключение: _____

Окончательный диагноз: _____

Лабораторные методы исследования:

1. Цитологическая диагностика

Показатели	1 сутки	5 –й день после лечен	7-й день	10-й день	14-й день	21 студи	1 месяц
Индекс кератинизации							
Регенеративно-дегенеративный индекс							

2. Иммунологические исследования.

Показатели	До лечения	После лечения
Иммуноглобулин G, мг/л		
Иммуноглобулин A, мг/л		
Секреторный иммуноглобулин A, мг/л		

Лизоцим, %		
Ксб		
Интерферон альфа, мг/л		
Интерферон гамма, мг/л		
ФНО-альфа, мг/л		
ИЛ-1 бетта		
ИЛ-10		

3. ПЦР-диагностика герпес вирусов

Показатели	До лечения	После лечения
ВПЧ высокого риска мг/л		
ВПЧ низкого риска мг/л		
Вирус Эбштейн-Барра мг/л		
ЦМВ мг/л		
ВПГ 1, 2 типов мг/л		
ВГЧ 6 тип		

Дата

Подпись

Приложение 2

Профиль влияния стоматологического здоровья ОНIP-14 RU.

Физическое здоровье	Вопрос	Очень часто	Часто	Обычно	Почти никогда	Никогда
	Соответствующие баллы (в анкету для пациентов не ставятся)	5	4	3	2	1
Проблемы при приеме пищи	1. Вы потеряли вкус к пище из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?					
	2. Испытываете ли Вы болевые ощущения во рту?					
	3. Вызывает ли у Вас затруднение прием пищи из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?					
	4. Питаетесь ли Вы неудовлетворительно из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?					
	5. Приходится ли Вам прерывать прием пищи из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?					

Проблемы в общении	6. Испытываете ли Вы неудобства из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?					
	7. Испытываете ли Вы затруднения при произношении слов из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?					
	8. Чувствуете ли Вы себя стесненным в общении с людьми из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?					
	9. Ставят ли Вас проблемы с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами в неловкое положение?					
	10. Приводят ли Вас проблемы с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами к повышенной раздражительности при общении с людьми?					
Проблемы в повседневной жизни (работе и	11. Испытываете ли Вы затруднения в обычной работе из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?					

отдыхе)	12. Мешают ли Вам проблемы с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами отдыхать, расслабляться?					
	13. Становится ли Ваша жизнь менее интересной из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?					
	14. Приходится ли Вам «выпадать из жизни» из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?					

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)



Тест Фокса

1. Бывает ли у Вас необходимость пить жидкость для облегчения глотания сухой пищи?
2. Чувствуете ли вы сухость во рту во время приема пищи?
3. Есть ли у вас трудности при глотании каких-либо продуктов?
4. Кажется ли Вам, что количества слюны у Вас во рту слишком мало, слишком много, или вы не замечали?
5. Чувствуете ли Вы сухость во рту ночью или когда просыпаетесь?
6. Чувствуете ли Вы сухость во рту в течение дня?
7. Держите ли вы стакан воды у вашей кровати?
8. Жуete ли вы жвачку ежедневно, чтобы облегчить сухость во рту?
9. Используете ли вы леденцы или мяту ежедневно, чтобы облегчить сухость во рту?
10. Вы чувствуете необходимость частого увлажнения полости рта

Приложение 6

Выписка из амбулаторной карты. Клинический пример № 1.

Больная Н., 1964 г.р. Обратилась с жалобами на наличие язвы на боковой поверхности языка слева, резко болезненной при приеме пищи. Считает себя больной в течение 6 месяцев, неоднократно была на приеме у стоматолога и ЛОР-врача, назначенное лечение оказалось безуспешным. Глотание болезненное, язык подвижный. Из сопутствующей патологии отмечает: хронический гастродуоденит.

При объективном осмотре: конфигурация лица не изменена, кожные покровы чистые, регионарные лимфатические узлы не пальпируются. Слизистая оболочка правой и левой щек бледно-розового цвета, равномерно увлажнена. На боковой поверхности корня языка слева локализуется язва овальной формы с неровными подрывными краями, размерами 1,5 * 1,0 см. При аутофлюоресцентной диагностике наблюдается гашение люминесценции («эффект темного пятна»).

Произведен забор цитологического материала и самостоятельный смыв.

ФИЦХ-исследование: проведена оценка интенсивности флуоресценции в программе AxioVisionLE.Rel.4.8., фирмы Carl Zeiss, Германия

Оцениваемые критерии и шкала оценки:

В процессе исследования оценивалась флуоресценция клеточного ядра в эпителиальной клетке с помощью программного обеспечения AxioVisionLE.Rel.4.8., Carl Zeiss, Германия.

Критерии и пример оценки:

С помощью программы сделаны замеры интенсивности свечения фона, цитоплазмы и ядра исследуемых клеток. Критерием положительной реакции принято считать величину значения соотношения интенсивности флуоресценции клеточного ядра и интенсивности флуоресценции цитоплазмы - 3 и более (рис. 1-3).

Результат исследования выражен в процентах положительных клеток на 100 исследованных клеток.

Полученные результаты (рис. 1-3)

- флуоресценция фона – 1630
- флуоресценция цитоплазмы клетки – 7900
- флуоресценция ядра клетки – 28194.

интенсивность флуоресценции цитоплазмы = флуоресценция цитоплазмы-флуоресценция фона = $7900-1630 = 6270$.

интенсивность флуоресценции ядра = флуоресценция ядра-флуоресценция фона-флуоресценция цитоплазмы = $28194-7900-1630 = 18664$.

интенсивность флуоресценции ядра/интенсивность флуоресценции цитоплазмы = $18664/6270 = 3$.

Значения экспрессии маркеров пролиферации: Ki67= 10%; P16=5%; P53=1%.

Цитограмма: в цитологическом препарате преимущественное отдельно лежащие клетки плоского эпителия с признаками выраженного клеточного и ядерного полиморфизма, в части клеток отмечается наличие патологического ороговения. Цитологическая картина плоскоклеточного ороговевающего рака.

ФИЦХ-заключение: цитологическая картина, экспрессия маркеров Ki67 и P16, и значение соотношения интенсивности флуоресценции ядра к интенсивности флуоресценции цитоплазмы соответствует критериям, полученным для рака СОР.

Гистологическое заключение: плоскоклеточная карцинома с тенденцией к ороговению.

Результаты, полученные при ФИЦХ-исследовании биологического материала путем смыва из полости рта пациента, соответствуют результатам, полученным в результате цитологического и гистологического исследования.

Выписка из амбулаторной карты. Клинический пример № 2.

Больная Г., 68 лет. Обратилась с жалобами на наличие эрозий на слизистой оболочке щек, болезненных при приеме пищи и в покое. Считает себя больной в течение года. Предшествующее лечение не было эффективным. Из сопутствующей патологии отмечает: хронический гастродуоденит, сахарный диабет 2 типа.

При объективном осмотре: конфигурация лица не изменена, кожные покровы чистые, регионарные лимфатические узлы не пальпируются. Слизистая оболочка правой и левой щек отечна, гиперемирована, в ретромюлярной области локализуются несколько эрозий неправильной формы. Суммарная площадь – 4,4 см². Вокруг эрозивных элементов и по линии смыкания зубов, а также на слизистой оболочке альвеолярных отростков верхней челюсти папулы жемчужно-белого цвета, образующие рисунок в виде кружев. При аутофлюоресцентной диагностике наблюдается гашение флуоресценции («эффект темного пятна») на фоне зеленого свечения.

Предварительный клинический диагноз: красный плоский лишай слизистой оболочки рта, эрозивно-язвенная форма.

Произведен забор цитологического материала и самостоятельный смыв.

ФИЦХ-исследование проведено так же, как в примере 1.

Полученные результаты (рис. 4-6)

- флуоресценция фона – 905
- флуоресценция цитоплазмы клетки – 1493
- флуоресценция ядра клетки – 3806.

интенсивность флуоресценции цитоплазмы = флуоресценция цитоплазмы-
флуоресценция фона = 1493-905 = 588.

интенсивность флуоресценции ядра = флуоресценция ядра-флуоресценция
фона-флуоресценция цитоплазмы = 3806-905-1493 = 1408.

интенсивность флуоресценции ядра/интенсивность флуоресценции цитоплазмы = $1408/588 = 2,4$.

Значения экспрессии маркеров пролиферации: Ki67= 8%: P16=3%; P 53- не обнаружен.

Цитологическое заключение: в препарате клетки многослойного плоского эпителия без атипии, отмечается умеренное количество нейтрофильных лейкоцитов, а также единичные клетки с признаками акантолиза.

ФИЦХ-заключение: цитологическая картина и экспрессия маркеров соответствует картине предраковых изменений.

Гистологическое заключение: в препарате клетки многослойного плоского эпителия без атипии, в части клеток признаки дискератоза, обилие нейтрофилов.

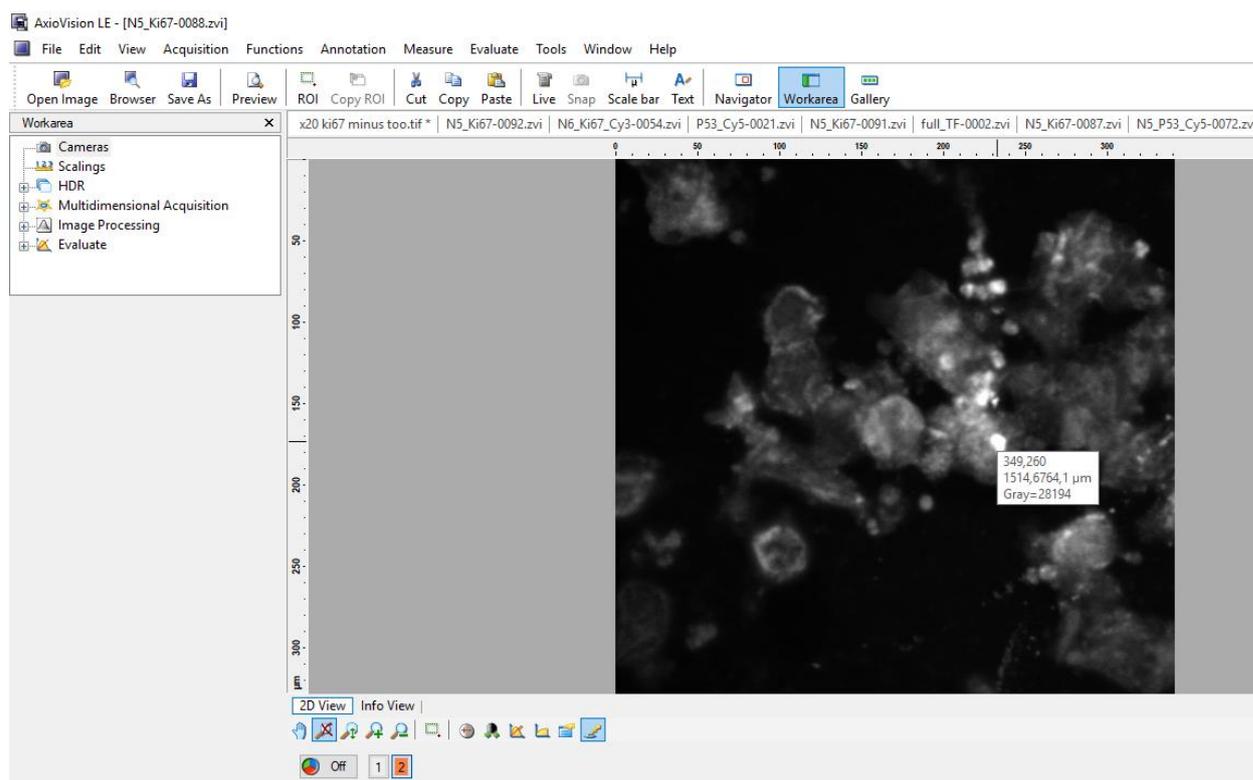


Рис.1. Определение интенсивности флуоресценции клеточного ядра, увеличение x200

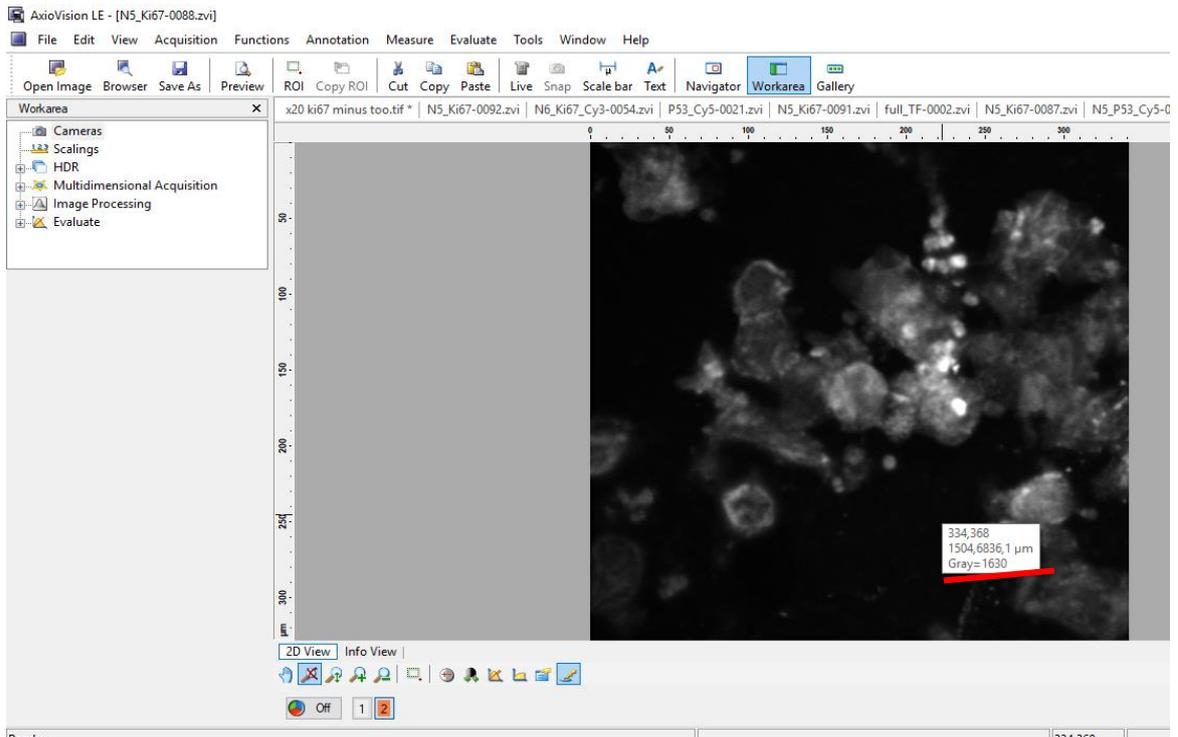


Рис.2. Определение интенсивности флуоресценции фона цитопрепарата, увеличение x200

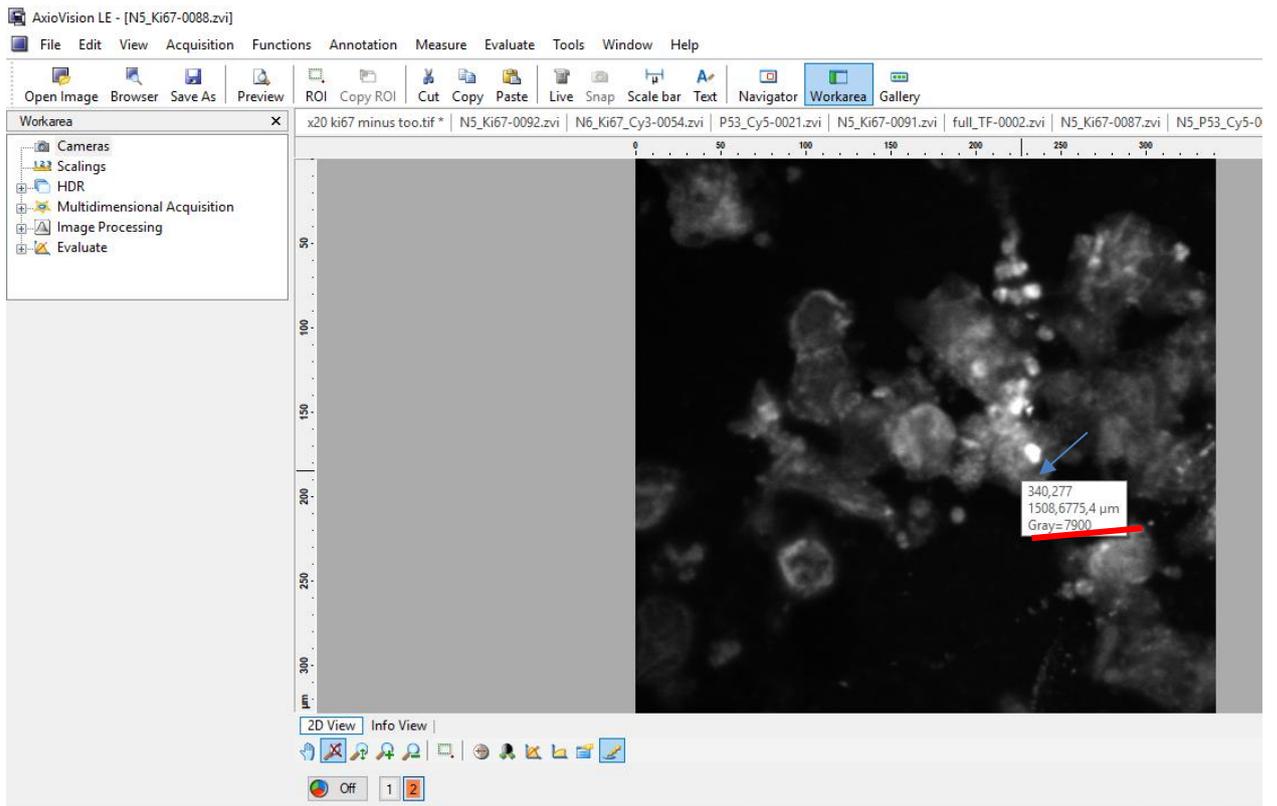


Рис.3. Определение интенсивности флуоресценции цитоплазмы клетки, увеличение x200