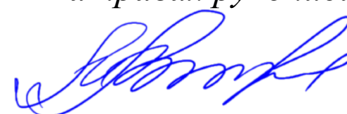


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Морозова Виктория Владимировна

**Применение волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм при  
хирургическом лечении иммунокомпromетированных пациентов с  
гиперкератозами слизистой оболочки рта**

3.1.7. Стоматология

3.2.7. Иммунология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Тарасенко Светлана Викторовна  
доктор медицинских наук, профессор РАН,  
академик РАН  
Свитич Оксана Анатольевна

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРКЕРАТОЗОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Этиология и патогенез гиперкератозов слизистой оболочки рта.....	17
1.2. Клиническая картина и принципы лечения гиперкератозов слизистой оболочки рта.....	22
1.3. Иммунологический и генетический аспект проблемы.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	44
2.1. Клинические методы исследования.....	44
2.1.1. Распределение пациентов по группам исследования.....	46
2.1.2. Оценка послеоперационного болевого синдрома в динамике.....	52
2.1.3. Оценка коллатерального отёка в динамике.....	54
2.1.4. Оценка сокращения площади раневой поверхности и эпителизации послеоперационной раны.....	54
2.2. Лабораторные методы исследования.....	56
2.3. Характеристика лазерной системы.....	60
2.4. Методы хирургического лечения пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта.....	63
2.4.1. Метод хирургического лечения пациентов с использованием волоконного лазера с длиной волны 1940 нм.....	63
2.4.2. Традиционный метод хирургического лечения пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта.....	66
2.5. Статистическая обработка.....	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	73
3.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	73

3.2. Выраженность болевого синдрома у пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта в послеоперационном периоде .....	80
3.3. Выраженность коллатерального отека у пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта в послеоперационном периоде .....	93
3.4. Динамика сокращения площади раневой поверхности в зависимости от метода хирургического лечения .....	104
3.5. Оценка экспрессии генов <i>IL-28</i> и <i>DEFB1</i> в клетках буккального эпителия..	111
3.6. Исследование ассоциации полиморфных маркеров rs352140 и rs5743836 в гене <i>TLR9</i> , rs5743708 в гене <i>TLR2</i> и rs1327474 в гене <i>IFNGR1</i> с риском развития гиперкератозов слизистой оболочки рта .....	114
3.7. Клинический случай .....	118
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	123
ВЫВОДЫ .....	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

По данным ВОЗ патологиями слизистой оболочки рта и тканей пародонта страдают более 90 % населения земли. Из них одну из самых крупных групп составляют факультативные и облигатные предраки, сопровождающиеся гипер- и дискератозами: красный плоский лишай и лейкоплакия, заболеваемость которыми достигла 11, 6% среди обследуемых пациентов, а частота их озлокачествления достигает 19%.

Рак слизистой оболочки рта занимает 6-9-е место по распространенности с ежегодным увеличением встречаемости – 380 000 пациентов по всему миру, и более чем 60 тыс. пациентов на территории России. Согласно данным международных исследований, проведенных группой ученых во главе с Tony Axell (Швеция), распространённость белых поражений слизистой оболочки рта в общей популяции составляет около 24,8%, при этом частота развития лейкоплакии колеблется в диапазоне от 0,2 до 3,6%.

Патогенез лейкоплакии слизистой оболочки рта (СОР) характеризуется длительным процессом хронического воспаления с преобладанием фазы пролиферации, вызывающее нарушение созревания эпителия слизистой оболочки рта. Ведущая теория возникновения красного плоского лишая – иммунологическая, согласно этой теории, на фоне увеличения количества Т-лимфоцитов при многолетнем течении заболевания активируется апоптоз базальных клеток эпителия. К эндогенным аспектам этиологии гиперкератозов СОР относятся генетические факторы. С риском развития лейкоплакии связывают экспрессию белков апоптоза p53 и Ki67, к настоящему времени проведено более 35 крупных клинических исследований, в разной степени подтверждающих данную гипотезу. Интересно, что Zhanget с соавторами (2012) сообщили, что присутствие LOH в 3p и/или 9p с дополнительным LOH в других локусах (например, в областях 17p или

4q) может привести к более высокому риску развития лейкоплакии СОР, а также одновременное присутствие генотипов GSTM 10 и GSTP0. Таким образом, вопрос о генетической теории возникновения гиперкератозов неоднозначен и требует дальнейшего исследования.

По данным литературы, ключевыми моментами, затрудняющими диагностику и лечение пациентов с гипер- и дискератозами являются: многофакторность природы данной группы заболеваний, несовершенство подходов к диагностике, что сказывается на трудностях раннего выявления, высокий риск озлокачествления, отсутствие единых стандартов к лечению.

Хирургические методы лечения данной нозологии включают в себя как традиционный подход – применение скальпеля, так и современные методы - электрокоагуляция, криодеструкция, лазерная хирургия. Традиционный метод хирургического лечения гиперкератозов СОР долгое время не имел альтернатив среди оперативных вмешательств и по сей день занимает ведущую роль в группе методов хирургического лечения. Однако данный метод характеризуется рядом недостатков: сниженная визуализация операционного поля, травматичность, риск развития кровотечения, выраженный коллатеральный отек и боль в послеоперационном периоде

Методы лазерной альтерации все чаще привлекают интерес хирургов-стоматологов ввиду ряда преимуществ перед традиционным: оптимизация визуализации операционного поля во время операции, снижение травматичности вмешательства, снижение риска развития кровотечения, отсутствие или снижение болевого синдрома, уменьшение сроков заживления и эпителизации ткани, отсутствие рубцов в послеоперационном периоде.

Таким образом, представляет интерес повысить эффективность хирургического лечения иммунокомпрометированных пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта путем применения излучения волоконного лазера и иммуно-генетическое обоснование его применения.

## **Степень разработанности темы исследования**

Гиперкератозы слизистой оболочки рта требуют особого внимания лечащего врача-стоматолога, так как в структуре поражений, связанных с нарушением ороговения, они занимают особое место. Существует ряд теорий возникновения гиперкератозов СОР, что представляет интерес в детальном изучении этиологических факторов заболевания и повышении эффективности существующих методов диагностики и лечения [1, 2, 3]. При недостаточной эффективности консервативной терапии целесообразно применять хирургические подходы, среди которых особое место в последние годы занимает метод лазерной альтерации, демонстрирующий высокую перспективность при лечении различных стоматологических заболеваний [4].

Обоснованием выполнения практической научной работы является необходимость проведения генетического исследования для выявления связи полиморфизма гена TLR9 в развитии гиперкератозов СОР и объективная клиническая и иммунологическая оценка сроков и характера заживления послеоперационных ран у пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта, подвергшихся хирургическому лечению с применением волоконного лазера с длиной волны 1940 нм.

## **Цель и задачи исследования**

### **Цель исследования:**

Повышение эффективности хирургического лечения иммунокомпрометированных пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта путем применения излучения волоконного лазера с длиной волны 1940 нм и иммуно-генетическое обоснование его применения.

**Задачи исследования:**

1. Оценить эффективность лечения гиперкератозов слизистой оболочки рта у иммунокомпроментированных пациентов при помощи волоконного лазера с длиной волны 1940 нм в сравнении с группой пациентов, при лечении которых был использован скальпель, путем оценки скорости заживления раневой поверхности, оценки боли и коллатерального отека.

2. Оценить изменения показателей гуморального мукозального иммунитета (дефензинов и цитокинов) у иммунокомпроментированных пациентов в зависимости от метода хирургического лечения.

3. Исследовать ассоциацию полиморфных маркеров rs352140 и rs5743836 в гене TLR9, rs5743708 в гене TLR2 и rs1327474 в гене IFNGR1 с риском развития гиперкератозов слизистой оболочки рта.

4. Разработать алгоритм применения волоконного лазера с длиной волны 1940 нм при хирургическом лечении гиперкератозов слизистой оболочки рта у иммунокомпроментированных пациентов.

**Научная новизна**

Впервые разработан метод хирургического лечения пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта с использованием волоконного лазера с длиной волны 1940 нм.

Впервые обоснована целесообразность применения метода лазерной альтерации для хирургического лечения иммунокомпроментированных пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта на основании клинических и иммунологических данных.

Впервые получены и проанализированы данные генетических исследований в целях выявления ассоциации полиморфизма гена *TLR9* с вероятностью развития гиперкератозов слизистой оболочки рта.

Впервые получены данные об экспрессии генов *IL-28* и *DEFB1* в динамике после оперативного лечения при помощи скальпеля и волоконного лазера, позволяющие сравнить методы хирургического лечения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты диссертационного исследования демонстрируют, что при оперативном лечении гиперкератотических поражений слизистой оболочки рта целесообразно применять метод лазерной альтерации волоконным лазером с длиной волны 1940 нм. Для образования коагуляционной пленки на раневую поверхность необходимо нанести «лазерный бинт» расфокусированным лазерным лучом в режиме абляции. Иссеченные фрагменты пораженной слизистой оболочки следует направлять на патогистологическое исследование.

Результаты иммунологического исследования демонстрируют целесообразность определения уровня экспрессии гена *IL-28B* в качестве биомаркера для оценки эффективности хирургического лечения гиперкератозов слизистой оболочки рта. При экспрессионном исследовании наблюдается достоверное повышение данного маркера при традиционном методе оперативного вмешательства по сравнению с методом лазерной альтерации.

Анализ генетического исследования продемонстрировал, что в качестве подхода к персонализированной комплексной диагностике пациентов необходимо прибегать к генетическому исследованию однонуклеотидных полиморфных маркеров, ассоциированных при гиперкератозах слизистой оболочки рта. Установлено, что генотип ТТ полиморфного маркера rs352140 гена *TLR9* статистически значимо связан с увеличением риска развития данных патологий.

## Методология и методы исследования

В работе использованы современные методики сбора и обработки первичной информации с использованием современных программ статистической обработки данных.

Методология состояла из методов эмпирического, теоретического и общелогического исследования.

Оценка эффективности применения волоконного лазера с длиной волны 1940 нм в лечении пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта базируется на принципах доказательной медицины.

### Положения, выносимые на защиту

1) Использование волоконного лазера с длиной волны 1940 нм в сравнении с режущими инструментами способствует повышению эффективности хирургического лечения пациентов с гиперкератотическими поражениями слизистой оболочки рта. Из-за малотравматичного воздействия его применение способствует более благоприятному течению послеоперационного периода, а именно, не вызывает интенсивной боли и выраженного коллатерального отека, при этом увеличивается скорость сокращения раневой поверхности и сокращаются сроки эпителизации раневой поверхности.

2) Данные экспрессионного исследования гена *IL-28B* у пациентов после проведения хирургического лечения гиперкератозов слизистой оболочки рта показывают, что применение волоконного лазера с длиной волны 1940 нм способствует сокращению сроков течения воспалительного процесса и свидетельствует о менее выраженном воспалении на основании достоверного снижения экспрессии гена *IL-28B* в группе исследования. По результатам проведенного исследования, в качестве биомаркера при оценке метода

хирургического лечения гиперкератозов слизистой оболочки рта целесообразно определять экспрессию гена *IL-28B*.

3) Обнаружена взаимосвязь между носительством полиморфизма гена *TLR9* и вероятностью развития гиперкератозов слизистой оболочки рта, что может служить одним из методов скрининга предраковых заболеваний слизистой оболочки рта.

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

Степень достоверности определяется достаточным количеством клинического и лабораторного материала. Обследовано и пролечено 82 пациента, включенных в исследование по критериям включения, проведены клинические, иммунологические и генетические исследования. Клинические исследования проводились на сертифицированном оборудовании, инструкции к которым описаны в II главе диссертации. Теоретическая основа исследования сформирована на анализе значительного списка отечественных и зарубежных источников. Полученные данные исследований подвергали адекватной статистической обработке с помощью Microsoft Excel пакета Microsoft Office и пакета программ профессионального статистического анализа данных. Полученные результаты проанализированы с применением достаточного статистического анализа, необходимого для получения представлений, отображены в выводах и практических рекомендациях.

Основные положения диссертации изложены и обсуждены на: 154 стр. Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры хирургической стоматологии, кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, кафедры терапевтической стоматологии, кафедры ортопедической стоматологии Института стоматологии имени Е. В. Боровского и кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А. А. Воробьева

Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в практику кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), включены в лекционный курс и практические занятия обучающихся Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), включены в цикл тематического усовершенствования «Лазерные технологии в хирургической стоматологии» на кафедре хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно на базе кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении (n=82) пациентов, из которых 60 вошли в исследование по критериям включения. Автором была проведена сравнительная оценка болевого синдрома и коллатерального отека в динамике на 1, 3, 5, 7 сутки после оперативного вмешательства традиционным методом и методом, предусматривающим применение лазерного излучения волоконным лазером с длиной волны 1940 нм; регистрация сроков эпителизации раневой поверхности в динамике на 3, 5, 7, 10, 15 сутки после проведения оперативного

вмешательства традиционным методом и с использованием волоконного лазера; исследование ассоциации полиморфных маркеров rs352140 и rs5743836 в гене TLR9, rs5743708 в гене TLR2 и rs1327474 в гене IFNGR1 с риском развития гиперкератозов слизистой оболочки рта; исследование экспрессии генов *IL-28B* и *DEFB1* после проведенного оперативного вмешательства. Статистическая обработка данных проведена автором лично.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 иная публикация по результатам исследования, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежная конференция).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует специальности 3.1.7. Стоматология, области исследований согласно пунктам 3, 5 отрасли наук – медицинские науки.

Диссертация соответствует специальности 3.2.7. Иммунология, области исследований согласно пунктам 2, 3, 5, 6 отрасли наук – медицинские науки.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Диссертация содержит 154 машинописные

страницы, 37 таблиц и 44 рисунка. Список литературы включает 168 наименований работ, из них 73 – отечественных и 95 – зарубежных авторов.

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРКЕРАТОЗОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Подход к диспансеризации иммунокомпрометированных пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта, требует особого внимания со стороны лечащего врача-стоматолога [5, 6, 7].

Слизистая оболочка рта (СОР) по своему строению и функциям отличается от других слизистых оболочек в организме здорового человека и выполняет защитную, пластическую, сенсорную, всасывательную, секреторную, иммунную, буферную, терморегуляторную функции. Обеспечение данных функций возможно, в том числе, из-за баланса между созреванием и десквамацией эпителия при условии его высокой регенеративной способности: от 14 до 24 суток. При этом многослойный плоский эпителий СОР, выстилающий ее поверхность, имеет особенности клеточного состава в зависимости от локализации [7, 8].

В норме эпителий большей части слизистой оболочки рта не ороговеет. Физиологическая кератинизация СОР происходит в зонах регулярной повышенной нагрузки, к таким участкам можно отнести: красную кайму губ, десна, твердое небо и спинка языка, на которой роговой слой эпителия достигает наибольшей толщины [9].

Данные, опубликованные Всемирной организацией здравоохранения, свидетельствуют от том, что у 3–5% населения выявляются различные заболевания слизистой оболочки полости рта [1, 10, 11, 12] Группа патологий слизистой оболочки рта, сопровождающихся нарушениями процессов ороговения, отличается широтой и разнообразием клинических и гистологических проявлений. В отечественной научной традиции их принято объединять под общим термином «кератозы». Данная группа включает паракератоз, собственно кератоз, гиперкератоз, лейкокератоз, акантоз, дискератоз, гранулез и папилломатоз [13].

Паракератоз представляет собой состояние неполноценного ороговения, при котором кератин формируется в цитоплазме поверхностного слоя клеток, но их ядра сохраняются. Клетки эпителия утрачивают способность к синтезу кератогиалина, межклеточные связи нарушаются. Гистологически при этом состоянии обнаруживается разрыхленный роговой слой и частичное или полное исчезновение зернистого слоя. Паракератоз считается нормальным физиологическим состоянием для большинства участков слизистой оболочки ротовой полости, однако при наличии патологических изменений он регистрируется преимущественно в ороговевающем многослойном плоском эпителии [14].

Кератоз — клинический термин, объединяющий группу заболеваний кожи и слизистых оболочек невоспалительного генеза, бщей чертой которых является увеличение толщины рогового слоя с формированием выраженного рогового слоя. [15].

Акантоз — гистологический термин, характеризующий утолщение эпителия за счет усиленной пролиферации клеток базального и шиповидного слоев. Данный процесс характеризуется удлинением межсосочковых эпителиальных выростов и их выраженным проникновением в глубину соединительнотканной основы [16].

Дискератоз представляет собой патологическое состояние, характеризующееся нарушением процессов кератинизации и дегенерацией клеток шиповатого слоя. При этом отмечается дисплазия эпителиальных клеток, межклеточные связи теряются, а сами клетки располагаются беспорядочно и хаотично [17, 18, 19].

Гранулез подразумевает утолщение зернистого слоя вследствие увеличения количества рядов клеток или появление зернистого слоя там, где он обычно отсутствует [20].

Папилломатоз характеризуется разрастанием соединительнотканых сосочков между слоями эпителия, которые могут достигать рогового слоя [13].

В структуре кератототических поражений особое место занимают гиперкератозы — значительное увеличение рогового слоя многослойного плоского

эпителия по сравнению с его толщиной при кератозе. При этом процессе происходит пролиферация клеток зернистого слоя [21]. В группу гиперкератозов СОР входят: лейкокератоз (лейкоплакия) и гиперкератотическая форма красного плоского лишая.

По данным современной литературы, лейкоплакия является наиболее распространенным потенциально озлокачивающимся кератозом слизистой оболочки рта [22, 23].

В переводе с древнегреческого «лейкоплакия» — «λευκός» + «πλακός» это «белая пленка», синонимы: лейкокератоз, лейкоплазия. Соответственно, лейкоплакия относится к группе белых поражений СОР.

Лейкоплакия — это патологический процесс слизистой оболочки рта, характеризующийся нарушением процесса ее ороговения, включая гиперкератоз и паракератоз [24]. Всемирная организация здравоохранения определила лейкоплакию, как «белый налет сомнительного риска, исключая (другие) известные заболевания или расстройства, которые не несут повышенной вероятности рака» [25, 26].

Впервые термин «лейкоплакия» был предложен Е. Швиммером в 1877 г., а в 1868 г. врач-исследователь А. Базен сделал первое клиническое описание патологии. Первым подробно изучил лейкоплакию полости рта Е. Видаль в 1883 году. Впоследствии, на совещании экспертов ВОЗ в 1972 году в Стокгольме термин «лейкоплакия» был утвержден официально.

Плоский лишай — это хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся белесыми ороговевающими папулами на слизистой оболочке рта, на коже папулы имеют красный цвет, чем обосновано название «lichen ruber planus» — «красный плоский лишай». Нередко заболевание впервые возникает на СОР и проявляется только в ротовой полости. Впервые описал красный плоский лишай и предложил термин «lichen ruber» Е. Herba в 1860 г. Английский дерматолог W. E. Wilson в 1869 г., признавая приоритет Е. Herba, описал это заболевание под названием «lichen planus» и дал характеристику данного поражения на СОР. Первые описания КПЛ в отечественной литературе

принадлежит В. М. Бехтереву (1881), А. Х. Полотебнову и А. И. Поспелову (1886) [27].

По данным, представленным специалистами из Калифорнийского медицинского университета, частота и распространенность лейкоплакии слизистой оболочки рта существенно зависят от географических особенностей региона. Анализ заболеваемости среди жителей США и Европы показал, что лейкоплакия диагностируется в 2,89–3,6% случаев, причем чаще всего — среди мужчин [25, 26].

В длительном эпидемиологическом исследовании, завершеном в 2003 году командой Petti и соавторов (Италия), глобальная распространенность лейкоплакии слизистой оболочки рта была оценена на уровне 2,6% с 95%-ным доверительным интервалом от 1,72% до 2,74%. В исследовании подтверждена значительная преобладающая заболеваемость среди мужского населения (коэффициент распространенности 3,22), однако не было выявлено существенных различий между возрастными группами и географическими регионами [28]. В 2009 году группа ученых из Алтайского медицинского университета опубликовали данные о том, что в структуре заболеваний слизистой оболочки рта лейкоплакия встречается в 12,5% случаев [29].

Современные эпидемиологические данные указывают на тенденцию к снижению гендерных различий в распространённости лейкоплакии слизистой оболочки рта. Согласно информации, предоставленной Федеральным университетом Рио-Гранде и исследовательской группой из Амстердама (Нидерланды), общий уровень заболеваемости данной патологией не превышает 1%, при этом наблюдается относительно равномерное распределение случаев среди лиц мужского и женского пола [30].

### **1.1. Этиология и патогенез гиперкератозов слизистой оболочки рта**

В настоящее время существует ряд гипотез о многофакторной этиологии гиперкератозов слизистой оболочки рта, но окончательного мнения о пусковом

механизме развития данной патологии в современной научной литературе нет. Длительное время вопросы этиологии лейкоплакии СОР занимали умы мирового медицинского сообщества, первые электронно-микроскопические микрофотографии участков гиперкератоза СОР были сделаны Е. Fasske и соавторами (1958), у группы ученых была гипотеза о том, что в развитии лейкоплакии важное значение может иметь сахарный диабет и болезни, характеризующиеся нарушением обмена холестерина, однако при обследовании более 500 больных с лейкоплакией, они не смогли подтвердить данную гипотезу [1].

Патогенез лейкоплакии СОР характеризуется длительным процессом хронического воспаления с преобладанием фазы пролиферации, вызывающее нарушение созревания эпителия слизистой оболочки рта. Этот процесс описывается, как нарушение соотношения парабазальных, промежуточных, поверхностных и роговых клеток [31]. В исследовании, проведенном в 2017 году на базе Екатеринбургского медицинского университета подтверждено значение свободно-радикального окисления в патогенезе лейкоплакии слизистой оболочки рта, согласно этим данным, активация процессов перекисного окисления липидов и дефицит емкости антиоксидантного потенциала является результатом патологических изменений в очаге поражения [32].

Этиология красного плоского лишая также остается невыясненной до конца. В настоящее время можно говорить о ведущей теории возникновения патологии – иммунологическая, согласно этой теории, на фоне увеличения количества Т-лимфоцитов при многолетнем течении заболевания активируется апоптоз базальных клеток эпителия [33, 34, 35].

В очаге хронического воспаления отмечаются разрыхление и разрушение эластичных волокон. В составе собственной пластинки СОР в зоне поражения наблюдается воспалительный инфильтрат, включающий лимфоидные клетки, и плазмоциты, чередующиеся с очагами фиброза и склероза. Однако, воспалительный процесс может проявляться незначительно или отсутствовать вовсе. В зернистом слое эпителия, в цитоплазме клеток которого наблюдаются

кератогиалин и промежуточные филаменты, развиваются наиболее значительные нарушения [36].

По данным Я.М. Брускина (1954) и Б. М. Пашкова (1963) ведущим звеном в этиологии лейкоплакии СОР являются нейродистрофические процессы слизистой оболочки рта, которые осложняются хроническим воспалением.

В 1974 году Hillman с соавторами сообщили о более высоком ядерно-цитоплазматическом соотношении и эпителиальной дисплазии различной степени у заядлых курильщиков, что свидетельствовало о непосредственной связи курения и развития гиперкератотических поражений СОР [37].

М. М. Расулов в 1978 г. оценил лейкоплакию как предраковый процесс на основании проведенного исследования, по итогам которого было выяснено, что при данной патологии происходит увеличение активности лактатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, активность которых увеличивается на ранних стадиях злокачественного роста тканей [38].

На данный момент, все гипотезы и теории о факторах этиологии лейкоплакии СОР можно разделить на две укрупненные группы: эндогенные и экзогенные. Основную группу составляют внешние факторы развития лейкоплакии, по результатам ряда исследований, являются местные раздражающие факторы: регулярное потребление очень горячей и острой пищи, метеорологические факторы, профессиональные факторы: формальдегиды, продукты сухой перегонки угля, бром, пек, анилиновые краски и лаки, фенол и другие местные механические повреждающие факторы (некачественные реставрации, ортопедические конструкции и разрушение коронок зубов), вызывающие локальный воспалительный процесс [39, 40, 41]. Наличие в составе протезного сплава разнородных металлов может приводить к формированию гальванических токов, которые, в свою очередь, оказывают негативное влияние на процессы кератинизации эпителия слизистой оболочки полости рта [42, 43]. Много исследований проведено на тему роли табака и крепкого алкоголя в этиологии гиперкератозов СОР из-за сочетанного воздействия термических и химических раздражителей на слизистую оболочку (аммиачные и феноловые соединения,

никотин, производные дегтя) [37, 44, 45, 46, 47], однако, несколько публикаций говорят о том, что роль курения в поражениях лейкоплакии неизвестна, поскольку данная патология встречается у курящих и некурящих пациентов в относительно равной степени [1, 22, 25, 48, 49]. Связь с употреблением алкоголя также не установлена [34, 50].

Отдельно стоит рассмотреть общесоматические заболевания, как факторы этиологии гиперкератозов СОР. К настоящему времени установлена взаимосвязь между возникновением лейкоплакии и нарушением обмена витаминов А, Е, В<sub>12</sub> [51, 52, 53, 54], патологией желудочно-кишечного тракта [2, 55], стрессовыми ситуациями [56], гормональными нарушениями, в частности, диабет 1 и 2 типов. Изменение уровня стероидных гормонов на фоне возрастной инволюции вызывают нарушение процесса синтеза белка, что приводит к снижению резистентности организма к раздражающим факторам, но прямой связи с возникновением лейкоплакии на данный момент не установлено [57].

К экзогенным факторам этиологии, в свою очередь, относятся ДНК-содержащие вирусы, а именно: вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус герпеса 4 типа – вирус Эпштейна-Барр, вирус папилломы человека и дрожжеподобные грибы *C. Albicans*. Вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, а также вирус герпеса 4 типа – вирус Эпштейна-Барр являются чрезвычайно распространенными инфекциями, при обработке поисковых запросов в международных научных базах данных был получен широкий ряд результатов по теме. Особое внимание уделяется проявлениям инфекции в челюстно-лицевой области и манифестации вируса на слизистой оболочке рта, связь с кератозами СОР [58]. Репликация вируса Эпштейна-Барр увеличивается при лейкоплакиях СОР за счет механизмов, которые способствуют его устойчивости и персистенции в многослойном плоском эпителии [59]. В 2008 году Vagan с соавторами обнаружили у 4 пациентов из 6 высокий титр антител к вирусу Эпштейна-Барр у больных с веррукозной лейкоплакией СОР [60]. Колумбийский медицинский университет в 2021 году провел исследование 45 биоптатов гиперкератотических поражений СОР и в 73,3% случаев были положительными на наличие вируса Эпштейна-Барр [61].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) обладает способностью поражать кератиноциты эпителия СОР, провоцируя возникновение патологий СОР, обусловленных нарушением процесса ороговения. Уже установлена связь между ВПЧ и развитием плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта. Ряд исследований показал, что ВПЧ – этиологический фактор возникновения предраковых заболеваний СОР, таких как: лейкоплакия и красный плоский лишай [62, 63, 64]. Вирус папилломы человека связан с множественными гиперпластическими, бородавчатыми и папилломатозными поражениями слизистой оболочки и эпителия кожи [65]. В нескольких исследованиях описан ВПЧ при 20% лейкоплакий полости рта, однако их связь четко не установлена [66, 67, 68]. На данный момент окончательного мнения на этот счет нет и имеются противоречивые данные о частоте обнаружения ВПЧ в поражениях лейкоплакии [44, 66, 69, 70].

Что касается другой возможной инфекционной этиологии, существует несколько исследований факторов возникновения лейкоплакии СОР, в которых пытались определить присутствие *Candida albicans* [39]. Silverman с соавторами (1997) сообщили о 19 из 38 образцов с положительной реакцией на *C. albicans*, но без корреляции между грибковой инфекцией и возникновением поражений или прогрессированием в плоскоклеточные рак, что характеризует ее как вероятную вторичную инфекцию. Аналогичным образом, Hansen с соавторами (1985) наблюдали, что 12 из 30 пациентов были положительными на *C. Albicans* [71]. В 2013 году команда ученых из медицинского университета в Китае провели исследование на 396 пациентах, в ходе которого выяснилось, что только у 15,9 % пациентов с лейкоплакией СОР была обнаружена грибковая инфекция [72]. *Candida albicans* является наиболее изученной инфекцией, проявляющейся в ротовой полости, поскольку представляет собой фактор риска малигнизации новообразования в полости рта [73, 74]. Кроме того, несколько механизмов, таких как образование нитрозамина и ацетальдегида, были связаны с гистопатологическими изменениями, такими как гиперплазия эпителия, гиперкератоз, микробсцессы и хроническое воспаление [75].

К эндогенным аспектам этиологии гиперкератозов СОР относятся генетические факторы. С риском развития лейкоплакии связывают экспрессию белков апоптоза p53 и Ki67, к настоящему времени проведено более 35 крупных клинических исследований, в разной степени подтверждающих данную гипотезу [70, 76, 77, 78, 79]. В августе 2021 года появилась публикация под авторством ученых-биохимиков Медицинского университета Болгарии, которое подтверждает, что мутации p53 могут наблюдаться на ранних этапах патогенеза предраковых поражений СОР: в 33% - красный плоский лишай и в 13,3% случаев лейкоплакии СОР [80]. Zhang с соавторами (2012) сообщили, что присутствие LON в 3p и/или 9p с дополнительным LON в других локусах (например, в областях 17p или 4q) может привести к более высокому риску развития лейкоплакии СОР, а также одновременное присутствие генотипов GSTM 10 и GSTT10 [81]. Систематический обзор Alaizari, Sperandio, Odell, Peruzzo и Al-Maweri (2018) также подтвердил значительную связь между наличием анеуплоидии ДНК и прогрессией поражений лейкоплакии. Дополнительные доказательства анеуплоидии ДНК при онкогенезе полости рта представлены Odell (2021). Анализ геномных вариаций в выбранных хромосомных локусах лейкоплакии СОР может быть многообещающей областью прогнозирования данной патологии [82].

"Следовательно, проблема этиопатогенеза гиперкератотических поражений слизистой оболочки рта, включая лейкоплакию, до настоящего времени остается недостаточно изученной. Особое внимание в этом контексте заслуживает исследование возможного участия вирусных агентов и генетически детерминированных механизмов в развитии данной патологии [41, 78, 83, 84]."

## **1.2. Клиническая картина и принципы лечения гиперкератозов слизистой оболочки рта**

Клиническое проявление гиперкератозов слизистой оболочки рта, как лейкоплакии, так и красного плоского лишая многообразны. Классификация

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), утвержденная в 1999 году, предполагает гомогенную и негомогенную лейкоплакии СОР. Негомогенная лейкоплакия также подразделяется на: узелковую, пятнистую, веррукозную лейкоплакии и эритроплакию [26, 85, 86, 87].

Ранее (в 1970 году), была принята популярная в отечественной стоматологии классификация А.Л. Машкиллейсона:

- 1) лейкоплакия курильщиков (никотиновый стоматит, Таппейнера);
- 2) плоская;
- 3) веррукозная;
- 4) эрозивно-язвенная.

Согласно гипотезе ряда отечественных ученых, плоская, веррукозная и эрозивно-язвенная формы лейкоплакии могут рассматриваться как последовательные стадии развития заболевания, это обусловлено постепенным нарастанием частоты потенциальной возможности развития дисплазии с последующим малигнизацией от нозологии к нозологии [88].

В 2005 году Всемирная организация здравоохранения представила очередную патоморфологическую классификацию заболеваний головы и шеи, расширяющую представления о клинической характеристике данных состояний. В данной классификации введено понятие «эпителиального предрака», к которому отнесены, в частности, эритроплакия и лейкоплакия слизистой оболочки рта. Согласно этой системе, гистологическая характеристика лейкоплакии включает очаговую эпителиальную гиперплазию без признаков клеточной атипии, а также эпителиальную дисплазию, дифференцированную по степени выраженности на лёгкую, умеренную и тяжёлую, что соответствует классификации SIN (Squamous Intraepithelial Neoplasia) [25].

Отечественная классификация красного плоского лишая включает 6 форм по их клиническому проявлению [42]:

- 1) типичная;
- 2) гиперкератотическая;
- 3) экссудативно-гиперемическая;

- 4) эрозивно-язвенная;
- 5) буллезная;
- 6) атипичная.

Лейкоплакия может локализоваться в различных анатомических зонах полости рта и на красной кайме губ, однако наиболее характерными местами ее проявления считаются слизистая оболочка щек, вестибулярная поверхность десны в области боковой группы зубов, дно полости рта, боковые и нижние (вентральные) поверхности языка, а также красная кайма нижней губы [26, 89, 90]. Клиническое развитие патологии нередко начинается с воспалительных изменений в ограниченном участке слизистой оболочки, что расценивается как стадия, предшествующая лейкоплакии. На красной кайме губ данная стадия встречается значительно реже [91].

Красный плоский лишай зачастую локализуется на дистальных отделах слизистой оболочки рта, спинке и боковой поверхности языка [92].

*Плоская (типичная, мягкая) форма* лейкоплакии не вызывает никаких субъективных ощущений у пациента, возможны жалобы на эстетический недостаток и шероховатость очага заболевания. Плоская форма проявляется как равномерный ограниченный участок ороговения, не возвышающийся над поверхностью окружающего эпителия, имеющий различную форму, очаг не снимается при соскабливании тупым инструментом. В некоторых случаях очаг плоской лейкоплакии серовато-белого цвета распространяется вглубь рта по линии смыкания зубов. В зависимости от выраженности ороговения очаг плоской лейкоплакии может иметь более или менее интенсивный серовато-белый цвет.

При локализации данной формы лейкоплакии в контакте с металлическими протезама, в области очага наблюдается гиперемия и слабая отечность, что придает ей схожесть экссудативно-гиперемической формой красного плоского лишая.

Плоская лейкоплакия может протекать без изменений годами, в ином случае – наблюдается прогрессия в веррукозную форму. Согласно данным, представленным King's College London и Центром ВОЗ по изучению рака полости рта (WHO Collaborating Centre for Oral Cancer, Лондон, Великобритания), частота

злокачественной трансформации плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта варьирует в широких пределах — от 0,13% до 34%, что отражено в результатах 24 исследований, проанализированных в рамках систематического обзора, опубликованного в 2015 году [1].

*Веррукозная форма* лейкоплакии зачастую развивается из плоской. В настоящее время ВОЗ определяет веррукозную лейкоплакию как «особую и агрессивную форму потенциально опасного заболевания слизистой оболочки рта». Веррукозную форму, в свою очередь, можно разделить на две клинических формы: бляшечная и бородавчатая. Веррукозная форма лейкоплакии ассоциируется с повышенным риском злокачественной трансформации. По различным литературным данным, вероятность её перехода в плоскоклеточный рак составляет от 40% до 100% в течение периода наблюдения, варьирующего от 4 до 12 лет. В отличие от неё, плоская лейкоплакия демонстрирует существенно более низкий показатель малигнизации — до 17% [94].

Процесс ороговения при данной форме лейкоплакии протекает интенсивнее в сравнении с плоской формой. Для бляшечной и бородавчатой форм лейкоплакии слизистой оболочки полости рта характерно образование плотных, серовато-белых или молочно-белых бляшек с неровной, шероховатой поверхностью. Эти образования имеют четкие контуры, возвышаются над уровнем окружающей слизистой оболочки, обладают неправильной формой и плотноэластической консистенцией. Клинически отличить бородавчатую форму от бляшечной возможно при определении на плотных бугристых образованиях на фоне гиперплазии эпителия СОР, также могут наблюдаться крупные бородавчатые разрастания. Веррукозная форма лейкоплакии преимущественно локализуется на спинке и боковых участках языка, а также на слизистой оболочке щек [95]. В отдельных случаях в центральной части очага может формироваться зона выраженного воспаления с участками экхимозов, визуально напоминающих трещины и поверхностные дефекты эпителия. Такое состояние трактуется как эрозивная форма лейкоплакии. Эрозивные изменения могут иметь как единичный, так и множественный характер.

*Эрозивная форма* лейкоплакии характеризуется наибольшей вероятностью злокачественной трансформации по данным научной литературы [29, 94]. Данная клиническая форма характеризуется рядом субъективных ощущений у пациентов, усиливающимися при приеме пищи.

Гистопатологическая картина лейкоплакии характеризуется выраженным утолщением эпителиального слоя слизистой оболочки рта, преимущественно за счет гиперплазии рогового и зернистого слоев. В клетках зернистого слоя наблюдается повышенное содержание кератогиалина в цитоплазме. Поверхностные клетки эпителия представлены тонкими пластинками с плотной, гомогенной эозинофильной протоплазмой и признаками ядерной дегенерации. Отмечается выраженный акантоз. Соединительнотканнные сосочки глубоко проникают в толщу эпителия. В собственной пластинке слизистой оболочки выявляются признаки хронического воспаления: гиперемия, межклеточная инфильтрация и отек. Соединительная ткань отечна, разрыхлена (Barrett A. W., 2021).

*Гиперкератотическая форма красного плоского лишая* проявляется на СОР папулами с ороговевшей поверхностью, сливающимися в бляшки с четкими границами плотноэластической консистенции, резко возвышающимися над поверхностью СОР. При гиперкератотической форме заболевания папулы склонны к слиянию, формируя бляшки с четкими контурами, значительно возвышающиеся над поверхностью слизистой оболочки. Наиболее частая локализация очагов — слизистая оболочка щек и язык [89]. Пациенты, как правило, предъявляют жалобы на болевые ощущения при употреблении горячей пищи, а также на чувство стянутости и шероховатости во рту. Продолжительное течение данной формы лейкоплакии сопряжено с риском злокачественной трансформации пораженного участка [7, 96, 97].

В современной научной литературе описано множество методов диагностики гиперкератозов слизистой оболочки рта, по принятой в отечественной научной литературе классификации все методы диагностики составляют две крупные группы: основные и дополнительные.

Первостепенное значение в диагностике отводится базовым клиническим методам обследования, включающим тщательный сбор жалоб и субъективных ощущений пациента, анализ анамнеза жизни и развития текущего заболевания, а также проведение объективного осмотра с акцентом на состояние челюстно-лицевой области: пальпация регионарных лимфатических узлов, визуальный осмотр ротовой полости в по схеме, предложенной ВОЗ в 1997 году: красная кайма губ, преддверие рта, оценка соотношения челюстей, зубных рядов, языка, неба и глотки с акцентом на состояние слизистой оболочки рта, наличие морфологических элементов на ней по основным принципам онконастороженности [98, 99].

В процессе сбора анамнеза жизни уточняются сведения о профессиональной деятельности пациента, наличии производственных вредностей, вредных привычках, особенностях пищевого поведения, аллергологических реакциях, наследственной предрасположенности, а также о ранее перенесенных и сопутствующих заболеваниях. Особое внимание уделяется выявлению соматической патологии у пациента [24].

При сборе анамнеза заболевания уточняют, когда появились первые симптомы, лечился ли ранее (регулярно или от случая к случаю), выясняют характер проводимого лечения, его объем (со слов больного), результат (стойкое улучшение, временное улучшение, без улучшения или ухудшение).

Оценка клинической картины на основании описанной выше информации и постановка предварительного диагноза зачастую не составляет особого труда для хирурга-стоматолога. Особое внимание необходимо обратить на пальпацию области поражения, уплотнение очага может свидетельствовать о злокачественной трансформации. Для облегчения постановки и точности диагноза специалист может прибегнуть к ряду дополнительных методов диагностики заболевания: оптическая когерентная томография, люминесцентная диагностика (в т. ч. лампа Вуда), измерения разности электрохимических потенциалов ротовой полости, лабораторные методы: цитологический, бактериологический, иммуногистохимический, иммуно-аллергологический, общий и биохимический анализ крови, гистопатологическое исследование и др.

*Оптическая когерентная томография (ОКТ)* – это неинвазивный прижизненный метод оценки изменений структуры слоев тканей. ОКТ эффективна при толщине тканей, не превышающей 2 мм. Поскольку толщина слизистой оболочки рта не превышает 1,5 мм, а толщина МПНЭ 800 мкм, ОКТ является рациональным методом для диагностики гиперплазии эпителия даже на глубоких его слоях [100, 101, 102]. Он функционирует на основе применения низкоинтенсивного излучения в ближнем инфракрасном диапазоне, используемого в качестве зондирующего сигнала. В отличие от ультразвуковых методов, в ОКТ вместо акустической волны используется когерентный световой пучок инфракрасного спектра с длиной волны около 820 нм. Сама процедура диагностики при помощи ОКТ безболезненна, специалист подводит зонд к очагу исследования на 5 секунд и получает соответствующее изображение. Принципиально врачу будут важны два критерия доброкачественности образования на снимке: структурность и контрастность слоев ткани [103].

*Люминесцентная диагностика.* Этот метод диагностики основан на способности клеток и клеточных элементов поглощать и преломлять ультрафиолетовое излучение в диапазоне от 300 до 460 нм, тем самым меняя свой естественный вид. По интенсивности свечения и цвету очага под ультрафиолетовыми лучами можно провести дифференциальную диагностику заболевания: в норме слизистая оболочка рта под лучами ультрафиолета имеет бледный голубовато-сиреневый цвет, очаги гиперкератоза имеют белоснежно-голубоватый оттенок, воспаление проявляется интенсивным фиолетово-синим цветом. Зачастую очаги лейкоплакии под лучами становятся четче и шире в сравнении с клиническим осмотром [104, 105].

*Гальванометрия.* Это способ измерения разности электрохимических потенциалов в ротовой полости эффективен для установки ведущего этиологического фактора развития гиперкератоза у пациентов, прошедших ортопедическое лечение металлическими и металлсодержащими конструкциями в ротовой полости. ортопедические конструкции — такие как коронки, вкладки, съемные протезы и другие — могут содержать в своем составе различные металлы,

включая серебро, палладий, цинк, медь, золото, никель, хром и кобальт, присутствующие в различных процентных соотношениях. Одновременное наличие в полости рта конструкций, изготовленных из разнородных металлов, создает условия для возникновения гальванических токов вследствие разницы электрохимических потенциалов, что может приводить к развитию явлений гальванизма и гальваноза [106, 107].

*Гистопатологическое исследование.* Особенности результатов гистоморфологического анализа гиперкератозов позволяют оценивать данный метод как главный способ верификации поставленного диагноза. Следует учитывать, что взятие биоптата лишь из одного ограниченного участка поражённой слизистой оболочки может привести к получению ложноотрицательных результатов, поскольку в пределах одного очага нередко одновременно присутствуют участки с различной степенью дисплазии вплоть до стадии *carcinoma in situ* [108]. По данным А William Barrett (2021), главного штатного консультанта по гистопатологическому анализу Госпиталя Королевы Виктории в Великобритании, полученным в 2021 году, веррукозная лейкоплакия не имеет гистологических особенностей в сравнении с другими формами гиперкератозов. В исследовании особое внимание было уделено классификации Хансена, принятая в 1985 г. Hansen и соавт. оценивали гистологические полученные данные своих пациентов от «1» до «10» в зависимости от степени тяжести, хотя не все гистологические оценки соответствовали строгим критериям. Таким образом, степень «0» была оценкой нормальной СОР, а степень «2» - «простым» гиперкератозом с минимальной дисплазией, если она вообще была, которая клинически проявлялась как гомогенная (то есть обычная и плоская) лейкоплакия. Степень «1» находилась где-то посередине, но не получила дальнейшего определения. Аналогично, степень «3» не имела специфических характеристик, но как только поверхность эпителия становилась папиллярной и экзофитной, изменения были обозначены как степень «4» и «бородавчатая гиперплазия». Клеточная дисплазия по-прежнему была минимальной, инвазивного компонента не было. Степень «6» была эквивалентом бородавчатой карциномы, то есть экзо- /

эндофитного, «сдавливающего», грубого ретроградной роста в собственную пластинку оболочки, но без «общепринятого» инвазивного плоскоклеточного рака, а 8-я степень означала хорошо дифференцированный плоскоклеточного рака, который они назвали «бородавчатый» из-за сохранившегося рисунка экзофитной поверхности. Степень «10» была условно-инвазивным, слаборазвитым или умеренно дифференцированным плоскоклеточным раком. Таким образом, «5», «7» и «9» классы были промежуточными ступенями без определенных критериев [109].

Наиболее применимой гистоморфологической классификацией неоплазии остается классификация SIN (Squamous Intraepithelial Neoplasia) от 1 до 3 в зависимости от степени тяжести дисплазии, также выделяют очаговую эпителиальную гиперплазию. При очаговой эпителиальной гиперплазии наблюдается пролиферация одного из компонентов базального, шиповатого или поверхностного слоев. Чаще всего гиперплазия сопровождается реактивно-воспалительными цитологическими изменениями.

При плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии I степени (SIN 1) выявляются клетки с умеренно изменёнными цитологическими признаками, локализованные преимущественно в нижней трети многослойного плоского эпителия. При этом в верхних двух третях эпителиального слоя сохраняется нормальный процесс клеточного созревания.

На стадии SIN 2 атипичные клетки выявляются в нижней и средней третях эпителия, отличаясь наличием увеличенных ядрышек в ядрах. В промежуточном и парабазальном слоях обнаруживаются митотические фигуры, в то время как в поверхностных отделах эпителия сохраняется тканевая и клеточная дифференцировка.

Наиболее выраженные изменения характерны для SIN 3, при которой в более чем двух третях эпителиального слоя определяется высокая митотическая активность, однако цитологические признаки, присущие карциноме *in situ*, отсутствуют. Дифференцировка клеток в поверхностных слоях сохраняется. По мере прогрессирования неопластических изменений в эпителии в подлежащем слое соединительной ткани (дерме) усиливаются признаки воспалительной реакции, в

том числе инфильтрация, преимущественно лимфоцитарного характера [110, 111]. Основными отличительными особенностями лейкоплакии будут являться: мощный гиперкератоз, редко сочетающийся с паракератозом, гранулез, минимальный акантоз и небольшая инфильтрация стромы [24].

Особое внимание при анализе результатов гистопатологического заключения и постановке окончательного диагноза стоит обратить на анамнез заболевания. Необходимо выяснить, проводилась ли биопсия ранее. Многочисленные биопсии должны вызывать подозрение и могут означать не только множественные рецидивирующие поражения, но и то, что патологоанатом неоднократно не мог поставить окончательный диагноз по одному и тому же поражению [109].

Дифференциальную диагностику гиперкератозов СОР проводят с белым губчатым невусом, хроническим прикусыванием щеки, острым псевдомембранозным кандидозом, лейкоэдемой, красной волчанкой, никотиновым стоматитом и т.д [1].

Лечение гиперкератозов слизистой оболочки рта требует комплексного подхода, включающего внимание со стороны специалистов врачей разных профилей, как стоматологов: терапевта, ортопеда и хирурга, так и врачей-лечебников: дерматовенеролога, гастроэнтеролога, эндокринолога, иммунолога и онколога. Все методы лечения можно разделить на две укрупненные группы: консервативные методы и хирургические. При лечении плоской формы лейкоплакии возможно использование только консервативных методов, при лечении других видов и форм гиперкератозов СОР наиболее эффективно применение комплекса консервативных и хирургических методов.

Консервативные методы лечения включают в себя медикаментозную помощь, немедикаментозные методы, направленные на устранение этиологических факторов заболевания и физиотерапию.

В группу медикаментов, применяемых при лечении гиперкератозов СОР входят: витаминотерапия, антисептические средства и по потребности: гипосенсибилизирующая терапия, кератопластические средства, иммуномодуляторы, обезболивающие средства [24].

В настоящее время применения препаратов с витаминами А, Е и некоторых витаминов группы В является стандартом в составе комплексного лечения всех форм лейкоплакии СОР [112].

Применяют 3,44 % раствор ретинола ацетата и 30% раствор токоферола аппликационно, которые способствуют нормализации процесса обновления эпителия СОР и истончению очага гиперкератоза. Для общей витаминотерапии используется 3,44% ретинола ацетата внутрь по 6–8 капель на кусок сахара 2 раза в день в течение месяца, а также 30% токоферол 3–5 капель в день [113].

Немедикаментозная помощь пациентам с гиперкератозами СОР, направленная на устранение этиологических факторов включает в себя: обучение пациентов принципам самостоятельной гигиены рта, проведение профессиональной гигиены рта, включающей удаление зубного камня и санации ротовой полости. Ортопедическая помощь будет заключаться в: замене ортопедических конструкций из разнородных металлов, коррекции ортопедических конструкций путем рационального протезирования с использованием однородных металлических конструкций, специалисту важно обучить пациента гигиене рта, провести контролируемую чистку зубов, а также провести санацию рта с проведением профессиональной гигиены. Корректное изготовление кламмеров – аспект, на который стоит обратить внимание при создании съемных пластиночных протезов, протезы должны быть тщательно отполированы [24].

Одним из органосохраняющих методов лечения лейкоплакии СОР, интерес к которой, растет в последние годы, является фотодинамическая терапия. Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод, позволяющий локально активировать селективно накопившийся в опухолевой ткани фотосенсибилизатор – видимым красным светом, что в присутствии кислорода приводит к развитию фотохимических реакций первого и второго типов, приводящих к разрушению опухолевых клеток.

Методы оперативного лечения гиперкератотических поражений СОР разнообразны: электрокоагуляция, криодеструкция, лазерная хирургия и традиционная хирургия при помощи скальпеля.

Традиционный метод хирургического лечения гиперкератозов СОР долгое время не имел альтернатив среди оперативных вмешательств и по сей день занимает ведущую роль в группе методов хирургического лечения. В настоящее время – ряд авторов публикуют исследования, результат которых подтверждает то, что традиционный метод иссечения поражения скальпелем отходит на второй план. Многие специалисты отдают предпочтение иным методом оперативного вмешательства при лечении данного вида поражений. Иссечение патологического очага скальпелем — наиболее распространенный способ выполнения таких операций. Данный метод не требует редкого и дорогостоящего оборудования и дополнительных навыков владения. К достоинствам метода относится то, что при его применении не требуется специальной аппаратуры, и удаляемые ткани целиком могут быть направлены на патогистологическое исследование. Преимущество этого метода в том, что он не требует специального оборудования, а удаленную ткань можно отправить на патогистологическое исследование. Если удастся удалить небольшой участок ткани и сшить края раны без натяжения, рана обычно быстро заживает и образуется незаметный рубец. Если удален большой участок ткани и края раны не могут быть сведены, рана заживает вторичным натяжением, образуя довольно грубый рубец, который может ограничивать подвижность нижней челюсти и языка и часто изъязвляется [4, 114, 115, 116].

В последние десятилетия в хирургии все чаще используют методы, альтернативные стандартным.

Криодеструкция используется при лечении заболеваний слизистой оболочки рта с середины прошлого века и первыми учеными, описавшими применение криометодик в стоматологии, стали Бородай Ю. И. (1971), Никитин В. А. (1975) и Веркин Б.И. (1976). Механизм работы данного метода подразумевает локальное разрушения поврежденной ткани путем ее замораживания *in situ*. Преимущества метода включают возможность лечения определенной области поражения, даже в отдаленных частях полости рта, отсутствие грубых рубцов, простоту амбулаторного лечения, гемостатический эффект и меньшую боль в послеоперационном периоде. [117, 118, 119]. Удаление очагов поражения

достигается путем местного применения жидкого азота (температура кипения - 1960°С) [120].

Электрокоагуляция или электроскальпель — это хирургический инструмент, подающий высокочастотный ток на ткани операционного поля. В зависимости от режима и области применения этого прибора, при его использовании – разрез производится одновременно с коагуляцией мелких кровеносных сосудов, обеспечивая большую визуализацию операционного поля. Согласно трудам В.Г. Пахлеваняна и С. А. Колесникова (2016) – применение электроскальпеля зачастую сопровождается отсутствием контроля глубины ожогового поражения операционной области, прилипание коагулята к рабочей поверхности аппарата, а также кровотечения в послеоперационном периоде в связи с резким полнокровием сосудов по периферии проведенного разреза.

Лазер – устройство, создающее действие светового потока посредством процесса усиления света, основанного на индуцированном излучении электромагнитных волн, а само понятие является аббревиатурой от англ. LASER – light amplification by stimulated emission of radiation).

Лазерный луч может действовать на ткани как импульсно, так и непрерывно. Подход к классификации лазеров разнообразен, но наиболее популярными в современной хирургической стоматологии являются классификация, приведенные ниже.

На основе активного вещества (среды) лазера, которое может находиться в разном физическом состоянии [121]:

- твердотельные (неодимовый, эрбиевый, рубиновый, стеклянный, сапфировый, александритовый, иттербиевый, празеодимовый, тулиевый и др.)
- жидкостные (лазеры на красителях)
- газовые (гелий-неоновый, аргоновый, криптоновый, СО-2 лазер и др.)
- лазеры на парах металлов (гелий-кадмиевый, гелий-ртутный, гелий-селеновый и др.)
- диодные (полупроводниковые)

По процессу перекачки энергии внешнего источника в рабочую среду лазера (накачка лазера – Рисунок 1):

- оптические (активатор – электромагнитное излучение)
- электрические (активатор – электрический разряд)
- химические (активатор – энергия, излучаемая при химической реакции).

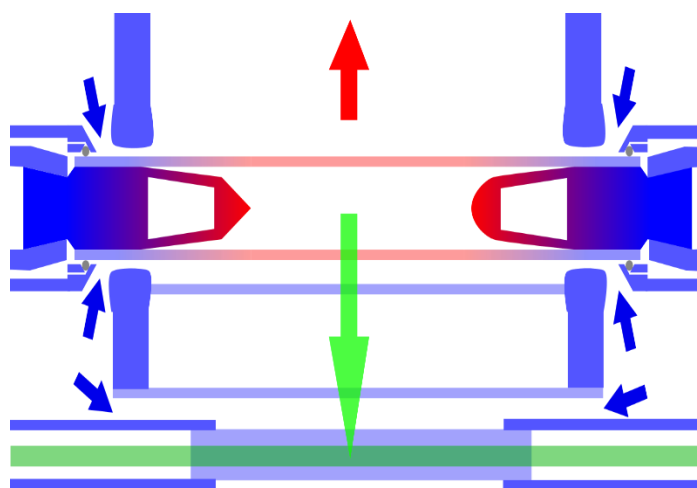


Рисунок 1 – Оптическая накачка лазерного стержня (снизу) дуговой лампой (сверху)

По мощности излучения:

- низкоомощные (применяются в физиотерапии);
- высокоомощные (применяются широко – для препарирования твердых тканей зубов, отбеливании зубов, операциях на мягких тканях) [122].

При этом длины волн будут различаться в зависимости от типа лазера –  
Таблица 1.

Таблица 1 – Длины волн основных типов лазеров, применяемых в хирургической стоматологии

Тип лазера	Длина волны		Примечания
	Основная	Другие возможные	
Nd:YAG	1,06 мкм	0,53 мкм 0,355 мкм 0,266 мкм	
CO <sub>2</sub>	10,6 мкм	9,6 мкм	

## Продолжение Таблицы 1

He-Ne	633 нм	3,391 мкм – ИК 543 нм – зеленый 594 нм – желтый 604 нм – оранжевый 612 нм – оранжевый	$P_{\max} : 100 \text{ мВт}$
Ar	488 нм – голубой 515 нм – зеленый	Ряд дискретных линий в диапазоне 350 – 530 нм (УФ – зеленый)	$P_{\max} : 30 \text{ Вт}$
Kr	530 нм – зеленый 568 нм – желто- зеленый 676 нм – красный	Ряд дискретных линий в диапазоне 350 – 800 нм (УФ – ИК)	$P_{\max} : 10 \text{ Вт}$
На красителе	400 – 900 нм перестраиваемая в диапазоне шириной 500 – 100 нм для каждого лазера		

Основными хромофорами (поглощающими излучение центрами) в биологических тканях являются: вода, оксигенированный гемоглобин и меланин (Рисунок 2) [123].

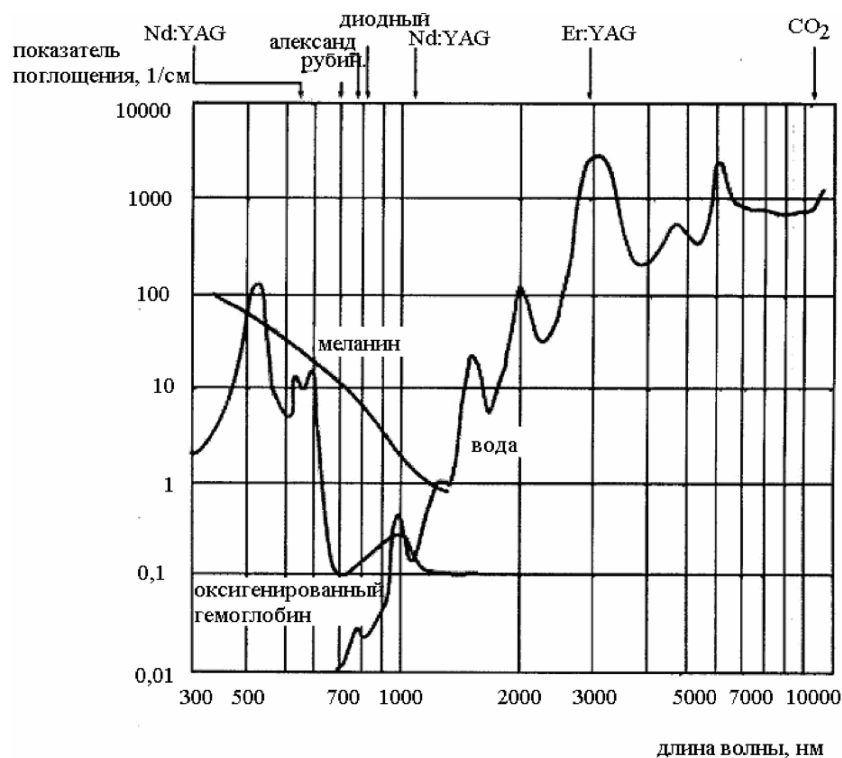


Рисунок 2 – Спектры поглощения основных хромофоров биологических тканей)

Наиболее применимыми лазерами в клинической практике, показав свою универсальность и эффективность являются углекислые (CO<sub>2</sub>), неодимовые (Nd:YAG), эрбиевые (Er:YAG) и диодные лазеры.

Применение лазерного излучения как инструмента альтерации в хирургической стоматологии имеет ряд преимуществ перед традиционным: оптимизация визуализации операционного поля во время операции, отсутствие или снижение болевого синдрома, уменьшение сроков заживления и эпителизации раны, отсутствие грубых рубцов в послеоперационном периоде [124, 125].

Опубликованы исследования, демонстрирующие, что применение лазерного скальпеля стимулирует систему местного иммунитета, снижает вирулентность флавогенов, повышает ее восприимчивость к антимикробным препаратам [126].

В 2017 году Р.Шульте-Люнцум и соавт. отметили, что при использовании диодного лазера с длиной волны 940 нм, наблюдалась удовлетворительная бактерицидная активность [127].

При использовании твердотельных лазеров в медицине наблюдается ряд недостатков, таких как: высокая стоимость, крупные габариты аппарата, коэффициент полезного действия твердотельных лазеров в несколько раз ниже, чем у волоконных. Излучение твердотельных лазеров, инжектируемых в волокна, может нести потери до 50%.

Одним из решений данных проблем является использование волоконного лазера, обладающего следующими качествами: надёжность, эффективность, высокая достижимая мощность и возможность широкого серийного производства [3, 125, 128, 129].

Представляется особый интерес в изучении свойств волоконных лазеров при хирургическом лечении иммунокомпрометированных пациентов с гиперкератозами СОР.

### 1.3. Иммунологический и генетический аспект проблемы

Интерес ученых к иммунологической и генетической оценке пациентов с гиперкератозами СОР растет. Так, лабораторные исследования подтвердили участие факторов гуморального и клеточного иммунитета в развитии воспалительного процесса у больных с данной нозологией, а лечение таких больных требует назначения иммунокорректирующих препаратов [99]. Ряд современных исследований изучают процесс взаимосвязи между онкопатологией и вирусной инфекцией, так называемого вирус-ассоциированного канцерогенеза. Доказано, что более чем в 15% случаев этиология новообразований человека является вирусной. В качестве примера можно привести лимфому Ходжкина, карциному носоглотки и др. Среди всех вирусов наибольший интерес для исследователей в онкогенезе представляют ДНК-вирусы, в частности – семейство герпесвирусов [130, 131, 132].

Герпесвирусы 1-го, 2-го и 6-го типов, цитомегаловирус (ЦМВ), а также вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ) характеризуются выраженной тропностью к эпителиальным клеткам слизистых оболочек, способностью к длительной персистенции в организме и склонностью к реактивации при состояниях иммунодефицита, сопровождаясь угнетением иммунной функции. Наряду с этим, присутствие сопутствующих вирусных инфекций, ассоциированных с патологией, может способствовать поддержанию хронического воспалительного процесса в тканях слизистой оболочки рта, создавая тем самым условия, предрасполагающие к клеточной трансформации. Персистирующее течение герпесвирусной инфекции способно вызывать выраженные клиничко-иммунологические сдвиги при ряде соматических заболеваний [130, 133, 134]. Также, была отмечена связь между развитием диспластических изменений очагов поражений лейкоплакии СОР и инфицированием ВЭБ и *Candida Albicans* [135].

В стоматологической практике многие авторы указывают на этиологическое значение герпес-вирусов в развитии воспалительных заболеваний пародонта, многоформной экссудативной эритемы, хронического рецидивирующего

афтозного стоматита [136, 137]. По результатам исследования, проведенного на базе Приволжского исследовательского медицинского университета в 2018 году, была установлена высокая частота выявления герпесвирусной инфекции у больных с факультативными предраковыми заболеваниями ротовой полости, тогда, как сочетанная инфекция ВЭБ и ВПЧ наблюдалась у более, чем 50% пациентов. В свою очередь, у пациентов, принявших участие в исследовании, был отмечен дисбаланс факторов местного иммунитета в виде снижения концентрации секреторного IgA, лизоцима, значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  [134].

Однако, активность ВПЧ в патогенезе гиперкератозов СОР в последнее время часто опровергается. Так, показано, что высокая экспрессия наиболее часто мутирующих при плоскоклеточном раке СОР генов p16INK4a (CDKN2A) и TP53 [138] не связана с ВПЧ при лейкоплакиях СОР [139]. В работах Jonas Sundberg с соавторами 2020 также доказано, что ВПЧ не является фактором онкогенеза при лейкоплакиях СОР.

Повышенный уровень провоспалительных цитокинов может быть вызван активацией рецепторов врожденного иммунитета, в частности TLRs. Известно, что герпесвирусы могут активировать синтез опосредованный через TLRs. Исследования показывают, что Toll-подобный рецептор в эпителиальном слое СОР экспрессируется в большом объеме при предраковых поражениях, активируя онкогенез. Гиперэкспрессия TLR2 наблюдается даже на ранних стадиях поражения до начала дисплазии, что определяет значительную роль данного маркера в канцерогенезе нозологии [140].

Особый интерес исследователей в ряде ранних публикаций занимал вопрос зависимости вероятности и скорости озлокачествления лейкоплакии рта и наличия анеуплоидии, однако проточная ДНК-цитометрия дает удовлетворительное представление о стабильности ДНК, но дает мало данных о конкретных генах, решаемую полноэкзомным секвенированием генома [142, 143].

В 2006 году было проведено исследование, показавшее, что курящие люди с гомозиготным делеционным вариантом генов глутатион-S-трансфераз GSTT1

(GSTT1 кодирует белок глутатион-S-трансферазу (GST) тета 1 (GSTT1) более склонны к развитию лейкоплакии полости рта, чем курильщики без этого полиморфизма, соответственно выявлена положительная связь между отсутствием активности фермента GSTT1 и развитием лейкоплакии полости рта [144].

В 2013 году в США было представлено исследование, продемонстрировавшее, что около 36% пациентов с лейкоплакией ротовой полости будут иметь соматические мутации в генах, которые периодически мутируют при плоскоклеточном раке СОР. Ученые провели полноэкзомное секвенирование ДНК, выделенной из пораженных гиперкератозом участков СОР и из периферической крови двенадцати пациентов для профилирования картины аутосомно-соматических рекуррентных мутаций. В таких генах, как *TGFBR2*, *FAT1*, *NOTCH1* и *CDKN2A*, обнаружались мутации у пациентов с лейкоплакией СОР. Кроме того, было определено, что пути передачи сигналов MAPK и окислительного фосфорилирования (OXPHOS) значительно изменены у пациентов с данной патологией [145].

В настоящее время появляется все больше данных, характеризующих геномный и транскриптомный профиль лейкоплакии слизистой оболочки рта. По данным исследования Foу с соавторами, 2018 было выявлено два подтипа данной нозологии (как и эритроплакии, включенных в группу предраковых поражений слизистой оболочки рта): «классический» и «иммунологический».

Крупный систематический обзор, опубликованный австралийским ученым-онкологом Samile S. Farah в 2020 году, резюмирующий данные по имеющимся данным о геномном и молекулярном профиле гиперкератозов СОР выявил следующие тезисы:

1. Экспрессия гена EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) выше в классическом подтипе нозологии.
2. Больше всего опубликовано данных о мутации генов TP53, *CDKN2A*, *NOTCH1* и *PIK3CA* при оценке гиперкератозов СОР.
3. Объем опухолевых мутаций выше при поражениях, которые впоследствии малигнизировались.

4. Увеличение синтеза *MAPK*, *ERK*, *JNK*, *IL-6/STAT3*, *WNT*, *TGF $\beta$*  и передачи сигналов глюкокортикоидных рецепторов может стимулировать онкогенез.

5. Диспластические и недиспластические поражения демонстрируют разный транскриптомный профиль.

6. Генотипическая дисплазия предшествует фенотипической дисплазии заболевания.

7. Зарегистрирована связь анеуплоидии ДНК и прогрессией к озлокачествлению процесса.

8. Дефекты генов репарации повреждений ДНК (*BRCA1*, *BRCA2*, *FANCA*, *DCLRE1B*, *NEIL3*), тесно связанные с прогрессирующими поражениями независимо от наличия дисплазии [70, 143, 146].

Исходя из вышеуказанных данных, очевидно, что иммунологический и генетический профиль данного заболевания представляет особый интерес к изучению на международном уровне. Практически отсутствуют данные о связи генетических изменений в факторах врожденного иммунитета и развитии гиперкератозов СОР.

$\beta$ -дефензин-1 (*DEFB1*) представляет собой катионный пептид с широким спектром противомикробного действия. Основной объем продукции *DEFB1* происходит эпителиоцитами СОР [129, 147]. Исследования показывают, что наблюдается связь между производством *DEF* с процессом дифференцировки эпителиальных клеток [148, 149].

Значительный объем *DEFB1* также выделяется нейтрофилами, плазматическими клетками и лимфоцитами при воспалительных заболеваниях СОР. *DEFB1* обладает антибактериальной активностью по отношению к периодонтопатогенным микроорганизмам и играет решающее значение в предотвращении перехода комменсальных бактерий в оппортунистические патогены [150].

Наблюдается синергическое действие *DEFB1* с другими микробицидными факторами, присутствующими в ротовой полости, что способствует препятствию размножению опасных патогенов.  $\beta$ -дефензины также могут способствовать

восстановлению участков пораженной СОР, привлекая в очаг очаг воспаления моноциты, участвуя в развертывании воспалительного процесса, и активируя факторы роста [151].

Шлебиод З. с соавторами показал ассоциацию риска патологических состояний полости рта, включающих красный плоский лишай, рецидивирующий афтозный стоматит и др. с полиморфизмом rs1047031 гена *DEFB1* [145].

Интерлейкин-28 (IL-28) входит в группу факторов первой линии защиты, экспрессируясь которых происходит на эпителиальных клетках и играет наибольшую роль в иммунной защите от вирусов, включая индукцию «противовирусного состояния» путем включения белков Mx, 2',5'-олигоденилатсинтетаза, а также ISGF3G (интерферон-стимулируемый генный фактор 3) [152]. При бактериальных инфекциях его функция в основном ограничивается защитой целостности эпителиального барьера [153]. По последним данным IL-28 также оказывает антипролиферативное и иммуномодулирующее действие [154, 155].

Роль *IL-28* и *DEFB1* в развитии гиперкератозов СОР ранее изучена не была [129].

В последние годы стали появляться исследования метаболомики, целью которых является анализ и идентификация метаболитов сыворотки при лейкоплакиях полости рта в качестве потенциальных диагностических биомаркеров и предикторов злокачественной трансформации лейкоплакии полости рта. Так, активация L-карнитина, лизина, 2-метилцитриновой кислоты, путресцина; 8-гидроксиаденина; 17-эстрадиола; 5,6-дигидроуридина предполагает их диагностический потенциал при лейкоплакиях полости рта и плоскоклеточного рака полости рта. Кроме того, значительная активация путресцина, 8-гидроксиаденина и 5,6-дигидроуридина при плоскоклеточном раке полости рта по сравнению с лейкоплакией указывает на их потенциальную роль в прогнозировании злокачественной трансформации лейкоплакии [156, 157].

Представлялся интерес в проведении генетическое исследование для выявления ассоциации полиморфизмов генов *TLR9*, *TLR2*, *IFNGR1* с риском развития гиперкератоза у иммунокомпрометированных пациентов [129].

Анализ приведённых литературных источников свидетельствует о наличии существенных преимуществ лазерной абляции по сравнению с традиционными хирургическими методами вмешательства. В связи с этим представляет научный интерес проведение сравнительной оценки эффективности применения лазерного иссечения и традиционного метода в лечении данной патологии. Сравнение целесообразно проводить по следующим клинико-функциональным и лабораторным показателям: выраженность боли, степень коллатерального отека, срокам сокращения площади раневой поверхности и по результатам иммунологического экспрессионного исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование и хирургическое лечение иммунокомпрометированных пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки полости рта было проведено на базе кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, ул. Можайский вал, д. 11, зав. кафедрой: профессор, д.м.н., заслуженный работник высшей школы РФ, С. В. Тарасенко).

### 2.1. Клинические методы исследования

Пациентам было проведено стандартное клиническое стоматологическое обследование путем сбора данных по: жалобам пациента, анамнезу жизни и анамнезу настоящего заболевания с особым вниманием к факту наличия вредных привычек и характере диеты пациента. В процессе сбора данных уделяли внимание установлению доверительного психологического контакта с пациентом, необходимого для последующего обследования и хирургического лечения.

Далее проводили внешний осмотр, включающий в себя оценку общего состояния пациента (удовлетворительное/ средней тяжести/ тяжелое/ крайне тяжелое), конституционные характеристики тела, адекватность речи и корректность звукоизвлечения и внешний осмотр ЧЛЮ: состояние кожных покровов лица (в т.ч. цвет, тургор, сыпь, рубцы и т.д.) и видимых слизистых (красная кайма губ, глаз, носа), линию смыкания губ и улыбки, симметрию и соотношение третей лица.

Последовательно была проведена пальпация ВНЧС, жевательной мускулатуры, точек Валле тройничного нерва, регионарных лимфатических узлов и мягких тканей ЧЛЮ.

Клинический осмотр преддверия полости рта включал комплексную оценку состояния анатомических структур: красной каймы губ и углов рта (с учетом цвета,

наличия чешуек или корок), внутренней поверхности губ (наличие бугристости, выраженность мелких слюнных желез), слизистой оболочки щек (цвет, степень увлажнённости, визуализация желез Фордайса), устьев выводных протоков околоушных слюнных желез. Также учитывались особенности окклюзии (физиологический или патологический прикус), состояние десен (цвет, плотность, наличие воспалительных или иных патологических изменений), слизистой оболочки собственно преддверия полости рта, уздечек губ и переходной складки (их глубина, окраска, наличие патологических элементов).

При исследовании собственно полости рта обращали внимание на состояние мягких тканей: твёрдого и мягкого неба, языка, дна ротовой полости, а также непосредственно на зубные ряды. Оценивались положение зубов, их форма, цвет, состояние твердых тканей, наличие реставрационных материалов (пломб, вкладок, искусственных коронок), соответствие положения зубов окклюзионной плоскости. После осмотра заполнялась зубная формула.

В случае наличия металлических и металлосодержащих конструкций в полости рта пациентов направляли на дополнительное обследование – определение электрохимических потенциалов полости рта [7]. Особое внимание уделяли оценке состояния видимых слизистых оболочек флуоресцентным диагностическим методом с использованием лампы Вуда.

В целях совершенствования диагностического протокола перед проведением оперативного вмешательства пациентов направляли на проведение лабораторных методов исследования, включающих в себя: клинический (общий) анализ крови, определение суммарных антител к вирусному гепатиту С (anti-HCV total), количественное определение в крови специфических защитных постинфекционных или поствакцинальных антител против вирусного гепатита В (anti-HBs), определение антител к ВИЧ 1/2 и АГ p24 (скрининг, кач.) (anti-HIV 1/2), антикардиолипиновый тест (RPR tr. pallidum), определение IgG и IgM к вирусу простого герпеса 1, 2 типов (anti-HHV-1, HHV-2), определение в плазме крови генетического материала вируса Эпштейна — Барр (EBV DNA test), определение

Human Papillomavirus высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) Digene-тест.

Среди обратившихся по поводу хирургического лечения 30 пациентов группы исследования, вошедших в исследование по итогам сбора анамнеза и проведенных клинических методов обследования, было выявлено наличие образования на слизистой оболочке полости рта белого цвета, выступающего над здоровыми тканями, и при пальпации вызывающее болезненные ощущения [47].

Перед проведением хирургического вмешательства все пациенты контрольной группы подписывали датированное информированное согласие добровольца на участие в исследовании.

### **2.1.1. Распределение пациентов по группам исследования**

Проведено обследование 82 пациентов: 52 иммунокомпрометированных пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта и 30 пациентов без признаков гиперкератозов СОР. Из них, по критериям исключения, из исследования выбыло 22 пациента.

По критериям включения в группу исследования вошло 60 пациентов, среди которых 30 пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта, которым было показано хирургическое лечение, и 30 относительно здоровых добровольцев. Возраст пациентов варьируется в пределах  $55,3 \pm 6,68$  лет. Из 30 пациентов 22 женщины и 8 мужчин (Рисунок 3). Таким образом, в группу исследования вошли пациенты старшей возрастной группы с существенным различием между количеством мужчин и женщин. Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Манна-Уитни [121].

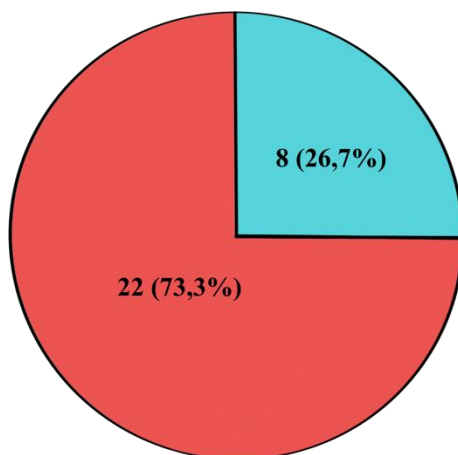


Рисунок 3 – Процентное распределение пациентов группы исследования с гиперкератозами слизистой оболочки рта по полу

В контрольную группу генетического исследования вошло 30 пациентов-добровольцев, в анамнезе не наблюдавшиеся на предмет наличия гиперкератотических образований полости рта в возрасте  $44,4 \pm 5,02$  лет. Из них женщины составили 16 человек и мужчины 14 человек (Рисунок 4). Таким образом, в группу вошли пациенты старшей возрастной группы без существенных различий между количеством мужчин и женщин [47, 121].

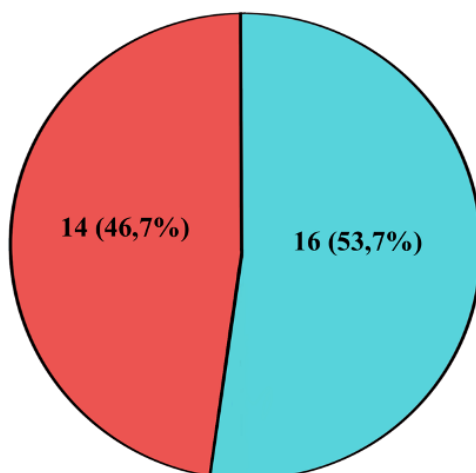
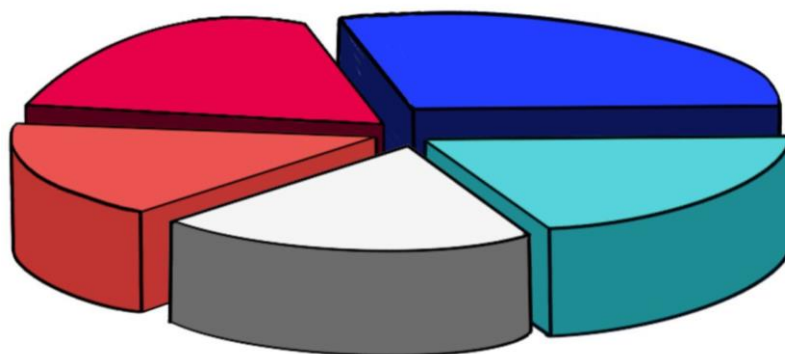


Рисунок 4 – Процентное распределение пациентов контрольной группы по полу

Сбор информации в рамках формирования анамнеза показал, что среди перенесенных и сопутствующих заболеваний у обследованных пациентов группы исследования наибольшую часть составляют заболевания сердечно-сосудистой системы (23,3%) и желудочно-кишечного тракта (20%). Несколько меньше пациентов страдали эндокринными заболеваниями (16,7%) и патологиями опорно-двигательной системы (16,7%). Отрицали наличие соматических заболеваний всего 23% пациентов (Рисунок 5) [47].



- Сердечно-сосудистые ■ Желудочно-кишечные □ Эндокринные
- Опорно-двигательная ■ Органы дыхания □ Заболевания мочеполовой системы
- ■ Аутоиммунные заболевания □ Отсутствие заболевания

Рисунок 5 – Распределение пациентов группы исследования по наличию общесоматических заболеваний.

***Критериями включения пациентов в исследование являлись:***

- а) клинический диагноз К 13.2 «Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта» и L 43.0 «Лишай красный плоский»;
- б) пациенты, у которых после терапевтического лечения гиперкератотического поражения слизистой оболочки рта не достигнута реконвалесценция и есть показания к операции;
- в) площадь поражения слизистой оболочки от 1 до 5 см<sup>2</sup>
- г) мужчины и женщины в возрасте 18-85 лет;
- д) наличие письменного датированного информированного согласия добровольца на участие в исследовании.

***Критериями невключения пациентов в исследование являлись:***

- а) пациенты, у которых после терапевтического лечения достигнута реконвалесценция;
- б) пациенты, у которых выявлены симптомы озлокачествления;
- в) пациенты с низкой комплаентностью, которые отказались осуществлять все необходимые визиты к врачу;
- в) беременные женщины, женщины, планировавшие беременность во время данного исследования, женщины в период лактации;
- г) общехирургические противопоказания.

***Критериями исключения являлись:***

- а) начавшееся обострение сопутствующей патологии;
- б) аллергическая реакция на используемые препараты;
- в) нежелание пациента продолжать участие в исследовании;
- г) изменение состояния здоровья, препятствующее, по мнению исследователя, продолжению участия добровольца в исследовании, например, возникновение нежелательного или серьезного нежелательного явления;
- д) невозможность связаться с добровольцем.

Выборка групп пациентов, вошедших в исследование, была рассчитана по формуле ниже, с учетом имеющихся данных из другого исследования [158] с использованием калькулятора Sample Size [159].

$$n1 = P1*Q1*t^2 + P2*Q2*t^2 / (P1-P2)^2$$

$$n2 = P2*Q2*t^2 / ((P1 - P2)^2 - (P1*Q1*t^2/n1)),$$

где

n1 – 1 группа;

n2 – 2 группа;

$t^2$  – критическое значение критерия Стьюдента при соответствующем уровне значимости;

$\sigma$  – стандартное отклонение признака, который будет изучаться в исследовании в каждой группе;

$X$  – среднее арифметическое признака, который будет изучаться в каждой группе;

$P$  – доля случаев, в которых встречается изучаемый признак;

$Q$  – доля случаев, в которых не встречается изучаемый признак (100-.).

По результатам расчета группы пациентов распределены соответственно методам исследования следующим образом: две группы для проведения клинических и иммунологических методов исследования, данные которых рассматривали как критерии оценки эффективности проводимого хирургического лечения в зависимости от инструмента альтерации. Для совершенствования алгоритма диагностики генетические исследования проводили у всех пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта и еще у здоровых добровольцев.

Для проведения *клинических* методов исследования сформированы две группы: в 1 группу (исследования) вошло 15 пациентов, лечение которых происходило с применением волоконного лазера с длиной волны 1940 нм; во 2 группу (сравнения) вошло 15 пациентов, лечение которых происходило с использованием скальпеля.

*Иммунологические* исследования проводились аналогично по тем же группам исследования.

Для выявления *генетических* маркеров гиперкератозов слизистой оболочки рта исследования проводили по двум группам исследования: в 3 группу (исследования) вошло 30 пациентов с клиническим диагнозом МКБ 10 К 13.2 «Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта» и L 43.0 «Лишай красный плоский»; в 4 группу (контрольную) группу вошло 30 относительно здоровых добровольцев. Дизайн исследования отображен в Рисунке 6.

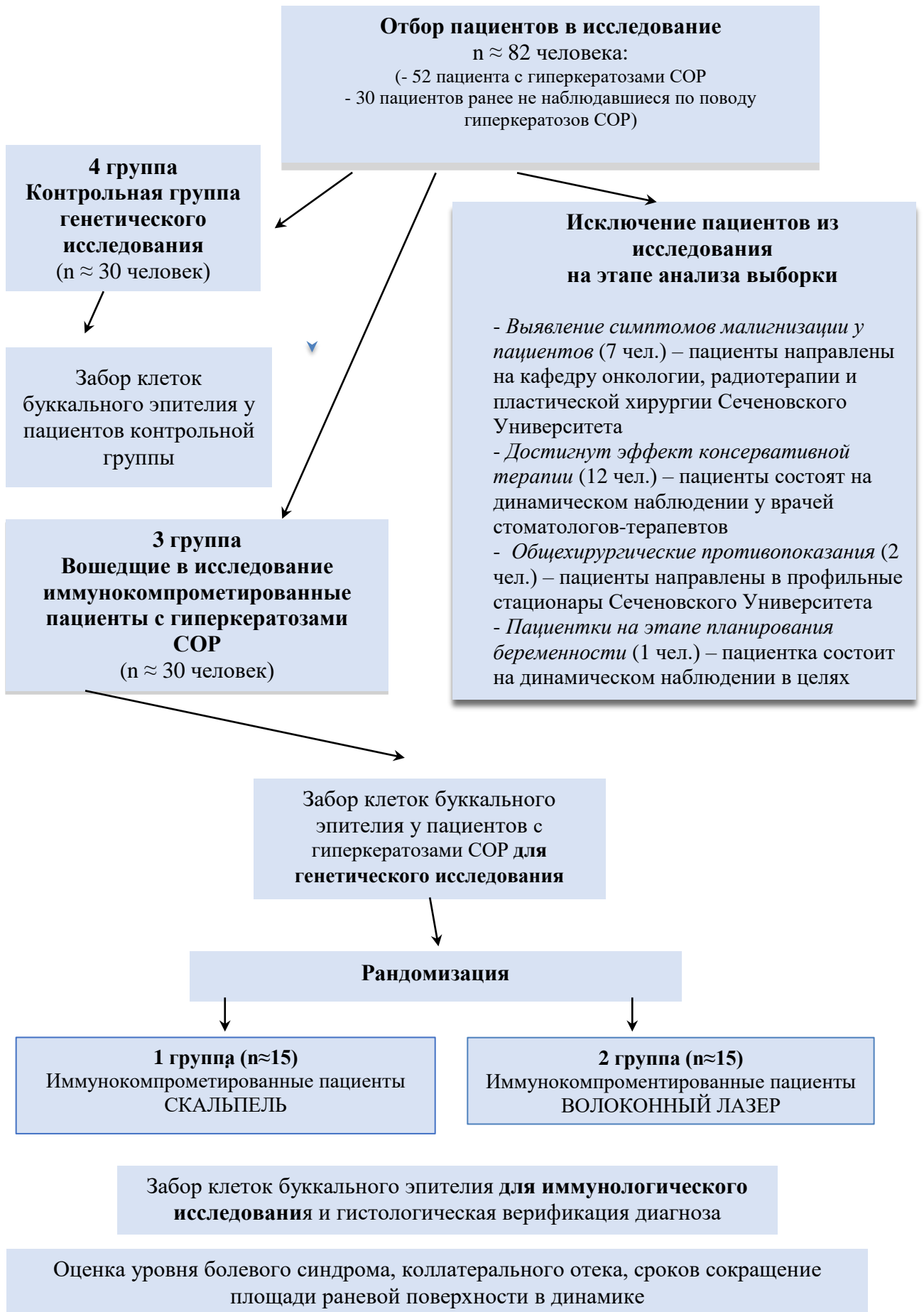


Рисунок 6 – Дизайн контролируемого клиничко-лабораторного исследования

Все пациенты группы исследования с гиперкератозами слизистой оболочки рта, подписавшие согласие на проведение хирургического вмешательства, были распределены на две группы методом случайной выборки и имели одинаковую возможность получить лечение с использованием лазерных технологий и с помощью хирургического скальпеля. Данные о распределении пациентов по полу в группах представлены в Таблице 2 [47].

Таблица 2 – Распределение пациентов по группам исследования по полу

<b>Группа исследования</b>	<b>Мужчин (%)</b>	<b>Женщин (%)</b>	<b>Всего пациентов</b>
<b>1 группа (исследования)</b>	2 (13,3%)	13 (86,7%)	15 пациентов (25%)
<b>2 группа (сравнения)</b>	11 (73,3%)	9 (16,7%)	15 пациентов (25%)
<b>3 группа (исследования)</b>	8 (26,7%)	22 (73,3%)	30 пациентов (50%)
<b>4 группа (контрольная)</b>	16 (53,5%)	14 (46,7%)	30 пациентов (50%)

Пациентам первой группы (исследования) (n=15) участки гиперкератоза слизистой оболочки рта иссекали излучением волоконного лазера с длиной волны 1940 нм. Пациентам второй группы (сравнения) (n=15) операция была проведена традиционным методом.

### **2.1.2. Оценка послеоперационного болевого синдрома в динамике**

После проведенного хирургического вмешательства оценка болевого синдрома была проведена по визуально-аналоговой шкале (Visual Analog Scale, VAS), учитывающей субъективные болевые ощущения пациента (см. Рисунок 7).

Шкала VAS состоит из 11 пунктов, позволяющих определить интенсивность боли: 0 - отсутствие боли; 1, 2, 3 - слабая боль; 4, 5 - умеренная боль; 6, 7 - сильная боль; 8, 9 - очень сильная боль; 10 - невыносимая боль [7].

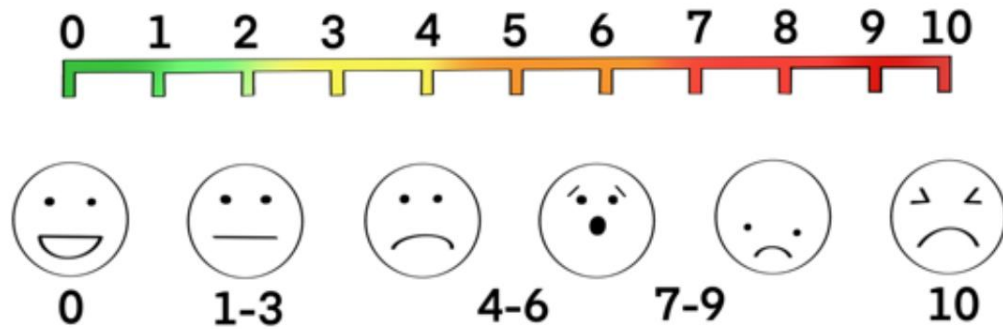


Рисунок 7 – Визуально-аналоговая шкала в виде линейки

Пациентам была предложена визуально-аналоговая шкала в форме линейки, с просьбой переместить ползунок по шкале до уровня, который, по их мнению, наиболее точно отражает интенсивность их боли. Интенсивность боли была оценена как слабая, умеренная и сильная. Субъективные ощущения пациентов были зафиксированы на 1, 3, 5 и 7 сутки после операции, при этом особое внимание было уделено количеству принимаемых пациентами обезболивающих препаратов. Полученные результаты были записаны в специально разработанную таблицу (Таблица 3) [7, 47].

Таблица 3 – Таблица субъективной оценки боли в баллах

Баллы	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Боли нет												Непереносимая боль

### 2.1.3. Оценка коллатерального отёка в динамике

Интенсивность коллатерального отека оценивали визуально первые, третьи, пятые и седьмые сутки после хирургического вмешательства по следующим показателям [7]:

- отек отсутствует (0 баллов);
- слабовыраженный отек (1-2 балла);
- отек выражен умеренно (3-4 балла);
- отек выражен сильно (5-6 баллов).

Все результаты были занесены в таблицу.

### 2.1.4. Оценка сокращения площади раневой поверхности и эпителизации послеоперационной раны

Площадь повреждения СОР определяли в динамике на 1, 3, 5, 7, 10 и 15 сутки (Рисунок 8) согласно изменению площади поля по стереометрической формуле площади ортогональной проекции многоугольника на плоскость:  $S_{пр} = S_{мн} \cdot \cos \varphi$ . Площадь повреждения оценивали как круг или эллипс. Размер площади поражения измеряли при помощи штангенциркуля (Medenta Instrumets Co., Пакистан). Для этого губки штангенциркуля раздвигали до соприкосновения с краями повреждения. Измеряли длину, фиксируя циркуль в наиболее удаленных друг от друга точках. То же самое проводили при измерении ширины, только ножки штангенциркуля располагали на наиболее меньшем расстоянии краев поражения. При измерении округлого образования штангенциркуль фиксировали на конечных точках диаметра.

В случае поражения в форме круга проводили одно измерение, в случае поражения в форме эллипса — два, наиболее большой и малый края повреждения. Площадь повреждения оценивали как круг или эллипс. Площадь круга рассчитывали по формуле  $S = \pi r^2$ , где  $r$  – радиус круга,  $\pi \approx 3,1415$ . Площадь эллипса

рассчитывали по формуле  $S = \pi * a * b$ , где  $a$  – большая полуось эллипса,  $b$  -- малая полуось эллипса,  $\pi \approx 3,1415$  и выражали в см<sup>2</sup>.

Анализ эпителизации послеоперационной раны был проведен на третьи, пятые, седьмые, десятые и пятнадцатые сутки после хирургического вмешательства. Внимание было уделено наличию или отсутствию признаков воспалительного процесса в послеоперационном периоде [47].

Для анализа эффективности традиционного метода хирургического лечения оценивали:

- состояние раневой поверхности,
- динамику сокращения площади послеоперационной раны,
- гиперемию окружающих тканей.

Для анализа эффективности метода хирургического лечения с применением волоконного лазера оценивали:

- состояние раневой поверхности,
- динамику сокращения площади фибринозного налета,
- гиперемию окружающих тканей.

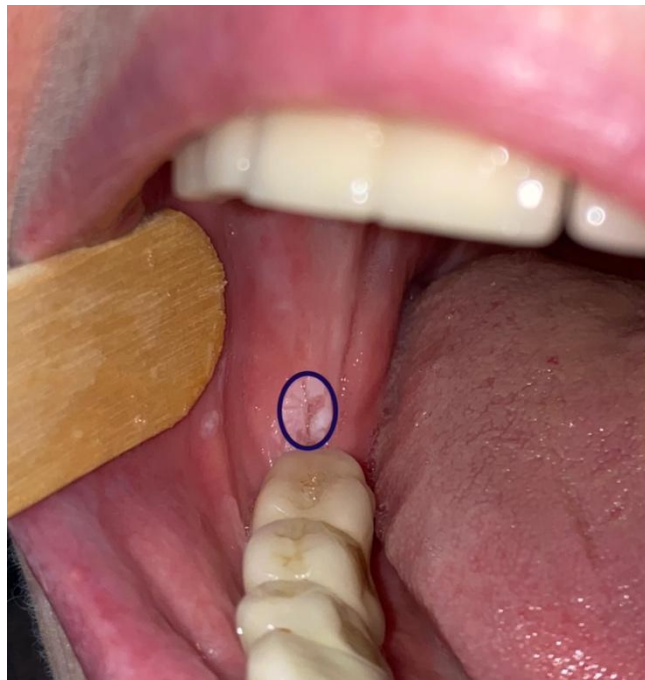


Рисунок 8 – Динамика сокращения площади фибринозного налета в послеоперационном периоде

## 2.2. Лабораторные методы исследования

Лабораторное исследование включали в себя иммунологические и генетические методы, и были проведены на базе ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова.

*Методы получения и подготовки клеток буккального эпителия полости рта для иммунологического и генетического исследования*

Биологическим материалом для проведения исследований по генетическим и иммунологическим параметрам были клетки буккального эпителия. Образцы для генетического исследования собирали до оперативного вмешательства, независимо от приема пищи. Образцы для иммунологического исследования собирали сразу после проведения оперативного вмешательства. Клинический материал для исследования клеток буккального эпителия получали путём соскоба стерильными разовыми зондами типа D2 с синтетическим ворсом (ЗАО «МП СИМУРГ» ЮНОНА™, Республика Беларусь). Для этого несколько раз проводили зондом по внутренней поверхности щеки, совершая круговые движения (Рисунок 9). После получения исследуемого материала, отрезанную рабочую часть зонда помещали в стерильный эппендорф, содержащий транспортную среду.

Для проведения сравнительного анализа были взяты образцы биоматериала у 30 здоровых добровольцев, у которых не было выявлено соматических заболеваний и патологических изменений слизистой оболочки рта.



Рисунок 9 – Забор биоматериала

#### *Методы определения экспрессии генов IL-28 и HBD-1*

В ходе исследования производили изучение экспрессии иммунологических маркеров. Для оценки уровня экспрессии из клеточных образцов была выделена РНК, после чего выполнены реакции обратной транскрипции (ОТ) и ПЦР в реальном времени (ПЦР РВ).

#### *Выделение нуклеиновых кислот*

Выделение ДНК для исследования однонуклеотидных полиморфных маркеров осуществляли из клеток буккального эпителия сорбционным методом при помощи коммерческого набора «РИБО-сорб» (AmpliSens, РФ). На выделенной ДНК проводили реакцию ПЦР-РВ на следующие маркеры: rs352140 и rs5743836 в гене *TLR9*, rs5743708 в гене *TLR2* и rs1327474 в гене *IFNGR1*.

Выделение РНК для исследования однонуклеотидных полиморфных маркеров осуществляли из клеток буккального эпителия сорбционным методом при помощи коммерческого набора «РИБО-сорб» (AmpliSens, РФ) в соответствии с протоколом фирмы производителя. Для этого в эппендорф на 1,5 мл вносили 300

мкл лизирующего раствора и 100 мкл образца. Далее пробирку ресуспензировали при помощи вортекса «Микроспин» FV-2400 (Biosan, Латвия) и откручивали в течение 5 секунд для сброса капель с крышки пробирки. После ресуспензирования в эппендорф добавляли по 20 мкл предварительно перемешанного сорбента, отстаивали пробу 1 минуту, перемешивали на вортексе и повторно отстаивали 5 минут. Далее образец центрифугировали при помощи центрифуги MiniSpin (Eppendorf, Германия) для осаждения сорбента при 10 000 оборотов в минуту в течении 30 сек. На следующем этапе удаляли надосадочную жидкость с целью проведения серии отмывок растворами для отмывки 1, 3 и 4. Для этого к сорбенту добавляли 400 мкл «раствора для отмывки 1», перемешивали пробу на вортексе и центрифугировали при 10 000 об/мин в течении 30 сек, удаляли надосадочную жидкость. «Раствором для отмывки 3» в количестве 500 мкл отмывали пробу дважды в соответствии с протоколом для данного набора. Далее использовали «раствор для отмывки 4» в количестве 400 мкл. После проведения всех отмывок надосадочная жидкость была удалена, и эппендорф с открытой крышкой был помещен в термостат при температуре 60°C на 15 мин. После высушивания сорбента в эппендорф добавляли по 70 мкл РНК-буфера и ресуспензировали. Далее пробу инкубировали в течение трех минут в термостате при температуре 60°C. На последнем этапе эппендорф центрифугировали при 13 000 об/мин в течение 1 минуты, после чего отбирали надосадочную жидкость с содержащимися в ней нуклеиновыми кислотами в отдельную пробирку, а эппендорф, где было осуществлено выделение с оставшимся сорбентом – утилизировали. Качество выделенной нуклеиновой кислоты проверяли на спектрофотометре видимого диапазона NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США). Выделенную РНК хранили при температуре минус 70°C до последующего проведения обратной транскрипции.

#### *Реакция обратной транскрипции*

На полученной матрице РНК из образцов от пациентов синтезировали кДНК с помощью реакции обратной транскрипции при помощи коммерческого набора «ОТ-1» (Синтол, РФ) строго в соответствии с прилагаемой к набору инструкцией.

Полученную кДНК хранили при температуре минус 70°C до последующего проведения ПЦР-РВ.

*Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени*

Для оценки экспрессионного профиля ставили ПЦР-РВ. Информация о последовательностях для праймеров, а также температурные режимы были взяты из статьи [160].

Для ПЦР-РВ использовали компоненты комплекта «Набор реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I» (Синтол, РФ) строго по прилагаемой инструкции. ПЦР-РВ проводили на амплификаторе ДТ Prime 5 (ДНК-технология, РФ). Исходные данные представлены в виде порогового значения  $C_t$ . Стандартизацию результатов по экспрессии исследуемых генов проводили методом  $2^{-\Delta\Delta C(t)}$  [161].

*Методы определения иммуногенетических маркеров rs352140 и rs5743836 в гене TLR9, rs5743708 в гене TLR2 и rs1327474 в гене IFNGR1*

Для оценки полиморфных маркеров rs352140 в гене *TLR9* и rs1327474 в гене *IFNGR1* были использованы реактивы из «Набора реагентов для проведения ПЦР-РВ» (Синтол, РФ) и специально синтезированные праймеры и зонды (Синтол, РФ). Для проведения реакции амплификации готовили реакционную смесь, где на 1 образец брали 3 мкл воды, по 1,5 мкл буферного раствора,  $MgCl_2$  и смеси дезоксинуклеотидов dNTP и по 1 мкл праймеров и зондов. В конце добавляли по 0,5 мкл на образец Taq ДНК-полимеразы. Готовую смесь вносили в ПЦР-эппендорфы по 12 мкл, контрольные и исследуемые образцы брали в объеме 3 мкл. После внесения всех компонентов пробирки плотно закрывали, центрифугировали и ставили в амплификатор («ДНК-технология», РФ). Программа амплификации включала трехминутный предварительный нагрев при 95°C и 40 циклов с денатурацией ДНК при 95°C в течение 20 секунд и отжигом и элонгацией при температуре 62°C в течение 30 секунд. Детекцию сигналов флуоресценции проводили по каналам FAM – первый аллель, и ROX – второй аллель.

Исследование полиморфных маркеров rs5743836 в гене *TLR9* и rs5743708 в гене *TLR2* осуществляли при помощи адаптированной методики с использованием

коммерческих наборов фирмы «Литех» (РФ) и «Набора для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I» (Синтол, РФ). Для проведения реакции амплификации готовили две реакционные смеси, так как каждый аллель детектирован в отдельной пробирке по каналу FAM. Для приготовления рабочей смеси к 4,5 мкл воды (на 1 образец) добавляли по 1,5 мкл буферного раствора с интеркалирующим красителем SYBR Green I,  $MgCl_2$  и смеси дезоксинуклеотидов dNTP из набора фирмы Синтол. Далее вносили 2,5 мкл реакционной смеси из набора фирмы Литех и 0,5 мкл Taq ДНК-полимеразы. В реакционную пробирку вносили по 12 мкл приготовленного раствора и по 3 мкл образца. Температурный режим реакции амплификации включал предварительную денатурацию при  $95^{\circ}C$  в течение 5 минут и 35 циклов с температурой денатурации  $95^{\circ}C$  (20 секунд), температурой отжига праймеров  $64^{\circ}C$  (20 секунд) и температурой элонгации  $72^{\circ}C$  (20 секунд). Детекцию сигнала флуоресценции осуществляли только по каналу FAM. Если в обеих пробирках с реакционными смесями 1 и 2 шло накопление ампликонов, значит образец гетерозиготен. Если реакция шла только в одной из пробирок, то проба гомозиготна по соответствующему аллелю. В качестве метода статистической обработки использовали критерий  $\chi^2$ .

### 2.3. Характеристика лазерной системы

При лечении пациентов применялся лазер ЛСП – "ИРЭ-Полюс (1940 нм / 5 Вт)" (Россия) (Рисунок 10).



Рисунок 10 – ЛСП – "ИРЭ-Полус (1940 нм / 5 Вт) (Россия)

Волоконный лазерный скальпель ЛСП – «ИРЭ-Полус» включает в себя волоконный лазерный модуль, генерирующий непрерывное, импульсное или импульсно-периодическое лазерное излучение (Регистрационное удостоверение № РЗН 2013/850 от 11.07.2013 г.).

Лазерный аппарат для хирургии и силовой терапии "ИРЭ-Полус (1940 нм / 5 Вт)" предназначен для коагуляции, перфорации, рассечения, вапоризации мягких и твердых тканей при проведении открытых, эндоскопических и пункционных хирургических вмешательств, в том числе – в хирургической стоматологии (Таблица 4).

Принцип действия аппарата заключается в применении теплового воздействия непрерывного, импульсного и импульсно-периодического лазерного излучения на ткани при проведении вмешательств [121].

При проведении хирургического вмешательства необходимо исключить прямой контакт лазерного излучения с реставрациями из амальгамы [121].

Таблица 4 – Данные по техническим характеристикам волоконного лазерного скальпеля ЛСП – "ИРЭ-Полюс (1,94 мкм/5 Вт)" (Россия) [121]

Характеристика	Значения
	<b>ЛСП-ИРЭ-полюс</b>
Длина волны излучения, мкм	1,94
Максимальная мощность излучения Р <sub>макс</sub> , Вт	5/10
Значение по ТУ, Вт, не менее	2,0
Диапазон регулировки мощности, % Р <sub>макс</sub>	5 ... 100
Режимы работы	Непрерывный, импульсный, импульсно-периодический
Длительность импульсов и пауз, мс	10 (1) ... 2000 (10 000)
Макс. мощность излучения лазера наведения, мВт, не более	3
Тип оптического разъема	SMA-905
Расходимость излучения на выходе волокна	25°
Длина волны лазера наведения, мкм	0,65
Числовая апертура волокна в разъеме	0,22
Длина волны пилотного лазера, мкм	0,45; 0,53 и 0,65 – 0,67
Диаметр жилы рабочего световода, мм	0,2 ... 0,6
Длина световода волоконного инструмента, м, не менее	2
Светопропускание волоконного инструмента, %, не менее	60
Напряжение питания, В	220±10%
Частота сети, Гц,	50
Потребляемая мощность, ВА не более	200
Габариты, мм, не более	180x150x280
Масса, кг, не более	5

## **2.4. Методы хирургического лечения пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта**

Дизайн проведенного исследования включал в себя хирургическое лечение пациентов с клиническими диагнозами К13.2 Лейкоплакия и др. изменения эпителия полости рта (25 человек) и L43.0 Красный плоский лишай (5 человек) с использованием волоконного лазера ЛСП - «ИРЭ-Полюс» с длиной волны 1940 нм, а также традиционного метода с использованием скальпеля.

### **2.4.1. Метод хирургического лечения пациентов с использованием волоконного лазера с длиной волны 1940 нм**

До проведения оперативного вмешательства пациент прополаскивал полость рта антисептическим 0,05%-ным раствором хлоргексидина биглюконата в течение 60 секунд. Под инфильтрационной анестезией 4%-ным раствором Ультракаина Д-С 1:200 000 в объеме от 0,7 до 1,7 мл было выполнено иссечение пораженной слизистой оболочки в пределах здоровой ткани сфокусированным лучом волоконного лазера «ИРЭ-Полюс» с длиной волны 1940 нм в режиме абляции [7]. Иссечение было проведено на расстоянии 0,5–0,7 мм от поверхности раны до момента легкого контакта со слизистой оболочкой при помощи световода. Параметры настройки лазера: мощность - 4 Вт, длительность импульса - 700 мкс в "long" режиме, энергия - 300 мДж, частота - 20 Гц, время экспозиции - 15 секунд на каждый 1 см с использованием водно-воздушного спрея (Рисунок 11, 12, 13).

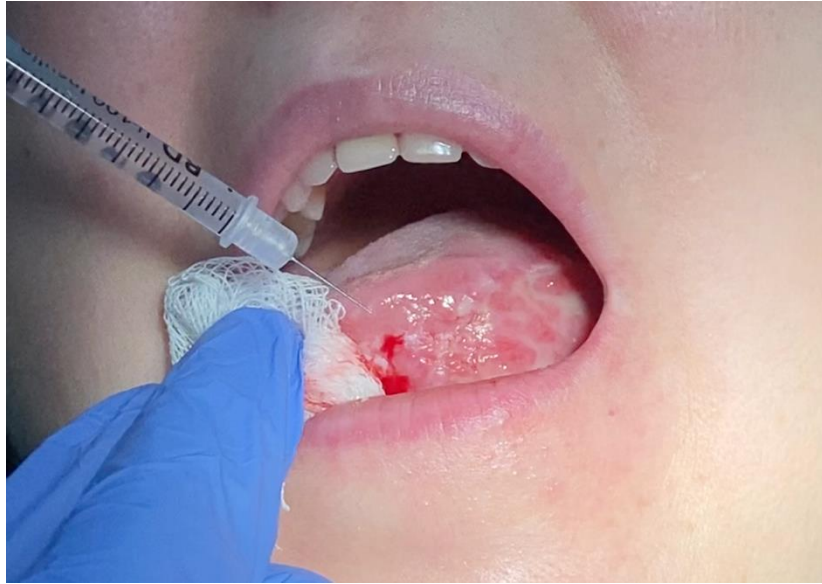


Рисунок 11 – Проведение инфильтрационной анестезии



Рисунок 12 – Операция иссечения участка лейкоплакии излучением волоконного лазера



Рисунок 13 – Формирование «лазерной повязки» при помощи излучения волоконного лазера

После абляции операционного поля, раневую поверхность обрабатывали лазерным излучением длиной волны 1940 нм круговыми движениями световода в режиме коагуляции расфокусированным лучом на расстоянии 0.5-1 см от раны без использования водо-воздушного спрея до момента формирования коагуляционной пленки на поверхности раны и полного гемостаза. (Рисунок 11). Параметры настройки лазера: мощность - 4 Вт, продолжительность импульса - 700 мкс в режиме «long», энергия - 300 мДж, частота - 20 Гц, время экспозиции - 15 с на каждый сантиметр [47].

Терапия в послеоперационном периоде включала в себя нестероидные противовоспалительные препараты (неселективные ингибиторы ЦОГ) при боли (Кеторолак - по 1 таб. (10 мг/сут.) в зависимости от тяжести болевого синдрома (не более 40 мг в сут.), ротовые ванночки водным раствором хлоргексидина биглюконата с концентрацией 0,05% в течение 60 секунд трижды в сутки, применение холода местно на 15-20 минут каждые 2-3 часа в течение первых двух суток после оперативного вмешательства. Антибиотики и антигистаминные препараты назначены не были [7].

#### 2.4.2. Традиционный метод хирургического лечения пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта

Перед оперативным вмешательством пациент прополаскивал полость рта антисептическим 0,05%-ным раствором хлоргексидина биглюконата с концентрацией 0,05% в течение 60 секунд. Под инфильтрационной анестезией 4%-ным раствором Ультракаина Д-С 1:200 000 в объеме от 0,7 до 1,7 мл, иссечение производили двумя окаймляющими полулунными разрезами в пределах здоровых тканей при помощи скальпеля [7]. Раневые поверхности закрывали йодоформным тампоном, фиксированным к тканям послеоперационной области, под которым заживление проходило вторичным натяжением.

Назначения в послеоперационном периоде включали в себя антибактериальную терапию Амоксициллином с клавулановой кислотой в таблетках 500 + 125 мг (Флемоклав солютаб) трижды в день, неселективные ингибиторы ЦОГ (Кеторолак) при боли по 1 таб. (10 мг/сут.) в зависимости от тяжести болевого синдрома (не более 40 мг в сут.) и антигистаминные препараты последнего поколения (Фексофенадин) по 1 таб. (120 мг/сут.). Все препараты были назначены на 5 суток.

В течение первых трех суток после оперативного вмешательства пациентам были рекомендованы ротовые ванночки водным раствором хлоргексидина биглюконата с концентрацией 0,05% в течение 60 секунд трижды в сутки, применение холода местно на 15–20 минут каждые 2–3 часа [7]. Местно назначали ротовые ванночки 0,05 % раствором хлоргексидина, а для предотвращения развития коллатерального отёка местное наложение холода на 15–20 минут через каждые 2–3 часа в первый день после операции [47].

Йодоформный тампон убирали к пятому дню, когда раневая поверхность покрывалась грануляциями. После снятия тампона пациентам рекомендовали аппликации из облепихового масла на операционную рану 1–2 раза в день, и принимать комплексные препараты витаминов А, В<sub>2</sub>, В<sub>12</sub> внутрь 1–2 раза в день. Пациенты были нетрудоспособны от 3 до 7 суток [47].

## 2.5. Статистическая обработка

Все полученные в ходе исследования данные подверглись статистической обработке, включающей в себя: контроль и группировку собранных данных, организация данных путем формирования таблиц, расчет и интерпретация статистических показателей.

Относительные показатели включали в себя экстенсивные и средние величины с соответствующими ошибками, их расчет был проведен на основе полученных абсолютных значений в исследовании.

Данные экстенсивных показателей применяли для анализа структуры исследуемых групп по изучаемым характеристикам и позволяли оценить распределение всей выборки на составляющие части, принимая всю выборку за 100% и определяя долю каждой части [7].

Для достижения приемлемой визуализации проведенного исследования применяли различные типы диаграмм, включая круговые, линейные и столбиковые [7].

Исчисление числовых и функциональных характеристик эмпирических распределений через средние значения и критерии изменчивости было проведено путем применения вариационной статистики [7].

Были рассчитаны величины среднего линейного отклонения ( $M_{cp}$ ), среднего квадратического отклонения (СД), стандартного отклонения (ошибки) средней арифметической ( $m$ ) и отношение стандартного отклонения к среднему (коэффициент вариации – CV) на основе диапазона значений [7].

Были рассчитаны среднее ( $M_{cp}$ ), среднеквадратическое отклонение (СД), средняя ошибка среднего арифметического ( $m$ ), коэффициент вариации (CV) и диапазоны значений (максимальные и минимальные значения) [7].

Вариационные ряды исследования охарактеризованы удовлетворительной взвешенностью, репрезентативностью и нормальным распределением.

Расчет результатов по экспрессии исследуемых генов проводили относительно гена домашнего хозяйства *ACTB*. В качестве метода статистической обработки использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Средняя простая арифметическая ряда рассчитана по формуле [7]:

$$\bar{x} = \Sigma x / n,$$

где

$\bar{x}$  - средняя арифметическая ряда,

$\Sigma x$  - сумма показателей,

n - количество наблюдений.

Медиану вариационного ряда рассчитывали по формуле [7]:

$$M_e = X_{Me} + i_{Me} * ((\Sigma f / 2 - S_{Me-1}) / f_{Me}),$$

где

$M_e$  – медиана,

$X_{Me}$  – нижняя граница медианного интервала (того интервала, накопленная частота которого превышает полусумму всех частот),

$i_{Me}$  – величина медианного интервала,

f – частота (сколько раз в ряду встречается то или иное значение),

$S_{Me-1}$  – сумма частот интервалов предшествующих медианному интервалу,

$f_{Me}$  – число значений в медианном интервале (его частота).

Определение абсолютных показателей вариации проводили по формуле [7]:

$$R = X_{\max} - X_{\min},$$

где

R- абсолютный показатель вариации,

$X_{\min}$ -минимамальное значение признака,

$X_{\max}$ -максимальное значение признака.

Среднее линейное отклонение определяли по формуле [7]:

$$d = \Sigma |x_i - x| f_i / \Sigma f_i,$$

где

d - среднее линейное отклонение,

$|x_i - \bar{x}|$  - суммы отклонений вариантов признака от среднего арифметического по модулю,

$\sum f_i = n$  - количество наблюдений.

Определение дисперсии полученных значений определяли по формуле:

Применение параметрических и непараметрических методов статистической оценки достоверности исследования позволили оценить возможные пределы отклонений выборочной доли и выборочной средней от доли и средней в генеральной совокупности, а также критерия достоверности.

Среднюю ошибку средней арифметической определяли по формуле (с учетом числа наблюдений в группах менее 30) [162].

$$m = \pm \sigma / \sqrt{(n - 1)},$$

где

$\sigma$  – среднеквадратическое отклонение,

$n$  – число наблюдений.

Степень прогноза по критериям соответствия определяли при помощи таблицы распределения значений  $\chi^2$  Пирсона [7]:

Критерий  $\chi^2$  рассчитывали по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

где

$i$  – номер строки (от 1 до  $r$ ),

$j$  – номер столбца (от 1 до  $c$ ),

$O_{ij}$  – фактическое количество наблюдений в ячейке  $ij$ ,

$E_{ij}$  – ожидаемое число наблюдений в ячейке  $ij$ .

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка [163].

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ) [163].

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча [163].

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни [163].

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Сведение и анализ всех полученных данных производили в программах Excel (Microsoft, США) в несколько этапов.

При оценки *экспрессии исследуемых маркеров* также проводили анализ полученных данных в несколько этапов в программах Excel (Microsoft, США), а также онлайн ресурса <https://www.psychol-ok.ru/statistics/mann-whitney/>. Ввиду распределения данных использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни для определения статистической значимости между двумя группами наблюдения. При  $p < 0,05$  результаты считали достоверными.

Для определения риска развития патологии, все полученные в ходе эксперимента данные по *генетическим маркерам* заносили в таблицу программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2010 с дальнейшей статистической обработкой.

Анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов в исследуемых группах рассчитывали при помощи критерия  $\chi^2$  (описан выше).

Для статистической обработки строили три таблицы сопряженности. Первая для сопоставления аллелей, вторая для сопоставления генотипов и третья сопоставляла генотип с суммой двух других генотипов в исследуемой и контрольной группах. При анализе гаплотипов использовали сопоставление гаплотипа с суммой всех других гаплотипов в исследуемой и контрольной группах.

Таблицу сопряженности строили по следующему образцу – Таблица 5.

Таблица 5– Образец таблицы сопряженности

	Аллель 1	Аллель 2	Всего
Исследуемая группа	A	B	A + B
Контрольная группа	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	A + B + C + D

Для расчета ожидаемых значений построена следующая таблица – Таблица 6.

Таблица 6 – Таблица расчета ожидаемых значений

	Аллель 1	Аллель 2	Всего
Исследуемая группа	$(A+B) \cdot (A+C) / (A+B + C+D)$	$(A+B) \cdot (B+D) / (A+B + C+D)$	A + B
Контрольная группа	$(C+D) \cdot (A+C) / (A+B + C+D)$	$(C+D) \cdot (B+D) / (A+B + C+D)$	C + D
Всего	A + C	B + D	A + B + C + D

В случае если ожидаемое значение в одной из ячеек было менее 10, критерий  $\chi^2$  рассчитывали с поправкой Йейтса, а при ожидаемом значении меньше 5, для анализа использовали точный критерий Фишера.

Точный критерий Фишера рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{(A + B)! \cdot (C + D)! \cdot (A + C)! \cdot (B + D)!}{A! \cdot B! \cdot C! \cdot D! \cdot N!}$$

где N - общее число исследуемых в двух группах, ! - факториал, представляющий собой произведение числа на последовательность чисел, каждое из которых меньше предыдущего на 1.

Также для расчета двусторонней альтернативной гипотезы была использована программа FisherExact.exe (Dr.Haseeb A.Khan, Саудовская Аравия), скаченная с интернет-ресурса: <http://www.biometrica.tomsk.ru>.

Статистически значимыми были приняты результаты с  $p < 0,05$ . Также для количественной оценки связи между возникновением гиперкератоза и носительством неблагоприятного полиморфного маркера было рассчитано отношение шансов и 95% доверительный интервал.

Формула расчета отношения шансов:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

Формула расчета 95% доверительного интервала:

$$e^{\ln(OR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

где  $e$  – основание натурального логарифма,  $OR$  – отношение шансов,  $A$ ,  $B$ ,  $C$ ,  $D$  – шансы на изучаемый исход.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Обследование 52 иммунокомпрометированных пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта показало, что у 12 пациентов (23,07%) был достигнут эффект консервативного лечения, у 7 пациентов (13,46%) были выявлены признаки малигнизации образования, 2 пациента (3,85%) имели общехирургические противопоказания и 1 пациентка (1,92%) была на этапе планирования беременности. Соответственно, вышеперечисленные пациенты по критериям невключения в диссертационное исследование не вошли [7].

По критериям включения в исследование вошло 30 пациентов (100%) с гиперкератозами СОР с существенным различием по гендерному распределению: женщины – 22 человека (73,3%), мужчины – 8 человек (26,7%). Возраст пациентов был в пределах  $55,3 \pm 6,68$  лет.

Кроме того, в генетическое исследование по критериям включения в контрольную группу вошло 30 добровольцев с отсутствием признаков заболевания в возрасте  $44,4 \pm 5,02$  лет. Из них женщины составили 16 человек (53,33%) и мужчины 14 человек (46,67%).

Общее состояние всех пациентов ( $n=30$ , 100%) было удовлетворительным: сознание ясное, жизненно важные функции без нарушений, сопутствующие общесоматические патологии в стадии компенсации.

По итогам опроса 25 (83,33%) пациентов предъявляли жалобы на боль, 29 (96,67%) пациентов - на эстетический дефект в виде белесых «пленок», «чешуек» и шероховатость, 17 (56,67%) пациентов - на чувство жжения и дискомфорта в области очага поражения (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациентов по характеру предъявляемых жалоб (группа исследования)

<b>Жалобы</b>	<b>Количество пациентов (n)</b>	<b>Процент (%)</b>
Боль	25	83,33%
Эстетический дефект	29	96,67%
Чувство жжения и дискомфорт	17	56,67%

По итогам опроса было выявлено, что 21 пациент (70%) периодически употребляет алкоголь, 17 пациентов (56,67%) — табакокурильщики и 28 пациентов (93,33%) регулярно употребляют горячую и (или) острую пищу, нарушая диету, применяемую при консервативном лечении нозологии (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение пациентов по частоте вредных привычек (группа исследования) [7]

<b>Привычка</b>	<b>Количество пациентов (n)</b>	<b>Процент (%)</b>
Употребление алкоголя	21	70%
Табакокурение	17	56,67%
Нарушение диеты (в т.ч. регулярное употребление горячей и/или острой пищи)	28	93,33%

За месяц перед началом лечения все пациенты отказались от вредных привычек.

Очаги гиперкератозов были локализованы преимущественно на слизистой оболочке щек у 11 пациентов (36,67%), на боковой поверхности языка у 9 пациентов (30%), на слизистой оболочке альвеолярных отростков/частей челюстей у 3 пациентов (10%), участки гиперкератозов у 7 пациентов (23,33%) пациентов

были локализованы одиночно и сочетанно на слизистых оболочках дна полости рта, губ, неба, десне, дорсальной и вентральной поверхностях языка (Рисунок 14) [7].

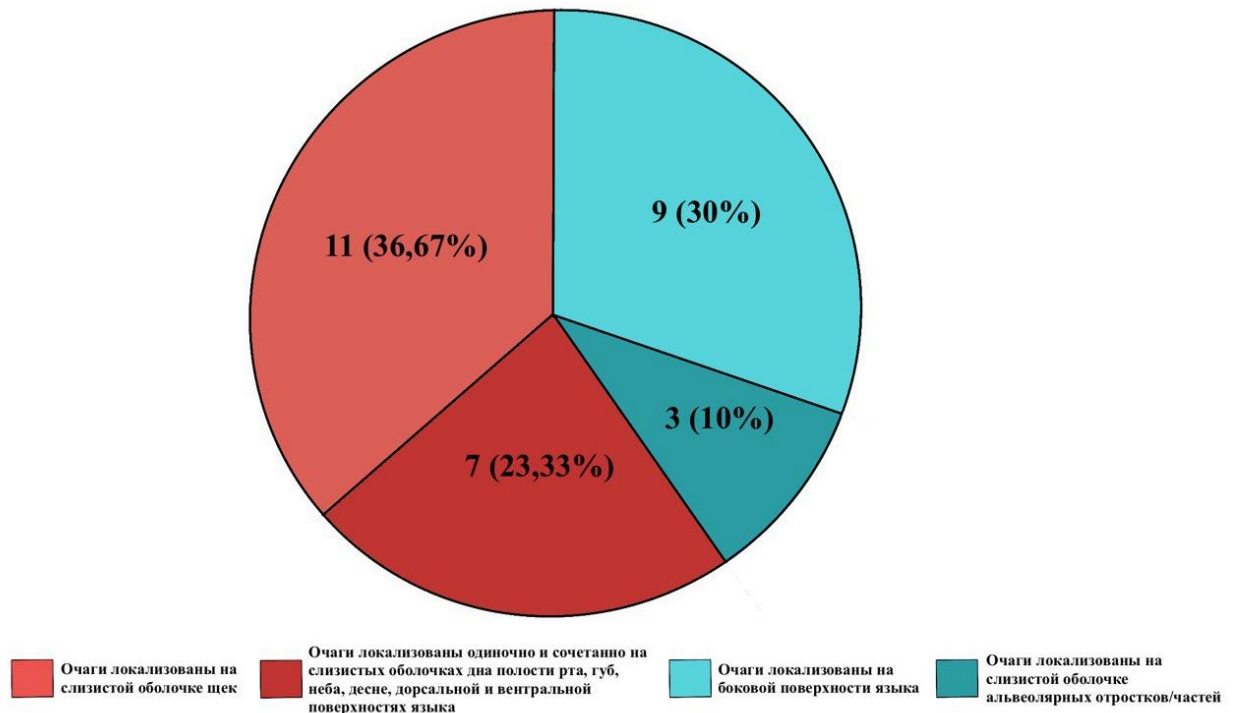


Рисунок 14 – Локализации очагов гиперкератозов у пациентов группы исследования

Эффект консервативной терапии у 30 пациентов (100%) не был достигнут, 3 пациента (10%) отметили незначительные временные улучшения состояния, которые были нивелированы спустя некоторое время [7]. При этом 5 пациентов (16,7%) были направлены на хирургическое лечение повторно из иных медицинских учреждений по поводу рецидива заболевания.

Анализ анамнеза жизни показал, что 15 пациентов (50%) составляют трудоспособный работающий контингент, 12 пациентов (40%) – неработающие пенсионеры, 3 (10%) - безработные по различным причинам.

Среди перенесенных и сопутствующих заболеваний наибольшую часть составляют заболевания сердечно-сосудистой системы – у 7 пациентов (23,33%) и желудочно-кишечного тракта у 6 пациентов (20%). Несколько меньше — 5

пациентов страдали эндокринными заболеваниями (16,67%) и патологиями опорно-двигательной системы. Отрицали наличие соматических заболеваний всего 3 пациента (10%) [47]. По поводу соматических заболеваний пациенты наблюдались соответствующими специалистами.

В целях комплексного обследования пациенты были направлены на лабораторные методы обследования по поводу вирусоносительства и наличия антител к *Helicobacter pylori*. По результатам определения IgA, IgM и IgG к *H. pylori*: у 7 пациентов (23,33%) определялись повышенные значения титров антител, у 23 пациентов (76,67%) титр антител был ниже референсных значений и определялся, как отрицательный результат.

По результатам определения IgG и IgM к вирусу простого герпеса 1, 2 типов (anti-*HHV-1*, *HHV-2*) 23 пациента (76,67%) являются носителями вируса простого герпеса 1, 2 типов, определение в плазме крови генетического материала вируса Эпштейна — Барр (EBV DNA test) показало, что 21 пациент (70%) является носителем вируса Эпштейна-Барр, по результатам Digene-теста, 13 пациентов (43,33%) являются носителями одного или нескольких штаммов Human Papillomavirus высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) (Таблица 9).

Таблица 9 – Распределение пациентов по вирусоносительству вирусов *HHV-1,2*, EBV, HPV высокоонкогенных штаммов (группа исследования)

Лабораторный тест	Количество пациентов (n)	Процент (%)
Anti- <i>HHV-1</i> , <i>HHV-2</i> тест	23	76,67%
EBV DNA тест	21	70%
Digene HPV тест	13	43,33%

Пациенты с вирусоносительством и высоким титром антител к *H. Pylori* были консультированы и получали лечение у иммунолога, гастроэнтеролога до операции.

При осмотре слизистой оболочки преддверия полости рта и собственно полости рта оценивали: локализацию, размер, форму, цвет и характер очага поражения: на слизистой оболочке 30 (100%) пациентов были выявлены участки гиперкератоза белесого цвета, которые возвышались над поверхностью окружающих тканей. У пациентов с гиперкератотической формой КПЛ были выявлены серовато-белые папулы, которые сливались в характерный сетчатый рисунок (сетка Уикхема). У пациентов с верифицированным диагнозом К13.2 Лейкоплакия и др. изменения эпителия полости, мы наблюдали отек и гиперемиию слизистой оболочки, окружающей очаг поражения, у пациентов с гиперкератотической формой L43.0 Красный плоский лишай выраженность гиперемии и отека, окружающей очаг поражения, СОР была выше.

Поверхность очагов гиперкератоза слизистой оболочки рта была бугристой и матовой, контуры - неровные, при пальпации очагов поражения лейкоплакией – мягкоэластической консистенции, КПЛ – плотноэластической.

Болезненность при пальпации очагов поражения наблюдали у 4 (13,3%) пациентов, слабовыраженная болезненность - у 6 (20%) пациентов, при этом 20 (66,7%) пациентов заявили о полной безболезненности очагов поражения при пальпации (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение пациентов по степени болезненности очагов гиперкератоза при пальпации (группа исследования)

<b>Степень болезненности (при пальпации)</b>	<b>Количество пациентов (n)</b>	<b>Процент (%)</b>
Выраженная болезненность	4	13,3%
Слабовыраженная болезненность	6	20%
Полная безболезненность	20	66,7%

По итогам осмотра зубных рядов пациентов: у 7 (23,3%) пациентов наблюдали наличие хронической травмы слизистой оболочки в зоне очага

поражения острыми краями твердых тканей зубов, сколами реставрационного материала и некорректно изготовленными искусственными коронками. Перед операцией пациенты были направлены на консультацию и лечение к профильным специалистам: стоматологу-терапевту и стоматологу-ортопеду в целях коррекции реставраций, ортопедических конструкций и подшлифовки острых краев твердых тканей зубов.

У 4 (13,3%) пациентов, которые ранее были подвергнуты ортопедическому лечению с применением металлических конструкционных материалов, была обнаружена существенная разница в электрических потенциалах между зубными рядами и слизистой оболочкой полости рта [7]. Перед операцией пациенты были направлены на консультацию и лечение к стоматологу-ортопеду в целях замены ортопедических металлических конструкций на безметаллические, если металлические конструкции невозможно было заменить до операции – конструкции снимали и дальнейшее ортопедическое лечение планировали на постоперационный период.

В целях дифференциальной диагностики при первичной постановке диагноза использовали люминесцентный метод с использованием лампы черного цвета (лампа Вуда), представляющую собой источник ультрафиолетовых лучей с длиной волны 360 нм, которые проходят через стекло, импрегнированное окисью никеля, диагностику проводили в полной темноте. При применении данного метода диагностики использовали Клинические рекомендации РФ 2013-2017 (Категории МКБ: Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта, включая язык (K13.2)), согласно которым свечение здоровой слизистой оболочки ротовой полости в лучах лампы Вуда имеет синевато-фиолетовый оттенок. В случае, если пациент ранее был на терапии с использованием мазей, необходимо прекратить их использование за 3-4 дня до проведения исследования, поскольку целый ряд мазей дают интенсивное свечение в лучах лампы Вуда. Очаги гиперкератоза были окрашены в белесый, бело-голубой и бело-желтый цвет, что позволило наиболее точно оценить границы поражения в целях расчёта площади при подготовке к оперативному вмешательству.

У 25 (41,7%) пациентов с клиническим диагнозом К13.2 Лейкоплакия и др. изменения эпителия полости определяли бело-голубое свечение средней интенсивности. У 5 (8,3%) пациентов с клиническим диагнозом L43.0 Красный плоский лишай определяли голубовато-фиолетовым оттенком свечения поражений, из них у 2 - синюшно-фиолетовое окрашивание, причиной которому, по-видимому, служили выраженная гиперемия и отек.

У 7 пациентов, которые не были включены из исследования, в области очагов поражения слизистой оболочки рта было выявлено ярко-красное свечение, что свидетельствует об озлокачествлении поражения (Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение пациентов по типу свечения очагов гиперкератоза в лучах лампы Вуда

<b>Клинический диагноз/ включение в группу исследования</b>	<b>Тип свечения поражения в лучах лампы Вуда</b>	<b>Количество пациентов (n)</b>	<b>Процент (%)</b>
К13.2 Лейкоплакия и др. изменения эпителия полости рта (группа исследования)	Бело-голубое свечение	25	41,7%
L43.0 Красный плоский лишай (группа исследования)	Голубовато (сине) - фиолетовое свечение	5	8,3%
Озлокачествление поражения (исключены из исследования)	Ярко-красное свечение	7	Н/Д

Результат анализа информации при проведении люминесцентной диагностики гиперкератотических поражений слизистой оболочки рта с помощью лампы Вуда показал, что гиперкератотические очаги могут проявлять свечение

различными оттенками в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса и характера поражения.

По результатам анализа лучевого метода обследования (ортопантограмма, ОПТГ) – у 30 (100%) пациентов патологий костной ткани обнаружено не было.

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. У количественных показателей болевого синдрома и коллатерального отека отсутствовало нормальное распределение, поэтому использовали непараметрические методы сравнения показателей — производили подсчет медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Показатели площади раневой поверхности имели нормальное распределение и были описаны с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ) [163]. Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **3.2. Выраженность болевого синдрома у пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта в послеоперационном периоде**

Течение послеоперационного периода пациентов с гиперкератозом слизистой оболочки рта различалось в зависимости от метода хирургического лечения. Все пациенты после операции отмечали дискомфорт и/или боль в области послеоперационной раны. Однако, пациенты группы исследования, пораженную слизистую оболочку которых иссекали излучением волоконного лазера длиной волны 1940 нм, отмечали дискомфорт и/или умеренную боль только в течение 1 суток после проведения оперативного вмешательства, а пациенты группы сравнения, хирургическое лечение которых проводили с помощью скальпеля, на 3, 5, 7 сутки умеренную или сильную боль [7, 47].

Оценку выраженности боли проводили на 1, 3, 5 и 7 сутки после операции и фиксировали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 1 до 10 баллов. Производили подсчет среднего арифметического значения (М) и медианы (Me) показателей выраженности болевого синдрома у группы исследования и группы сравнения соответственно. По результатам субъективной оценки пациентов на 1, 3, 5 и 7 сутки у группы исследования средние арифметические значения (М) баллов по ВАШ были равны — 3, 2, 0,13 и 0 баллов соответственно ( $p < 0,05$ ). (Таблица 12 –; Рисунок 15) У пациентов группы сравнения наблюдали в 1,5-2,5 раза большие средние арифметические значения (М) по ВАШ. Показатели составляли 4,6; 4,53; 3,8 и 2,73 балла на 1, 3, 5 и 7 сутки соответственно ( $p < 0,05$ ). (Таблица 13; Рисунок 16).

Таблица 12 – Средние арифметические значения (М) баллов при оценке болевого синдрома у пациентов группы исследования в динамике

Балл по ВАШ	Количество пациентов (n,%)				p
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	
10	-	-	-	-	0,05
9	-	-	-	-	0,05
8	-	-	-	-	0,05
7	-	-	-	-	0,05
6	-	-	-	-	0,05
5	-	-	-	-	0,05
4	3 (20,1%)	-	-	-	0,05
3	9 (60%)	2 (13,3%)	-	-	0,05

## Продолжение Таблицы 12

<b>2</b>	3 (20,1%)	9 (60%)	-	-	0,05
<b>1</b>	-	3 (20,1%)	2 (13,3%)	-	0,05
<b>0</b>	-	-	13 (86,7%)	15 (100%)	0,05
<b>M</b>	3,00	2,00	0,13	0,00	0,05
<b>p</b>	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

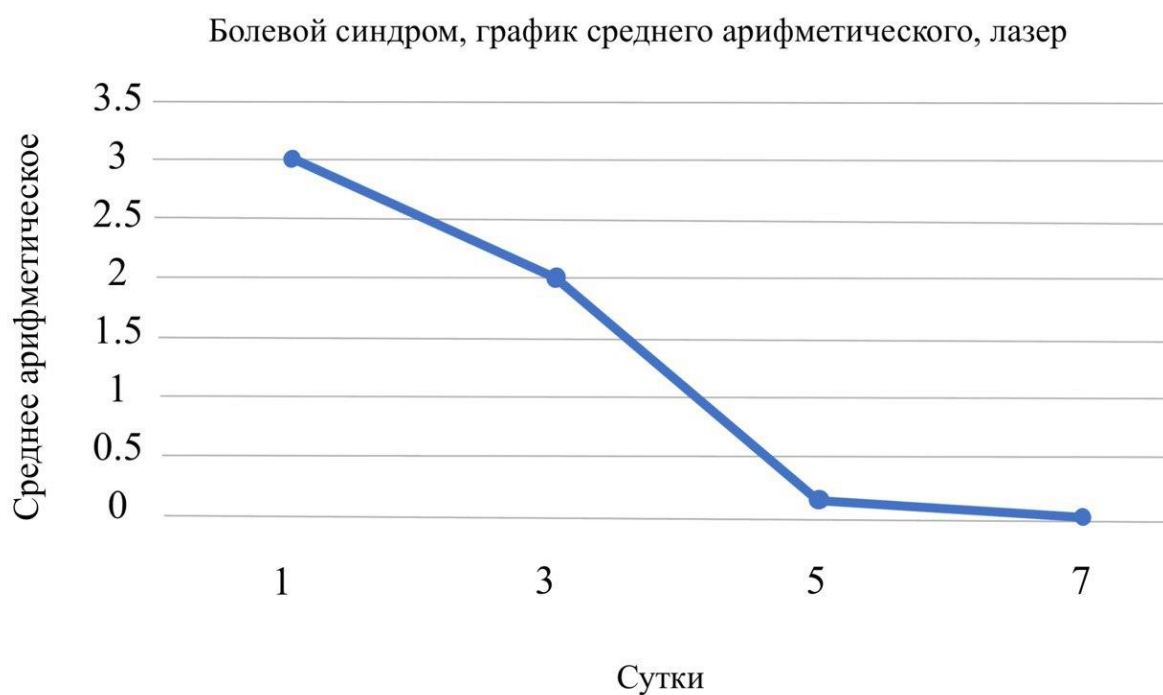


Рисунок 15 – Средние арифметические значения (M) баллов по ВАШ при оценке болевого синдрома у пациентов группы исследования в динамике

Таблица 13 – Средние арифметические значения (М) баллов при оценке болевого синдрома у пациентов группы сравнения в динамике

Баллы по ВАШ	Количество пациентов (n,%)				р
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	
10	-	-	-	-	0,05
9	-	-	-	-	0,05
8	-	-	-	-	0,05
7	2 (13,3%)	-	-	-	0,05
6	2 (13,3%)	4 (26,7%)	-	-	0,05
5	2 (13,3)	3 (20,1%)	3 (20,1%)	-	0,05
4	6 (40%)	5 (33,1%)	6 (40%)	3 (20,1%)	0,05
3	3 (20,1%)	3 (20,1%)	6 (40%)	6 (40%)	0,05
2	-	-	-	5 (33,1%)	0,05
1	-	-	-	1 (6,7%)	0,05
0	-	-	-	-	0,05
М	4,60	4,53	3,80	2,73	0,05
р	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

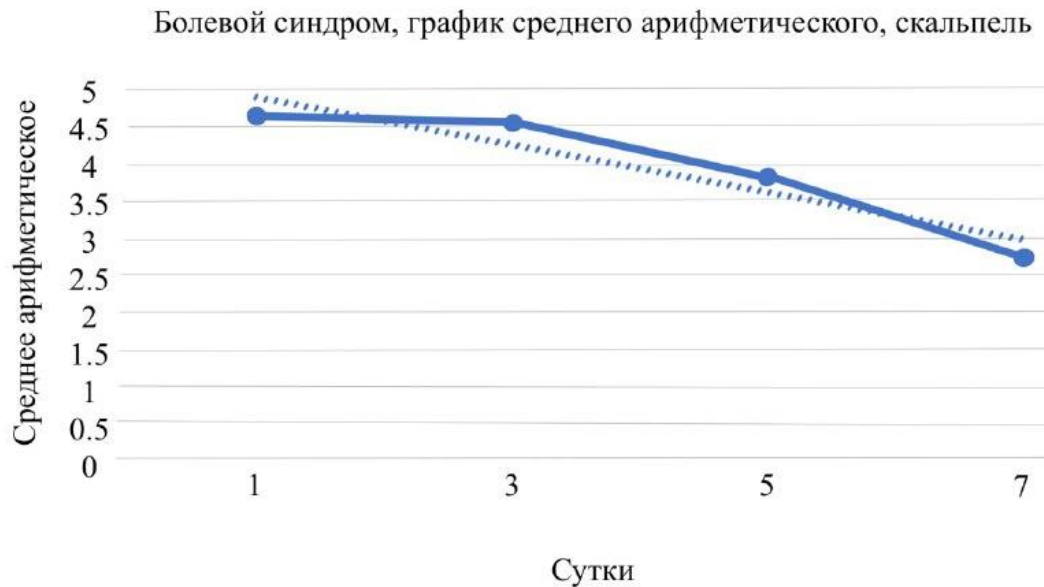


Рисунок 16 – Средние арифметические значения (M) баллов по ВАШ при оценке болевого синдрома у пациентов группы сравнения в динамике

При подсчете медианы (Me) баллов по ВАШ на 1, 3, 5 и 7 сутки у 15 пациентов группы сравнения (25%), оперативное вмешательство которых было проведено с использованием скальпеля, в послеоперационном периоде определяли значительный болевой синдром — медиана (Me) баллов по ВАШ 4, 4, 4 и 3 — на 1, 3, 5 и 7 сутки проведения хирургического лечения соответственно ( $p < 0,05$ ). (Таблица 14; Рисунок 17) Из всей группы сравнения на 1 сутки оперативного вмешательства выставили 7, 6, 5 баллов 2 пациента (13,3%), 4 балла — 6 пациентов (40%), 3 балла — 3 пациента (20,1%). На 3 сутки оперативного вмешательства выраженность болевого синдрома была снижена и составляла 6 баллов у 4 пациентов (26,7%), 5 и 3 балла у 3 пациентов (20,1%), 4 балла у 5 пациентов (33,1%). На 5 сутки оперативного вмешательства выраженность болевого синдрома была значительно снижена и соответствовала 5 баллов — у 3 пациентов (20,1%), 4 и 3 балла у 6 пациентов (40%). На 7 сутки 4 балла поставили 3 пациента (20%), 3 балла — 6 пациентов (40%), 2 балла — 5 пациентов (33,3%) и 1 балла — 1 пациент (6,7%). ( $p < 0,05$ ).

В группе исследования, 15 пациентов (25%) на 1, 3, 5 и 7 сутки после проведения хирургического лечения определяли незначительный болевой синдром

— медиана (Me) баллов по ВАШ 3, 2, 0, 0 ( $p < 0,05$ ). (Таблица 15; Рисунок 18) Уже в течение 1 суток после оперативного вмешательства пациенты отмечали незначительный болевой синдром и оценивали по шкале 4 и 2 балла — 3 пациента (20,1%), 3 балла — 9 пациентов (60%). На 3 сутки выраженность болевого синдрома была значительно снижена: 3 балла — у 2 пациентов (13,3%), 2 балла — у 9 пациентов (60%) и 1 балл — у 3 пациентов (20,1%). На 5 сутки большинство пациентов группы исследования болевой синдром не отмечали: 0 баллов — у 13 пациентов (86,7%) и 1 балл у 2 пациентов (13,3%). На 7 сутки у всех пациентов отсутствовал болевой синдром, по ленце ВАШ поставили 0 баллов 15 пациентов (100%).  $p < 0,05$

Таблица 14 – Медиана (Me) баллов по ВАШ при оценке болевого синдрома у пациентов группы сравнения (n=15 пациентов — 25%)

Баллы по ВАШ	Количество пациентов (n, %)				p
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	
10	-	-	-	-	0,05
9	-	-	-	-	0,05
8	-	-	-	-	0,05
7	2 (13,3%)	-	-	-	0,05
6	2 (13,3%)	4 (26,7%)	-	-	0,05
5	2 (13,3)	3 (20,1%)	3 (20,1%)	-	0,05
4	6 (40%)	5 (33,1%)	6 (40%)	3 (20,1%)	0,05

Продолжение Таблицы 14

<b>3</b>	3 (20,1%)	3 (20,1%)	6 (40%)	6 (40%)	0,05
<b>2</b>	-	-	-	5 (33,1%)	0,05
<b>1</b>	-	-	-	1 (6,7%)	0,05
<b>0</b>	-	-	-	-	0,05
<b>Me</b>	4,00	4,00	4,00	3,00	0,05
<b>p</b>	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05



Рисунок 17 – Медиана (Me) баллов по ВАШ при оценке болевого синдрома у пациентов группы сравнения в динамике

Таблица 15 – Медиана (Me) баллов по ВАШ при оценке болевого синдрома у пациентов группы исследования (n=15 пациентов — 25%)

Баллы по ВАШ	Количество пациентов (n, %)				p
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	
10	-	-	-	-	0,05
9	-	-	-	-	0,05
8	-	-	-	-	0,05
7	-	-	-	-	0,05
6	-	-	-	-	0,05
5	-	-	-	-	0,05
4	3 (20,1%)	-	-	-	0,05
3	9 (60%)	2 (13,3%)	-	-	0,05
2	3 (20,1%)	9 (60%)	-	-	0,05
1	-	3 (20,1%)	2 (13,3%)	-	0,05
0	-	-	13 (86,7%)	15 (100%)	0,05
Me	3,00	2,00	0,00	0,00	0,05
p	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

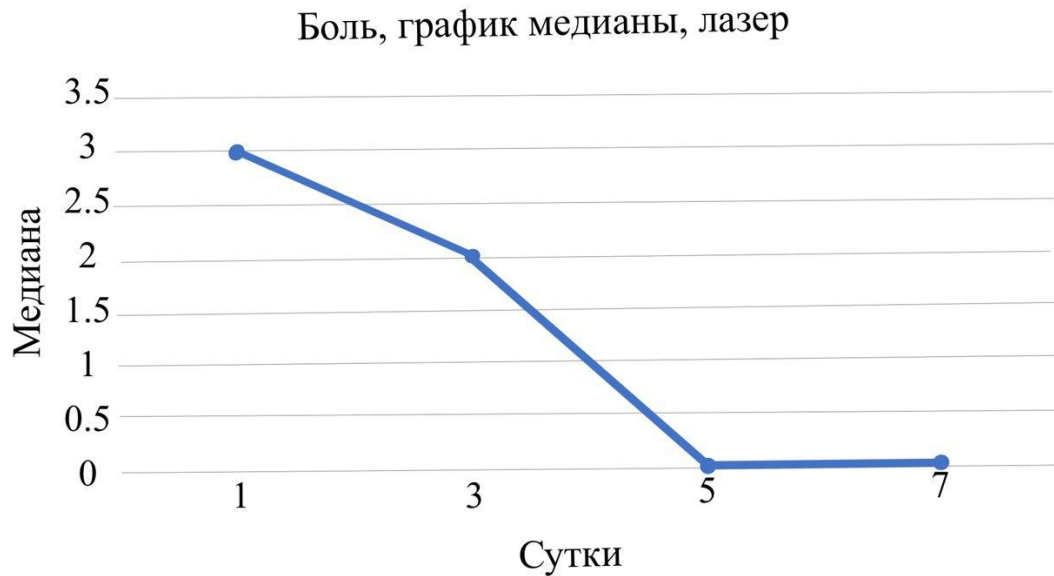


Рисунок 18 – Медиана (Me) баллов по ВАШ при оценке болевого синдрома у пациентов группы исследования в динамике

Для наглядной демонстрации сравнения количественных значений болевого синдрома у пациентов группы исследования и группы сравнения на 1, 3, 5 и 7 сутки прибегли к построению диаграммы размаха («ящик с усами») (Box and Whisker Plot или Box Plot) (Рисунок 19–22; Таблица 16 – 19).

Таблица 16 – Выраженность болевого синдрома на 1 сутки в зависимости от метода лечения

Показатель	Категории?	Болевой синдром на 1 сутки (баллы)			U	df	p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n			
Метод лечения	Скальпель	4,00	4,00 – 5,00	15	31,5	–	< 0,001*
	Лазер	3,00	3,00 – 3,50	15			

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

При сравнении болевого синдрома на 1 сутки в зависимости от метода лечения, были установлены существенные различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: *U*-критерий Манна–Уитни) (Рисунок 19) [164].

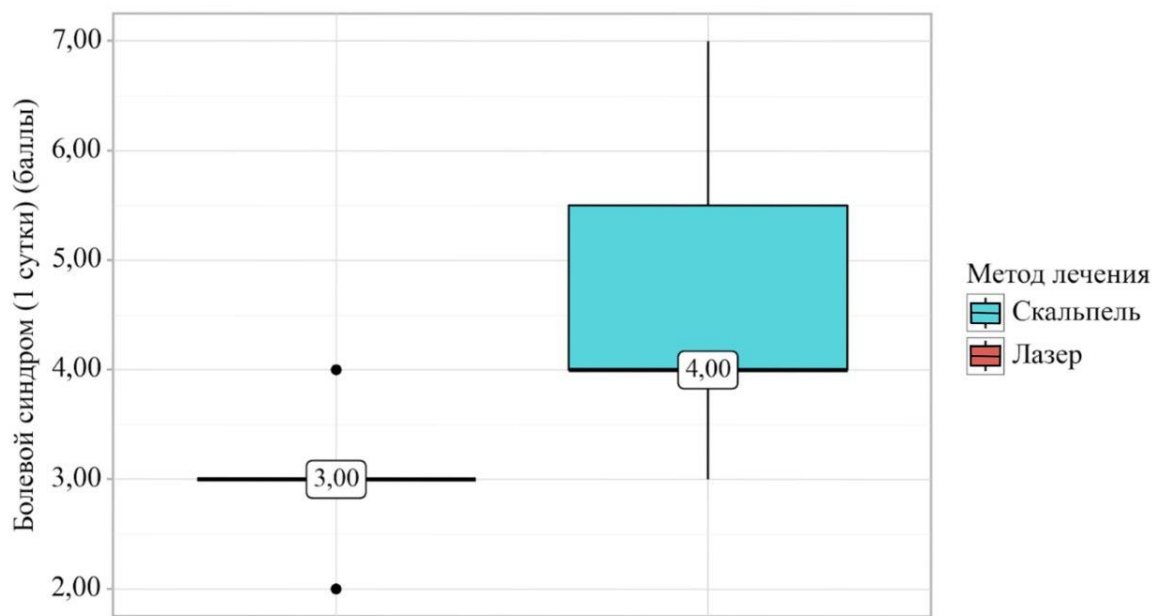


Рисунок 19 – Выраженность болевого синдрома на 1 сутки в зависимости от метода лечения

Таблица 17 – Выраженность болевого синдрома на 3 сутки в зависимости от метода лечения

Показатель	Категории	Болевой синдром на 3 сутки (баллы)			U	df	p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n			
Метод лечения	Скальпель	4,00	4,00 – 5,00	15	4,5	–	< 0,001*
	Лазер	2,00	2,00 – 2,50	15			

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В соответствии с представленной таблицей при сравнении болевого синдрома (3 сутки) в зависимости от метода лечения, нами были выявлены

статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: *U*-критерий Манна–Уитни) (Рисунок 20) [164].

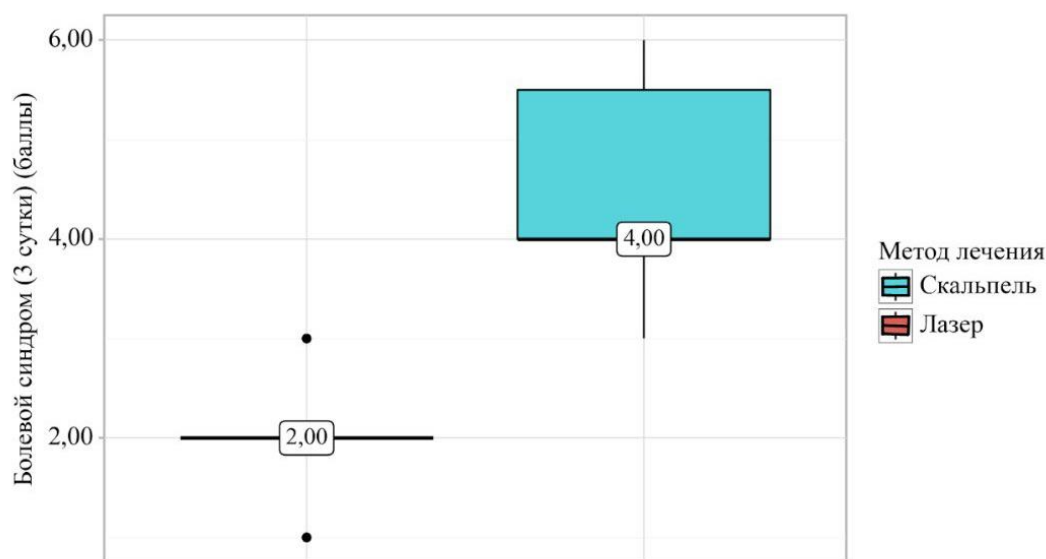


Рисунок 20 – Выраженность болевого синдрома на 3 сутки в зависимости от метода лечения

Таблица 18 – Выраженность болевого синдрома на 5 сутки в зависимости от метода лечения [165]

Показатель	Категории	Болевой синдром на 5 сутки (баллы)			U	df	p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n			
Метод лечения	Скальпель	4,00	2,00 – 3,00	15	1	–	< 0,001*
	Лазер	0,00	0,00 – 0,00	15			

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Согласно представленной таблице при оценке болевого синдрома (5 сутки) в зависимости от метода лечения, были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: *U*-критерий Манна–Уитни) (Рисунок 21) [164].

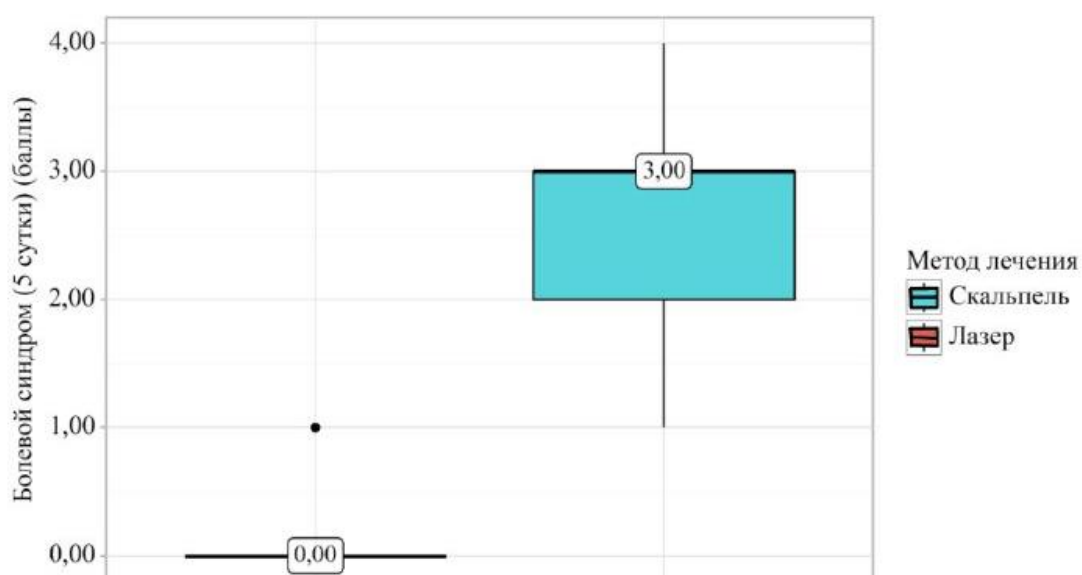


Рисунок 21 – Выраженность болевого синдрома на 5 сутки в зависимости от метода лечения

Таблица 19 – Выраженность болевого синдрома на 7 сутки в зависимости от метода лечения [165]

Показатель	Категории	Болевой синдром на 7 сутки (баллы)			U	df	p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n			
Метод лечения	Скальпель	3,00	3,00 – 4,00	15	0×10 <sup>0</sup>	–	< 0,001*
	Лазер	0,00	0,00 – 0,00	15			

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

В результате сопоставления болевого синдрома (7 сутки) в зависимости от метода лечения, были выявлены существенные различия (p < 0,001) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни) (Рисунок 22) [164].

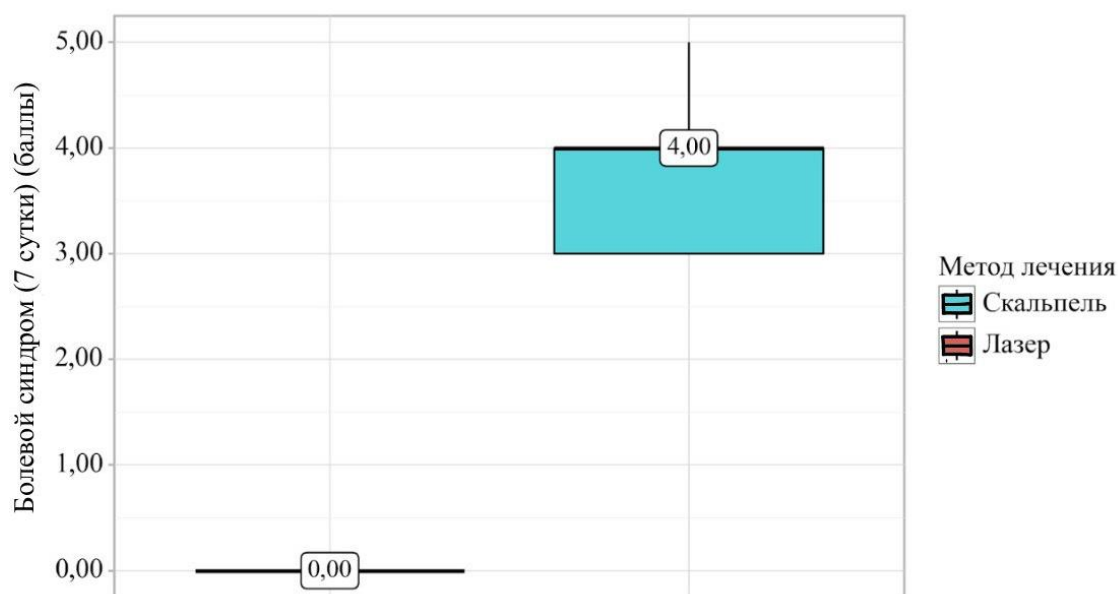


Рисунок 22 – Выраженность болевого синдрома на 7 сутки в зависимости от метода лечения

Для оценки релевантности количественных показателей и построений произвели подсчет дисперсии (D2) полученных результатов. У пациентов группы исследования, лечение которых проходило при помощи лазерной альтерации, на 1, 3, 5 и 7 сутки дисперсия (D2) была равна — 0,43; 0,43; 0,12 и 0 соответственно,  $p < 0,05$ . У пациентов группы сравнения она составила — 1,83; 1,27; 0,6; 0,78 на 1, 3, 5 и 7 сутки соответственно (Таблица 20, Рисунок 23).

Таблица 20 – Дисперсия (D2) показателей болевого синдрома у пациентов группы исследования и группы сравнения в динамике

Группа	Дисперсия (D2)				p
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	
<b>Группа исследования</b>	0,43	0,43	0,12	0	0,05
<b>Группа сравнения</b>	1,83	1,26	0,6	0,78	0,05
<b>p</b>	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

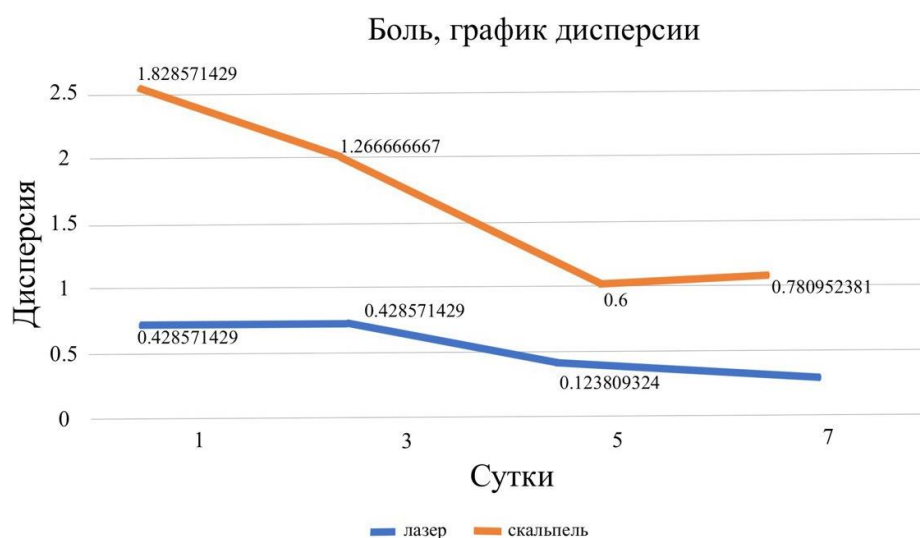


Рисунок 23 – Дисперсия (D2) показателей болевого синдрома у пациентов группы исследования и группы сравнения в динамике

### 3.3. Выраженность коллатерального отека у пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта в послеоперационном периоде

Для оценки коллатерального отека использовали балльную шкалу, где 0 — это отсутствие отека, 1-2 — слабовыраженный отек, 3-4 — отек выражен умеренно, 5-6 — сильно выражен ( $p < 0,05$ ). После проведения хирургического лечения с помощью волоконного лазером с длиной волны 1940 нм на 1 сутки незначительный коллатеральный отек выявлен у 13 пациентов (2 балла — 6 пациентов (40%) и 1 балл — 7 пациентов (46,7%)) группы исследования, в отличие от пациентов группы сравнения, оперативное вмешательство которых проходило с использованием скальпеля: только у 2 пациентов был отмечен незначительный коллатеральный отек (1 и 2 балла у 1 пациента (6,7%)). Отсутствие отека было выявлено на 3 и 5 сутки только у пациентов 1 группы: на 3 сутки у 8 пациентов (53,3%) и на 5 сутки у 13 пациентов (86,7%), на 7 сутки у пациентов данной группы отек не был выявлен (Таблица 21, Рисунок 24). Сильно выраженный отек наблюдали в 6,7 % случаев у 1 пациента, в 59,8 % случаев в 9 пациентов, в 13,3 % случаев у 2 пациентов только группы сравнения на 1, 3, 5 сутки оперативного вмешательства соответственно [7]. На 7 сутки пациенты группы сравнения наблюдали умеренно выраженный или

незначительный отек: 4 балла — 1 пациент (6,7%), 3 балла — 6 пациентов (40%), 2 балла — 7 пациентов (46,5%), 1 балл — 1 пациент (6,7%) (Таблица 22, Рисунок 25).

Следует отметить, что коллатеральный отек в послеоперационной области у пациентов группы исследования, лечение которых проводили с использованием лазера был выражен слабо и достигал своего пика ко 2 суткам после операции, в то время как у пациентов группы сравнения, лечение которых проводили с использованием скальпеля, отек достигал пика к 3 суткам и был сохранен до 5 суток.

Средние арифметические значения (М) баллов при оценке коллатерального отека на 1, 3, 5 и 7 сутки у пациентов группы сравнения составили — 3,33; 4,53; 3,6 и 2,47 соответственно,  $p < 0,05$ . (Таблица 22, Рисунок 25).

Таблица 21 – Средние арифметические значения (М) при оценке коллатерального отека в динамике у пациентов группы исследования (15 пациентов — 25%)

Баллы	Количество пациентов (n, %)				p
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	
6	-	-	-	-	0,05
5	-	-	-	-	0,05
4	-	-	-	-	0,05
3	2 (13,3%)	-	-	-	0,05
2	6 (40%)	-	-	-	0,05
1	7 (46,7%)	7 (46,7%)	2 (13,3%)	-	0,05
0	-	8 (53,3%)	13 (86,7%)	15 (100%)	0,05
М	1,67	0,47	0,13	0,00	0,05
p	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05



Рисунок 24 – Средние арифметические значения (М) при оценке коллатерального отека в динамике у пациентов группы исследования (15 пациентов — 25%)

Таблица 22 – Средние арифметические значения (М) при оценке коллатерального отека у пациентов группы сравнения в динамике (15 пациентов — 25%)

Баллы	Количество пациентов (n, %)				p
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	
<b>6</b>	-	2 (13,3%)	-	-	0,05
<b>5</b>	1 (6,7%)	7 (46,5%)	2 (13,3%)	-	0,05
<b>4</b>	6 (40%)	3 (20,1%)	6 (40%)	1 (6,7%)	0,05
<b>3</b>	6 (40%)	3 (20,1%)	6 (40%)	6 (40%)	0,05
<b>2</b>	1 (6,7%)	-	1 (6,7%)	7 (46,5%)	0,05
<b>1</b>	1 (6,7%)	-	-	1 (6,7%)	0,05
<b>0</b>	-	-	-	-	0,05
<b>М</b>	3,33	4,53	3,60	2,47	0,05
<b>p</b>	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

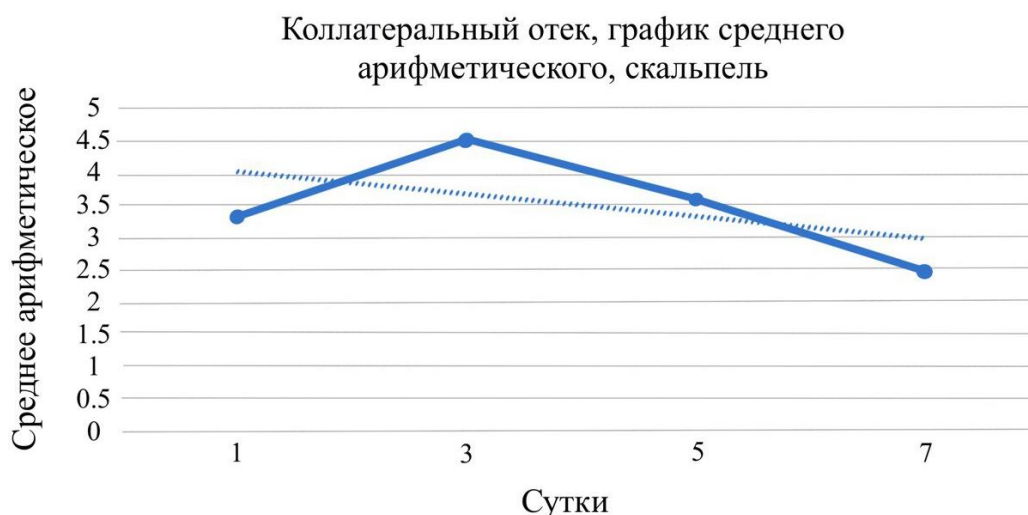


Рисунок 25 – Средние арифметические значения (M) при оценке коллатерального отека в динамике у пациентов группы сравнения (15 пациентов — 25%)

У пациентов группы исследования средние арифметические значения (M) баллов при оценке коллатерального отека на 1, 3, 5 и 7 сутки у составили — 1,67; 0,47; 0,13 и 0 соответственно,  $p < 0,05$  (Таблица 21, Рисунок 24).

Считали медиану (Me) баллов при оценке коллатерального отека, у пациентов группы сравнения (она составила — 3, 5, 4 и 2 на 1, 3, 5 и 7 сутки соответственно (Таблица 23, Рисунок 26); у пациентов группы исследования — 2, 0, 0 и 0 на 1, 3, 5 и 7 сутки соответственно (Таблица 24, Рисунок 27).

Таблица 23 – Медиана (Me) баллов при оценке коллатерального отека в динамике у пациентов группы сравнения (15 пациентов — 25%)

Баллы	Количество пациентов (n, %)				p
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	
6	-	2 (13,3%)	-	-	0,05
5	1 (6,7%)	7 (46,5%)	2 (13,3%)	-	0,05
4	6 (40%)	3 (20,1%)	6 (40%)	1 (6,7%)	0,05
3	6 (40%)	3 (20,1%)	6 (40%)	6 (40%)	0,05

Продолжение Таблицы 23

<b>2</b>	1 (6,7%)	-	1 (6,7%)	7 (46,5%)	0,05
<b>1</b>	1 (6,7%)	-	-	1 (6,7%)	0,05
<b>0</b>	-	-	-	-	0,05
<b>Me</b>	3,00	5,00	4,00	2,00	0,05
<b>p</b>	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05



Рисунок 26 – Медиана (Me) баллов при оценке коллатерального отека у пациентов группы сравнения в динамике (15 пациентов — 25%)

Таблица 24 – Медиана (Me) баллов при оценке коллатерального отека в динамике у пациентов 2 группы - группы исследования (15 пациентов — 25%)

Баллы	Количество пациентов (n,%)				P
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	
<b>6</b>	-	-	-	-	0,05
<b>5</b>	-	-	-	-	0,05

## Продолжение Таблицы 24

<b>4</b>	-	-	-	-	0,05
<b>3</b>	2 (13,3%)	-	-	-	0,05
<b>2</b>	6 (40%)	-	-	-	0,05
<b>1</b>	7 (46,7%)	7 (46,7%)	2 (13,3%)	-	0,05
<b>0</b>	-	8 (53,3%)	13 (86,7%)	15 (100%)	0,05
<b>Me</b>	2,00	0,00	0,00	0,00	0,05
<b>p</b>	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05



Рисунок 27 – Медиана (Me) баллов при оценке коллатерального отека на в динамике у пациентов группы исследования (15 пациентов — 25%)

Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни, так как распределение было отлично от нормального (Таблица 25–28; Рисунок 28 – 31).

Таблица 25 – Выраженность коллатерального отека на 1 сутки в зависимости от метода лечения [165]

Показатель	Категории	Коллатеральный отек на 1 сутки (баллы)			U	df	p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n			
Метод лечения	Скальпель	3,00	3,00 – 4,00	15	22,5	–	< 0,001*
	Лазер	2,00	1,00 – 2,00	15			

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В соответствии с представленной таблицей при оценке коллатерального отека (1 сутки) в зависимости от метода лечения, были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: *U*-критерий Манна–Уитни) (Рисунок 28) [164].

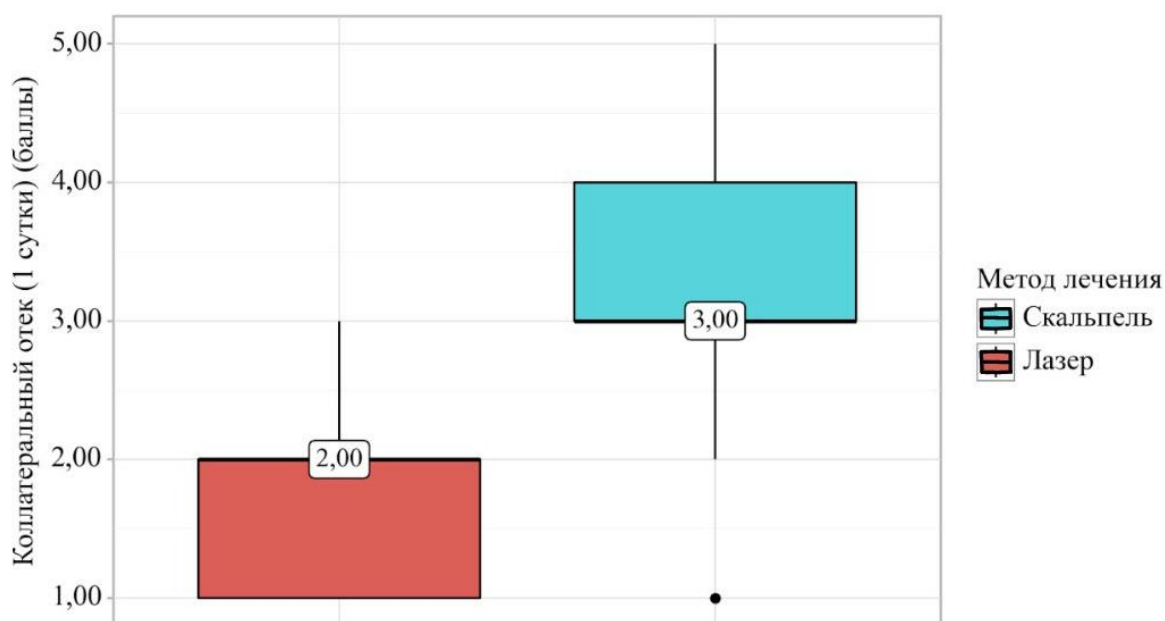


Рисунок 28 – Выраженность коллатерального отека на 1 сутки в зависимости от метода лечения

Таблица 26 – Выраженность коллатерального отека на 3 сутки в зависимости от метода лечения [165]

Показатель	Категории	Коллатеральный отек на 3 сутки (баллы)			U	df	p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n			
Метод лечения	Скальпель	5,00	4,00 – 5,00	15	0×10 <sup>0</sup>	–	< 0,001*
	Лазер	0,00	0,00 – 1,00	15			

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Исходя из полученных данных при сравнении коллатерального отека (3 сутки) в зависимости от метода лечения, были выявлены статистически значимые различия (p < 0,001) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни) (Рисунок 29) [164].

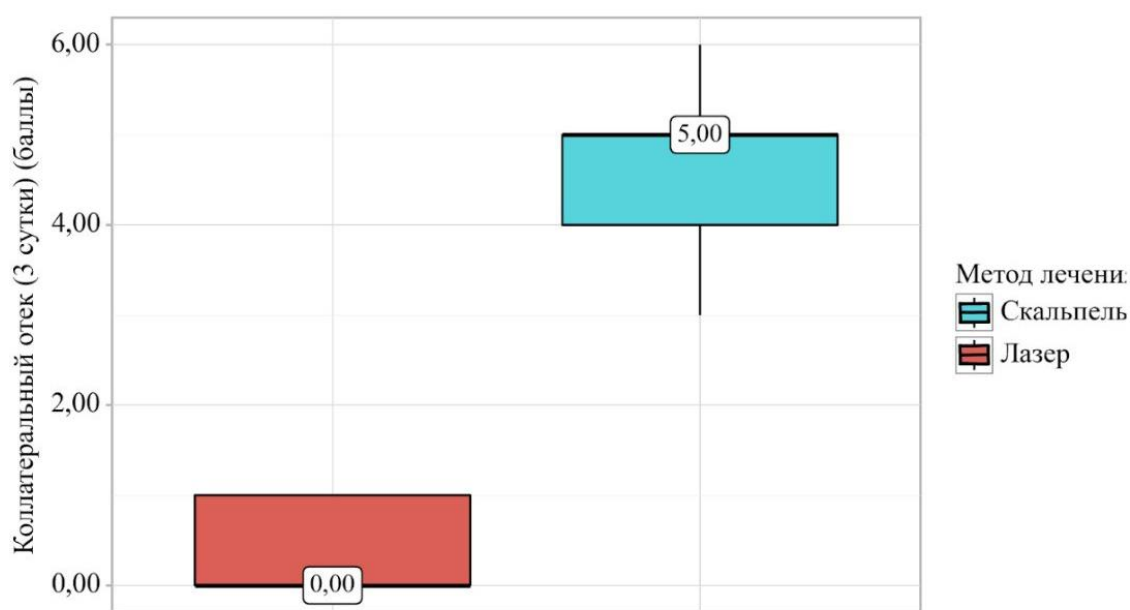


Рисунок 29 – Выраженность коллатерального отека на 3 сутки в зависимости от метода лечения

Таблица 27 – Выраженность коллатерального отека на 5 сутки в зависимости от метода лечения [165]

Показатель	Категории	Коллатеральный отек на 5 сутки (баллы)			U	df	p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n			
Метод лечения	Скальпель	4,00	3,00 – 4,00	15	0×10 <sup>0</sup>	–	< 0,001*
	Лазер	0,00	0,00 – 0,00	15			

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Исходя из полученных данных при анализе коллатерального отека (5 сутки) в зависимости от метода лечения, были установлены существенные различия (p < 0,001) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни) (Рисунок 30) [164].

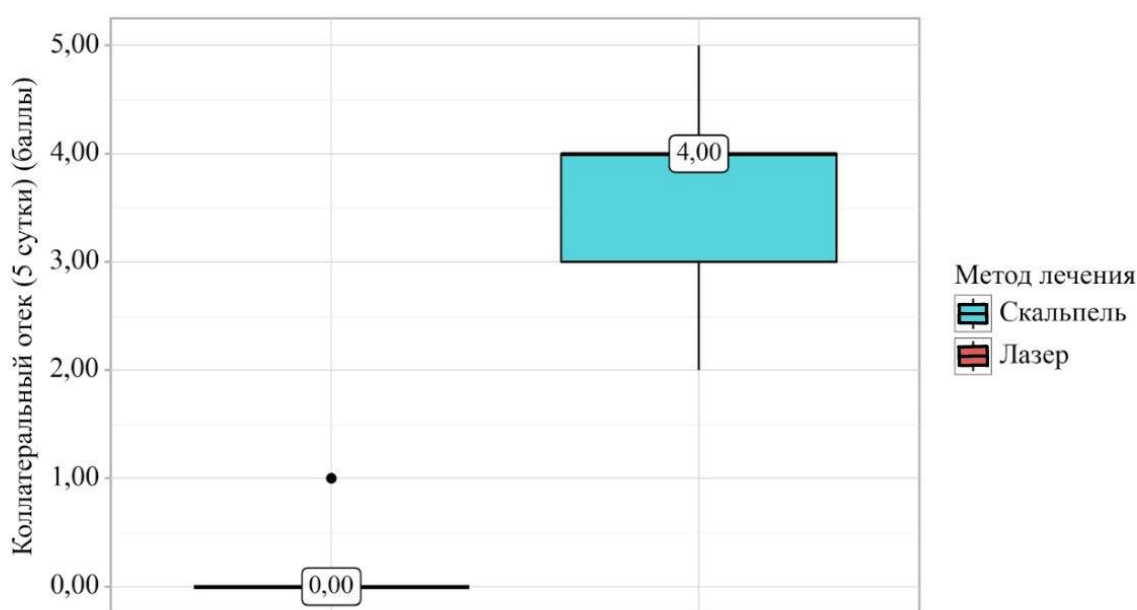


Рисунок 30 – Выраженность коллатерального отека на 5 сутки в зависимости от метода лечения

Таблица 28 – Выраженность коллатерального отека на 7 сутки в зависимости от метода лечения [165]

Показатель	Категории	Коллатеральный отек на 7 сутки (баллы)			U	df	p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n			
Метод лечения	Скальпель	0,00	0,00 – 0,00	15	0×10 <sup>0</sup>	–	< 0,001*
	Лазер	2,00	2,00 – 3,00	15			

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Согласно полученным данным при сравнении коллатерального отека (7 сутки) в зависимости от метода лечения, нами были выявлены статистически значимые различия (p < 0,001) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни) (Рисунок 31) [164].



Рисунок 31 – Выраженность коллатерального отека на 7 сутки в зависимости от метода лечения

Для оценки релевантности проводимых подсчетов и построений вычислили дисперсию (D2) полученных результаты. У пациентов группы исследования, лечение которых проходило при помощи лазерной альтерации, на 1, 3, 5 и 7 сутки

дисперсия была равна — 0,52; 0,27; 0,12 и 0 соответственно,  $p < 0,05$ . У пациентов группы сравнения, лечение которых проходило при помощи скальпеля, на 1, 3, 5 и 7 сутки дисперсия (D2) была равна — 0,95; 0,98; 0,69 и 0,55 соответственно,  $p < 0,05$  (Таблица 29, Рисунок 32) [7].

Таблица 29 – Дисперсия (D2) показателей коллатерального отека у пациентов группы исследования и сравнения в динамике

Группа	Дисперсия (D2)				p
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	
Группа исследования	0,52	0,27	0,12	0	0,05
Группа сравнения	0,95	0,98	0,69	0,55	0,05
p	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

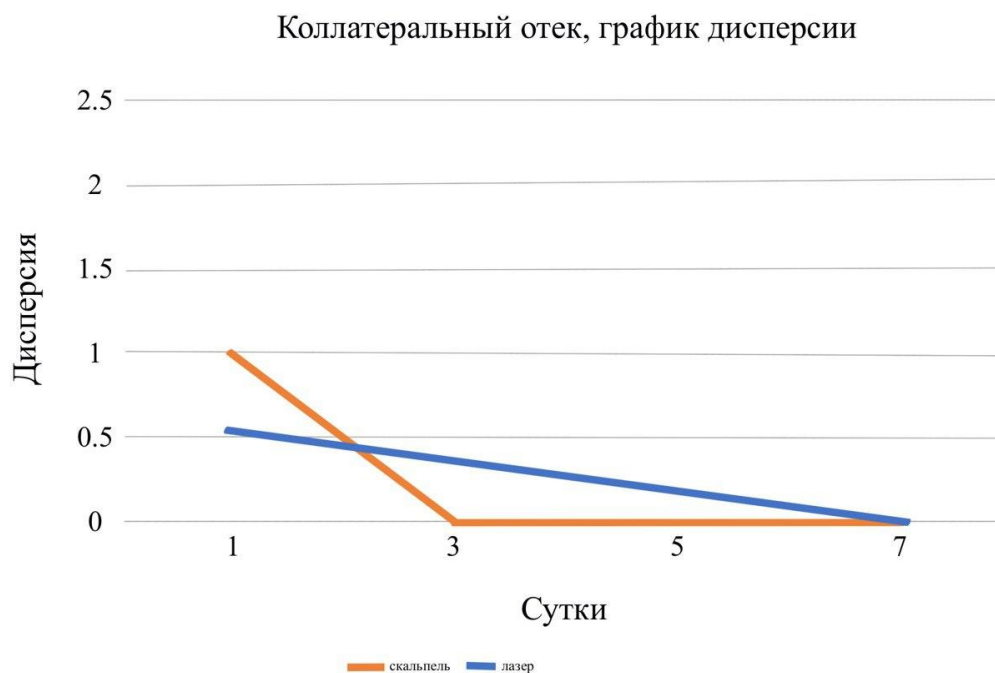


Рисунок 32 – Дисперсия (D2) показателей коллатерального отека у пациентов группы исследования и группы сравнения в динамике



Площадь раневой поверхности, график  
медианы, лазер

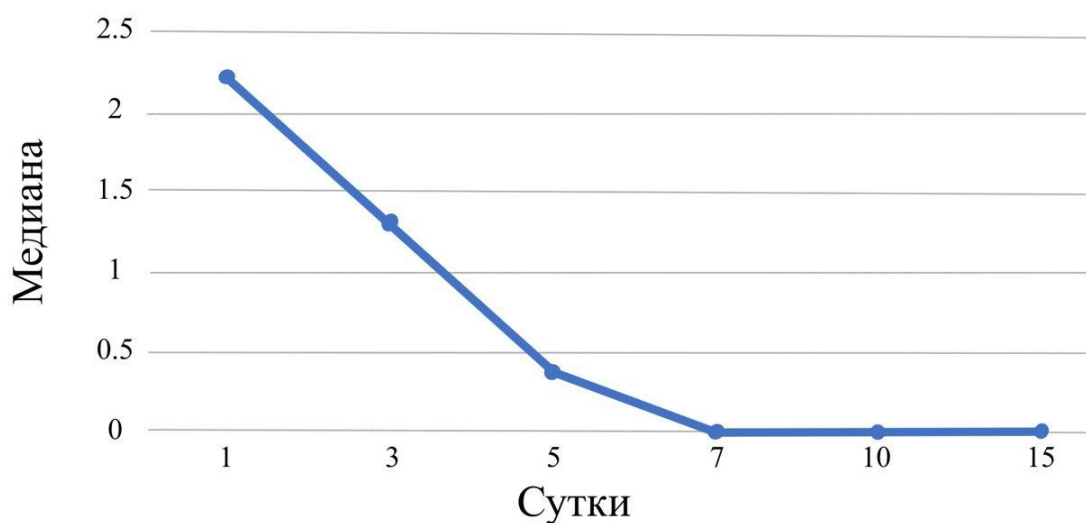


Рисунок 33 – Медиана (Me) значений площади раневой поверхности у пациентов группы исследований в динамике

Площадь раневой поверхности, график  
медианы скальпель

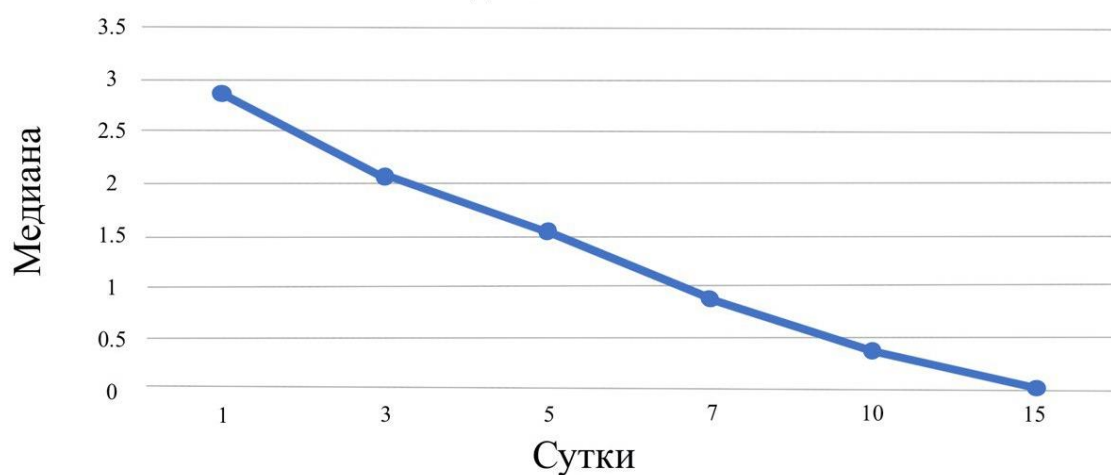


Рисунок 34 – Медиана (Me) значений площади раневой поверхности у пациентов группы сравнения в динамике

У пациентов 1 группы (группы исследования) средние арифметические значения (M) площади раневой поверхности составили — 2,33; 1,45; 0,65; 0,14; 0; 0 на 1, 3, 5, 7, 10 и 15 сутки соответственно. У пациенты 2 группы (группы

сравнения) средние арифметические значения (М) площади раневой поверхности составили — 3,03; 2,30; 1,60; 0,85; 0,40; 0 на 1, 3, 5, 7, 10 и 15 сутки соответственно. Отмечено достоверное различие в динамике изменения площади раневой поверхности в зависимости от вида оперативного вмешательства: у пациентов 1 группы (исследования), уже на 3 сутки определяли уменьшение площади раневой поверхности в 1,6 раз по сравнению с показателями, полученными на 1 сутки. На 5 сутки площадь раневой поверхности по сравнению с 3 сутками была меньше в 2,23 раза и приближена к 0 у большинства пациентов. Полное очищение раны от фибринозного налета и коагуляционный пленки наблюдали уже на 7 сутки [7].

У пациентов 2 группы (сравнения) площадь раневой поверхности с 1 по 3 сутки была меньше в 1,31 раза, с 3 на 5 была меньше в 1,44 раза, а с 5 на 7 суток - в 1,88 раза (Таблица 31) [7].

Для наглядности результатов оценки динамики сокращения площади раневой поверхности на 1, 3, 5, 7, 10 и 15 сутки средние арифметические значения (М) площади 1 и 2 группы изображены в виде графика (Рисунок 35, Рисунок 36).

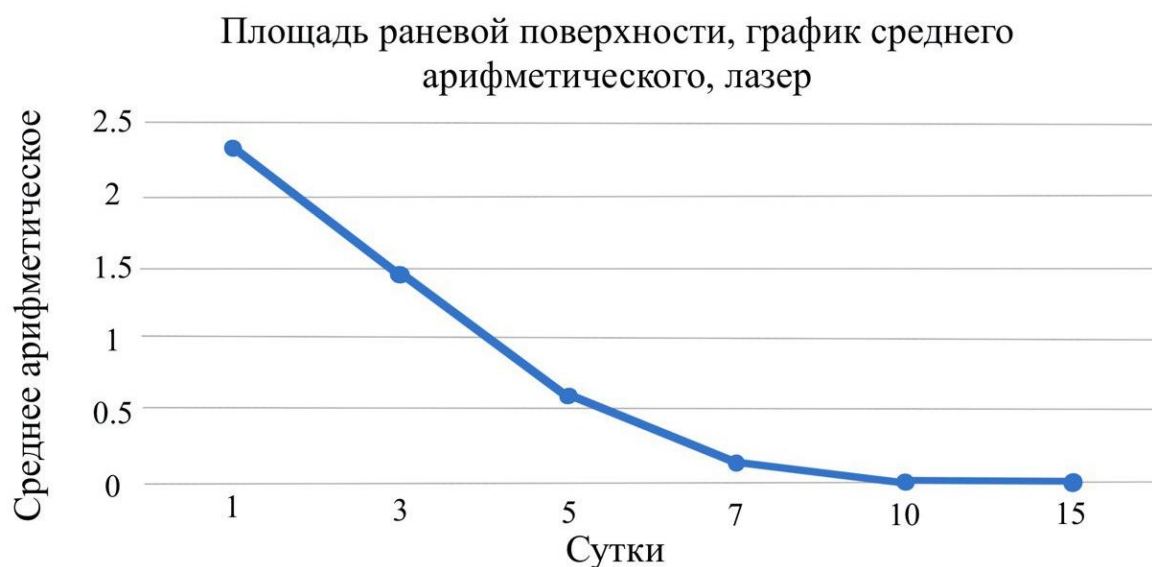


Рисунок 35 – Средние арифметические значения (М) площади раневой поверхности у пациентов 1 группы в динамике



Рисунок 36 – Средние арифметические значения (М) площади раневой поверхности у пациентов 2 группы в динамике

Таблица 31 – Среднее арифметическое значений (М) площади раневой поверхности у пациентов 2 групп в динамике

Группа пациентов	Среднее арифметическое значение (М) площади раневой поверхности (см <sup>2</sup> )						р
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки	15 сутки	
<b>1 группа (исследования) — 15 пациентов</b>	2,33	1,45	0,65	0,14	0,00	0,00	0,05
<b>2 группа (сравнения) — 15 пациентов</b>	3,03	2,30	1,60	0,85	0,40	0,00	0,05
<b>р</b>	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполняли с помощью t-критерия Уэлча (Таблица 32, Рисунок 37) [166].

Таблица 32 – Оценка площади раневой поверхности (10 сутки) в зависимости от метода лечения [165]

Показатель	Категории	Площадь раневой поверхности на 10 сутки (мм <sup>2</sup> )			t	df	p
		M ± SD	95% ДИ	n			
Метод лечения	Скальпель	0,40 ± 0,37	0,20 – 0,61	15	-4,199	14	< 0,001*
	Лазер	0,00 ± 0,00	0,00 – 0,00	15			

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

В соответствии с представленной таблицей при сопоставлении площади раневой поверхности (10 сутки) в зависимости от метода лечения, были установлены существенные различия (p < 0,001) (используемый метод: *t*-критерий Уэлча) (Рисунок 37) [7].

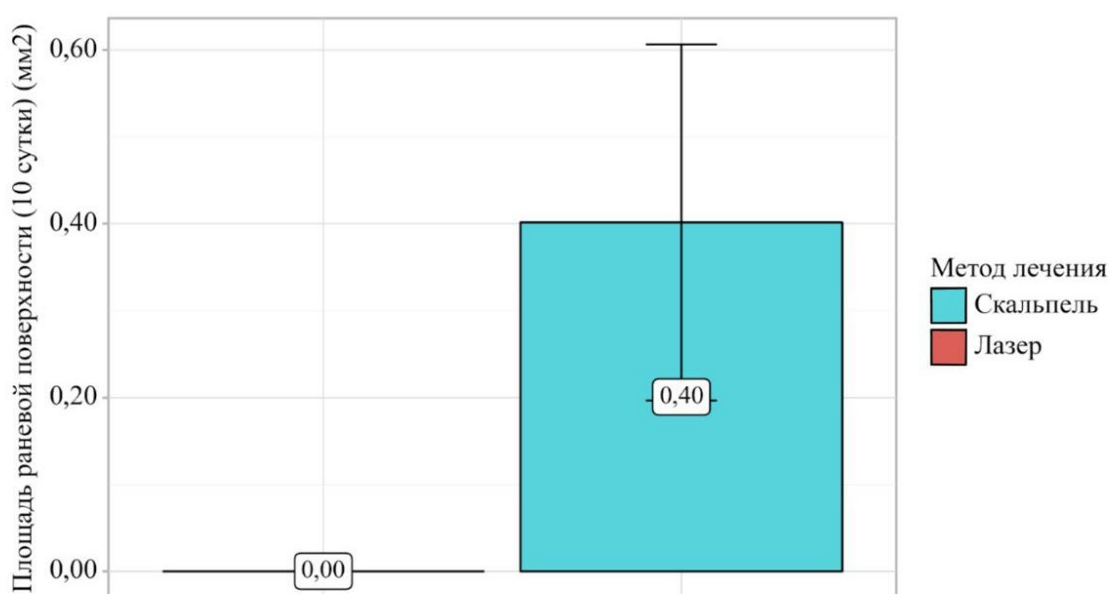


Рисунок 37 – Оценка площади раневой поверхности (10 сутки) в зависимости от метода лечения

У пациентов группы исследования, лечение которых проходило при помощи лазерной альтерации, на 1, 3, 5, 7, 10 и 15 сутки дисперсия (D2) была равна — 1,07; 0,76; 0,60; 0,13; 0; 0 соответственно, p < 0,05. У пациентов группы сравнения,

лечение которых проходило при помощи скальпеля, на 1, 3, 5, 7, 10 и 15 сутки дисперсия (D2) была равна — 1,15; 0,88; 0,55; 0,22; 0,14; 0 соответственно,  $p < 0,05$  (Таблица 33, Рисунок 38).

Таблица 33 – Дисперсия (D2) показателей площади раневой поверхности у пациентов группы исследования и сравнения в динамике

Группа	Дисперсия (D2)						p
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки	15 сутки	
Группа исследования	1,07	0,76	0,60	0,13	0,00	0,00	0,05
Группа сравнения	1,15	0,88	0,55	0,22	0,14	0,00	0,05
p	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

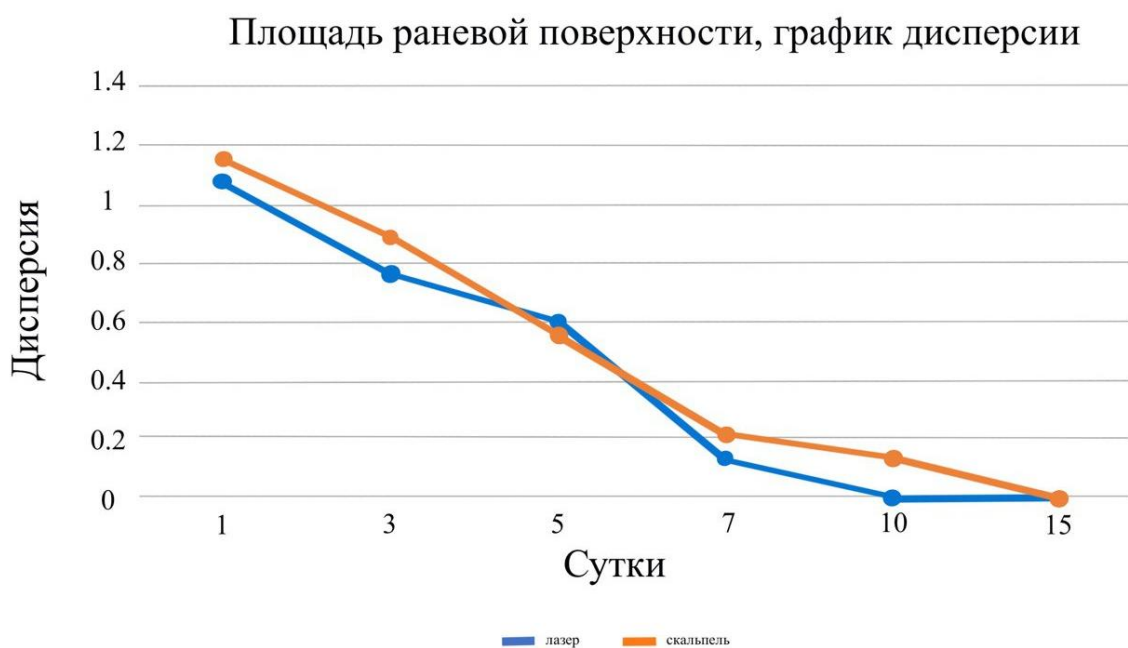


Рисунок 38 – Дисперсия (D2) показателей площади раневой поверхности у пациентов группы исследования и сравнения в динамике

После лечения пациентов с гиперкератозом слизистой оболочки рта в зависимости от метода хирургического лечения у пациентов выявлены достоверные различия не только по выраженности болевого синдрома и коллатерального отека и площади сокращения раневой поверхности, но и по срокам эпителизации раневой поверхности [7].

Отмечено достоверное различие в сроках эпителизации площади раневой поверхности в зависимости от метода оперативного вмешательства. У пациентов группы исследования полную эпителизацию наблюдали на  $5 \pm 0,5$  сутки, если площадь послеоперационной раны была от 1 до 2 см<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ; при площади раны от 2 до 3 см<sup>2</sup> – на  $5 \pm 0,5$  сутки и на  $7 \pm 0,5$  сутки, если площадь раны была от 3 до 5 см<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ . При операциях, выполняемых с использованием скальпеля, полную эпителизацию раны наблюдали на  $7 \pm 0,5$  сутки при площади послеоперационной раны от 1 до 2 см<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ; на  $10 \pm 0,5$  сутки при площади раны от 2 до 3 см<sup>2</sup> и на  $15 \pm 0,5$  сутки, если площадь раны была от 3 до 5 см<sup>2</sup>,  $p < 0,05$  (Таблица 34).

Таблица 34 – Сроки эпителизации в зависимости от площади поверхности у двух групп пациентов

Площадь поверхности	Сроки эпителизации послеоперационной раны		p
	Группа сравнения 15 пациентов (25%) - Скальпель	Группа исследования 15 пациентов (25%) - Лазер	
от 1 до 2 см <sup>2</sup>	$7 \pm 0,5$	$5 \pm 0,5$	<i>0,05</i>
от 2 до 3 см <sup>2</sup>	$10 \pm 0,5$	$5 \pm 0,5$	<i>0,05</i>
от 3 до 5 см <sup>2</sup>	$15 \pm 0,5$	$7 \pm 0,5$	<i>0,05</i>
<b>P</b>	<i>0,05</i>	<i>0,05</i>	

Послеоперационная область у пациентов, прооперированных с помощью волоконного лазера с длиной волны 1940 нм, сразу после воздействия была покрыта слоем коагуляционного некроза с демаркационной линией, ограничивающей неповрежденную ткань. На следующие сутки раневая поверхность была покрыта фибринозным налетом. приобрел белесоватый оттенок за счет наложения нитей фибрина.

При осмотре на 10 сутки, новообразованный эпителий на месте послеоперационной области имел бледно-розовый цвет, едва был возвышен над поверхностью, имел плотноватую консистенцию

### **3.5. Оценка экспрессии генов *IL-28* и *DEFB1* в клетках буккального эпителия**

#### *Оценка экспрессии гена *IL-28B* в клетках буккального эпителия*

Исследование экспрессии гена *IL-28B* с целью оценки эффективности проведенного оперативного вмешательства было проведено у 30 пациентов (100%) с гиперкератозами слизистой оболочки рта, у 15 из которых (50%) участки поражений иссекали излучением волоконного лазера длиной волны 1940 нм (группа исследования). Другие 15 пациентов (50%) были подвержены оперативному вмешательству с использованием скальпеля (группа сравнения). Все пациенты были с верифицированным диагнозом K13.2 Лейкоплакия и др. изменения эпителия полости рта (25 человек) и L43.0 Красный плоский лишай (5 человек). Забор биологического материала проводили после проведения хирургического лечения. Исследование экспрессии гена *IL-28B* показало достоверное повышение экспрессии гена *IL-28B* в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) в группе пациентов, где применяли традиционный метод иссечения ткани. Медиана в этой группе равна 1,37 (0,63–3,54), в группе с применением лазера медиана составила 0,62 (0,34–1,00) (Рисунок 39).

У пациентов группы исследования экспрессия гена *IL-28B* составила 0,621, что в два раза меньше по сравнению с результатами экспрессии этого же гена в группе сравнения — 1,371 ( $p < 0,05$ ) (Таблица 35).

При использовании лазера происходит достоверное снижение провоспалительного цитокина *IL-28B*, а при оперативном вмешательстве проводимым скальпелем на 1 сутки определяли высокие значения *IL-28B* [7].

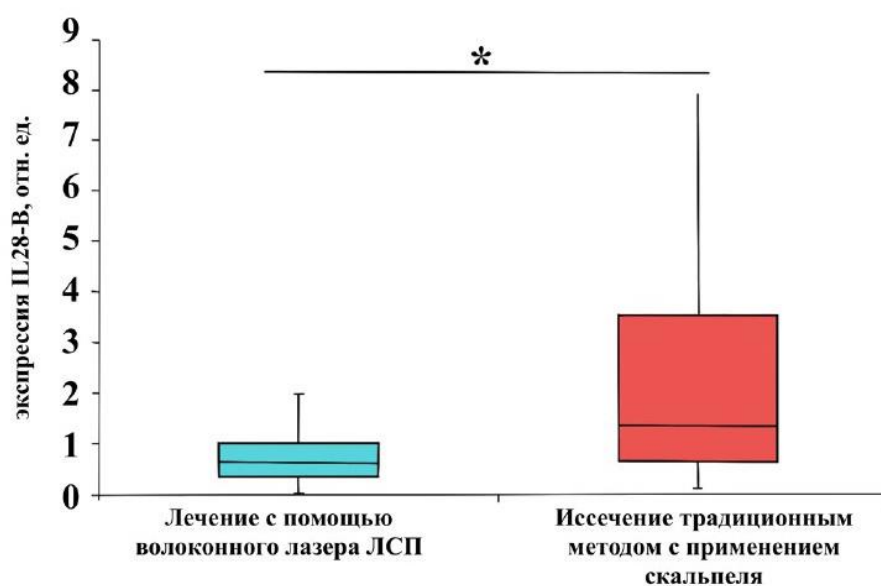


Рисунок 39 – Экспрессия генов *IL28B* при использовании различных подходов хирургии

Таблица 35 – Экспрессия гена *IL-28B* у пациентов в зависимости от метода лечения

Группа	Результаты экспрессии гена <i>IL-28B</i>	<b>p</b>
<b>Группа исследования 15 пациентов (50%) — Лазер</b>	0,621	0,05
<b>Группа сравнения 15 пациентов (50%) — Скальпель</b>	1,371	0,05
<b>p</b>	0,05	0,05

*Оценка экспрессии гена DEFBI в клетках буккального эпителия*

Исследование экспрессии гена *DEFBI* с целью оценки эффективности проведенного оперативного вмешательства было проведено у 30 пациентов (100%) с гиперкератозами слизистой оболочки рта, у 15 из которых (50%) участки поражений иссекали излучением волоконного лазера, они составляли группу исследования. Другие 15 пациентов (50%) были подвержены оперативному вмешательству с использованием скальпеля — они составляли группу сравнения. Все пациенты были с верифицированным диагнозом K13.2 Лейкоплакия и др. изменения эпителия полости рта (25 человек) и L43.0 Красный плоский лишай (5 человек). Забор биологического материала проводили после проведения хирургического лечения. При изучении экспрессии гена *DEFBI* в исследуемых выборках достоверных различий обнаружено не было: у пациентов группы исследования экспрессия гена *DEFBI* составила 1,207, у пациентов группы сравнения — 1,231 (Рисунок 40, Таблица 36).

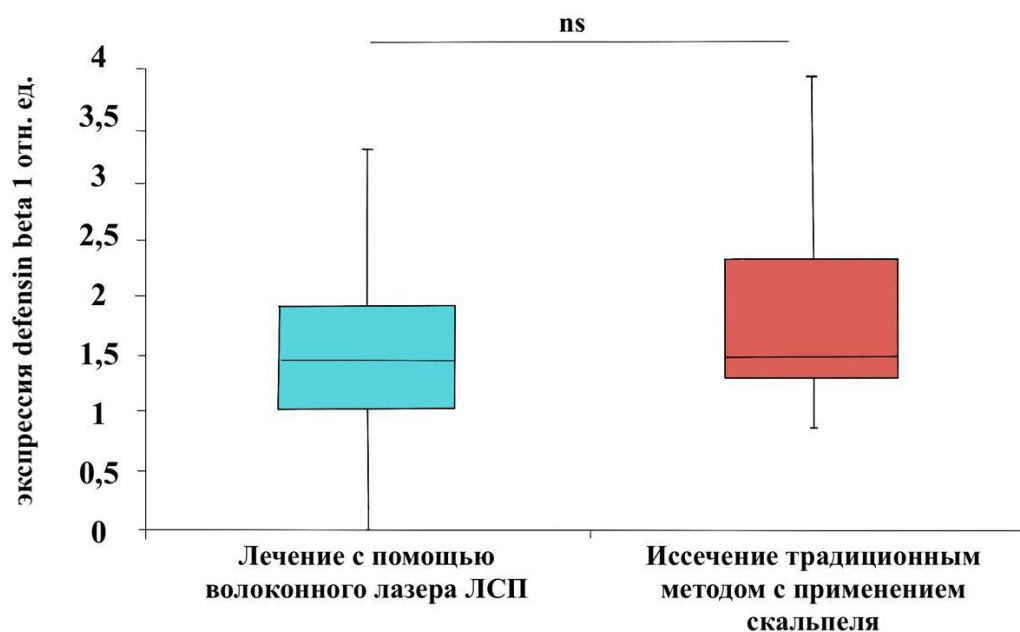


Рисунок 40 – Экспрессия генов *DEFBI* при использовании различных методов лечения

Таблица 36 – Экспрессия гена *DEFB1* у пациентов в зависимости от метода лечения [129]

Группа	Результаты экспрессии гена <i>DEFB1</i>	p
<b>1 группа</b> <b>15 пациентов (50%) — Лазер</b>	1,207	0,05
<b>2 группа</b> <b>15 пациентов (50%) — Скальпель</b>	1,231	0,05
<b>p</b>	0,05	0,05

### 3.6. Исследование ассоциации полиморфных маркеров rs352140 и rs5743836 в гене *TLR9*, rs5743708 в гене *TLR2* и rs1327474 в гене *IFNGR1* с риском развития гиперкератозов слизистой оболочки рта

В исследовании приняли участие 3 (исследования) и 4 (контрольная) группы пациентов (общее количество в обеих группах 60 человек). В 3 группу пациентов вошли 30 пациентов с клиническим диагнозом К13.2 Лейкоплакия и др. изменения эпителия полости рта - 25 чел. (41,7%) и 5 (8,3%) пациентов с клиническим диагнозом L43.0 Красный плоский лишай. В 4 (контрольную) группу вошли 30 пациентов – здоровых добровольцев.

В качестве биологического материала исследования использовали клетки буккального эпителия. Забор производили до проведения оперативного лечения независимо от приема пищи. Результаты генетического исследования представлены в Таблице 1.

По результатам генотипирования *TLR9* по полиморфному маркеру rs352140 среди пациентов с гиперкератозом СОР частота встречаемости пациентов, являющихся гомозиготными носителями генотипа ТТ гена *TLR9* (rs352140), составила 0,50, частота встречаемости пациентов, являющихся гомозиготным носителем генотипа СС гена *TLR9* (rs352140), составила 0,42 и частота

встречаемости пациентов, являющихся гетерозиготными носителями полиморфизма rs352140 гена *TLR9* (генотип СТ), составило 0,08.

По результатам генотипирования *TLR9* по полиморфному маркеру rs5743836 среди пациентов с гиперкератозом СОР частота встречаемости пациентов, являющихся гомозиготными носителями генотипа ТТ гена *TLR9* (rs5743836), составило 0,64, частота встречаемости пациентов, являющихся гомозиготным носителем генотипа СС гена *TLR9* (rs5743836), составила 0,14 и частота встречаемости пациентов, являющихся гетерозиготными носителями полиморфизма rs5743836 гена *TLR9* (генотип СТ), составила 0,21.

По результатам генотипирования *TLR2* по полиморфному маркеру rs5743708 среди пациентов с гиперкератозом СОР, частота встречаемости гомозиготных носителей с генотипом GG гена *TLR2* (rs5743708), составила 0,29, частота встречаемости пациентов, являющихся гомозиготным носителем генотипа AA гена *TLR2* (rs5743708), составила 0,00 и частота встречаемости пациентов, являющихся гетерозиготными носителями полиморфизма rs5743708 гена *TLR2* (генотип GA), составила 0,71.

По результатам генотипирования *IFNGR1* по полиморфному маркеру rs1327474 среди пациентов с гиперкератозом СОР, частота встречаемости гомозиготных носителей с генотипом ТТ гена *IFNGR1* (rs1327474), составила 0,00, частота встречаемости пациентов, являющихся гомозиготным носителем генотипа СС гена *IFNGR1* (rs1327474), составила 0,14, соответственно частота встречаемости пациентов с гетерозиготным генотипом СТ полиморфизма rs1327474 гена *IFNGR1*, составила 0,86.

В исследовании ассоциации полиморфных маркеров rs352140 и rs5743836 в гене *TLR9*, rs5743708 в гене *TLR2* и rs1327474 в гене *IFNGR1* статистически значимым результатом является то, что среди всех пациентов с гиперкератозом СОР 0,43 пациентов были носителями генотипа ТТ гена *TLR9* rs352140 (Таблица 37) [12].

Распределение частот аллелей полиморфного маркера rs352140 гене *TLR9* в группах с гиперкератозом СОР и в контрольной группе отражены в Таблице 37 и

Рисунке 41. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 37 – Распределение частот аллелей и генотипов в полиморфных маркерах rs352140 и rs5743836 в гене *TLR9*, rs5743708 в гене *TLR2* и rs1327474 в гене *IFNGR1* и результат анализа их ассоциаций с гиперкератозом слизистых оболочек ротовой полости

	Аллели / Геноти п	Частоты		$\chi^2$	P	OR	95% CI
		Гиперке ратоз	Контрол ьная группа				
<b><i>TLR9</i> rs352140</b>	C	0,458	0,964	<b>14,34</b>	<b>p&lt;0,01</b>	<b>0,03</b>	<b>0 – 0,27</b>
	T	0,542	0,036				
	CC	0,417	0,929	<b>5,73</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>0,05</b>	<b>0,01 – 0,57</b>
	CT	0,083	0,071	0,39	p>0,05	1,18	0,07 – 21,18
	TT	0,500	0,000	<b>6,50</b>	<b>p&lt;0,05</b>	—	—
<b><i>TLR9</i> rs5743836</b>	C	0,250	0,125	0,84	p>0,05	2,33	0,6 – 9,02
	T	0,750	0,875				
	CC	0,143	0,000	0,69	p>0,05	—	—
	CT	0,214	0,250	0,04	p>0,05	0,82	0,15 – 4,51
	TT	0,643	0,750	0,06	p>0,05	0,60	0,12 – 2,89
<b><i>TLR2</i> rs5743708</b>	G	0,643	0,000	0,91	p>0,05	—	—
	A	0,357	1,000				
	GG	0,286	0,000	0,38	p>0,05	—	—
	GA	0,714	0,000	0,08	p>0,05	—	—
	AA	0,000	1,000	1,47	p>0,05	—	—
<b><i>IFNGR1</i> rs1327474</b>	C	0,571	0,500	0,33	p>0,05	1,33	0,5 – 3,56
	T	0,429	0,500				
	CC	0,143	0,000	0,92	p>0,05	—	—
	CT	0,857	1,000	0,92	p>0,05	—	—
	TT	0,000	0,000	—	—	—	—

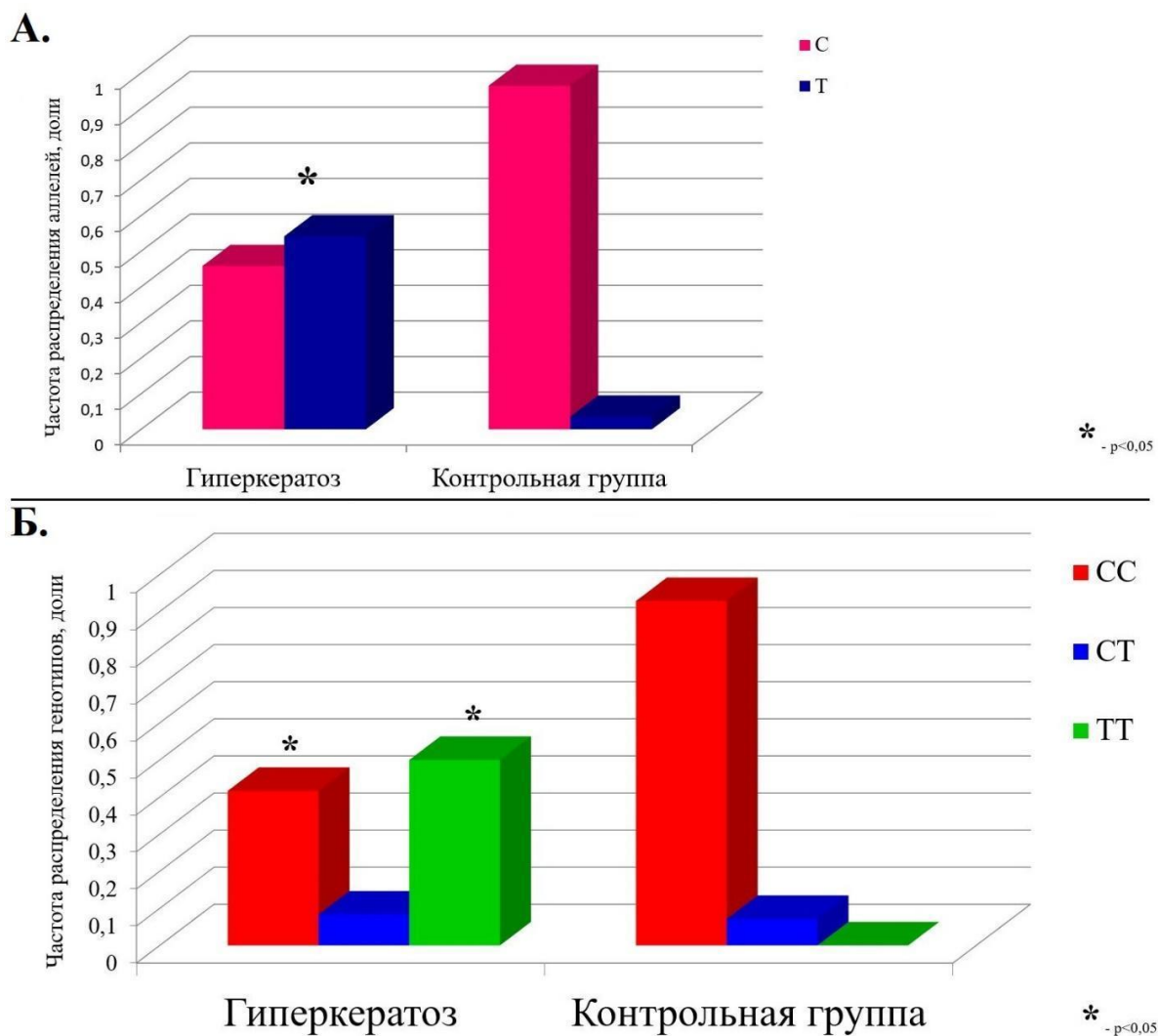


Рисунок 41 – Распределение частот аллелей (А) и генотипов (Б) полиморфного маркера rs352140 гене *TLR9* в группах с гиперкератозом слизистых оболочек ротовой полости и в группе сравнения

В процессе исследования роли генетического полиморфизма указанных участков человеческого генома было выявлено, что в большинстве случаев генотип TT полиморфизма *TLR9* rs352140 ассоциирован с развитием гиперкератозов СОР (частота обнаружения 0,50). Эти данные подтверждают необходимость дальнейшего изучения генетических предикторов в целях исследования более точного прогноза риска гиперкератозов слизистой оболочки рта и дальнейшей разработки индивидуализированных методов диагностики данной нозологической группы.

### 3.7. Клинический случай

Пациентка Б., 63 года, обратилась 29.12.20 в Институт стоматологии с жалобами на образование слизистой оболочки вентральной поверхности языка.

Из анамнеза: летом 2019 года впервые обратила внимание на дискомфорт при приеме пищи, жжение и сухость слизистой оболочки рта, через некоторое время появилась болезненность на языке. При осмотре заметила образование белого цвета на вентральной поверхности языка и обратилась к стоматологу-терапевту, который направил пациентку к челюстно-лицевому хирургу [7].

Данные анамнеза жизни: аутоиммунный тиреоидит, принимает L-тироксин, 100 мкг в день, курит в течение 40 лет, употребление алкоголя отрицает.

Данные осмотра: конфигурация лица не изменена, регионарные лимфатические узлы безболезненные, подвижные, не увеличенные, мягко-эластической консистенции, открывание рта не ограничено [7]. Пациентке проводили ортопедическое лечение с применением металлических конструкционных материалов в ноябре 2020 года. При осмотре полости рта была обнаружена существенная разница в электрических потенциалах между зубными рядами и слизистой оболочкой полости рта. Перед операцией пациентка была направлена на консультацию и лечение к стоматологу-ортопеду в целях замены ортопедических металлических конструкций на безметаллические. В полости рта: на вентральной поверхности языка определяется очаг гиперкератоза белого цвета, который не снимается при соскабливании шпателем, вокруг очага отмечается отечность слизистой оболочки. Прикус физиологический, при осмотре зубных рядов имеются дефекты реставраций 4.7 и 4.6 зубов.

План обследования и лечения:

1) Комплексное обследование пациента, включающее в себя: лабораторные методы (общий, биохимический анализ крови, определение anti-ННV-1, ННV-2 23, anti-EBV-EBNA, нескольких штаммов Human Papillomavirus высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)), генетического

исследования (исследование однонуклеотидных полиморфных маркеров гена TLR9);

- 2) Измерение электрохимических потенциалов полости рта;
- 3) Консультация эндокринолога;
- 4) Консультация кардиолога;
- 5) Консультация и лечение у стоматолога-терапевта;
- 6) Местное лечение: масло штирийской тыквы холодного отжима — аппликации на спинку языка 2-3 раза в день в течение 12-14 суток;
- 7) Оперативное лечение: иссечение очагов гиперкератоза на спинке языка с помощью волоконного лазера с последующей патогистологической верификацией образования;
- 8) Экспрессионное исследование (экспрессия генов *IL-28* и *DEFB1*);
- 9) Динамическое наблюдение.

На кафедре хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского Сеченовского Университета проведено обследование и лечение пациента. По результатам лабораторного исследования общего и биохимического анализа крови отклонений от референсных значений нет. При обследовании вирусносительства определены IgG и IgM к вирусу простого герпеса 1 (anti-*HHV-1*) и к вирусу Эпштейна — Барр (anti-*EBV-EBNA*). Электрохимический потенциал полости рта при исследовании составил 70 мВ, в лучах лампы Вуда поражение имело характерное голубовато-белое свечение [7]. По результатам консультации эндокринолога, кардиолога и стоматолога-терапевта противопоказаний к оперативному вмешательству нет. По результатам генетического исследования — генотипирования TLR9 по полиморфному маркеру rs352140 — обнаружено носительство генотипа TT.

Проведенные лабораторные анализы соответствовали возрастным нормам.

По данным обследования поставлен клинический диагноз: пролиферативная веррукозная лейкоплакия слизистой оболочки вентральной поверхности языка

Операция иссечения пораженного участка слизистой оболочки языка проведена под инфильтрационной анестезией раствором Ультракаина Д-С форте

1:100000 - 1,7 мл, с помощью волоконного лазера в режиме абляции, после иссечения поражения на раневую поверхность был наложен «лазерный бинт» расфокусированным лучом (Рисунок 42) [7]. Иссеченный участок пораженной слизистой оболочки был направлен на патогистологическое исследование.



Рисунок 42 – Лазерная рана, сразу после оперативного вмешательства

Послеоперационный период протекал без особенностей, на  $1 \pm 0,5$  сутки после операции пациентка отмечала слабо выраженные болевые ощущения [159]. На  $3 \pm 0,5$  сутки при осмотре пациентка отмечала незначительный отек в послеоперационной области и отсутствие боли (Рисунок 43).



Рисунок 43 – Лазерная рана, 3 сутки после оперативного вмешательства

Полную эпителизацию раны наблюдали на  $5 \pm 0,5$  сутки.

Диагноз подтвержден патоморфологически, в полученном биоптате — фрагмент слизистой оболочки серо-коричневого цвета с шероховатой поверхностью размером  $1.5 \times 0.8 \times 0.4$  см — описано неравномерное утолщение многослойного плоского эпителия с выраженным гиперкератозом, коилоцитозом в поверхностных отделах, очаговым слабым акантозом с пролиферацией клеток базальных отделов, единичными митозами, без убедительных признаков дисплазии.

По результатам экспрессивного исследования после проведенного операционного вмешательства в клетках буккального эпителия отмечали уровень экспрессии провоспалительных цитокинов:  $IL-28B=30,6$  пг/мл,  $DEFB1=24,8$  пг/мл. При осмотре на  $10 \pm 0,5$  сутки на языке определяли послеоперационную область бледно-розового цвета, мягко-эластической консистенции (Рисунок 44) [7].



Рисунок 44 – Лазерная рана, 10 сутки после оперативного вмешательства

Пациентка являлась на осмотр каждые 3 месяца, затем 6 месяцев, достигнута ремиссия заболевания.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы диагностики и лечения гиперкератозов СОР остаются в центре внимания современной стоматологии, что обусловлено многофакторной этиологией, разнообразием клинических проявлений и сложностями, возникающими при попытках диагностики на ранних этапах [25, 26, 39, 40, 85, 87].

По данным Всемирной организацией здравоохранения от 3 до 5 % населения имеют диагностированные заболевания слизистой оболочки рта [10, 11, 25].

Среди гиперкератозов СОР лейкоплакия является наиболее распространенным потенциально озлокачивающимся образованием [22, 23, 25, 29].

Частота возникновения лейкоплакии СОР варьируется от 0,2 до 3,6 процентов случаев [167].

Общая распространенность КПЛ оценивается в 1,01% [34]. Средние показатели заболеваемости в южной части Центральной Америки, Африке и Европе составляют 1,74, 1,43 и 1,32% соответственно (Gonzalez-Moles с соавт., 2020). Заболеваемость данной патологией в России у женщин наблюдается статистически чаще, чем у мужчин [72].

В настоящее время существующие гипотезы и теории о причинах развития гиперкератозов СОР можно условно классифицировать на две основные группы: эндогенные, связанные с внутренними факторами организма, и экзогенные, обусловленные воздействием внешней среды. Эндогенные — включают в себя гормональные изменения, генетическую предрасположенность и системные заболевания, в то время как экзогенным факторам развития данной патологии относят местное раздражающее воздействие — термическое, химическое и механическое (Ramos-García P. с соавт., 2021) [25, 37, 39, 40, 45, 46].

Установлена связь между возникновением лейкоплакии и нарушением обмена витаминов А, Е, В12 (Kumar M. с соавт., 2016) [52, 53, 54], патологией желудочно-кишечного тракта [2, 55], стрессовыми ситуациями [56].

Помимо всего вышеперечисленного к экзогенным факторам развития гиперкератозов СОР относятся вирусы, а именно вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Эпштейна-Барр, вирус папилломы человека и дрожжеподобные грибы *C. Albicans*. Репликация вируса Эпштейна-Барр увеличивается при лейкоплакиях СОР за счет механизмов, которые способствуют его устойчивости и персистенции в многослойном плоском эпителии [59, 168].

К эндогенным факторам развития гиперкератозов СОР также относят генетические компоненты, в частности, экспрессия белков, связанных с регуляцией клеточного цикла и апоптоза (p53 и Ki67). На сегодняшний день, нарушение экспрессии этих белков — важный показатель, отражающий повышенную пролиферацию клеток и нарушение механизмов программируемой клеточной гибели, что способствует развитию патологического утолщения эпителия [70, 76, 77, 78, 79]. В августе 2021 года опубликовано исследование под авторством ученых-биохимиков Медицинского университета Болгарии, которое подтверждает, что мутации p53 могут наблюдаться на ранних этапах патогенеза предраковых поражений СОР: в 33% - КПЛ и в 13,3% случаев лейкоплакии СОР [80].

Анализ геномных вариаций в выбранных хромосомных локусах лейкоплакии СОР могут стать многообещающей областью прогнозирования гиперкератозов СОР. В этой связи нами было проведено генетическое исследование для выявления ассоциации между носительством полиморфизма TLR9 rs352140 и риском возникновения гиперкератозов слизистой оболочки рта [12].

В исследование вошло 60 пациентов, 30 из которых были с подтвержденным гиперкератозом СОР, а 30 пациентов вошли в группу сравнения. Выделение ДНК для исследования однонуклеотидных полиморфных маркеров осуществляли из клеток буккального эпителия при помощи коммерческого набора «РИБО-сорб» в соответствии с протоколом [12].

В результате проведенного исследования была выявлена статистически значимая взаимосвязь между носительством полиморфизма TLR9 rs352140 и вероятностью развития гиперкератозов слизистой оболочки рта. По итогам

генотипирования маркера rs352140 гена TLR9 среди пациентов с гиперкератозом СОР (n = 30), частота гомозиготных носителей с генотипом ТТ составила 0,50, гомозиготных носителей с генотипом СС — 0,42, а частота пациентов с гетерозиготным генотипом СТ полиморфизма rs352140 гена TLR9 составила 0,08.

Согласно проведенному анализу литературы, гиперкератозы СОР требуют тщательного подхода в выборе метода проводимого лечения. Причем, ввиду частого обращения коморбидных пациентов, требуется комплексный подход к планированию лечения – привлечение специалистов разных профилей: стоматолога-терапевта, ортопеда и хирурга, дерматовенеролога, гастроэнтеролога, эндокринолога, иммунолога и онколога.

В качестве терапевтического подхода при лечении гиперкератозов слизистой оболочки рта используются витаминотерапия и антисептические препараты. В зависимости от клинической картины и индивидуальных потребностей пациента дополнительно могут назначаться: гипосенсибилизирующая терапия, кератопластические средства, иммуномодуляторы, а также обезболивающие препараты [24].

В случае неэффективности терапевтического подхода лечения проводят оперативное вмешательство — иссечение участков пораженной СОР с последующим патоморфогистологическим исследованием образования [7]. К традиционному методу хирургического лечения относится применение скальпеля.

В последние годы в качестве альтернативы стали применяться другие методы: электрокоагуляция, криодеструкция, лазерная хирургия.

Применение лазерных технологий как метода альтерации в хирургической стоматологии имеет ряд преимуществ перед традиционным: оптимизация визуализации операционного поля во время операции, отсутствие или снижение болевого синдрома, уменьшение сроков заживления и эпителизации ткани, отсутствие рубцов в послеоперационном периоде [4].

Нами проведено исследование на 30 пациентах с клиническим диагнозом К13.2 Лейкоплакия и др. изменения эпителия полости рта и L43.0 Красный плоский лишай в целях сравнения эффективности применения методов оперативного

лечения пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта с использованием волоконного лазера ЛСП - «ИРЭ-Полюс» с длиной волны 1940 нм (15 пациентов) и скальпеля (15 пациентов). Оценку эффективности применяемого метода оперативного вмешательства проводили с помощью количественных показателей болевого синдрома, коллатерального отека, скорости сокращения площади раневой поверхности [121]. Также после лечения было проведено иммунологическое исследование для оценки экспрессии генов *IL-28* и *DEFB1* в зависимости от метода хирургического лечения (волоконный лазер и скальпель) и зафиксированы сроки эпителизации раневой поверхности у пациентов двух групп исследования.

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3) [166].

Для оценки коллатерального отека использовали балльную шкалу, где 0 — это отсутствие отека, 1-2 — слабовыраженный отек, 3-4 — отек выражен умеренно, 5-6 — сильно выражен ( $p < 0,05$ ).

Оценку выраженности боли производили на 1, 3, 5 и 7 сутки после операции и фиксировали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 1 до 10 баллов.

Ряд авторов оценивают эффективность применения лазерных технологий также за счет клинических показателей: бескровное рабочее поле с четкой визуализацией краев поражения, снижение риска присоединения бактериальной инфекции, уменьшение сроков эпителизации послеоперационной раны [86].

Более благоприятное течение послеоперационного периода наблюдали у пациентов, у которых применяли лазерные технологии. Уровень болевых ощущений у них достигал минимальных значений к 3-м суткам после операции и соответствовал 1-3 баллам по визуально-аналоговой шкале. Коллатеральный отек

в послеоперационной области был слабо выражен и достигал своего пика также к 3-м суткам после операции.

У пациентов, оперативное вмешательство которых было проведено с использованием скальпеля, наблюдали значительный болевой синдром, соответствующий 5-6 баллам по визуально-аналоговой шкале, сопровождаемый умеренно выраженным коллатеральным отеком, который сохранялся до 7 суток, и гиперемией мягких тканей послеоперационной области в течение 5 суток.

Выявлены достоверные различия по скорости сокращения площади послеоперационной раны в зависимости от хирургического метода лечения: у пациентов группы исследования уже на 3 сутки определяли уменьшение площади раневой поверхности в 1,6 раз по сравнению с показателями, полученными на 1 сутки. На 5 сутки площадь раневой поверхности по сравнению с 3 сутками была меньше в 2,23 раза и приближена к 0 у большинства пациентов. Полное очищение раны от фибринозного налета и коагуляционной пленки наблюдали уже на 7 сутки [47].

У пациентов группы сравнения площадь раневой поверхности с 1 по 3 сутки была меньше в 1,31 раза, с 3 на 5 была меньше в 1,44 раза, а с 5 на 7 суток - в 1,88 раза. (Таблица 31) [7, 47].

Полную эпителизацию ран наблюдали на  $7 \pm 0,5$  сутки у пациентов, лечение которых проводили с применением лазерной альтерации, и у пациентов при традиционном методе лечения на 15-е сутки,  $p < 0,05$ .

По данным экспрессионного исследования происходит достоверное повышение содержания провоспалительных цитокинов в послеоперационном периоде, по сравнению с группой исследования: обнаружено достоверное повышение экспрессии гена IL-28B в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ).

Результаты нашего исследования продемонстрировали взаимосвязь между полиморфизмом TLR9 rs352140 и риском развития данной патологии, что открывает перспективы для использования генетического анализа в клинической практике не только для ранней диагностики, но и для индивидуализированного

подхода к лечению. Это позволяет расширить возможности прогнозирования и предупреждения неблагоприятного течения болезни.

Таким образом, применение волоконного лазера ЛСП - «ИРЭ-Полюс» с длиной волны 1940 нм способствует повышению эффективности хирургического лечения пациентов с гиперкератозом СОР благодаря значительным интра- и послеоперационным преимуществам по сравнению с традиционным методом.

Дальнейшее развитие методов генетической диагностики открывает новые перспективы в лечении гиперкератозов СОР, позволяя разработать персонализированный подход к лечению пациентов и улучшить прогноз заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. По данным клинических методов исследования применение волоконного лазера с длиной волны 1940 нм повышает эффективность хирургического лечения пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки полости рта, т.к. при этом на 5 сутки в 86,7% случаев ( $n=13$ ) отсутствовал болевой синдром и коллатеральный отек в послеоперационной области. При использовании скальпеля все 15 пациентов (100%) в этот же период отмечали боль и коллатеральный отек разной выраженности. Полную эпителизацию наблюдали на  $5 \pm 0,5$  сутки у пациентов после лазерной операции, у пациентов при традиционном методе лечения - на 15-е сутки,  $p < 0,05$ .

2. При использовании волоконного лазера с длиной волны 1940 нм и скальпеля выявлены достоверные различия по скорости сокращения раневой поверхности в динамике: у пациентов группы исследования уже на 3 сутки определяли уменьшение площади раневой поверхности в 1,6 раз по сравнению с показателями, полученными на 1 сутки. На 5 сутки площадь раневой поверхности по сравнению с 3 сутками была меньше в 2,23 раза и приближена к 0 у большинства пациентов.

3. По данным экспрессионного исследования применение волоконного лазера с длиной волны 1940 нм повышает эффективность хирургического лечения пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки полости рта за счет снижения воспалительных маркеров в послеоперационном периоде. При этом у пациентов группы исследования экспрессия гена IL-28B составила 0,621, что в два раза меньше по сравнению с результатами экспрессии этого же гена в группе сравнения — 1,371 ( $p < 0,05$ ).

4. По результатам генетического исследования на выявление ассоциации полиморфизма гена TLR9 с риском развития нарушения процесса ороговения СОР получены следующие результаты: частота обнаружения генотипа ТТ полиморфизма TLR9 rs352140 при развитии гиперкератоза СОР составляет 0,500 ( $p < 0,05$ ). Носительство аллеля Т генотипа ТТ полиморфизма TLR9 (rs352140) связано с повышенным риском развития гиперкератоза. Полученные данные

можно использовать в клинической практике: исследовать носительство гена и тем самым выделять группы пациентов с повышенным риском развития гиперкератоза слизистой оболочки рта.

5. Разработанный метод применения волоконного лазера с длиной волны 1940 нм с иммуногенетическим обоснованием при хирургическом лечении пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта у иммунокомпрометированных пациентов способствует повышению эффективности лечения в сравнении со скальпелем.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оперативном лечении гиперкератотических поражений слизистой оболочки рта целесообразно применять метод лазерной альтерации волоконным лазером с длиной волны 1940 нм. Для образования коагуляционной пленки на раневую поверхность необходимо нанести «лазерный бинт» расфокусированным лазерным лучом в режиме абляции при энергии 200 мДж, частоте 10 Гц на расстоянии 1,5 - 2 см от поверхности раны. Иссеченные фрагменты пораженной слизистой оболочки следует направлять на патогистологическое исследование.

2. В качестве биомаркера при оценке метода хирургического лечения гиперкератозов слизистой оболочки рта целесообразно определять экспрессию гена IL-28B. При экспрессионном исследовании наблюдается достоверное повышение этого маркера при традиционном методе оперативного вмешательства, по сравнению с методом лазерной альтерации.

3. В качестве подхода к персонализированному лечению пациентов необходимо прибегать к генетическому исследованию однонуклеотидных полиморфных маркеров, ассоциированных с гиперкератозом слизистой оболочки рта. Носительство генотипа ТТ полиморфизма TLR9 (rs352140) ассоциировано с повышенным риском развития гиперкератозов СОР.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВИЧ – Вирус иммунодефицита человека

ВНЧС – Височно-нижнечелюстной сустав

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПГ – Вирус простого герпеса

ВПЧ – Вирус папилломы человека

Вт – Ватт - единица измерения мощности излучения

Гц – Герц - единица измерения частоты импульсов

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА – Иммуноферментный анализ

ИЛ – Интерлейкин

КПЛ – Красный плоский лишай

мДж – миллиДжоуль - единица измерения энергии излучения

мкм – микрометр - единица измерения длины волны

мкс – микросекунда

мл – миллилитр

мм – миллиметр

нм – нанометр - единица измерения длины волны

ОКТ – Оптическая когерентная томография

ПЦР – Полимеразная цепная реакция

РНК – Рибонуклеиновая кислота

СО – Слизистая оболочка

СОР – Слизистая оболочка рта

ФДТ – Фотодинамическая терапия

ЧЛО – Челюстно-лицевая область

DNA – Deoxyribonucleic Acid (дезоксирибонуклеиновая кислота, ДНК)

COVID – Coronavirus Disease (коронавирусная инфекция)

EBV – Epstein-Barr Virus (вирус Эпштейна-Барр)

EBNA – Epstein-Barr Nuclear Antigen (ядерный антиген вируса Эпштейна-Барр)

Er:YAG – Эрбиевый твердотельный лазер

HCV – Hepatitis C Virus (вирус гепатита С)

HHV – Human Herpesvirus (вирус герпеса человека)

HIV – Human Immunodeficiency Virus (вирус иммунодефицита человека, ВИЧ)

HPV – Human Papillomavirus (вирус папилломы человека, ВПЧ)

HSV – Herpes Simplex Virus (вирус простого герпеса, ВПГ)

LOH – Loss of Heterozygosity (потеря гетерозиготности)

Nd:YAG – Неодимовый твердотельный лазер

RNA – Ribonucleic Acid (рибонуклеиновая кислота, РНК)

VAS – Visual Analogue Scale (визуальная аналоговая шкала)

WHO – World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения, ВОЗ)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance / E. Odell, O. Kujan, S. Warnakulasuriya [et al.] // Oral Dis. – 2021. – № 8. – P. 1947-1976. – DOI: 10.1111/odi.13993.
2. Влияние общесоматических заболеваний на состояние органов полости рта / М. Дадабаева, Н. Зиядуллаева, Б. Бурунов, Д. Хабилов, М. Каримова, М. Каримова // Журнал биомедицины и практики. – 2023. – № 1. – С. 15–21.
3. Применение лазерных технологий у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / С. В. Тарасенко, М. А. Степанов, С. А. Калинин, В. В. Морозова // Российский стоматологический журнал. – 2021. – Т. 25. – №. 4. – С. 399 – 405.
4. Тарасенко, С.В. Актуальные вопросы стоматологии : сборник тезисов межвузовской конференции / С. В. Тарасенко, Е. А. Морозова, М. А. Степанов. – Текст: непосредственный // Сборник тезисов межвузовской конференции, Российский университет дружбы народов; под общей редакцией А. С. Браго. – Москва: РУДН, 2022. – 168 с.
5. Большедворская, Н. Е. Тактика диагностического осмотра при заболеваниях слизистой оболочки рта / Н. Е. Большедворская, Е. М. Казанкова, О. И. Тирская. – Текст: непосредственный // Теория и практика современной стоматологии : материалы XI Всероссийской научно-практической конференции, посвящённой 40-летию образования кафедры стоматологии детского возраста Иркутского государственного медицинского университета, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; под общей редакцией Т.А. Гайдаровой. – Иркутск: 2020. – С. 128-133.
6. Патент № RU2754295C1 Российская Федерация, МПК А61В5/1468 G01N33/483 G01N33/50. Способ скрининговой дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака слизистой оболочки рта (СОР) : № 2021109823 : заявл. 09.04.2021 опубл. 31.08.2021 / Пурсанова А. Е., Казарина Л. Н.,

Круглова И. А., Зиновьев С. В., Уткин О. В. // Патентеон Патентов. – URL: <https://patenton.ru/patent/RU2754295C1> (дата обращения: 26.05.2025).

7. Степанов, М. А. Хирургическое лечение лихеноидных поражений челюстно-лицевой области с помощью высокоинтенсивных лазеров : специальность 14.01.14 «Стоматология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Степанов Михаил Александрович; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 149 с.
8. Functional drug-delivery hydrogels for oral and maxillofacial wound healing / M. Hao, D. Wang, M. Duan [et al.] // *Front Bioeng Biotechnol.* – 2023. – № 11. – P. 1241660. – DOI: 10.3389/fbioe.2023.1241660.
9. Histology, oral mucosa: книга : в 1 т. / под редакцией M. Brizuela, R. Winters. 1-е изд. – Флорида : StatPearls. – 2021. – Текст : непосредственный.
10. Межевикина, Г. С. Современные методы диагностики предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта / Г. С. Межевикина, Е. А. Глухова // *Наука молодых – Eruditio Juvenium.* – 2018. – Т. 6. – № 4. – С. 600–606.
11. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis / S. Abati, C. Bramati, S. Bondi [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – № 24. – P. 9160. – DOI: 10.3390/ijerph17249160.
12. Ассоциация полиморфизма rs352140 гена *TLR9* с развитием гиперкератоза слизистой оболочки рта / В. В. Морозова, С. В. Тарасенко, М. А. Степанов, С. И. Репина, П. Э. Козлова, Е. А. Меремьянина, О. А. Свитич // *Проблемы стоматологии.* – 2024. – Т. 20. – №. 2. – С. 122 – 126.
13. Луцкая, И. К. Структура заболеваний слизистой оболочки полости рта взрослого населения на стоматологическом приеме / И. К. Луцкая, О. Г. Зиновенко, И. В. Черноштан // *Современная стоматология.* – 2018. – № 1. – С. 43–46.
14. Bidirectional Association between Lichen Planus and Hepatitis C-An Update Systematic Review and Meta-Analysis / M. García-Pola, L. Rodríguez-Fonseca, C. Suárez-Fernández [et al.] // *J Clin Med.* – 2023. – № 18. – P. 5777. – DOI: 10.3390/jcm12185777.

15. Rustamovna, K. D. The effect of tobacco smoking on the organs and tissues of the oral cavity / K. D. Rustamovna // *World Bulletin of Public Health*. – 2023. – Vol. 19. – P. 216–220.
16. Captopril-induced lichen planus pemphigoides / C. Ben Salem, S. Badreddine, S. Fathallah, K. Hammami, F. Gargouri, L. Denguezli, M. Hammami, R. Denguezli, M. Abid // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2008. – Vol. 17. – № 7. – P. 722-724.
17. Сазонова, К. А. Современные аспекты диагностики и лечения лейкоплакии полости рта / К. А. Сазонова, И. Ю. Курицына, Ю. Н. Карташева // *Тверской медицинский журнал*. – 2020. – № 3. – С. 35–45.
18. Kansara, S. Premalignant Lesions of the Oral Mucosa / S. Kansara, S. Sivam // *StatPearls*. – 2021.
19. Exploration of Oral Hygiene Practices, Oral Health Status, and Related Quality of Life of Individuals Residing in the Rorya District of Tanzania, East Africa / P. Gudsoorkar, R. Nolan, S. Kafle [et al.] // *Frontiers in Oral Health*. – 2024. – Vol. 5. – P. 1435555. – DOI: 10.3389/froh.2024.1435555.
20. Updates on immunological mechanistic insights and targeting of the oral lichen planus microenvironment / X. Deng, Y. Wang, L. Jiang, J. Li, Q. Chen // *Front Immunol*. – 2023. – № 1 (13). – P. 1023213. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.1023213.
21. Григорьев, С. С. Гиперкератозы слизистой оболочки рта (красный плоский лишай, лейкоплакия) : учебное пособие / С. С. Григорьев, Г. И. Ронь, А. А. Епишова. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2019. – 37 с. – Текст : непосредственный.
22. 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.] // *Head Neck*. – 2020. – № 3. – P. 539-555. – DOI: 10.1002/hed.26006.
23. Prevalence and Distribution of Oral Mucosal Lesions by Sex and Age Categories: A Retrospective Study of Patients Attending Lebanese School of Dentistry / S. El Toum, A. Cassia, N. Bouchi, I. Kassab // *Int J Dent*. – 2018. – № 2018. – P. 4030134. – DOI: 10.1155/2018/4030134.

24. Лейкоплакия. Общие клинические рекомендации : клинические рекомендации РФ 2013-201 / ФГБУ "ЦНИИС и ЧЛХ" Минздрава России; ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. – Москва, 2017.
25. 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.] // Oral Dis. – 2021. – № 8 (27). – P. 1862-1880. – DOI: 10.1111/odi.13704.
26. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies / M. Carrozzo, S. Porter, V. Mercadante, S. Fedele // Periodontol 2000. – 2019. – № 1. – P. 105-125. – DOI: 10.1111/prd.12260.
27. Адаптация используемых клинических диагнозов с МКБ-С на примере красного плоского лишая / В. Д. Вагнер, И. М. Рабинович, О. Ф. Рабинович [и др.] // Институт стоматологии. – 2013. – № 3(60). – С. 70-71.
28. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis / F.W. Mello, A.F.P. Miguel, K.L. Dutra [et al.] // J Oral Pathol Med. – 2018. – № 7. – P. 633-640. – DOI: 10.1111/jop.12726.
29. The global prevalence of oral leukoplakia: a systematic review and meta-analysis from 1996 to 2022 / C. Zhang, B. Li, X. Zeng [et al.] // BMC Oral Health. – 2023. – № 1. – P. 645. – DOI: 10.1186/s12903-023-03342-y.
30. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions / Y. Tan, Z. Wang, M. Xu [et al.] // Int J Oral Sci. – 2023. – № 1. – P. 44. – DOI: 10.1038/s41368-023-00249-w.
31. Еловикова, И. А. Взаимосвязь степени зрелости эпителия и форм лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / И. А. Еловикова, М. М. Филлук // Forcipe. – 2019. – Приложение. – С. 781-781.
32. Характеристика клинико-лабораторных показателей состояния полости рта и ротовой жидкости молодых лиц, употребляющих жевательный табак snus / Д. О. Копылов, Л. Ю. Золотова, И. В. Анисимова, О. А. Мороговская, А. Н. Золотов // Проблемы стоматологии. – 2020. – № 2. – С. 22-29.

33. Diagnostic Criteria of Oral Lichen Planus: A Narrative Review / D.I. Rotaru, D. Sofineti, S.D. Bolboacă [et al.] // *Acta Clin Croat.* – 2020. – № 3. – P. 513-522. – DOI: 10.20471/acc.2020.59.03.16.
34. Kumari, P. Oral potentially malignant disorders: etiology, pathogenesis, and transformation into oral cancer / P. Kumari, P. Debta, A. Dixit // *Frontiers in Pharmacology.* – 2022. – Vol. 13. – P. 825266.
35. The attentive focus on T cell-mediated autoimmune pathogenesis of psoriasis, lichen planus and vitiligo / A. Aghamajidi, E. Raoufi, G. Parsamanesh [et al.] // *Scand J Immunol.* – 2021. – № 4. – P. 13000. – DOI: 10.1111/sji.13000.
36. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: современные методы диагностики и физические факторы в комплексной терапии : монография в 162 с. ; под редакцией О. В. Серикова, В. Н. Калаев, Б. Р. Шумилович, Н. А. Соболева. – 1-е изд. – Воронеж : РИТМ, 2020. – 11-21 с. – ISBN: 978-5-6045686-2-0. – Текст : непосредственный<sup>1</sup> .
37. Effect of tobacco in human oral leukoplakia: a cytomorphometric analysis / U. Patel, R. Shah, A. Patel [et al.] // *Med Pharm Rep.* – 2020. – № 3. – P. 273-279. – DOI: 10.15386/mpr-1439.
38. Свири́н, В. В. Динамика микробиоценоза полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта и оценка возможности его коррекции / В. В. Свири́н, В. О. Богданова, М. Д. Ардатская // *Медицинский алфавит.* – 2018. – Т. 2. – № 8. – С. 14–20.
39. Сёмкин, В. А. Лейкоплакия: клинический и патоморфологический диагноз / В. А. Сёмкин, О. Ф. Рабинович, И. И. Бабиченко // *Стоматология.* – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 72-76.
40. Oral epithelial dysplasia: Causes, quantification, prognosis, and management challenges / W.M. Tilakaratne, P.R. Jayasooriya, N.S. Jayasuriya [et al.] // *Periodontol* 2000. – 2019. – № 1. – P. 126-147. – DOI: 10.1111/prd.12259.
41. 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 // *Oral Diseases*. – 2021. – Vol. 27. – № 8. – P. 1881–1895.
42. Гальваноз полости рта / Э. Г. Борисова, А. А. Комова, Е. С. Вербитский, А. Идрис // *Проблемы стоматологии*. – 2019. – № 1. – С. 5-9.
43. Тимофеев, А.А. Патогенез, лечение, профилактика патологии околочелюстных тканей и челюстей при гальванических проявлениях в полости рта : специальность 14.01.22 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / А.А. Тимофеев ; Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика. – Киев, 2015. – 124 с.
44. Malignant transformation of oral proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review and meta-analysis / P. Ramos-García, M.Á. González-Moles, F.W. Mello [et al.] // *Oral Dis*. – 2021. – № 8. – P. 1896-1907. – DOI: 10.1111/odi.13831.
45. Анисимова, И. В. Частота сочетания красного плоского лишая с соматической патологией и местными неблагоприятными факторами полости рта / И. В. Анисимова, Л. А. Симонян // *Проблемы стоматологии*. – 2019. – № 1. – С. 16–22.
46. Ambra, R. The role of bioactive phenolic compounds on the impact of beer on health / R. Ambra, G. Pastore, S. Lucchetti // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – № 2. – P. 486.
47. Евграфова, А. О. Сравнительный анализ эффективности применения хирургических лазерных технологий для лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Евграфова Анна Олеговна; ГОУВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет". – Москва, 2011. – 96 с.
48. Bugshan, A. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis / A. Bugshan, I. Farooq // *F1000Research*. – 2020. – Vol. 9.
49. Malignant development of proliferative verrucous/multifocal leukoplakia: A critical systematic review, meta-analysis and proposal of diagnostic criteria / I. Lafuente

- Ibáñez de Mendoza, A.I. Lorenzo Pouso, J.M. Aguirre Urizar [et al.] // *J Oral Pathol Med.* – 2022. – № 1. – P. 30-38. – DOI: 10.1111/jop.13246.
50. Woo, S. B. Oral epithelial dysplasia and premalignancy / S. B. Woo // *Head and Neck Pathology.* – 2019. – Vol. 13. – № 3. – P. 423–439.
51. Kumar, P. Saliva as a potential non-invasive liquid biopsy for early and easy diagnosis/prognosis of head and neck cancer / P. Kumar, S. Gupta, B. C. Das // *Translational Oncology.* – 2024. – Vol. 40. – P. 101827.
52. Oxidative stress marker in oral cancer: A review / P. Katakwar, R. Metgud, S. Naik [et al.] // *J Cancer Res Ther.* – 2016. – № 2. – P. 438-446. – DOI: 10.4103/0973-1482.151935.
53. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer / G. Lodi, R. Franchini, S. Warnakulasuriya [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – № 7. – DOI: 10.1002/14651858.CD001829.pub4.
54. Albanes, D. Antioxidants and cancer: evidence from human observational studies and intervention trials / D. Albanes, T. J. Hartman // *Antioxidant Status, Diet, Nutrition, and Health.* – CRC Press, 2019. – P. 497–544.
55. Oral leukoplakia and the long-term risk of upper gastrointestinal cancer deaths in the Linxian dysplasia population / H. Yang, S. Zhang, J. Wang [et al.] // *Thorac Cancer.* – 2020. – № 10. – P. 2804-2811. – DOI: 10.1111/1759-7714.13595.
56. Loricrin expression and its implication in oral submucous fibrosis, hyperkeratosis and normal mucosa with association to habits - An immunohistochemical study / S. Nithya, E. Joshua, K. Ranganathan [et al.] // *J Oral Biol Craniofac Res.* – 2019. – № 3. – P. 226-231. – DOI: 10.1016/j.jobcr.2019.05.004.
57. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи лица : учебное пособие в 1 т. под редакцией И. Н. Костиной / 1-е издание. – г. Екатеринбург : Издательский Дом «Тираж», 2019. – 84 с. – ISBN 978-5-89895-921-0. – Текст : непосредственный.
58. Santosh, A. B. R. Viral infections of oral cavity / A. B. R. Santosh, K. Muddana // *Journal of Family Medicine and Primary Care.* – 2020. – Vol. 9. – № 1. – P. 36–42.

59. Intratumoural microbiota: a new frontier in cancer development and therapy / Y. Cao, H. Xia, X. Tan [et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2024. – № 1. – P. 15. – DOI: 10.1038/s41392-023-01693-0.
60. Detection of Epstein-Barr virus encoded small RNA genes in oral squamous cell carcinoma and non-cancerous oral cavity samples / A. Zebardast, Y. Yahyapour, M.S. Majidi [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2021. – № 21. – P. 502. – DOI: 10.1186/s12903-021-01867-8.
61. Erira, A. T. Human papillomavirus, Epstein–Barr virus, and *Candida albicans* co-infection in oral leukoplakia with different degrees of dysplasia / A. T. Erira, A. F. R. Navarro, D. A. G. Robayo // *Clinical and Experimental Dental Research.* – 2021. – Vol. 7. – № 5. – P. 914–923.
62. Overview of Oral Potentially Malignant Disorders: From Risk Factors to Specific Therapies / L. Lorini, C. Bescós Atín, S. Thavaraj [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – № 15. – P. 3696. – DOI: 10.3390/cancers13153696.
63. Тиунова, Н. В. Клинико-диагностические аспекты и подходы к лечению лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ / Н. В. Тиунова, Г. Б. Любомирский // *Клиническая стоматология.* – 2020. – № 3. – С. 24–31.
64. Association of Human Papillomavirus With Oral Lichen Planus and Oral Leukoplakia: A Meta-analysis / Q. Shang, J. Peng, Y. Zhou [et al.] // *J Evid Based Dent Pract.* – 2020. – № 4. – P. 101485. – DOI: 10.1016/j.jebdp.2020.101485.
65. Impact of human papillomavirus status on survival and recurrence in a geographic region with a low prevalence of HPV-related cancer: A retrospective cohort study / R. De Cicco, R. de Melo Menezes, U. R. Nicolau [et al.] // *Head Neck.* – 2020. – № 1 (42). – P. 93-102. – DOI: 10.1002/hed.25985.
66. Elenbaas, A. Oral lichen planus: a review of clinical features, etiologies, and treatments / A. Elenbaas, R. Enciso, K. Al-Eryani // *Dentistry Review.* – 2022. – Vol. 2. – № 1. – P. 100007.
67. Oral White Lesions: An Updated Clinical Diagnostic Decision Tree / H. Mortazavi, Y. Safi, M. Baharvand [et al.] // *Dent J (Basel).* – 2019. – № 1. – P. 15. – DOI: 10.3390/dj7010015.

68. High-risk human papilloma virus was not detected in a Norwegian cohort of oral squamous cell carcinoma of the mobile tongue / T.M. Sølrand, I.H. Bjerkli, J.B. Georgsen [et al.] // *Clin Exp Dent Res.* – 2021. – № 1. – P. 70-77. – DOI: 10.1002/cre2.342.
69. Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria / A. Villa, R.S. Menon, A.R. Kerr [et al.] // *Oral Dis.* – 2018. – № 5. – P. 749-760. – DOI: 10.1111/odi.12830.
70. Farah, C. S. Molecular, genomic and mutational landscape of oral leukoplakia / C. S. Farah // *Oral Diseases.* – 2021. – Vol. 27. – № 4. – P. 803–812.
71. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances/ D. L. Capella, J. M. Gonçalves, A. A. A. Abrantes [et al.] // *Braz J Otorhinolaryngol.* – 2017. – № 5. – P. 585-593. – DOI: 10.1016/j.bjorl.2016.12.005.
72. Diagnostic Features of Virus-Associated Disorders of the Oral Mucosa / S.I. Gazhva, E.A. Ryabova, T.V. Gasparishvili [et al.] // *Archiv Euromedica.* – 2022. – Vol. 12. – № 3. – P. 12–17.
73. *Candida albicans* and Oral Carcinogenesis. A Brief Review / M. Di Cosola, A. P. Cazzolla, I. A. Charitos [et al.] // *J Fungi (Basel).* – 2021. – № 6 (7). – P. 476. – DOI: 10.3390/jof7060476.
74. Ambient particulate matter oxidative potential: Chemical determinants, associated health effects, and strategies for risk management / D. Gao, S. Ripley, S. Weichenthal [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2020. – № 1 (151). – P. 7-25. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.04.028.
75. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity / T. Vila, A.S. Sultan, D. Montelongo-Jauregui [et al.] // *J Fungi (Basel).* – 2020. – № 1. – P. 15. – DOI: 10.3390/jof6010015.
76. 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.] // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2016. – № 1. – P. 189-195. – DOI: 10.7314/apjcp.2016.17.1.189.

77. Saldivia-Siracusa, C. Difficulties in the prognostic study of oral leukoplakia: standardisation proposal of follow-up parameters / C. Saldivia-Siracusa, W. A. González-Arriagada // *Frontiers in Oral Health*. – 2021. – Vol. 2. – P. 614045.
78. Biological Biomarkers of Oral Cancer / A. Radaic, P. Kamarajan, A. Cho [et al.] // *Periodontology 2000*. – 2024. – Vol. 96. – № 1. – P. 250–280. doi: 10.1111/prd.12542.
79. Ahmed, I. A. Analysis of histopathological images for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma by hybrid systems based on CNN fusion features / I. A. Ahmed, E. M. Senan, H. S. A. Shatnawi // *International Journal of Intelligent Systems*. – 2023. – Vol. 2023. – № 1. – P. 2662719.
80. Ivanova, P. V. Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Skin and Oral Pathology-Premalignant Diseases, Spinocellular Carcinoma and Basocellular Carcinoma (Markers) / P. V. Ivanova, A. I. Maneva // *ResearchGate*. – 2021.
81. Evaluation of the Importance of Genetic Polymorphisms in Genes Expressing Cancer-Metabolizing Enzymes (Cyp1a1 and Gstm1) in Oral Submucous Fibrosis / D. Pradhan, T. Mehta, A. Srivastava [et al.] // *J Pharm Bioallied Sci*. – 2024. – № 3. – P. 2785-2787. – DOI: 10.4103/jpbs.jpbs\_413\_24.
82. Crosstalk between the oral microbiota, mucosal immunity, and the epithelial barrier regulates oral mucosal disease pathogenesis / D. Lin, L. Yang, L. Wen [et al.] // *Mucosal Immunol*. – 2021. – № 6. – P. 1247-1258. – DOI: 10.1038/s41385-021-00413-7.
83. Soluk-Tekkesin, M. The World Health Organization classification of odontogenic lesions: a summary of the changes of the 2022 (5th) edition / M. Soluk-Tekkesin, J. M. Wright // *Turkish Journal of Pathology*. – 2022. – Vol. 38. – № 2. – P. 168.
84. Association of polymorphisms in Th1/Th2-related cytokines (IFN- $\gamma$ , TGF $\beta$ 1, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-18) with oral lichen planus: A pooled analysis of case-control studies / W. Liu, M. Li, X. Zhang [et al.] // *J Dent Sci*. – 2023. – № 2. – P. 560-566. – DOI: 10.1016/j.jds.2022.08.032.
85. Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Risk Factors: State of the Art / L. Nokovitch, C. Maquet, F. Crampon [et al.] // *J Clin Med*. – 2023. – № 9. – P. 3264. – DOI: 10.3390/jcm12093264.

86. The Effectiveness of Laser-Assisted Surgical Excision of Leukoplakias and Hyperkeratosis of Oral Mucosa: A Case Series in a Group of Patients / D. Lauritano, A. Lucchese, F. Gabrione [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2019. – Vol. 16. – № 2. – P. 210. doi: 10.3390/ijerph16020210.
87. High expression of heat shock protein 10 (Hsp10) is associated with poor prognosis in oral squamous cell carcinoma / J. Feng, J. Luo, H. Wang [et al.] // *Int J Clin Exp Pathol*. – 2017. – № 7. – P. 7784-7791.
88. Безруков, А. А. Хирургическое лечение пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта / А. А. Безруков, В. А. Сёмкин // *Стоматология*. – 2016. – Т. 95. – № 5. – С. 53–60.
89. Особенности стоматологического статуса у пациентов с плоскоклеточным раком органов полости рта / Е. В. Кочурова, А. А. Муханов, Е. О. Кудасова, А. С. Утюж, А. В. Юмашев // *Российский стоматологический журнал*. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 117-120.
90. Кошева, К. С. Влияние жидких средств гигиены полости рта (ополаскивателей) на микрокристаллизацию слюны / К. С. Кошева, В. А. Маслова, Л. К. Ковалева // *Молодежный научный форум: естественные и медицинские науки*. – 2017. – № 1. – С. 97-102.
91. Глебова, Л. И. Мягкая лейкоплакия слизистой полости рта / Л. И. Глебова, А. И. Евдокимова, М. А. Сазонова // *Стоматолог-Практик*. – 2015. – № 4. – С. 46.
92. Hypertrophic Lichen Planus: An Up-to-Date Review and Differential Diagnosis / C.P. Whittington, J.S. Saleh, S.C. Bresler [et al.] // *Arch Pathol Lab Med*. – 2024. – № 6 (148). – P. 659-665. – DOI: 10.5858/arpa.2022-0515-RA.
93. Noncoding RNAs in oral cancer / J. Balakittnen, C. E. Weeramange, D. F. Wallace [et al.] // *Wiley Interdiscip Rev RNA*. – 2023. – № 3. – P. 1754. – DOI: 10.1002/wrna.1754.
94. Leemans, C. R. The molecular landscape of head and neck cancer / C. R. Leemans, P. J. F. Snijders, R. H. Brakenhoff // *Nature Reviews Cancer*. – 2018. – Vol. 18. – № 5. – P. 269–282.

95. Oral potentially malignant disorders in older adults: A review / A. Contreras, M. Mahmood, H. Montilla [et al.] // *Dentistry Review*. – 2023. – № 3. – P. 100071. – DOI: 10.1016/j.dentre.2023.100071.
96. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis / M<sup>Á</sup>. González-Moles, I. Ruiz-Ávila, L. González-Ruiz [et al.] // *Oral Oncol.* – 2019. – № 96. – P. 121-130. – DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.07.012.
97. Роль вируса папилломы человека в развитии потенциально злокачественных заболеваний и плоскоклеточных карцином слизистой оболочки полости рта / Д. Е. Михалев, О. Д. Байдик, М. Р. Мухамедов, Г. О. Александров // *Российский стоматологический журнал*. – 2022. – Т. 26. – № 3. – С. 267-276.
98. Луцкая, И. К. Структура заболеваний слизистой оболочки полости рта взрослого населения на стоматологическом приеме / И. К. Луцкая, О. Г. Зиновенко, И. В. Черноштан // *Современная стоматология*. – 2018. – № 1. – С. 43–46.
99. Мусаева, А. А. Роль микробиологической оценки ротовой жидкости в контроле лечения веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / А. А. Мусаева, Д. С. Бондаренко, О. В. Бондаренко // *Scientist*. – 2023. – № 2 (24). – С. 95–99.
100. Сурдина, Э. Д. Критерии оценки тяжести течения красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Э. Д. Сурдина, А. В. Силин, Г. Г. Родионов // *Медицинский альянс*. – 2021. – № 1.
101. К вопросу о злокачественном потенциале пролиферирующей веррукозной лейкоплакии / А. А. Ивина, В. А. Семкин, О. Ф. Рабинович, И. И. Бабиченко // *Архив патологии*. – 2020. – Т. 82, № 3. – С. 13-17.
102. Факторы риска развития злокачественных новообразований слизистой оболочки рта (обзор литературы). Часть 1. Эндогенные и биологические факторы / Ю. В. Луницына, А. Ф. Лазарев, С. И. Токмакова, О. В. Бондаренко // *Стоматология детского возраста и профилактика*. – 2023. – Т. 23. – № 3. – С. 271-280.
103. Современные принципы ведения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта / Е. А. Горбатова, М. В. Козлова, А. В. Зубарев, А. Е.

Халмухамедова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2022. – № 3. – С. 46-50.

104. Молекулярно-генетические критерии малигнизации эпителия слизистой оболочки рта / А. А. Ивина, Ю. О. Тигай, О. Ф. Рабинович [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2023. – Т. 12. – № 4. – С. 23-31.

105. Луницына, Ю. В. Оценка уровня онконастороженности врачей-стоматологов на примере крупного регионального центра (Алтайского края) / Ю. В. Луницына, С. И. Токмакова, О. В. Бондаренко // Пародонтология. – 2023. – Т. 28. – № 3. – С. 247–256.

106. Комбинация заболеваний оральной оболочки, красная граница с соматической патологией и локальные факторы полости рта геронтологических пациентов / И. В. Анисимова, Л. М. Ломиашвили, И. Й. Баркан, Л. А. Симонян // Актуальные проблемы в стоматологии. – 2020. – № 1. – С. 14–21.

107. Балин, К. Д. Оценка уровня качества жизни пациентов после стоматологических вмешательств / К. Д. Балин, Э. Г. Борисова, М. К. Федичкина // Проблемы стоматологии. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 5–11.

108. Mushatat, S. F. A clinical study about oral lesions and normal variants of the oral mucosa / S. F. Mushatat, A. A. Khalaf, J. M. A. D. Taher // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2018. – Vol. 10. – № 7. – P. 1755–1757.

109. Recurrence and malignant transformation rates of high grade oral epithelial dysplasia over a 10 year follow up period and the influence of surgical intervention, size of excision biopsy and marginal clearance in a UK regional maxillofacial surgery unit / C. Gilvetti, C. Soneji, B. Bisase [et al.] // Oral Oncol. – 2021. – № 121. – P. 105462. – DOI: 10.1016/j.oraloncology.2021.105462.

110. Solitary Annular Lesion on the Ventral Tongue / M.E. Perelgut, A.M. Lee, A.L.O.C. Roza [et al.] // Oral Diseases. – 2024. – Vol. 30. – № 7. – P. 4066–4068. doi: 10.1111/odi.14946.

111. Антибактерицидная активность слюны при криолечении и озонотерапии веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки рта / С. И. Токмакова, К. В. Зяблицкая, О. В. Бондаренко, В. В. Прокопьев, Ю. В. Луницына, Е. В. Мокренко,

- Ю. Ю. Гуревич, Е. С. Жукова, Д. С. Бондаренко // Клиническая стоматология. – 2023. – Т. 26. – № 1. – С. 60-67.
112. The Role of Vitamin A, Vitamin C and Vitamin E for Chemoprevention of Oral Leukoplakia / M. Islam, M. N. Ali, R. B. Anwar [et al.] // Update Dental College Journal. – 2023. – № 2. – P. 23-29. – DOI: 10.1002/ijc.29156.
113. Red and white lesions of oral cavity a clinical perspective for diagnosis and treatment / P.S. Pachpande, J. Bhavthankar, J. G. Humbe [et al.] // Indian J Pathol Oncol. – 2023. – № 3. – P. 233-238. – DOI: 10.18231/j.ijpo.2023.052.
114. Романенко, Н. В. Экспериментальное обоснование применения лазерного излучения длиной волны  $445\pm 40$  nm в клинической практике / Н. В. Романенко, С. В. Тарасенко // Российский стоматологический журнал. – 2021. – Т. 25. – № 6. – С. 573–582.
115. Степанов, М. А. Хирургическое лечение лихеноидных поражений челюстно-лицевой области с помощью высокоинтенсивных лазеров / М. А. Степанов, С. В. Тарасенко // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20. – № 3. – С. 83.
116. Дьячкова, Е. Ю. Хирургическое лечение пациентов с хроническим перфоративным гайморитом с применением различных форм ксеногенного материала на основе коллагена / Е. Ю. Дьячкова, С. В. Тарасенко, С. С. Дыдыкин // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14. – № 4. – С. 628–630.
117. Комаров, Ф. И. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта / Ф. И. Комаров, Ю. Л. Шевченко, А. К. Иорданишвили // Пародонтология. – 2017. – № 2. – С. 13–15.
118. Лечение обширных поражений слизистой оболочки полости рта методом криодеструкции / А. И. Яременко, А. Л. Кириллов, И. А. Чередникова, Т. Н. Овсепян // Пародонтология. – 2018. – № 1. – С. 86-89.
119. Paul, S. Cryotherapy: An Alternative to Surgical Adjunct / S. Paul // Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology. – 2020. – Vol. 14. – № 4.
120. Руководство по лазеротерапии стоматологических заболеваний : в 1 т. / под редакцией А. С. Иванов. 2-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2014. – 102 с. – ISBN 978-5-299-00610-0. – Текст : непосредственный.

121. Давтян, А. А. Применение лазерного ассистирования при удалении зубов у пациентов, принимающих антиагрегантные препараты : специальность 3.1.7. «Стоматология» : диссертация ... кандидата медицинских наук : / Давтян Альберт Артемович; Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 156 с.
122. Клиническая характеристика механизмов воздействия световых методов физиотерапии в стоматологии / А. В. Ларинская, А. В. Юркевич, И. Д. Ушницкий, В. А. Кравченко, В. Ф. Михальченко, А. В. Михальченко, А. В. Щеглов, А. Д. Семенов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 5. – С. 43-46.
123. Шангина, О. Р. Взаимодействие лазерного излучения с биологическими тканями / О. Р. Шангина, Р. Д. Гайнутдинова // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 24–27.
124. Эффективность применения неодимового лазера в хирургической стоматологии / Е. А. Морозова, С. В. Тарасенко, М. А. Степанов, А. А. Григорян // Современная стоматология. – 2022. – № 1 (86). – С. 40-46.
125. Анализ эффективности различных методов лечения пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта / В. В. Морозова, С. В. Тарасенко, М. А. Степанов, С. А. Калинин, А. Г. Мальцева // Российский стоматологический журнал. – 2021. – Т. 25. – № 4. – С. 351 – 357.
126. Карнаухов, И. С. Лазеры в стоматологии / И. С. Карнаухов, Е. В. Честных // Тверской медицинский журнал. – 2021. – № 3. – С. 27–32.
127. Давлетшин, Д. Н. Разработка методики лазерного ассистирования при операции удаления зуба у пациентов принимающих антитромботические препараты / Д. Н. Давлетшин, Е. А. Морозова, А. А. Давтян. — Текст: непосредственный // Актуальные вопросы стоматологии : сборник научных трудов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / II Междисциплинарный форум «Медицина молодая»; под общей редакцией В. Н. Царева, А. В. Царевой. – Казань: Издательство Казанского государственного медицинского университета, 2023. – С. 78-82.

128. Волоконный лазер как универсальная платформа источников излучения для промышленных и медицинских применений: монография в 1 т. / под редакцией Д.В. Мясников. – 1-е изд. – Москва : ООО НТО «ИРЭ-Полус». – Т.1. – 1 с. – Текст : непосредственный.
129. Клиническо-иммунологические аспекты при хирургическом лечении пациентов с гиперкератозами слизистой оболочки рта / С. В. Тарасенко, О. А. Свитич, В. В. Морозова, М. А. Степанов, С. И. Репина, Е. П. Быстрицкая, П. Э. Козлова, Е. А. Меремьянина // Проблемы стоматологии. – 2024. – Т. 20. – №. 3. – С. 117-123. – DOI 10.18481/2077-7566-2024-20-3-117-123.
130. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика: монография : в 1 т. / Государственный гуманитарно-технологический университет (Орехово-Зуево) ; под редакцией С. Г. Марданлы, Е. Г. Симоновой, В. Г. Симонова. – 1-е издание. – Орехово-Зуево : Государственный гуманитарно-технологический университет (Орехово-Зуево), 2019. – Т.1. – 84 с. – ISBN: 978-5-87471-360-4. – Текст : непосредственный.
131. Штейнке, Э. А. Сравнительная оценка методов лечения лейкоплакии слизистой оболочки рта / Э. А. Штейнке, Ю. В. Луницына // Scientist (Russia). – 2022. – № 4. – С. 1–1.
132. Кривенцев, А. Е. Красный плоский лишай слизистой полости рта в практике врача-стоматолога-хирурга / А. Е. Кривенцев, В. С. Попков // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – № 1. – С. 40–43.
133. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи лица : учебное пособие в 1 т. / 1-е издание. – Екатеринбург : Издательский Дом «Тираж» под редакцией И. Н. Костиной, 2019. – 84 с. – ISBN 978-5-89895-921-0. – Текст : непосредственный.
134. Патент № RU2754295C1 Российская Федерация, МПК А61В5/1468 G01N33/483 G01N33/50. Способ скрининговой дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака слизистой оболочки рта (СОР) : №

2021109823 : заявл. 09.04.2021 опубл. 31.08.2021 / Пурсанова А. Е., Казарина Л. Н., Круглова И. А., Зиновьев С. В., Уткин О. В. // Патентеон Патентов. – URL: <https://patenton.ru/patent/RU2754295C1> (дата обращения: 26.05.2025).

135. Tracking HPV Infection, Associated Cancer Development, and Recent Treatment Efforts-A Comprehensive Review / S. Malik, R. Sah, K. Muhammad [et al.] // *Vaccines (Basel)*. – 2023. – № 1. – P. 102. – DOI: 10.3390/vaccines11010102.

136. Почтарь, В. Н. Проницаемость слизистой полости рта при многоформной экссудативной эритеме / В. Н. Почтарь, Э. М. Деньга, С. А. Шнайдер // *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. – 2017. – № 1. – С. 137–142.

137. Шаяхметов, Д. Б. Этиология и патогенез различных форм воспалительных и дистрофических заболеваний слюнных желез / Д. Б. Шаяхметов // *Здравоохранение Кыргызстана*. – 2014. – № 1. – С. 118–121.

138. Этиология, патогенез, основные принципы лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта / О. И. Панферова, В. Н. Николенко, Е. В. Кочурова, Е. О. Кудасова // *Голова и шея. Российский журнал*. – 2022. – Т. 10. – № 2. – С. 69-77.

139. High p16INK4a immunoeexpression is not HPV dependent in oral leukoplakia / S. Tomo, S.P. Biss, M.M. Crivelini [et al.] // *Arch Oral Biol*. – 2020. – № 115. – P. 104738. – DOI: 10.1016/j.archoralbio.2020.104738.

140. ALKBH5 promotes hypopharyngeal squamous cell carcinoma apoptosis by targeting TLR2 in a YTHDF1/IGF2BP2-mediated manner / J. Ye, Y. Wu, Y. Chen [et al.] // *Cell Death Discov*. – 2023. – № 9. – P. 308. – DOI: 10.1038/s41420-023-01589-6.

141. Effect of smoking on MUC1 expression in oral epithelial dysplasia, oral cancer, and irradiated oral epithelium / B. Kashyap, J.J.W. Mikkonen, T. Bhardwaj [et al.] // *Arch Oral Biol*. – 2022. – № 142. – P. 105525. – DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105525.

142. Федотова, Ю.М. Сравнительная характеристика эффективности биоадгезивных препаратов в комплексном лечении больных красным плоским лишаем полости рта : специальность 14.01.22 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ю.М. Федотова ;

Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2020. – 204 с.

143. Total RNA sequencing reveals gene expression and microbial alterations shared by oral pre-malignant lesions and cancer / M.M. Khan, J. Frustino, A. Villa [et al.] // bioRxiv. – 2023. – DOI: 10.1101/2023.03.24.534064.

144. ALKBH5 promotes hypopharyngeal squamous cell carcinoma apoptosis by targeting TLR2 in a YTHDF1/IGF2BP2-mediated manner / J. Ye, Y. Wu, Y. Chen [et al.] // Cell Death Discov. – 2023. – № 9. – P. 308. – DOI: 10.1038/s41420-023-01589-6.

145. NOTCH1 mutations influence survival in chronic lymphocytic leukemia patients / K. Willander, R.K. Dutta, J. Ungerback [et al.] // BMC Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 274.

146. Kumar, P. Saliva as a potential non-invasive liquid biopsy for early and easy diagnosis/prognosis of head and neck cancer / P. Kumar, S. Gupta, B. C. Das // Translational Oncology. – 2024. – Vol. 40. – P. 101827.

147. Antimicrobial peptides and proteins in human biological fluids / A.M. Iksanova, V.G. Arzumanian, S.Y. Konanykhina [et al.] // MIR J. – 2022. – № 1. – P. 37-55. – DOI: 10.18527/2500-2236-2022-9-1-37-55.

148. Oral antimicrobial peptides: Types and role in the oral cavity / Z. Khurshid, M. Naseem, Z. Sheikh [et al.] // Saudi Pharm J. – 2016. – № 5. – P. 515-524. – DOI: 10.1016/j.jsps.2015.02.015.

149. The global prevalence of oral leukoplakia: a systematic review and meta-analysis from 1996 to 2022 / C. Zhang, B. Li, X. Zeng [et al.] // BMC Oral Health. – 2023. – № 1. – P. 645. – DOI: 10.1186/s12903-023-03342-y.

150. Колчанова, Н. Э. Состояние биологической системы полости рта у пациентов после COVID-19 / Н. Э. Колчанова, Т. Н. Манак, В. К. Окулич // Современная стоматология. – 2021. – № 1 (82). – С. 54–58.

151. Defensins: The natural peptide antibiotic / X. Gao, J. Ding, C. Liao [et al.] // Adv Drug Deliv Rev. – 2021. – № 179. – P. 114008. – DOI: 10.1016/j.addr.2021.114008.

152. The association between interleukin-28B gene polymorphisms as a potential biomarker and the risk of chronic Periodontitis in an Iranian population / Z. Heidari, B.

Moudi, H. Mahmoudzadeh-Sagheb [et al.] // *Head Face Med.* – 2017. – № 1. – P. 16. – DOI: 10.1186/s13005-017-0148-y.

153. The Priming Potential of Interferon Lambda-1 for Antiviral Defense in the Oral Mucosa / Y. Shikama, M. Kurosawa, M. Furukawa [et al.] // *Inflammation.* – 2022. – № 6. – P. 1348-1361. – DOI: 10.1007/s10753-022-01624-1.

154. Чумачёва, Ю. В. Однонуклеотидный полиморфизм гена рецептора TNFRSF11B у больных синдромом раздраженного кишечника / Ю. В. Чумачёва, Д. С. Сташкевич // *Наука и современное общество: актуальные вопросы, достижения и инновации.* – 2020. – С. 33–36.

155. Rönnblom, L. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease / L. Rönnblom, D. Leonard // *Lupus Science & Medicine.* – 2019. – Vol. 6. – № 1. – P. 000270.

156. *Oral and Maxillofacial Surgery* / edited by G. Sridharan. – Norderstedt: BoD–Books on Demand, 2021. – 318 p. – ISBN 978-1838803359.

157. Human papilloma virus genotypes in dysplasia and epithelial hyperplasia of oral cavity using the luminex xmap technology. A multicenter study / S.J. Perdomo-Lara, M.R. Buenahora, E. Álvarez [et al.] // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2020. – № 1. – P. 61-70. – DOI: 10.4317/medoral.23188.

158. Хирургическое лечение пациентов с лихеноидными поражениями слизистой оболочки рта с использованием высокоинтенсивных лазеров / С.В. Тарасенко, М.А. Степанов, Е.А. Морозова, До Фан Нгок Минь // *Лазерная медицина.* – 2019. – №23(3). – С. 24-31.

159. ClinCalc.com : official website. Sample Size Calculator. – URL: <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>.

160. Female Sex Hormones Upregulate the Replication Activity of HIV-1 Sub-Subtype A6 and CRF02\_AG but Not HIV-1 Subtype B / M. Nosik, E. Berezhnya, E. Bystritskaya, I. Kiseleva, O. Lobach, D. Kireev, O. Svitich // *Pathogens.* – 2023. – № 12(7). – P. 880. – DOI: 10.3390/pathogens12070880.

161. Livak, K.J. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method / K.J. Livak, T.D. Schmittgen // *Methods*. – 2001. – № 25(4). – P. 402-408. – DOI: 10.1006/meth.2001.1262.
162. Ашурко, И. П. Сравнительный анализ различных методов увеличения ширины кератинизированной прикрепленной десны у пациентов при проведении дентальной имплантации : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Ашурко Игорь Павлович; Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова. – Москва, 2016. – 162 с.
163. Никитина, А. Е. Анализ физического и функционального состояния студентов, занимающихся легкой атлетикой и якутскими прыжками в предсоревновательном периоде с использованием комплекса "Омега-С" / А. Е. Никитина, К. В. Сивцева // От международных спортивных игр "дети Азии" к университетскому спорту : Сборник научных трудов Международной научной конференции, в рамках VIII Международных спортивных игр «Дети Азии» и 25-летнего юбилея Чурапчинского государственного института физической культуры и спорта, Якутск, 04–05 июля 2024 года. – Якутск: ФГБОУ ВО "Чурапчинский государственный институт физической культуры и спорта", 2024. – С. 228-234.
164. Игнатюк, А. Н. Современные технологии хирургического лечения перфораций и несостоятельности швов пищевода : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Игнатюк Александр Николаевич. – Гродно, 2024. – 150 с.
165. Кудрачев, Т. Р. Тканевая инженерия менисков коленного сустава с использованием скаффолдов на комбинированной основе : специальность 3.1.8. «Травматология и ортопедия» ; 1.5.22. «Клеточная биология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Кудрачев Тагир Радикович ; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 149 с.
166. Особенности влияния эмоционального состояния на реализацию произвольных целенаправленных бимануальных движений / Н. С. Кононенко, П.

В. Ткаченко, М. А. Затолокина, Ю. А. Прасолова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 20. – № 4. – С. 94-98. – DOI 10.19163/1994-9480-2023-20-4-94-98.

167. Syrjänen, S. Oral manifestations of human papillomavirus infections / S. Syrjänen // European Journal of Oral Sciences. – 2018. – Vol. 126. – P. 49–66.

168. Белозеров, А. Е. Ранняя диагностика предраковых заболеваний слизистой оболочки рта с использованием метода инфракрасной спектроскопии биологических жидкостей : специальность 3.1.7 «Стоматология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Белозеров Артем Евгеньевич; ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. – Воронеж, 2025. – 147 с.