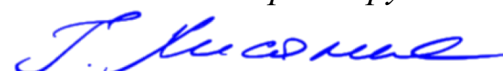


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Хисамиева Гузель Марселевна

**Применение лазерных технологий при хирургическом лечении пациентов с  
эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта**

3.1.7. Стоматология

3.2.7. Иммунология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

кандидат медицинских наук, доцент

Степанов Михаил Александрович

доктор медицинских наук,

профессор, академик РАН

Свитич Оксана Анатольевна

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ДИСПАЗИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1. Этиопатогенез потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии.....	18
1.1.1. Роль вируса папилломы человека в иммунопатогенезе потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии.....	23
1.2. Диагностика и клиническая картина потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии....	26
1.3. Комплексное лечение пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии .....	38
1.4. Применение лазерных технологий при хирургическом лечении потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии .....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	45
2.1. Клинические методы исследования .....	45
2.1.1. Распределение пациентов по группам исследования.....	45
2.1.2. Диагностика потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии люминесцентным методом с помощью лампы Вуда .....	50
2.1.3. Определение электрохимического потенциала слизистой оболочки рта .....	52
2.1.4. Оценка послеоперационного болевого синдрома.....	53
2.1.5. Определение выраженности коллатерального отека в послеоперационной области.....	54
2.1.6. Оценка сокращения площади раневой поверхности .....	55

2.2. Лабораторные методы исследования .....	56
2.2.1. Гистологическое исследование.....	56
2.2.2. Определение биологической активности интерферонов .....	57
2.2.3. Выделение ДНК вируса папилломы человека .....	58
2.2.4. Полимеразная цепная реакция в реальном времени .....	58
2.2.5. Иммуногистохимическое исследование .....	59
2.3. Анкетирование пациентов.....	61
2.4. Характеристика лазера.....	62
2.5. Хирургическое лечение пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта .....	65
2.5.1. Метод хирургического лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта с использованием волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм.....	65
2.5.2. Традиционный метод хирургического лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.....	66
2.6. Статистическая обработка материала .....	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	69
3.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	69
3.2. Результаты диагностики потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии с помощью лампы Вуда .....	72
3.3. Результаты оценки разности электрохимических потенциалов полости рта..	73
3.4. Результаты исследования выраженности болевого синдрома в послеоперационной области в зависимости от метода хирургического лечения ..	75
3.5. Результаты исследования выраженности коллатерального отека в послеоперационной области в зависимости от метода хирургического лечения ..	78
3.6. Особенности и сроки заживления раневой поверхности в зависимости от метода хирургического лечения .....	82
3.7. Результаты выявления, типирования и количественного определения вируса папилломы человека.....	86

3.8. Исследование интерферонового статуса пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.....	88
3.9. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии онкомаркеров p16 и p53.....	92
3.10. Результаты оценки взаимосвязи способов полового акта с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта, ассоциированными с вирусом папилломы человека (анкетирование).....	92
3.11. Клинические примеры исследования.....	93
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>103</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>114</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>116</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>117</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>118</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Термин «потенциально злокачественные заболевания» (ПЗЗ), предложенный Центром сотрудничества по изучению рака и предраковых заболеваний слизистой оболочки рта (СОР) при Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), используется для всех предраковых состояний и образований, но не при всех, из попавших в данную группу заболеваний, происходит злокачественная трансформация [17, 74].

Потенциально злокачественные заболевания имеют повышенный риск малигнизации и возникновения эпителиальной дисплазии (ЭД) [16]. Научными исследованиями установлено, что в большинстве случаев злокачественных новообразований СОР, развивающихся из ПЗЗ, обнаруживаются признаки эпителиальной дисплазии [129].

Особый научный интерес представляют такие заболевания как лейкоплакия, эритроплакия, субмукозный фиброз, красный плоский лишай. Это основные состояния, способные к злокачественной трансформации и в значительной степени связанные с развитием ЭД СОР [6].

Существует множество исследований, согласно которым основная роль в этиологии ПЗЗ СОР отводится вирусу папилломы человека (ВПЧ), и, главным образом, его высокоонкогенным штаммам [19, 36]. Известно, что ВПЧ запускает пролиферативную активность клеток эпителия путем блокировки онкопротеина P16<sup>INK4a</sup>, являющегося биологическим маркером начала канцерогенеза [19]. Еще одним, по данным научной литературы, не менее важным в диагностике ВПЧ-ассоциированных ПЗЗ СОР, является онкомаркер p53, ген-супрессор опухоли. Некоторые штаммы ВПЧ обладают способностью кодировать онкогенный белок E6, который связывается с антионкогеном p53 и инактивирует его, защищая таким образом инфицированные клетки от апоптоза, в результате чего происходит бесконтрольный синтез ДНК и реплицирование вирусного генома [70, 163].

Также известно, что существует тесная связь между иммунокомпрометированным состоянием пациента и развитием предопухолевых процессов, ассоциированных с инфицированием вирусом папилломы человека [189]. Интерфероны, обладающие выраженной противовирусной активностью, также играют ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации. Эти цитокины участвуют в модуляции процессов клеточной дифференцировки, апоптоза и миграционной активности клеток [119]. В то же время установлено, что онкопротеины различных штаммов ВПЧ способны угнетать элементы интерферонового ответа, тем самым способствуя иммунной дисфункции и персистенции вируса в организме. Кроме того, интерфероны выступают в качестве важных медиаторов противоопухолевого иммунного ответа, способствуя регрессии новообразований либо замедлению прогрессирования опухолевого роста [119, 161].

Таким образом, обнаружение вируса папилломы человека и определение интерферонового статуса у пациентов с ЭД СОР являются одними из основных диагностических критериев как для прогнозирования заболевания, так и для дальнейшего составления плана лечения.

Также, несмотря на многообразие методов хирургического лечения диспластических поражений слизистой, все еще не выбран наиболее эффективный и безопасный из них. Традиционный хирургический метод лечения поражений СОР- иссечение скальпелем- имеет ряд недостатков: невозможность создания асептических условий в операционной ране, кровотечения в процессе операции, длительный период заживления, послеоперационные боль и отек [59, 60, 80] .

Согласно научным данным последних лет, лазерная хирургия становится все более распространенным методом лечения ПЗЗ СОР. Иссечение с помощью лазера обеспечивает хороший гемостаз, сокращает сроки заживления ран, минимизирует степень дисфункции органа за счет уменьшения операционной травматичности и избирательного воздействия на пораженные ткани [102, 144]. Все вышеперечисленное демонстрирует явное преимущество лазерной хирургии в сравнении с традиционным методом хирургического лечения заболеваний СОР.

Особый интерес при хирургическом лечении диспластических поражений эпителия СОР вызывает волоконный лазер благодаря таким преимуществам как высокое качество луча, яркость и выходная мощность, возможность их легкого подключения к другим волокнам или системам. Также известно о способности данного типа лазеров обеспечивать минимальный нагрев облучаемых тканей, тем самым сохраняя их биологические структуры и минимизируя карбонизацию, что дает возможность получения репрезентативного биоматериала для патогистологического исследования.

Таким образом, выбор оптимального метода хирургического лечения, ранняя и достоверная диагностика эпителиальной дисплазии слизистой оболочки рта – вопросы, которые являются актуальными на сегодняшний день и требуют решения.

### **Степень разработанности темы исследования**

Эпителиальная дисплазия слизистой оболочки рта является первым этапом на пути к злокачественной трансформации. Данный термин применяется к ранним клеточным изменениям, также называемым атипией, которые тесно связаны с высоким риском злокачественного потенциала. Эпителиальная дисплазия - наиболее часто встречающийся гистологический признак предраковых заболеваний СОР, таких как лейкоплакия, эритроплакия, субмукозный фиброз и красный плоский лишай [17]. Недостаточное количество исследований, многообразие клинических проявлений данной группы поражений затрудняют выбор наиболее достоверных методов диагностики и ограничивают возможность сформировать рекомендации по эффективному лечению пациентов с ЭД СОР. В случае безрезультатной консервативной терапии и тяжелых формах потенциально злокачественных заболеваний с признаками эпителиальной дисплазии показано хирургическое лечение - иссечение очагов поражения в пределах здоровых тканей с последующим патогистологическим исследованием [130, 144, 176].

На сегодняшний день наиболее распространенными инструментами при хирургическом лечении пациентов с поражениями слизистой оболочки рта

являются скальпель и высокоинтенсивный лазер. Благодаря многочисленным преимуществам, изучавшимся с 70-х годов двадцатого века, большее предпочтение отводится лазерной хирургии. Множество исследований, как отечественных, так и зарубежных авторов, доказывает целесообразность применения в хирургической стоматологии высокоинтенсивного лазера, обладающего такими свойствами, как способность обеспечивать гемостаз, визуализацию операционной области, анестезирующий и бактерицидный эффект, сокращение сроков заживления ран и спокойное течение послеоперационного периода [50, 102, 172].

Обоснованием выполнения данной практической научной работы является необходимость объективной оценки заживления операционной раны у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта после иссечения очагов поражений путем применения высокоинтенсивного волоконного лазера и традиционного хирургического метода по данным клинических и лабораторных методов исследования, актуальным является определение методик хирургического лечения пациентов с ЭД СОР, оптимальных режимов работы волоконного лазера.

### **Цель и задачи исследования**

#### **Цель исследования:**

Совершенствование диагностики и лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта путем применения лазерных технологий и мониторинга интерферонового статуса, инвазии вируса папилломы человека и экспрессии онкопротеинов.

#### **Задачи исследования:**

1. Оценить эффективность хирургического лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта путем сравнения лазерного метода иссечения с традиционным по данным клинических методов исследования (отек, боль, гиперемия, сроки эпителизации).

2. Оценить интерфероновый статус пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта путем определения уровней сывороточного

ИФН, спонтанного ИФН, ИФН-альфа/бета, ИФН-гамма. Оценить частоту встречаемости вируса папилломы человека в послеоперационном материале методом полимеразной цепной реакции и его связь с иммунологическим статусом у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.

3. По данным иммуногистохимического исследования выявить экспрессию онкомаркеров p16 и p53 (маркеров начала канцерогенеза и антионкогенов) и оценить их связь с диспластическими поражениями эпителия слизистой оболочки рта и ВПЧ-статусом.

4. По данным анкетирования оценить взаимосвязь между способами полового акта и инвазией вируса папилломы человека у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.

### **Научная новизна**

Впервые проведён сравнительный анализ клинической эффективности применения высокоинтенсивного волоконного лазера и традиционного хирургического метода лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.

В результате проведенных исследований разработаны рациональные клинические подходы к комплексному лечению эпителиальных дисплазий слизистой оболочки рта, ассоциированных с иммуносупрессией и папилломавирусной инфекцией.

Впервые рассмотрена связь инфицирования вирусом папилломы человека с экспрессией белков-супрессоров опухолей p16 и p53 у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.

Впервые проведена оценка интерферонового статуса пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта и его взаимосвязи с ВПЧ-статусом и степенью тяжести диспластических поражений.

Впервые по результатам анкетирования и клинического исследования выявлена взаимосвязь между способами полового акта и инвазией вируса

папилломы человека у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.

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

Результаты проведенного диссертационного исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности применения высокоинтенсивного волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм в хирургическом лечении пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта. На основании анализа данных динамического наблюдения в послеоперационном периоде установлено, что лазерное воздействие характеризуется минимальной травматичностью по отношению к окружающим тканям, а также способствует более выраженной и быстрой регенерации слизистой оболочки. Выявленные преимущества определяют целесообразность широкого внедрения лазерных методик в клиническую практику для данной категории пациентов.

Разработан и рекомендован практическому здравоохранению наиболее эффективный метод хирургического лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта с применением высокоинтенсивного волоконного лазера.

Выявлены факторы риска развития потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии и разработаны их диагностические критерии. Продемонстрирована взаимосвязь между угнетением биологической активности интерферонов I и II типов и проявлениями диспластических поражений, а также ВПЧ-статусом пациентов с данной патологией.

Разработан междисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта, ассоциированными с иммуносупрессией и папилломавирусной инфекцией, с привлечением врачей смежных специальностей (иммунологов, вирусологов).

## **Методология и методы исследования**

Диссертация представлена в виде рандомизированного контролируемого клинического исследования, основанного на принципах и правилах доказательной медицины. В рамках работы были применены актуальные методы сбора, обработки и анализа первичных данных. Исследование базировалось на использовании современных клиничко-инструментальных (клинические методы обследования, люминесцентная диагностика, гальванометрия) и лабораторных (патогистологическое, молекулярно-генетическое, иммунологическое) методов обеспечивающих высокую достоверность и воспроизводимость полученных результатов. Для статистической интерпретации данных использовались соответствующие методы статистики, позволяющие провести корректную оценку клинических и морфологических параметров.

### **Личный вклад автора**

В ходе выполнения диссертационной работы автором был осуществлён анализ актуальной научной литературы, посвящённой исследуемой проблематике. Проведён отбор пациентов, соответствующих установленным критериям включения в исследование. Автор проводил обследование и лечение 74 пациентов с диспластическими поражениями эпителия слизистой оболочки рта на базе кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Разработан индивидуализированный план обследования и комплексной терапии с учётом междисциплинарного подхода и в тесном взаимодействии с врачами смежных специальностей. Полученные клинические данные подвергнуты статистической обработке с использованием как параметрических, так и непараметрических методов. Автором подготовлены

материалы диссертационного исследования для представления на научных конференциях и публикации в профильных изданиях.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Высокоинтенсивный волоконный лазер может быть эффективно использован для иссечения диспластических поражений слизистой оболочки рта у пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями. Это обеспечивает хороший гемостаз и обзор операционного поля, сокращает сроки заживления раневой поверхности, минимизирует степень дисфункции органа, уровень болевого синдрома и коллатерального отека по сравнению с применением традиционного хирургического метода.

2. Результаты оценки интерферонового статуса пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии демонстрируют взаимосвязь между угнетением биологической активности интерферонов I и II типов и повышением степени тяжести диспластических поражений эпителия, а также папилломавирусной инвазией.

3. Результаты иммуногистохимического исследования демонстрируют отсутствие взаимосвязи экспрессии белков-супрессоров опухолей p16 и p53 с эпителиальной дисплазией слизистой оболочки рта и ВПЧ-статусом пациентов с данной патологией.

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

Научные положения диссертации соответствуют Паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология, пункту 2 направлений исследований «Изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта», а также Паспорту

научной специальности 3.2.7. Иммунология, пункту 2 направлений исследований «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии».

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

Достоверность проведенного исследования определяется репрезентативным объемом выборки пациентов (74 человека), предварительно рассчитанным при помощи специализированного калькулятора определения размера выборки (Sample Size Calculator), данными клинических и лабораторных исследований, а также применением современных методов статистической обработки данных. Научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, опираются на верифицированные эмпирические данные, систематизированные и наглядно представленные в таблицах и графических материалах. Проведена проверка первичной медицинской документации, включая медицинские карты, протоколы клинического обследования и электронные базы данных, что дополнительно подтверждает достоверность и полноту полученных результатов.

Основные положения диссертации изложены и обсуждены на IV Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Молодые ученые - науке и практике XXI века» (13-14 февраля 2025 года, Оренбург), межвузовской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» (9 ноября 2023 года, Москва), научно – практической онлайн - конференции «старт молодым» (31 октября 2023 года, Москва), научно-практической конференции с международным участием «Лазерная медицина в России: прошлое, настоящее, будущее» (16 июня 2023 года, Москва), научно-практической конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, посвященной 140-летию со дня рождения члена-корреспондента РАМН, д.м.н., профессора Евдокимова Александра Ивановича, а также 85-летию кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии МГМСУ (хирургической стоматологии, госпитальной хирургической стоматологии) «Актуальные вопросы

хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (1 декабря 2023 года, Москва).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры хирургической стоматологии, кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского и кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьева Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, 28 августа 2025 г. (протокол № 2)).

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

Результаты представленного исследования внедрены в лечебный процесс кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные научные положения, выводы, рекомендации диссертационной работы включены в учебный процесс (в лекционный курс и практические занятия обучающихся) кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского и кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в цикл тематического усовершенствования «Лазерные технологии в хирургической стоматологии» на кафедре хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам диссертационного исследования было опубликовано 7 работ, в том числе 3 научные 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; 4 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационное исследование состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация содержит 138 страниц машинописного текста, 14 таблиц, 37 рисунков. Список литературы включает 192 наименования работ, из них 57 отечественных и 135 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ДИСПЛАЗИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Механизм развития заболеваний слизистой оболочки рта основан на особенностях ее гистологического и анатомического строения. Слизистая оболочка рта (СОР) состоит из многослойного плоского, преимущественно неороговевающего эпителия и соединительнотканной собственной пластинки. Известно, что ороговевающими у человека являются те отделы, которые подвергаются постоянному механическому воздействию при приеме пищи и жевании. Благодаря особенностям строения, слизистая оболочка рта обладает высокой устойчивостью к внешним раздражающим факторам, к которым относятся как физические, химические, так и биологические [4, 12, 52, 56].

К основным защитным механизмам, предотвращающим развитие заболеваний слизистой оболочки рта, являются ее регенераторная и барьерная функции. В случае нарушения этих механизмов, возникновении или обострении соматической патологии возможны отклонения в процессах дифференцировки и пролиферации эпителия. В большинстве случаев в результате таких отклонений развивается эпителиальная дисплазия [68, 99].

В 1958 году Reagon ввел термин "дисплазия", который был связан с патологическими изменениями в эпителии шейки матки. Эпителиальная дисплазия (ЭД) - это гистологический термин, означающий "предраковое поражение многослойного плоского эпителия, характеризующееся клеточной атипией, аномалиями пролиферации, созревания и стратификации ткани, за исключением карциномы *in situ*" [86, 99, 155]. Данный термин применяется для обозначения патологического процесса, характеризующегося частичным или полным замещением эпителиальной ткани клеточными элементами, демонстрирующими различную степень атипичности. ЭД является первым изменением на пути к злокачественной трансформации. Риск ее трансформации в карциному был впервые описан Richart & Barron в 1969 году. Их доказательства были основаны на

последующих исследованиях "предраковых" поражений шейки матки, что в дальнейшем вызвало интерес к подобным ПЗЗ с дисплазией эпителия СОР. Со временем было доказано, что данные поражения СОР чаще подвергаются малигнизации, чем поражения без дисплазии [144, 153, 176].

В лечении эпителиальной дисплазии классификация по различным степеням была ключевым историческим событием. В настоящее время дисплазия эпителия рта диагностируется и классифицируется с использованием критериев, предложенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2005. Согласно данной классификации существует 4 степени эпителиальной дисплазии: легкая, умеренная, тяжелая и карцинома *in-situ*. Легкая эпителиальная дисплазия характеризуется архитектурными изменениями, ограниченными нижней третью эпителия и сопровождающимися цитологической атипией. При умеренной ЭД архитектурные изменения, ограниченные средней третью эпителия, рассматриваются как исходная точка, с которой начинается повышение степени атипии. При тяжелой степени архитектурные нарушения распространяются более чем на 2/3 толщины эпителия. Карцинома *in-situ* характеризуется изменениями всей толщи эпителия и сопровождается высокой степенью цитологической атипии [95, 144].

В настоящее время клиническим термином, объединяющим все заболевания, связанные с ЭД СОР, являются "потенциально злокачественные заболевания (ПЗЗ)". ВОЗ в 2017 году определила ПЗЗ СОР как "клинические проявления, которые несут в себе риск злокачественной трансформации, будь то в клинически определяемом предвестнике поражения или в клинически нормальной слизистой оболочке рта". Данная группа заболеваний включает в себя поражения, различающиеся по этиологическому фактору, клиническим проявлениям и гистологической картине [16, 153].

По данным научной литературы, общая распространенность предраковых поражений СОР во всем мире составляет около 4,5% и достигает 84,9% среди всех заболеваний СОР, при этом частота выявляемости ЭД варьируется от 10 до 36% [32, 134, 150, 158]. Также доказано, что в случае обнаружения дисплазии при

патогистологическом исследовании вероятность развития рака с течением времени возрастает. Согласно недавним исследованиям, частота злокачественной трансформации ЭД наблюдается в 6,6–36,4% случаев, и в зависимости от клинического проявления патологии данный показатель может варьироваться [99, 176].

К наиболее часто встречающимся в клинической практике ПЗЗ СОР относятся такие диагнозы, как лейкоплакия, эритроплакия, субмукозный фиброз слизистой оболочки рта (СФ СОР), и, реже, красный плоский лишай (КПЛ) [17, 130, 99, 149, 158].

### **1.1. Этиопатогенез потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии**

Этиология большей части потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта остается до настоящего времени окончательно неизвестной, механизм их развития сложный и многофакторный, что затрудняет создание единой теории возникновения и развития данной патологии [52].

**Лейкоплакия.** Лейкоплакия является наиболее распространенным предраковым поражением слизистой оболочки рта. Оценка глобальной распространенности лейкоплакии СОР варьируется от 0,5% до 3,46%, а частота ее злокачественной трансформации колеблется от 0,13% до 40,8% [174]. В третьем издании В. Neville et al. (2009) сообщалось, что распространенность эпителиальной дисплазии при данной патологии колеблется от 5% до 25%.

Всемирная организация здравоохранения определяет лейкоплакию как «преимущественно белые бляшки сомнительного риска, исключая (другие) известные заболевания или нарушения, не имеющие повышенного риска развития рака» [72]. Лейкоплакия характеризуется патологическим избыточным ороговением тех зон СОР, которые в норме этому процессу не подвергаются [72, 191].

Несмотря на множество работ, посвященных лейкоплакии, вопрос о причинах ее возникновения остается открытым и до конца не изученным. Заболевание является полиэтиологическим и имеет экзогенные и эндогенные факторы риска. Известно, что слабые, но длительно действующие раздражители провоцируют проявление данной патологии [28, 44].

Основной экзогенной причиной патологической кератинизации, согласно современным представлениям, считается хроническая травматизация СОР. Травмирующими агентами выступают острые края зубов, некачественные ортопедические конструкции, гальванические токи, возникающие при наличии протезов из разнородных металлов [33, 44, 77]. Повышенные потенциометрические показатели, которые возникают в результате разности электрохимических потенциалов, силы тока и электрической проводимости ротовой жидкости, превышающие в 1,5-2,5 раза физиологическую норму, способствуют снижению местных факторов неспецифической резистентности организма и, как следствие, возможному развитию лейкоплакии [10, 31, 47].

Также к экзогенным факторам, играющим важную роль в этиологии лейкоплакии, по мнению многих авторов, относятся курение, в том числе электронных сигарет, употребление алкоголя, прием чрезмерно горячей или острой пищи [40, 77, 188]. Хроническое воздействие алкоголя и табака изменяет генетическую стабильность кератиноцитов СОР, включая различные гены, которые обычно обнаруживаются при предраковых поражениях и карциномах [149].

По данным отечественной и зарубежной литературы, патология желудочно-кишечного тракта, в особенности ассоциированная с *Helicobacter pylori*, также способствует снижению резистентности СОР и, как следствие, избыточному ее ороговению [23, 43, 89]. Kazanowska-Dygdała M et al. (2016) в своем исследовании продемонстрировали, что у 20% пациентов с лейкоплакией и 23% пациентов с красным плоским лишаем присутствовала ДНК *Helicobacter pylori*. Также в литературе описывается роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в развитии заболеваний СОР, в частности лейкоплакии [14].

Ряд авторов выявил связь развития лейкоплакии с персистирующей кандидозной инфекцией, которая может быть одним из важнейших факторов, способствующих возникновению ЭД СОР и ее злокачественной трансформации. По результатам исследования Vidas I et al. (1988) установлено, что *Candida albicans* присутствовала у 67,9% пациентов с лейкоплакией СОР, что является самым высоким показателем, зарегистрированным на сегодняшний день [170]. В исследованиях 1980-х годов было высказано предположение, что выработка нитрозаминов видами *Candida* может повышать риск злокачественной трансформации ПЗЗ СОР. Грибы рода *Candida*, преимущественно *Candida albicans*, способны стимулировать онкогенез с помощью таких процессов, как выработка канцерогенных побочных продуктов, молекулярная мимикрия и запуск каскада воспаления [5, 125, 143].

**Красный плоский лишай.** Красный плоский лишай (КПЛ) – иммуноопосредованное хроническое системное воспалительное заболевание, поражающее кожные покровы, ногти и слизистые оболочки и имеющее риск злокачественной трансформации с частотой от 0,5 до 5% [15, 52, 192]. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность красного плоского лишая среди взрослого населения составляет от 0,5 до 2 %, в то время как проявления на слизистой оболочке рта встречаются в 77% случаев заболевания [65, 192].

Этиология КПЛ, подобно большинству других потенциально злокачественных поражений слизистой оболочки рта, окончательно неизвестна. Заболевание является полиэтиологическим, и в настоящее время считается, что существуют лишь предрасполагающие факторы, которые могут участвовать в патогенезе плоского лишая. К ним относятся генетическая предрасположенность, изменение иммунного статуса, психологические факторы, общая соматическая патология, инфекционные заболевания и др. [100, 137, 166].

Ведущая роль в этиопатогенезе КПЛ отводится нарушениям иммунной регуляции. Современные данные свидетельствуют о том, что плоский лишай является Т-клеточно–опосредованным аутоиммунным заболеванием, при котором аутоцитотоксические CD8<sup>+</sup> Т-клетки запускают апоптоз эпителиальных клеток

СОР. На клеточном уровне КПЛ, вероятно, является результатом иммунологически индуцированной дегенерации базального слоя эпителия, что характеризуется цитотоксическим ответом CD8<sup>+</sup>-клеток на модифицированный поверхностный антиген кератиноцитов [167, 174]. Базальные клетки эпителия являются клетками-мишенями при плоском лишае. CD8<sup>+</sup> цитотоксические Т-клетки могут запускать апоптоз кератиноцитов путем активации клеток антигеном, ассоциированным с I классом главного комплекса гистосовместимости на базальных кератиноцитах [122, 151].

Тучные клетки и антигенпрезентирующие клетки Лангерганса также участвуют в патогенезе заболевания. Наблюдается увеличение количества активированных антигенпрезентирующих клеток Лангерганса как в соединительной ткани, так и в эпителии. Вероятно, что они инициируют местный иммунный ответ. Цитокины, высвобождаемые из различных клеток, приводят к хронизации заболевания [94].

*Генетическая предрасположенность.* Генетический фон может играть определенную роль в патогенезе КПЛ, поскольку в некоторых исследованиях были описаны случаи семейного возникновения заболевания [75]. Было высказано предположение, что генетические полиморфизмы нескольких цитокинов связаны с клиническими проявлениями плоского лишая. Lowe NJ et al. (1976) впервые сообщили о значительно повышенной частоте встречаемости антигена главного комплекса гистосовместимости HLA-A3 в группе британских пациентов с данной патологией. Что противоречит результатам исследования Porter SR et al. (1997), в котором в случае семейного КПЛ не было продемонстрировано значимой ассоциации с конкретным HLA.

*Психологические факторы.* Считается, что существенная роль в патогенезе плоского лишая отводится психологическому фактору. В ряде исследований отмечено, что пациенты с данной патологией демонстрируют более высокий уровень тревоги, склонность к депрессии и повышенную уязвимость к психологическим расстройствам, в сравнении со здоровой контрольной группой.

Более того, обострения КПЛ были связаны с периодами психологического стресса и тревоги [58, 65, 105].

Согласно исследованиям, в которых оценивался в слюне уровень кортизола, основного биологического маркера стресса и тревоги, в группе пациентов с красным плоским лишаем данный показатель был статистически значимо выше в сравнении со здоровой контрольной группой [91, 162].

*Инфекционные заболевания.* В нескольких исследованиях описана вероятная связь между плоским лишаем и вирусными инфекциями. Вирус папилломы человека и четыре подтипа семейства герпесвирусов (вирус простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ), вирус Эпштейна–Барра (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ)) были связаны с проявлениями заболевания на СОР [82]. Однако остаются некоторые сомнения относительно того, связаны ли эти инфекционные агенты с манифестацией КПЛ или инфекция присоединяется к уже существующим поражениям [83].

Наиболее изученным вирусом в этиологии КПЛ является вирус гепатита С (ВГС). Несколько исследований продемонстрировали доказательства связи между ВГС и КПЛ [55, 145, 171]. Эта связь может объясняться способностью вируса поражать помимо гепатоцитов эпидермальные клетки. Высокая частота мутаций вируса приводит к повторной активации иммунных клеток, повышая риск развития аутоиммунных заболеваний [82, 175].

В литературе описана роль *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), как предрасполагающего фактора развития КПЛ СОР. ВОЗ классифицирует *H. pylori* как первичный канцероген, потенциально способствующий возникновению язвенной болезни и рака желудка [76]. Полость рта является временным внегастральным резервуаром возбудителя. Известно, что *H. pylori* обнаруживается в пародонтальных карманах пациентов с КПЛ [142]. В исследовании Li S et al. (2021) было установлено наличие взаимосвязи между инфицированием *H. pylori* и патогенезом плоского лишая. При этом процентное соотношение распространенности возбудителя в группе пациентов с исследуемой патологией и контрольной группе со здоровыми пациентами было 70% и 50% соответственно, с

преобладанием эрозивной формы КПЛ. Однако ряд авторов данной взаимосвязи не выявил [127, 136].

Также известно, что немалая роль в развитии КПЛ СОР отводится составу микрофлоры рта. Рядом исследований установлено, что дисбактериоз является одним из этиологических факторов проявления плоского лишая на СОР [101, 124].

*Общая соматическая патология.* В литературе описано влияние некоторых системных заболеваний на развитие красного плоского лишая. Ассоциация между КПЛ, сахарным диабетом и артериальной гипертензией была впервые описана Grinspan D в 1966 году, позже триада получила название синдром Гриншпана. Однако определенной связи между тремя данными состояниями выявлено не было, и проявление плоского лишая может быть лишь реакцией на лекарства, используемые для лечения гипертонии и/или диабета, не являясь истинным синдромом [65].

Несколькими исследованиями была подтверждена связь КПЛ с дисфункцией щитовидной железы, в частности с гипо- и гипертиреозом [73, 81]. Однако в то же время в исследовании Kats L et al. (2019) существенной корреляции обнаружено не было.

### **1.1.1. Роль вируса папилломы человека в иммунопатогенезе потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии**

Множеством исследований выявлена взаимосвязь между вирусом папилломы человека и развитием потенциально злокачественных заболеваний СОР с признаками эпителиальной дисплазии [72, 104, 146].

Вирус папилломы человека – ДНК-вирус семейства папилломавирусов, тропный к многослойному плоскому эпителию и реплицирующийся исключительно в пролиферирующих эпителиальных клетках слизистой оболочки. Известно, что вирусные частицы инфицируют базальные клетки эпителия при нарушении его целостности [168].

В исследовании de la Cour CD et al. (2020) сообщалось, что распространенность ВПЧ при дисплазии СОР составляет 27% [1]. В работах других авторов частота выявления ВПЧ при ПЗЗ СОР достигает 40% [149]. По результатам исследования Holmstrup P. (2018) 5 из 10 эритроплакий были ВПЧ-положительными, и все поражения, подвергшиеся злокачественной трансформации, были положительными на ВПЧ-инфекцию. Однако автор указывает на то, что ограниченное количество исследований во всем мире не позволяет прийти к однозначному выводу о роли ВПЧ в развитии дисплазии СОР.

В настоящее время идентифицировано более 220 различных генотипов ВПЧ, разделенных на пять родов. Вирус папилломы человека рода альфа наиболее значим в клинической практике ввиду своей распространенности и делится на группы высокого (типы 16, 18, 31, 33, 35 и др.) и низкого (типы 6, 11, 42, 43, 44) канцерогенного риска [48].

Согласно ряду исследований, ВПЧ высокого онкогенного риска и два связанных с ним онкопротеина Е6 и Е7 способны иммортализовать и трансформировать кератиноциты СОР. Установлено, что неструктурные гены Е6 и Е7, кодируемые геном папилломавируса и являющиеся главными вирусными онкопротеинами, участвуют в клеточной трансформации и экспрессируются при малигнизации путем интеграции вирусной ДНК в геном хозяина [1, 70, 112, 184]. Все это свидетельствует о том, что ВПЧ может играть решающую роль в дисплазии эпителия и дальнейшем канцерогенезе.

Механизм действия онкопротеина Е6 заключается в связывании с белком р53, геном-супрессором опухоли, ответственным за сохранение стабильности генома путем предотвращения мутаций, и его инактивации. В результате чего деградация белка р53, вызванная онкопротеином Е6, способствует нерегулируемому делению, росту и выживанию клеток – процессам, характеризующим злокачественную трансформацию [1, 107, 165]. Кроме того, мутации в *TP53*, гене, кодирующем белок р53, могут вызывать его aberrантную экспрессию, которая была обнаружена некоторыми авторами и при ВПЧ-негативных опухолях. В исследованиях изучался р53 как прогностический фактор

рака вульвы, ануса и ротоглотки, при этом существует предположение, что позитивность p53 может быть маркером более низкой выживаемости [108, 177].

Онкопротеин E7, в свою очередь, связывает и инактивирует продукт гена-супрессора опухоли ретинобластомы (Rb), вызывая геномную нестабильность и заставляя клетку переходить в S-фазу, что приводит к нарушению клеточного цикла, пролиферации и малигнизации эпителия [168, 184]. В литературе описывается белок-супрессор опухоли p16 (p16INK4a), являющийся суррогатным биомаркером ВПЧ-индуцированных карцином СОР [93, 114, 150]. По данным Sabu A et al. (2019), в результате интеграции ВПЧ в геном клетки-хозяина взаимодействие вирусного онкопротеина E7 с геном Rb способствует высвобождению p16 из-под его транскрипционного ингибирования, что приводит к сверхэкспрессии белка p16 практически во всех ВПЧ-трансформированных клетках при поражениях эпителия СОР (Рисунок 1) [1].

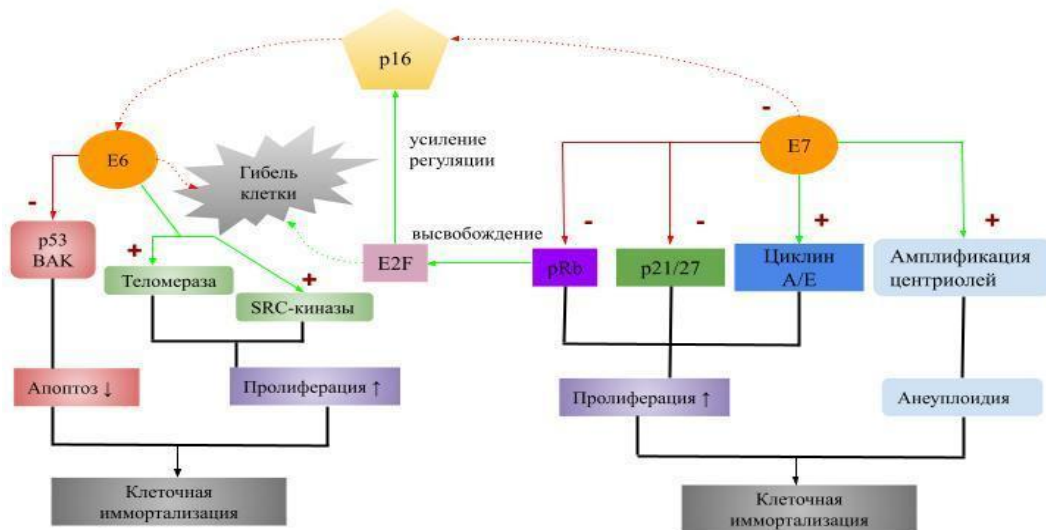


Рисунок 1 – Клеточные взаимодействия онкопротеинов E6 и E7 и их синергия в индукции иммортализации клеток. E6 активирует теломеразу и SRC-киназы, а также ингибирует p53 и BAK (регулятор проапоптотической передачи сигналов). E7 ингибирует pRb, с последующим высвобождением E2F и регуляцией p16, который активируется онкопротеином E7. Также E7 стимулирует циклирование A и E, инактивирует CKIs p21 и p27 и индуцирует амплификацию центриолей. Онкопротеины E6 и E7 синергизируют в иммортализации клеток (пунктирные линии); E6 предотвращает апоптоз, индуцированный высокими уровнями E2F, в то время как E7 защищает E6 от ингибирования белком-супрессором опухоли p16

Инфекция, ассоциированная с вирусом папилломы человека, представляет собой одно из наиболее распространённых заболеваний, поражающее значительную долю сексуально активного населения в глобальном масштабе [98]. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, примерно в 90% случаев ВПЧ-инфекция элиминируется в течение двух лет за счёт полноценного функционирования иммунной системы [109, 152]. Однако персистенция вируса, хроническая инфекция, обусловленная онкогенными типами ВПЧ, как уже сообщалось ранее, может приводить к развитию предраковых заболеваний слизистых оболочек рта и аногенитального тракта, а при неблагоприятном течении – к их озлокачествлению [18]. Имеющиеся данные международной литературы свидетельствуют о том, что нарушение интерферон-зависимых сигнальных путей существенно снижает способность организма к элиминации инфицированных клеток, тем самым значительно повышая риск развития новообразований [66].

## **1.2. Диагностика и клиническая картина потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии**

### ***Вариабельность клинической картины потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии***

**Лейкоплакия.** Согласно классификации, предложенной ВОЗ в 1999 году, выделяют гомогенную и негомогенную, или неоднородную лейкоплакию. Значение данной классификации заключается в предположении о том, что существует корреляция между клиническим типом заболевания и риском злокачественной трансформации, при которой негомогенная форма несет более высокий риск. Некоторые исследования продемонстрировали похожую связь, однако ряду авторов ее выявить не удалось [187]. Гомогенная лейкоплакия характеризуется тонкой, плоской и однородной белесоватой пленкой. Негомогенная форма подразделяется на такие подтипы как пятнистая или эритематозная, также называемая эритролейкоплакией, и веррукозная. Существуют данные, согласно которым неоднородная лейкоплакия в 50 % случаев

представляет собой эпителиальную дисплазию и характеризуется повышенным риском озлокачествления [28]. По более поздней классификации ВОЗ (2005) гистологически лейкоплакия подразделяется на очаговую эпителиальную гиперплазию (без атипии), дисплазии низкой, средней и высокой степеней тяжести. Три последних типа также обозначаются как «плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия» и имеют 3 степени тяжести соответственно [18, 28, 186, 191]. Проллиферативная веррукозная лейкоплакия, являющаяся подтипом неоднородной лейкоплакии, характеризуется мультифокальными очагами гиперкератоза, возвышающимися над поверхностью СОР. Наиболее распространенными локализациями лейкоплакии являются десна, слизистая оболочка щек, боковая поверхность языка и дно рта [99, 126, 187].

**Красный плоский лишай.** Распространенность красного плоского лишая в общей структуре заболеваний СОР составляет от 17 до 35% с преимущественным поражением лиц женского пола [22]. Клиническая картина КПЛ СОР характеризуется многообразием проявлений. Основным патоморфологическим элементом заболевания является папула белесоватого или сероватого цвета, полигональной формы, диаметром 2-3 мм. Сгруппировываясь, папулы образуют небольшие бляшки, покрытые чешуйками. На поверхности папул и бляшек отмечаются белесоватые точки и полосы, просвечивающие через роговой слой и образующие характерный сетчатый рисунок (сетка Уикхема), которые возникают в результате неравномерного утолщения зернистого слоя эпидермиса. Излюбленной локализацией КПЛ СОР являются дистальные отделы щек, язык и десна [57, 139].

Различают 6 клинических форм плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ: типичная, экссудативно-гиперемическая, гиперкератотическая, эрозивно-язвенная, буллезная и атипичная. Согласно статистике, наиболее распространенными формами являются типичная, эрозивно-язвенная и экссудативно-гиперемическая. По течению КПЛ делится на острую и хроническую стадии. Острая стадия заболевания характеризуется возникновением новых папул при типичной форме, усилением гиперемии и экссудации при

экссудативно-гиперемической и увеличением числа и размеров эрозий при эрозивно-язвенной форме. Также характерна изоморфная реакция на раздражение, при которой в местах эксфолиации возникают новые высыпания или обострение процесса (феномен Кебнера) [128]. В хроническую стадию феномен Кебнера отрицательный, заболевание не прогрессирует, высыпания могут периодически исчезать и через некоторое время появляться вновь [52, 57, 137].

При типичной форме плоского лишая, которая встречается у 45% больных, на слизистой оболочке щек, языка, десен определяются небольшие папулы белесоватого или сероватого цвета, сливающиеся между собой в форме листьев папоротника или кружева [52].

Экссудативно-гиперемическая форма, вторая по распространенности после типичной, характеризуется множественными папулами до 2 мм в диаметре на фоне гиперемизированной и отечной слизистой. Данная форма протекает без нарушения целостности эпителия, но сопровождается более выраженными болевыми ощущениями, которые усиливаются при приеме раздражающей пищи [52].

При эрозивно-язвенной форме КПЛ, встречающейся примерно в 23% случаев, на фоне гиперемизированной и отечной слизистой оболочке рта определяются резко болезненные эрозии, язвы неправильной формы, покрытые плотным фибринозным налетом, в окружении характерного папулезного рисунка. Эрозии и язвы при данной форме плоского лишая могут держаться длительное время, без тенденции к эпителизации.

Гиперкератотическая форма КПЛ характеризуется возвышающимися над уровнем слизистой участками гиперкератоза различной формы и размера, с четкими границами, на фоне отдельных папулезных элементов.

При буллезной форме помимо типичных папулезных высыпаний на СОР обнаруживаются пузыри с плотной крышкой, диаметром от 2 до 20 мм в диаметре, заполненные серозным или геморрагическим содержимым. Пузыри могут сохраняться от нескольких часов до нескольких суток. Эрозии, образующиеся после вскрытия пузырей, быстро эпителизируются [52].

В случае атипичного течения красного плоского лишая слизистая оболочка альвеолярной части десны в области фронтальной группы зубов верхней челюсти и верхней губы резко гиперемирована, отечна, эпителий истончен, определяются едва различимые папулы серовато-белого цвета, иногда возникают эрозии [22, 24, 51, 54].

***Методы диагностики потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии***

Обследование пациентов с патологией слизистой оболочки рта необходимо начинать с тщательного опроса, включающего жалобы больного, анамнез жизни и заболевания, осмотра и составления плана дополнительных исследований для правильной постановки диагноза [4, 8, 52].

С целью уточнения диагноза и выявления причинных факторов стандартными и обязательными к обследованию каждого пациента с подозрением на диспластические поражения СОР, помимо основных (клинических) методов диагностики, являются дополнительные. К ним относятся определение вирусоносительства, флуоресцентная диагностика, окрашивание толуидиновым синим, измерение электрохимических потенциалов при наличии во рту ортопедических конструкций, цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследования и др. [46, 49, 141].

***Флуоресцентная диагностика.*** Согласно исследованиям отечественной и зарубежной литературы на сегодняшний день получил широкое распространение метод аутофлуоресцентной визуализации (АФВ). В основе данного метода лежит различие в интенсивности и спектральном составе эндогенного (аутофлуоресцентного) излучения здоровых и патологических тканей при возбуждении в УФ-спектре [26, 159].

Клиническими исследованиями установлено, что при АФВ в месте развития диспластического процесса регистрируется резкое снижение интенсивности аутофлуоресцентного излучения относительно окружающей здоровой ткани, что визуально проявляется в виде участка затемнения, в то время как нормальная слизистая обычно демонстрирует светло-зеленую флуоресценцию. Это явление,

называемое эффектом «темного пятна», наблюдается при осмотре СОР в свете ее аутофлуоресцентного излучения при освещении поверхности ткани возбуждающим излучением от 380 до 460 нм [26, 32]. Авторы пишут о том, что сочетание традиционного клинического осмотра и аутофлуоресценции позволяет выявлять патологические изменения СОР на начальных стадиях. Также в онкологической практике данный метод позволяет определить истинные границы поражения.

По данным исследования Abati S et al. (2020), к преимуществам АФВ относятся высокая чувствительность (по оценкам, 91%) и неинвазивность, в то время как основным недостатком метода является низкая специфичность (по оценкам, 58%), поскольку другие состояния, связанные с воспалительным процессом, могут так же вызывать изменения в тканевой аутофлуоресценции, не отличающиеся от таковых при ПЗЗ СОР [79, 141].

*Окрашивание толуидиновым синим.* Окрашивание толуидиновым синим - простой, бюджетный и неинвазивный метод, используемый в качестве вспомогательного средства при диагностике злокачественных и предраковых поражений СОР. Толуидиновый синий - это катионный метахроматический краситель, который окрашивает участки диспластического эпителия, придавая им синий цвет [118, 141]. Механизм, с помощью которого толуидиновый синий связывается с клетками высокого канцерогенного риска и злокачественными клетками, окончательно не изучен; некоторые гипотезы описывают его сродство с нуклеиновыми кислотами, что приводит к его связыванию с клетками, содержащими большое количество ДНК и РНК. Однако чувствительность и специфичность данного метода все еще оцениваются и, по данным литературы, составляют от 72,5-84% и 61,4-70% соответственно. В исследовании Chainani-Wu N et al. (2015) сообщается, что проведенное клиническое обследование совместно с результатами окрашивания толуидиновым синим может демонстрировать 100% чувствительность метода. В то же время его специфичность остается низкой, поскольку изъязвления слизистой оболочки любого происхождения (травматические, воспалительные, предопухолевые) имеют тенденцию

связываться с толуидиновым синими и приводить к ложноположительному результату [79, 87, 180]. Также было обнаружено, что поражения, демонстрирующие положительную реакцию на толуидиновый синий, обладают более неблагоприятным прогнозом, поскольку имеют тенденцию к увеличению и чаще приводят к злокачественной трансформации [90, 141].

*Оптическая когерентная томография.* Еще одним неинвазивным методом диагностики ПЗЗ с признаками эпителиальной дисплазии СОР, по данным научной литературы, является оптическая когерентная томография (ОКТ), позволяющая визуализировать поперечные срезы тканей, основываясь на различиях в их оптических свойствах. При данной методике микроструктура ткани определяется путем использования широкополосных источников света ближнего инфракрасного диапазона, которые проникают вглубь ткани, при этом не оказывая вредного биологического воздействия. ОКТ-изображение представляет собой двумерное представление оптических отражений ткани в поперечном сечении. Здоровая СОР визуализируется в виде четких контрастных горизонтально ориентированных слоев, в то время как при диспластически измененной слизистой четкость слоев исчезает [30, 121, 140].

*Оценка разности электрохимических потенциалов.* Наличие во рту различных ортопедических конструкций также может являться предрасполагающим фактором развития ЭД. По данным Данилиной Т. Ф. и соавт. (2020), у 15 - 48% пациентов после ортопедической реабилитации наблюдается «непереносимость» материалов зубных протезов, обусловленная наличием индуцированных гальванических токов во рту. Материалы металлических ортопедических конструкций, вступая во взаимодействие со слюной, служащей электролитом, способствуют увеличению разности электрохимических потенциалов.

Согласно работам отечественных авторов, наиболее распространенной патологией, вызванной электрохимическими процессами между разнородными металлами зубных протезов, является гальваноз. Известно, что при гальванозе рН слюны смещается в кислую сторону ( $\text{pH}=6,5-5,5$ ), при этом повышается разность

потенциалов от 50-150 мВ и выше, в то время как в норме данный показатель составляет в среднем 30 мВ [11, 13, 52].

Для оценки разности электрохимических потенциалов при наличии у пациентов с поражениями СОР протезов из разнородных металлов используют такие приборы как милливольтметр, микроамперметр и потенциометр [49, 52].

*Цитологическое исследование.* В настоящее время рутинное цитологическое исследование мазка, взятого с поверхности СОР, не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, чтобы служить прогностическим диагностическим инструментом определения риска озлокачествления, несмотря на положительную сторону, связанную с неинвазивностью метода. В последние десятилетия были предложены более современные методы цитологической диагностики, такие как браш-биопсия и микробиопсия, эффективные и минимально инвазивные при обследовании пациентов с предраковыми поражениями СОР [131]. Метод микробиопсии основан на использовании дерматологической кюретки для взятия фрагментов ткани с целью дальнейшей гистологической оценки. Однако следует отметить, что данный метод направлен на получение диагноза первого уровня, а не окончательного. Диагноз следует считать окончательным только в случае выявленной карциномы, в то время при выявлении дисплазии послеоперационная биопсия должна проводиться во избежание ложноотрицательных случаев рака [62, 131].

*Гистологическая верификация.* Эпителиальная дисплазия является патогистологическим диагнозом, не имеющим отчетливо визуализируемой клинической картины, вследствие чего невозможно точно определить диспластически измененные участки слизистой до выполнения биопсии [79]. Однако известно, что ЭД СОР коррелирует с клинически неоднородными и наиболее опасными, по мнению многих авторов, поражениями [29, 180]. Поскольку патоморфологическое исследование имеет определенную степень субъективности, существует необходимость повышения эффективности диагностики диспластических поражений и риска их малигнизации путем поиска других маркеров [29, 132, 180].

Согласно рекомендациям ВОЗ, любое поражение СОР, сохраняющееся после устранения вероятных местных раздражителей (разрушенные зубы, некачественные ортопедические конструкции, окклюзионная травма и т.д.) в течение двух недель и более, должно быть подвергнуто биопсии, поскольку гистологическое исследование является золотым стандартом в диагностике ПЗЗ СОР [45, 141]. Биопсия в таком случае обязательна для постановки окончательного диагноза и составления дальнейшего плана лечения.

Гистологическая верификация дает информацию о степени дисплазии предракового поражения. Известно, что тяжесть эпителиальной дисплазии пропорциональна риску злокачественной трансформации [86, 141]. Однако некоторыми исследованиями данная зависимость опровергается, поскольку задокументированы случаи злокачественного перерождения умеренной, реже низкой, степеней дисплазии и полный регресс тяжелых дисплазий [45, 117]. Согласно данным ряда авторов, 36% диспластических и 16% недиспластических поражений прогрессируют до ПР СОР [29, 186].

Критерии патогистологической диагностики эпителиальной дисплазии СОР сходны с теми, которые используются для слизистых оболочек другой локализации, и в настоящее время основываются на архитектурных и цитологических особенностях [18]. Архитектурные особенности включают неравномерную дифференцировку эпителия, пониженную адгезию кератиноцитов и бородавчатые и папиллярные разрастания. Цитологические особенности эпителиальной дисплазии заключаются в изменении формы, размера и интенсивности окрашивания ядер [86, 158].

Как упоминалось ранее, ЭД классифицируется на легкую, умеренную и тяжелую степени тяжести в зависимости от толщины вовлечения эпителия: менее  $\frac{1}{3}$ , от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{2}{3}$  и более  $\frac{2}{3}$  (но без вовлечения всей толщи эпителия) соответственно и карциному *in-situ*, при которой поражается вся толща эпителия [144, 191]. С целью оценки степени дисплазии, согласно классификации ВОЗ, клиницисты используют плоскоклеточную внутриэпителиальную неоплазию (Squamous Intraepithelial Neoplasia – SIN): SIN 1, SIN 2 и SIN 3 – в соответствии с тяжестью ЭД [32, 99].

*Иммуногистохимическое исследование.* Разнообразие современных методов диагностики, наличие клинических и гистологических данных не всегда позволяют точно выявить те поражения, которые будут озлокачиваться, и оценить степень их малигнизации.

На сегодняшний день наиболее достоверным и информативным способом оценки степени эпителиальной дисплазии и риска ее злокачественной трансформации является иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Данный метод диагностики позволяет оценить экспрессию белков-супрессоров опухолей, увеличивающуюся прямо пропорционально степени ЭД и при малигнизации поражения. Согласно мнению большинства авторов отечественной и зарубежной литературы, наиболее значимыми белками, относящимися к категории опухолевых супрессоров и используемых в качестве биологических маркеров злокачественной трансформации, являются p16 (p16INK4a, ингибитор циклинзависимой киназы CDKN2A) и p53 (опухолевый белок) [1, 32, 92, 132, 148]. Также, как сообщалось ранее, вышеперечисленные белки используются для выявления папилломавирусной инфекции, тесно связанной с развитием ЭД и ПР СОР, и являются непрямыми маркерами ВПЧ-индуцированных ПЗЗ [184].

Мутация гена-супрессора опухоли TP53 является одной из наиболее распространенных генетических аномалий при злокачественных новообразованиях СОР и одним из главных предикторов развития рака. Активация белка p53, кодируемого геном TP53, приводит к дефектам репарации ДНК и, как следствие, к увеличению генетической нестабильности и накоплению мутаций [67].

По данным литературы, при ИГХ-исследовании экспрессия белка p53 была обнаружена в 10-80% случаев ЭД [61]. Также в работах ряда авторов сообщается, что мутация гена TP53 является самым ранним событием в канцерогенезе СОР и существует прямая корреляция между накоплением p53 и гистологической степенью дисплазии [132, 150].

В исследовании Yadav P et al. (2019) сообщается о возможности использования вышеуказанного белка в качестве маркера, отражающего переход поражения СОР от хронического воспаления к дисплазии/карциноме, однако

статистически значимых результатов относительно зависимости положительной экспрессии онкомаркера p53 и степени тяжести дисплазии выявлено не было.

Ингибитор циклинзависимой киназы p16, кодируемый локусом CDKN2A, в свою очередь, представляет собой клеточный белок, участвующий в регуляции клеточного цикла, который связывается с CDK4 и CDK6, ингибирует фосфорилирование Rb и останавливает клеточный цикл на стадии G1. P16, также известный как множественный опухолевый супрессор, блокирует прогрессирование клеточного цикла при переходе от фазы G1 к S. В случае инактивации гена p16 происходит нерегулируемый рост клеток и, как следствие, прогрессирование дисплазии [63]. Мнение авторов расходится относительно того, происходит ли инактивация белка p16 или его сверхэкспрессия при дисплазиях и ПР СОР [93, 114]. По данным исследования Cunningham LL Jr et al. (2006), недостаточная экспрессия p16 с потерей функции наблюдаются в большинстве случаев эпителиальной дисплазии высокой степени тяжести и плоскоклеточного рака челюстно-лицевой области, однако указывается, что при данной патологии, ассоциированной с ВПЧ, p16 сверхэкспрессируется [1]. Normando AGC et al. (2023) в своем исследовании продемонстрировали линейное снижение экспрессии p16 при озлокачествлении процесса. Также в работе Стукань А.И. и соавт. (2019) авторы пришли к выводу о том, что гиперэкспрессия белков p53 и p16 может прогнозировать благоприятные исходы и статистически значимо связана с более высокими показателями общей выживаемости. Несмотря на отсутствие единого мнения авторов относительно экспрессии опухолевого супрессора p16, однозначным остается то, что происходит изменение данного показателя в ту или иную сторону.

Таким образом, иммуногистохимическое исследование экспрессии онкопротеинов p16 и p53 может служить важным диагностическим инструментом для оценки степени тяжести ЭД и прогрессирования заболевания, в особенности при поражениях СОР, ассоциированных с вирусом папилломы человека.

***Диагностика инфекционных заболеваний и оценка интерферонового статуса. ВПЧ-ассоциированные потенциально злокачественные заболевания слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии***

В связи с тем, что в качестве предрасполагающего фактора развития диспластических поражений СОР могут выступать некоторые инфекционные агенты, как описывалось ранее, необходимо обследование пациентов на таких возбудителей как вирус простого герпеса 1, 2 типов, вирус Эпштейна-Барра, Цитомегаловирус, *Helicobacter pylori*, *Candida albicans* и др.

Согласно данным ряда авторов, первостепенная роль среди возбудителей, способствующих развитию ЭД и ПР СОР, отводится вирусу папилломы человека, в особенности штаммам высокого канцерогенного риска [16, 72, 104]. ВПЧ действует как прямой индуктор трансформации доброкачественного поражения слизистой оболочки рта в злокачественное [146]. Также существуют исследования, в которых сообщается о взаимосвязи между папилломавирусом и повышением степени тяжести диспластических поражений [156].

Основываясь на исследованиях зарубежных авторов, полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммуногистохимическое исследование экспрессии онкомаркеров, гибридизация ДНК *in situ* и петлевая изотермическая амплификация являются методами, наиболее часто используемыми для тестирования на ВПЧ при ПЗЗ СОР [111, 190]. Важно иметь высокочувствительный, специфический и прецизионный метод выявления и идентификации ВПЧ при ПЗЗ СОР, поскольку это имеет прямое отношение к прогнозу и стратегиям лечения пациентов. Информация о ВПЧ-статусе является для клиницистов направляющим фактором в ведении пациентов [84].

В настоящее время предпочтение отдается молекулярно-генетическим методам обнаружения фрагментов генома вируса в соскобах или гистологических образцах ввиду быстроты выполнения исследования, высокой чувствительности и специфичности. Метод ПЦР – это селективный таргетный амплификационный анализ, способный экспоненциально и воспроизводимо увеличивать количество последовательностей ВПЧ, присутствующих в биологических образцах.

Чувствительность и специфичность методов, основанных на ПЦР, могут варьироваться в зависимости от способа извлечения ДНК, локализации и типа клинического образца, транспортировки и условий хранения образца, набора праймеров и производительности ДНК-полимеразы, используемых в реакции. В среднем, ПЦР обеспечивает высокую чувствительность (>95%) и специфичность (> 85%) при выявлении ВПЧ при ПЗЗ и ПР СОР [7, 84, 133].

*Иммунологическое исследование.* Интерфероны (ИФН), обладающие выраженным противовирусным действием, наряду с этим демонстрируют значимую антипролиферативную активность, опосредуя торможение клеточной пролиферации, а также регулируя процессы дифференцировки, апоптоза и миграции клеток [18, 119]. Установлено, что белки различных типов ВПЧ способны нарушать функционирование интерфероновой системы, способствуя тем самым ослаблению противовирусной защиты организма и персистенции инфекции [189]. При анализе механизмов ВПЧ-ассоциированного онкогенеза интерфероны могут как оказывать модулирующее воздействие на сигнальные пути вируса, так и сами подвергаться его влиянию, реализуя при этом антипролиферативные и противовирусные эффекты как прямыми, так и косвенными механизмами [189]. Данная группа цитокинов играет ключевую роль в активации противоопухолевого иммунного ответа, способствуя регрессии опухолевого процесса или замедлению прогрессирования онкогенеза [54, 119, 161]. Вместе с тем, согласно исследованиям, определённые типы интерферонов, в частности ИФН- $\gamma$ , при низких концентрациях могут оказывать противоположное действие, способствуя повышению выживаемости опухолевых клеток и увеличению их метастатического потенциала [18, 161].

Таким образом, оценка интерферонового статуса и его взаимосвязи с папилломавирусной инфекцией при эпителиальных дисплазиях слизистой оболочки полости рта является важным условием для оптимизации диагностики, прогнозирования и лечения данной патологии.

### **1.3. Комплексное лечение пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии**

Поскольку поражения СОР с признаками эпителиальной дисплазии полиэтиологичны и многофакторны, имеют повышенный риск злокачественной трансформации, подход к лечению пациентов с данной патологией должен быть междисциплинарным, комплексным с учетом сопутствующей патологии, образа жизни, вредных привычек и т.д.

Ввиду повышенного злокачественного потенциала диспластических поражений СОР, основной целью лечения является предотвращение злокачественной трансформации. Согласно современным представлениям, больным с легкой степенью дисплазии показано динамическое наблюдение с проведением консервативной терапии. При неэффективности консервативной терапии диспластических поражений, при тяжелых степенях дисплазии рекомендовано оперативное вмешательство [5, 42, 86].

Базовым этапом в протоколе лечения всех пациентов с ПЗЗ СОР, независимо от диагноза и степени дисплазии, является устранение факторов, предрасполагающих возникновению патологии. Необходимо исключить препятствующее заживлению очагов поражений механическое раздражение, которому способствуют разрушенные зубы, некачественные ортопедические конструкции, прикусывание слизистой; прием раздражающей пищи, а также курение и употребление алкоголя [88, 183]. В исследовании Rotaru D et al. (2020) сообщалось, что около 20% поражений красного плоского лишая могут регрессировать без лечения при устранении травмирующих и раздражающих агентов и поддержании высокого уровня гигиены рта.

Контроль психологического здоровья, минимизация страха, стресса также являются первостепенными в лечении пациентов с ЭД СОР [58, 85, 88, 105].

*Консервативная терапия.* В исследовании Tilakaratne WM et al. (2019) описывается обзор с проанализированными рандомизированными

контролируемыми испытаниями за 40 лет по лечению ЭД СОР, в котором выявлено 11 работ по изучению консервативных методов лечения лейкоплакии. В целях предупреждения злокачественной трансформации было изучено множество местных и системных химиопрофилактических препаратов, к которым относятся блеомицин, ацитретин, кеторолак, 13-цис-ретиноевая кислота (изотретиноин), витамин А и бета-каротин, ликопин, экстракт зеленого чай, альфа-токоферол и бета-каротин и др. Анализируя данные исследований, авторы пришли к выводу, что ни одно из химиопрофилактических средств не доказало своей эффективности в предотвращении злокачественной трансформации предраковых поражений. Авторы подчеркивают, что при применении медикаментозного лечения частота случаев рецидивирования поражений и возникновения побочных эффектов лекарственных средств была выше случаев реконвалесценции [144].

В работе Dionne KR et al. (2015) сообщается, что лечение лейкоплакии СОР витамином А и/или бета-каротином, ретиноидами, несмотря на видимый клинический ответ, было связано с частыми рецидивами.

В литературе есть данные об эффективности лечения лейкоплакии/эритроплакии средствами растительного происхождения, такими как экстракт зеленого чая и куркумин. Экстракт зеленого чая, содержащий большое количество полифенолов, обладает высокой антиоксидантной активностью и предотвращает повреждение ДНК активными формами кислорода. Также сообщалось о способности полифенолов ингибировать клеточную пролиферацию и индуцировать апоптоз, регулируя ключевые гены клеточного цикла [78, 154, 157].

В международной литературе для лечения плоского лишая описано применение системных глюкокортикостероидов (ГКС), используемых при распространенном процессе или при отсутствии эффекта от местной терапии. Однако назначение данной группы препаратов ограничено ввиду большого количества побочных эффектов. Также указывается, что прекращение приема системных ГКС часто приводит к рецидивированию поражений [55, 120, 183].

В исследовании Palma VM et al. (2023) сообщается об эффективности раствора для полоскания рта с ONYX-015, аденовирусным вектором, нацеленным

на клетки с мутацией p53, способствующим гистологическому разрешению предраковых поражений и, как следствие, снижению экспрессии белка-супрессора опухоли. Ряд авторов продемонстрировал клинический и гистологический регресс диспластических поражений СОР при использовании мукоадгезивного лиофилизированного геля из черной малины [138, 181].

В мировой научной литературе встречаются лишь единичные исследования на тему выбора методов лечения ПЗЗ СОР с признаками эпителиальной дисплазии. Отсутствие надлежащих рандомизированных контролируемых исследований в достаточном объеме ограничивает способность формировать универсальные рекомендации по консервативной терапии данной патологии. Таким образом, выбор метода лечения зависит от факторов возникновения поражения СОР и должен коррелировать с состоянием здоровья пациента, поэтому лечение должно быть комплексное, совместно со смежными специалистами, с индивидуальным подбором медикаментозных средств.

*Хирургическое лечение.* Хирургическое иссечение является наиболее распространенным вмешательством при диспластических поражениях СОР. Современные парадигмы лечения пациентов с ПЗЗ СОР рекомендуют хирургические методы иссечения новообразований при гистологических признаках дисплазии средней и высокой степеней риска. Основными инструментами альтерации при лечении данной группы пациентов являются традиционный хирургический метод с помощью скальпеля, криодеструкция, лазерная хирургия [5, 42, 86, 172].

Традиционный метод хирургического лечения – скальпель – самый распространенный, бюджетный и легкодоступный инструмент альтерации, обеспечивающий качественные образцы для последующей гистологической верификации. Однако данная методика имеет ряд недостатков: кровотечение, затрудняющее обзор операционного поля, выраженный послеоперационный болевой синдром, необходимость ушивания раны [50, 59].

Согласно данным литературы, криохирургия обладает бóльшими преимуществами в сравнении с методикой иссечения скальпелем: бескровность

хирургического вмешательства, низкая вероятность вторичного инфицирования, минимизация послеоперационной боли и рубцевания. Тем не менее данный метод имеет ограничения в лечении ЭД СОР: невозможность адекватной патогистологической диагностики новообразования, значительная протяженность повреждения окружающих тканей, выраженные послеоперационные боль и отек, образование грубых функциональных нарушений (рубцы, рубцовая деформация) и высокий процент рецидивов [135, 144].

#### **1.4. Применение лазерных технологий при хирургическом лечении потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии**

В настоящее время в стоматологической практике лазерные технологии приобретают все большее распространение. В исследованиях отечественных и зарубежных авторов описываются многочисленные преимущества лазерной хирургии, которые изучались в литературе еще с 70-х годов XX века. Высокоинтенсивный лазер является многопрофильным инструментом альтерации, оказывающим минимальное травмирующее воздействие на ткани человека и выступающим в качестве альтернативы режущим и ротационным аппаратам [20, 50, 60]. К преимуществам лазерных систем относят простоту в использовании, коагулирующее свойство, обеспечивающее бескровность операционного поля, минимизацию послеоперационной боли и рубцевания, сохранение функции органа [42]. Кроме того, существуют данные о бактерицидных и бактериостатических свойствах лазерного излучения. Авторы рекомендуют использование высокоинтенсивных лазеров с целью уменьшения интра- и послеоперационных осложнений благодаря возможности контроля гемостаза и предупреждения инфицирования раны [42, 59, 80, 102]. В исследовании Карнаухова И. С. и соавт. (2021) сообщается о способности лазерного излучения стимулировать иммунный ответ, подавлять патогенную микрофлору и повышать ее восприимчивость к антибактериальным препаратам.

Анализ литературы показал, что лазерные технологии оказывают минимальное повреждающее воздействие на прилегающие здоровые ткани, замедляют острую воспалительную реакцию и снижают активность миофибробластов, что уменьшает натяжение краев раны и последующее образование рубцов. Немаловажным является коагулирующее свойство лазера, благодаря которому отсутствует необходимость в наложении швов на послеоперационную рану [41, 144, 172]. Также известно, что тепловой эффект лазерного излучения не оказывает повреждающего воздействия на границы иссекаемого участка поражения, что говорит о возможности применения лазера в качестве инструмента для эксцизионной биопсии [51, 123].

В стоматологической практике широкое распространение получили твердотельные, жидкостные, газовые и полупроводниковые лазеры. На сегодняшний день лазерная хирургия является наиболее безопасным и прецизионным инструментом альтерации. Высокоинтенсивный лазер все чаще используется в практике хирургической стоматологии, в том числе и при лечении потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта [123].

В исследовании Çayan T et al. (2019) сравнивалось применение диодного лазера и скальпеля при хирургическом лечении фиброзной гиперплазии. Результат исследования показал, что в участках поражения, обработанных диодным лазером, постоперационного кровотечения зафиксировано не было. Также были отмечены более низкие показатели бактериальной обсемененности послеоперационной области в случае использования лазерного излучения в сравнении с традиционной методикой.

Степанов М.А. (2020) для иссечения пораженного участка красного плоского лишая СОР и последующей гистологической верификации сравнивал излучение эрбиевого лазера (Er:YAG) с длиной волны 2940 нм, неодимового лазера (Nd:YAG) с длиной волны 1064 нм, а также сочетанное применение этих лазеров и традиционный хирургический метод. Автором отмечено явное преимущество лазерного метода иссечения очагов поражения, в особенности излучением эрбиевого лазера, при оценке таких показателей как выраженность

послеоперационных отека и боли, сроков заживления. Также в исследовании было выявлено снижение содержания провоспалительных цитокинов в группе пациентов, прооперированных высокоинтенсивными лазерами, в то время как в группе скальпеля отмечалось повышение данного показателя, что говорит о способности лазерного излучения подавлять воспалительную реакцию в зоне вмешательства [51, 52].

В исследовании Lauritano D et al. (2019) при иссечении очага гиперкератоза, несмотря на отсутствие местной анестезии и, как следствие, адреналина, лазерное излучение обеспечило бескровность операционного поля, четкую визуализацию границ поражения, что определило низкую инвазивность лазерно-ассистированного лечения [172].

Отчет группы исследователей Jerjes W et al. (2012) сообщил об эффективности лечения ЭД СОР при помощи СО<sub>2</sub> лазера. В работе были отмечены такие преимущества лазерной хирургии как минимальный послеоперационный болевой синдром, малоинвазивность выполняемых операций и отсутствие необходимости наложения швов. Авторы рекомендовали применение лазера при лечении ЭД СОР с целью предотвращения рецидива, малигнизации и послеоперационной дисфункции пораженного органа, с чем сталкиваются клиницисты при использовании традиционных хирургических методов лечения [123].

В отечественной и иностранной литературе имеются единичные упоминания о применении волоконных лазеров при хирургическом лечении диспластических поражений эпителия СОР и в практике хирургической стоматологии в целом. В одной из немногочисленных работ по данной теме [185] сообщалось о таких преимуществах волоконных лазеров как высокие качество луча, яркость и выходная мощность, возможность их легкого подключения к другим волокнам или системам. Также известно о способности данного типа лазеров обеспечивать минимальный нагрев облучаемых тканей, тем самым сохраняя их биологические структуры [34, 185].

Проведенный анализ мировой литературы по теме предраковых заболеваний СОР продемонстрировал, что в связи с ростом числа пациентов с диспластическими поражениями эпителия, повышенным риском их злокачественной трансформации, отсутствием достаточного количества исследований, посвященных выбору методов лечения пациентов с данной патологией, вопрос поиска наиболее эффективного и безопасного из них является весьма актуальным. Таким образом, представляется целесообразным изучение эффективности применения волоконного лазера при хирургическом лечении пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта [35, 52].

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Хирургическое лечение пациентов проведено на базе кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2022 по 2025 год. Иммунологическое и молекулярно-генетическое исследования выполняли в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Гистологическое и иммуногистохимическое исследования проводили на базе патологоанатомической лаборатории Иммуноген.

### **2.1. Клинические методы исследования**

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

Под наблюдением находилось 156 пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями слизистой оболочки рта. По критериям включения в контролируемое клиническое исследование вошли 74 (100%) пациента, количество которых предварительно рассчитывали при помощи специализированного калькулятора определения размера выборки Sample Size Calculator [52].

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. Мужчины и женщины в возрасте 18-80 лет;
3. Верифицированные диагнозы К 13.2 «Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта», L 43 «Лишай красный плоский» с патогистологическими признаками эпителиальной дисплазии.

4. Пациенты, у которых после консервативного лечения поражений слизистой оболочки рта не достигнут терапевтический эффект и есть показания к операции.

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Пациенты, у которых после консервативного лечения достигнут терапевтический эффект заболевания;

2. Пациенты, у которых выявлены симптомы злокачественной трансформации и которые не смогли/не хотели осуществить все необходимые визиты к врачу;

3. Беременные женщины и в период лактации, женщины, планировавшие беременность во время данного исследования.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;

2. Беременность;

3. Начавшееся обострение сопутствующей патологии;

4. Аллергическая реакция на используемые препараты;

5. Изменение состояния здоровья, препятствующее, по мнению исследователя, продолжению участия пациента в исследовании.

На Рисунке 2 представлен дизайн проведенного исследования. В результате рандомизации выборки сформированы 2 группы пациентов: в первой группе исследования хирургическое лечение эпителиальной дисплазии слизистой оболочки рта проводили с помощью высокоинтенсивного лазера, у пациентов второй группы - с помощью скальпеля (15С) [52].

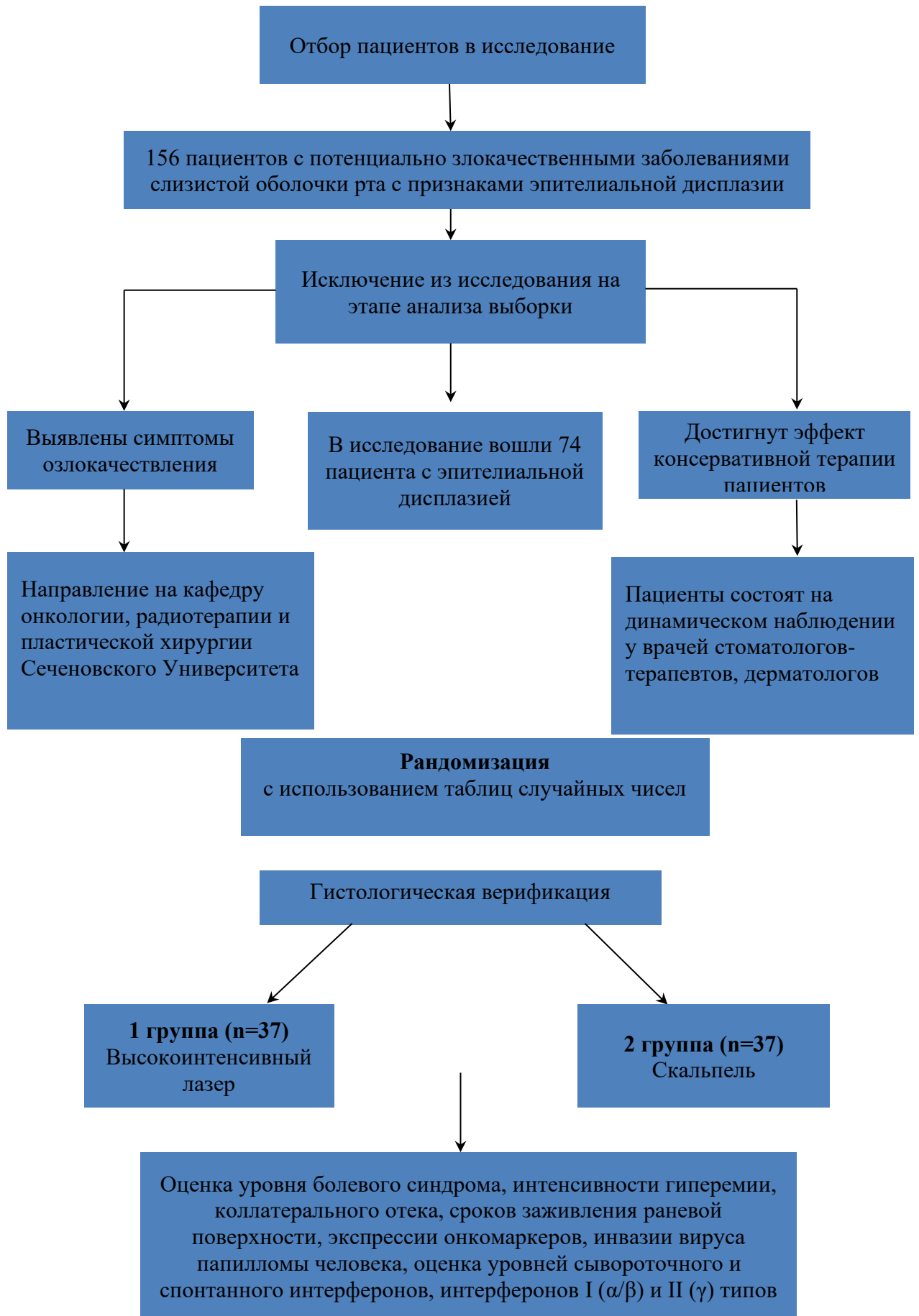


Рисунок 2 – Дизайн контролируемого клинико-лабораторного исследования

В послеоперационном периоде на 1, 3, 5 и 7 сутки оценивали динамику послеоперационной эпителизации, выраженность отека, гиперемии и болевого синдрома.

По критериям включения в контролируемое клиническое исследование вошли 74 пациента в возрасте от 18 до 80 лет, которым было показано хирургическое лечение. В возрастную группу от 18 до 44 лет вошло 19 пациентов (25,7%), в группу 45-59 лет - 30 (40,5%) пациентов, 21 (28,4%) пациента в возрасте от 60 до 74 лет и 4 (5,4%) пациентов от 75 до 80. В исследуемой группе было 48 (64,9%) женщин и 26 (35,1%) мужчин. В ходе анализа пациентов исследуемой группы были выявлены следующие сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистой системы в 29% случаев, нервной системы в 14%, эндокринной системы и желудочно-кишечного тракта в 15% и 23% случаев соответственно, патология опорно-двигательного аппарата была выявлена у 13% пациентов. Отсутствие соматических заболеваний, со слов пациентов, наблюдалось в 6% случаев (Рисунок 3) [52].

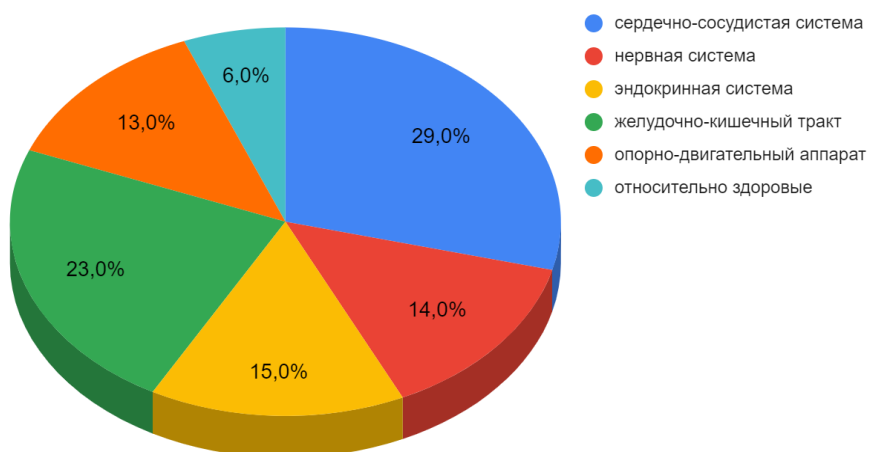


Рисунок 3 – Распределение пациентов по общесоматическим заболеваниям (%)

Стандартное стоматологическое обследование включало в себя: выявление жалоб пациента, сбор анамнеза, анамнеза жизни. При внешнем осмотре обращали внимание на общее состояние пациента, выражение лица, поведение, конституцию,

речь, осматривали кожные покровы и красную кайму губ (ККГ), проводили пальпаторное исследование мягких тканей головы и шеи, регионарных лимфатических узлов, точек выхода ветвей тройничного нерва, височно-нижнечелюстного сустава [52].

Осмотр собственно полости рта начинали с преддверия рта, отмечали цвет слизистой оболочки рта и ее увлажненность, состояние пародонта, прикус, заполняли зубную формулу. При осмотре зубных рядов отмечали размеры зубов, наличие кариозных и некариозных поражений твердых тканей зубов, состояние гигиены рта, состояние пломб, степень подвижности зубов, наличие дефектов зубных рядов. В качестве дополнительных методов исследования пациентам проводили ортопантомографию, при наличии различных металлических ортопедических конструкций в полости рта пациентов направляли на измерение электрохимических потенциалов (гальванометрию). Осмотр пораженных кожных покровов и видимых слизистых оболочек проводили с помощью флуоресцентной диагностики с длиной волны 360 нм [52].

На этапе обследования пациентов направляли на оценку интерферонового статуса по следующим показателям: биологическая активность сывороточного интерферона (ИФН), спонтанного ИФН, ИФН-альфа/бета, ИФН-гамма. Послеоперационный материал отправляли на молекулярно-генетическое исследование ВПЧ-инфекции методом ПЦР-диагностики и патогистологическое исследование с последующим иммуногистохимическим анализом для определения экспрессии онкопротеинов p16 и p53.

Пациенты с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта, давшие согласие на хирургическое лечение, были распределены на две группы методом случайной выборки с одинаковой возможностью получить лечение с использованием высокоинтенсивного лазера и хирургического скальпеля. Пациентам первой группы (n=37) участки пораженной слизистой оболочки рта иссекали излучением волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм фирмы «ИРЭ-полус». Пациентам второй группы (n=37) операцию проводили по традиционной

методике скальпелем (№15С). В работе использован сертифицированный лазер, разрешенный к применению в клинической практике [52].

Количество пациентов по гендерному и возрастному признаку во всех группах исследования было сопоставимо. Данные о распределении пациентов по группам представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по группам исследования (n, %)

<b>Группы исследования /инструмент альтерации</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>	<b>Итого</b>
<b>I группа</b> (волоконный лазер с длиной волны 1,94 мкм)	12 (16,2%)	25 (33,8%)	37 (50%)
<b>II группа</b> (скальпель)	14 (18,9%)	23 (31,1%)	37 (50%)
<b>Всего n (%)</b>	26 (35,1%)	48 (64,9%)	74 (100%)

### **2.1.2. Диагностика потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии люминесцентным методом с помощью лампы Вуда**

Для скринингового обследования и дифференциальной диагностики диспластических поражений СОР патологические очаги изучали в лучах люминесцентного диагностического осветителя (лампа Вуда) с длиной волны 360 нм (Рисунок 4). Лампа Вуда является источником длинноволнового ультрафиолетового излучения [52].



Рисунок 4 – Лампа Вуда модель ОЛПП №1

Люминесцентную диагностику проводили в темном помещении. Здоровая СОР светится фиолетовым светом [52]. Белесоватое свечение в лучах лампы Вуда в участках диспластических и гиперкератотических поражений свидетельствовало о воспалительном процессе, вызванном продуктами жизнедеятельности резидентной микрофлоры.

Применение лампы Вуда при диагностике диспластических поражений слизистой оболочки рта позволяло точно определить площадь патологических участков, что учитывали при оперативном вмешательстве. Площадь поражения ЭД СОР рассчитывали по общепринятой формуле для вычисления площади круга и эллипса. Измерения выражали в квадратных сантиметрах.

Очаги гиперкератоза светились фиолетовым свечением. При плоском лишаяе наблюдали белесоватое и беловато-голубое свечение при локализации очагов на СОР и красной кайме губ соответственно (Рисунок 5). Эрозии и язвы светились коричневым цветом. При озлокачествлении лейкоплакии и КПЛ СОР наблюдалось красноватое свечение [52].

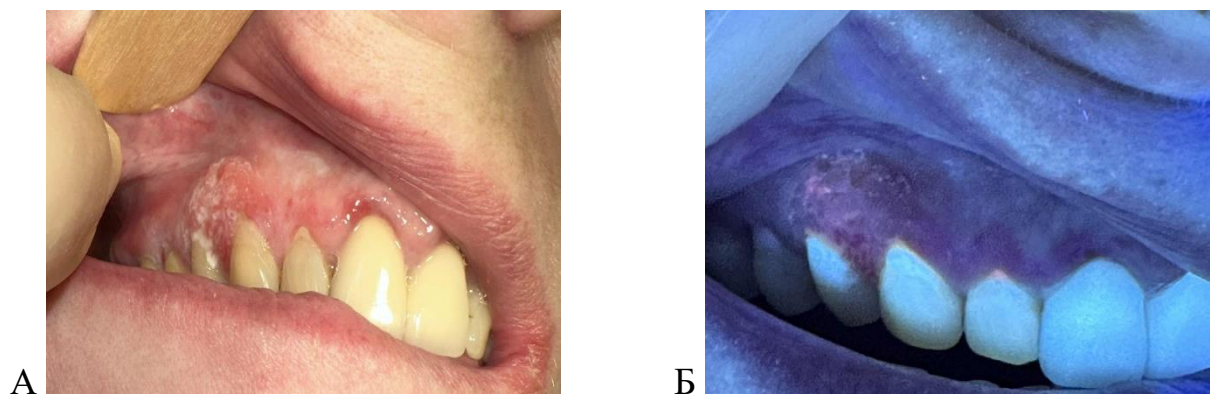


Рисунок 5 – Красный плоский лишай слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти с эпителиальной дисплазией тяжелой степени тяжести:

А – вид диспластического очага при клиническом обследовании;

Б – люминесцентное свечение очага поражения СОР

### 2.1.3. Определение электрохимического потенциала слизистой оболочки рта

У пациентов, имеющих металлосодерживающие ортопедические конструкции, проводили оценку разности электрохимических потенциалов (РЭХП) в различных участках слизистой оболочки рта. В качестве измерительного устройства использовали милливольтметр постоянного тока с высоким входным сопротивлением, чувствительностью выше 200 мВ, защитой от воздействия внешних помех и автономным электропитанием. В процессе исследования использовали пассивный и активный электроды [52].

Пассивным является неполяризуемый в ходе исследования электрод, потенциал которого должен быть устойчивым во времени. В работе использовали нейтральный хлорсеребряный электрод. В качестве активного использовали инертный металлический электрод, изготовленный из золота 900 пробы. Изменение потенциала активного электрода определяется уровнем окислительно-восстановительных процессов в тех участках, где он расположен [46, 52].

Перед процедурой определения электрохимических потенциалов пациента просили прополоскать рот дистиллированной водой. Марлевой салфеткой, смоченной физиологическим раствором, изолировали кожу внутренней стороны запястья от расположенного на ней пассивного электрода. Активным электродом

последовательно прикасались к различным участкам слизистой оболочки рта, зубам, металлическим конструкциям (Рисунок 6) [52].

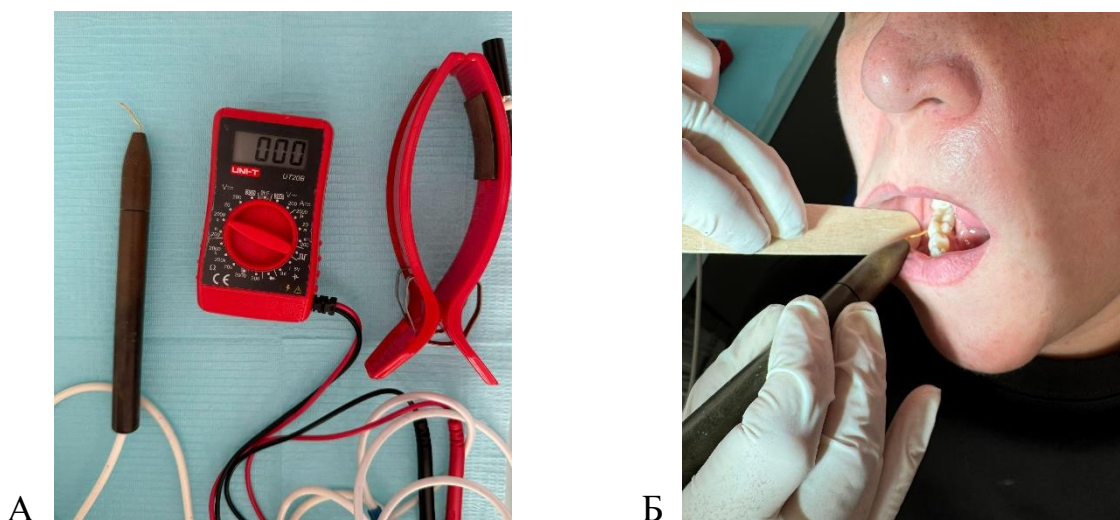


Рисунок 6 – Определение электрохимического потенциала во рту:  
А – милливольтметр; Б – методика измерения РЭХП

На каждом исследуемом участке активный электрод фиксировали на протяжении 10 – 15 секунд (до стабилизации показаний прибора). В процессе измерения устройство определяло разность электрохимических потенциалов в мВ между пассивным и активным электродами. Повышением РЭХП считали показатели от 60 мВ. Методика измерения ЭХП разработана и утверждена на кафедре терапевтической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) д.м.н., профессором А.Г. Волковым [52].

#### 2.1.4. Оценка послеоперационного болевого синдрома

У всех пациентов, включенных в исследование, с учетом субъективных болевых ощущений проводили оценку послеоперационного болевого синдрома с использованием простой описательной шкалы интенсивности боли (Рисунок 7) [52].



Рисунок 7 – Простая описательная шкала интенсивности боли в виде линейки

Шкала состоит из 6 пунктов [52]:

- 0 баллов – отсутствие боли;
- 1 балл – слабая боль;
- 2 балла – умеренная боль;
- 3 балла – сильная боль;
- 4 балла – очень сильная боль;
- 5 балла – невыносимая боль.

Пациента просили отметить на шкале линейки точку, по его мнению, наиболее соответствующую интенсивности имеющейся у него боли. Пациентами на 1, 3, 5 и 7 сутки после операции фиксировали субъективные болевые ощущения, полученные результаты заносили в таблицу [52].

### **2.1.5. Определение выраженности коллатерального отека в послеоперационной области**

Оценку интенсивности коллатерального отека в послеоперационном периоде проводили по визуальным показателям:

- 0 баллов – отсутствие отека;
- 1-2 балла – слабовыраженный отек;
- 3-4 балла – умеренный отек;
- 5-6 баллов – сильно выраженный отек.

Выраженность коллатерального отека оценивали в баллах на 1, 3, 5 и 7 сутки после операции, после статистической обработки результаты заносили в таблицу [52].

### 2.1.6. Оценка сокращения площади раневой поверхности

Состояние послеоперационной области описывали на 1, 3, 5, 7, 30 сутки, через 6 и 12 месяцев после операции. Отмечали наличие или отсутствие признаков воспаления, рецидивирования, состояние рубцово-измененных тканей [52].

После оперативных вмешательств с применением лазерного излучения и традиционного хирургического метода проводили оценку сокращения площади раневой поверхности, состоятельность швов, сроки полной эпителизации раны, рубцевание, плотность, цвет и выраженность сформированных рубцов [52].

На 3, 5 и 7 сутки проводили оценку сокращения площади раневой поверхности. Для этого при помощи стоматологического микрометра измеряли продольный и поперечный размеры раневой поверхности и рассчитывали ее площадь (Рисунок 8) [52].

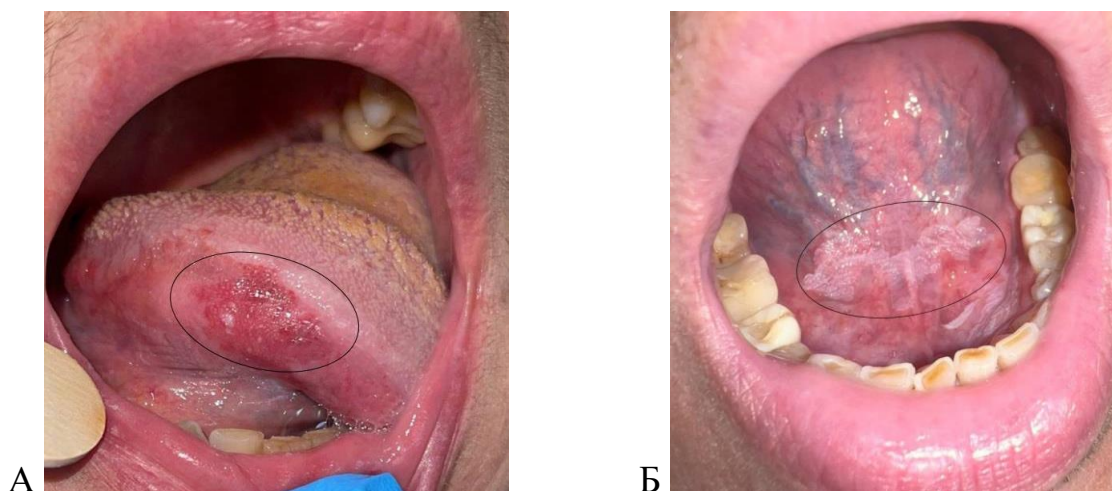


Рисунок 8 – Измерение площади раневой поверхности СОР: А – боковой поверхности языка; Б – дна полости рта

Площадь раневой поверхности выражали в  $\text{см}^2$  и рассчитывали по формуле:  $S = \pi R^2$  (площадь круга),  $S = \pi ab$  (площадь эллипса), где  $R$  – радиус круга,  $a$  – большая полуось,  $b$  – малая полуось эллипса, число  $\pi \approx 3,14$  [52].

## 2.2. Лабораторные методы исследования

### 2.2.1. Гистологическое исследование

Забор биоптата у пациентов проводили непосредственно в процессе оперативного вмешательства при помощи высокоинтенсивного лазера или скальпеля (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Гистологический образец

Гистологические образцы фиксировали в 10% растворе формалина, после чего заливали в парафин, получали срезы толщиной 5 микрон, проводили окрашивание гематоксилин-эозином и изучали при стандартной световой микроскопии в микроскопе ZEISS Axio Lab.A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) с камерой (Axioscam 105 color, Германия) (Рисунок 10) [18].

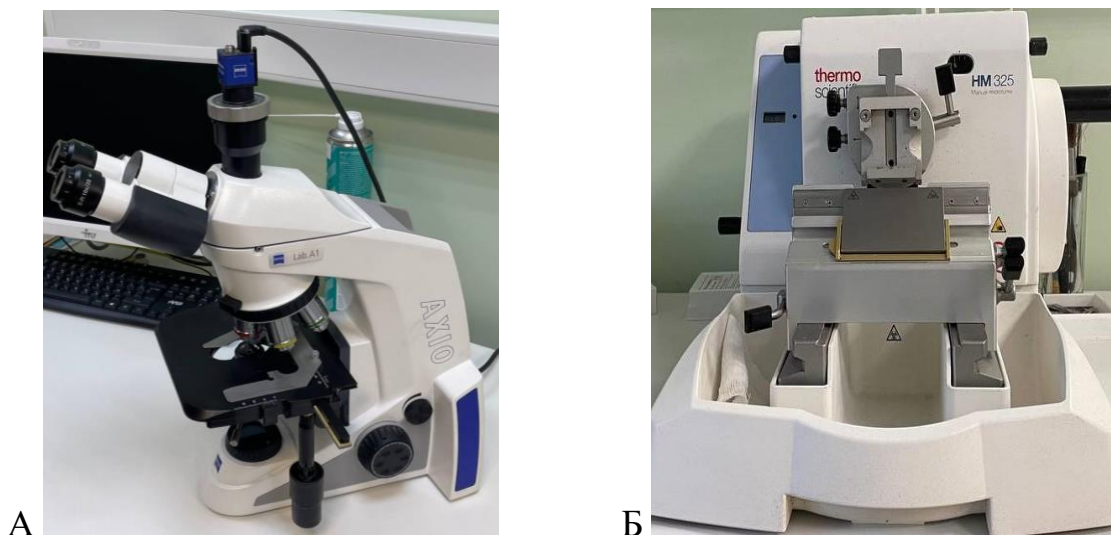


Рисунок 10 – Световой микроскоп ZEISS Axio Lab.A1 (А); Микротом Thermo Fisher Scientific HM 325 (Б)

### 2.2.2. Определение биологической активности интерферонов

Биологическую активность интерферонов (ИФН-статус) определяли *in vitro* микрометодом по разработанной авторской методике Оспельниковой Т.П. и соавт. (2018). Использовали цельную гепаринизированную кровь пациентов. Оценивали следующие показатели активности ИФН *in vitro*: циркулирующий (сывороточный) ИФН; ИФН I типа ( $\alpha/\beta$ ), продуцируемый лейкоцитами крови, при стимуляции их вирусом болезни Ньюкасла (Paramyxoviridae: Avulavirus: Newcastle Disease Virus) (NDV), штамм «Канзас»; ИФН типа II ( $\gamma$ ), продуцируемый лейкоцитами крови, при индукции их митогеном – фитогемагглютинином (ФГА) (ООО «Компания «ПанЭко», Россия); спонтанный ИФН. Титр интерферона определялся как величина, обратная разведению, при котором происходит задержка деструкции монослоя клеток Vero под воздействием тест-вируса везикулярного стоматита. Вышеописанная методика позволяет оценить степень недостаточности интерфероновой системы по такому параметру, как способность к выработке биологически активного интерферона лейкоцитами крови, который выражается в титрах биологической активности (ТБА). За нормальные значения биоактивности в случае ИФН I типа принимались показатели ТБА  $\geq 640$ , в случае ИФН II типа –

$\geq 64$ , при сывороточном и спонтанно продуцируемом ИФН –  $\leq 2-8$  и  $< 2$  ТБА соответственно [38, 54].

### **2.2.3. Выделение ДНК вируса папилломы человека**

У всех пациентов после оперативного вмешательства проводили молекулярно-генетическое исследование путем ПЦР-диагностики с целью выявления, типирования и количественного определения ДНК вируса папилломы человека. Гистологические образцы, полученные при биопсии, были фиксированы в формалине.

На первом этапе использовали “Набор для выделения ДНК из гистологических препаратов, фиксированных в формалине и залитых New парафином, спин-колонки, diaGene” (Россия). Процедура выделения ДНК из гистологического материала включала в себя этапы растворения и удаления парафина [1]. Затем образцы лизировали в присутствии протеиназы К, и лизат наносили на спин-колонку. ДНК избирательно связывается с фильтром колонки в присутствии хаотропной соли. Связанную ДНК отмывали от примесей и элюировали в виде чистого препарата. Полученную ДНК хранили при температуре минус 80 градусов. Все этапы выделения ДНК проводили согласно инструкции к используемому набору.

### **2.2.4. Полимеразная цепная реакция в реальном времени**

Далее полученную ДНК использовали для проведения ПЦР-РВ. Для выявления, типирования и количественного определения ДНК ВПЧ низкого (HPV 6, 11, 44) и высокого (HPV 16, 18, 26, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) канцерогенного риска использовали набор реагентов “HPV КВАНТ-21” (ДНК-технология, Россия). Проведение ПЦР выполняли согласно протоколу,

прилагаемому к набору. Анализ проводился при помощи амплификатора ДТ Prime 5 (ДНК-технология, Россия) (Рисунок 11) [1, 54].

№ блока	Температура, °С	мин	с	Число циклов	Режим оптических измерений	Тип блока
1	80,0	0	30	1		Цикл
	94,0	1	30			
2	94,0	0	30	5		Цикл
	64,0	0	15		√	
3	94,0	0	10	45		Цикл
	64,0	0	15		√	
4	94,0	0	5	1		Цикл
5	10,0	...	...	Хранение		Хранение

Рисунок 11 – Программа амплификации HPV\_квант-21

Анализ результатов проводили с использованием геометрического метода (Ср), основанного на математическом анализе кривой накопления ДНК в ходе ПЦР. Результаты рассчитывались в копиях ДНК ВПЧ на  $10^5$  клеток (Lg).

### 2.2.5. Иммуногистохимическое исследование

У всех пациентов, включенных в работу, проводили иммуногистохимическое исследование экспрессии онкомаркеров p16 и p53. Материалом для ИГХ-исследования послужило 74 образца операционного материала с гистологическим диагнозом эпителиальная дисплазия, полученных при помощи биопсии [1]. Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах толщиной 4-5 мкм, изготовленных с парафиновых блоков, ткань в которых была фиксирована в десятипроцентном забуференном формалине в течение 24-72 часов.

Экспрессию онкомаркеров определяли ИГХ-методом с использованием антител в рабочем разведении VENTANA к p16 (cloneINK4) с системой детекции OptiView и к p53 (FP5) с системой детекции UltraView DAB IHC Detection Kit на аппарате BenchMark XT (Roche, Ventana) [1].

Оценку экспрессии p16 проводили прямым подсчетом положительно окрашенных клеток цитоплазматической и ядерной окраской. Оценку экспрессии p53 проводили прямым подсчетом положительно окрашенных клеток с ядерной окраской [1]. Для исключения ложнонегативных результатов проводили оценку характера экспрессии внешнего позитивного контроля, в качестве которого использовали серозный рак эндометрия при оценке экспрессии p53 и плоский эпителий слизистой шейки матки при оценке экспрессии p16. Положительным результатом экспрессии p16 считали более 80% окрашенных клеток (Рисунок 12). Положительным результатом экспрессии p53 считали более 55% окрашенных клеток (Рисунок 13).

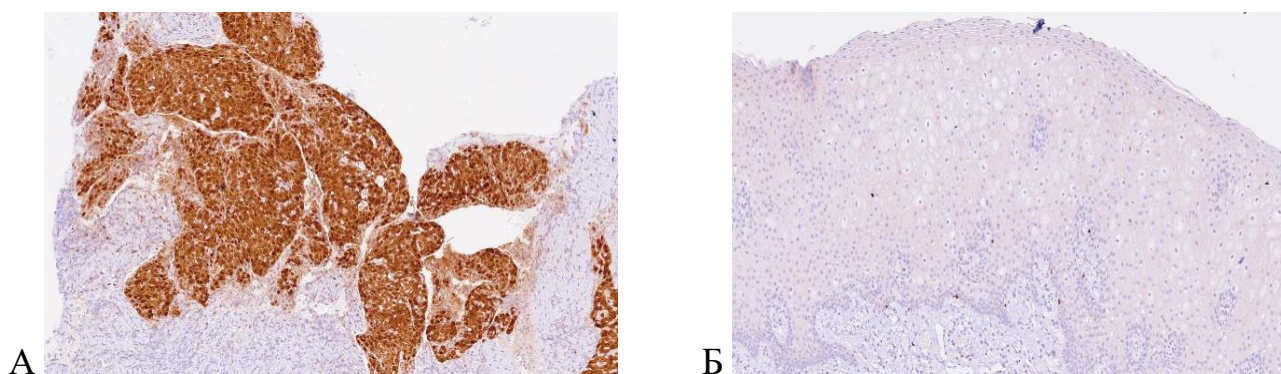


Рисунок 12 – Экспрессия p16INK4A: А – гиперэкспрессия p16. Увеличение 10х;  
Б – отрицательная экспрессия p16. Увеличение 10х

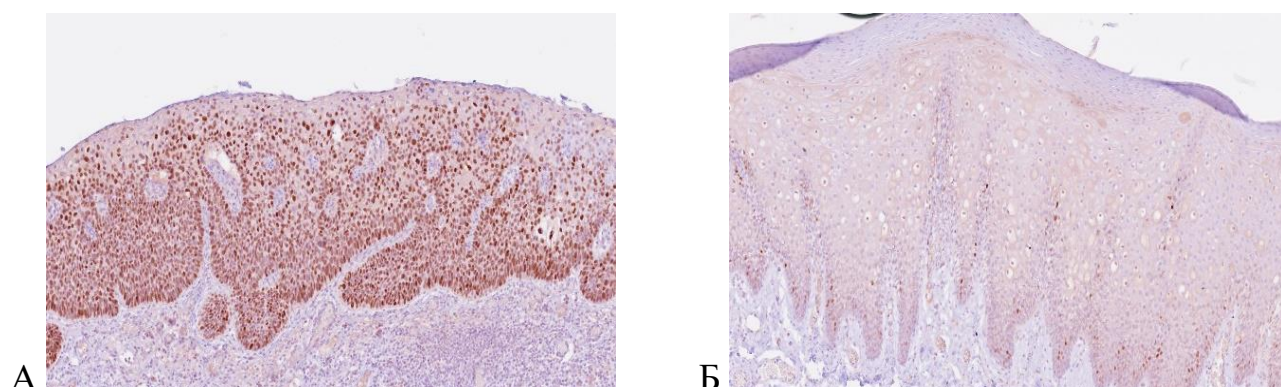


Рисунок 13 – Экспрессия p53: А – гиперэкспрессия p53. Увеличение 10х;  
Б – отрицательная экспрессия p53. Увеличение 10х

### 2.3. Анкетирование пациентов

Для оценки взаимосвязи между способами полового акта и проявлением эпителиальной дисплазии на слизистой оболочке рта, ассоциированной с вирусом папилломы человека, который локализуется в эпителии слизистых оболочек, использовали анкету, составленную на основании оригинального итальянского вопросника “Знания, убеждения и поведение, связанные с вирусом папилломы человека” (Таблица 2) [115].

Анкета заполнялась всеми ВПЧ-позитивными пациентами, вошедшими в исследование (n=27) и тем же количеством (n=27) ВПЧ-негативных пациентов, определенных методом случайной выборки. Результаты вносили в сводную таблицу.

Таблица 2 – Анкета «Знания, убеждения и поведение, связанные с вирусом папилломы человека»

Вопросы	Ответы
Возраст	<input type="checkbox"/> от 18 до 44 <input type="checkbox"/> от 45 до 59 <input type="checkbox"/> от 60 до 74 <input type="checkbox"/> от 75+
Пол	<input type="checkbox"/> Женский <input type="checkbox"/> Мужской
Есть ли у Вас дети?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Семейное положение	<input type="checkbox"/> Женат/совместно проживающий <input type="checkbox"/> Холост
Живете (жили) ли Вы половой жизнью, если да, то с какой частотой (в месяц)?	<input type="checkbox"/> <2 раз <input type="checkbox"/> 2-7 раз <input type="checkbox"/> >7 раз <input type="checkbox"/> Нет
Количество партнеров за последние 3 года	<input type="checkbox"/> не было <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 и более
Используете ли Вы оральный способ контрацепции?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет

## Продолжение Таблицы 2

Практикуете/практиковали ли Вы оральный половой акт?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Практикуете/практиковали ли Вы генитально-оральные, анально-оральные виды полового акта?	<input type="checkbox"/> Куннилингус (генитально-оральный) <input type="checkbox"/> Анилингус (анально-оральный) <input type="checkbox"/> Нет
Частота вышеуказанных видов полового акта в месяц	<input type="checkbox"/> <2 раз <input type="checkbox"/> 2-7 раз <input type="checkbox"/> >7 раз <input type="checkbox"/> Нет
Ваше состояние здоровья	<input type="checkbox"/> Удовлетворительное <input type="checkbox"/> Неудовлетворительные
Имеются ли у Вас проявления поражений других слизистых оболочек, если да, то какой локализации?	<input type="checkbox"/> конъюнктивита глаза <input type="checkbox"/> слизистые оболочки половых органов <input type="checkbox"/> слизистые оболочки прямой кишки <input type="checkbox"/> Нет
Есть (были) ли у Вас заболевания, передающиеся половым путем?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Является ли для Вас генитально-оральный или анально-оральный секс неотъемлемой частью полового акта?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Слышали ли Вы прежде о вирусе папилломы человека (ВПЧ)?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет

#### 2.4. Характеристика лазера

Аппарат лазерный хирургический ЛСП-«ИРЭ-полус» с длиной волны 1,94 мкм разработан на основе волоконного лазерного модуля, генерирующего непрерывное, импульсное или импульсно-периодическое лазерное излучение

(Рисунок 14). Лазер преимущественно содержит тулиевый гранат, генерирующий невидимое инфракрасное излучение, и диодный лазер, излучающий синий свет. Луч диодного лазера соседствует с рабочим и используется в качестве пилотного. Технические параметры лазерного аппарата представлены в Таблице 3 [35, 52].



Рисунок 14 – Скальпель лазерный ЛСП-«ИРЭ-полюс» с длиной волны 1,94 мкм

Таблица 3 – Технические характеристики скальпеля лазерного ЛСП-«ИРЭ-полюс»

Длина волны излучения, мкм	1,94
Максимальная мощность излучения $P_{\text{макс}}$ , Вт*	5/10
Диапазон регулировки мощности, % $P_{\text{макс}}$	5 ... 100
Режим работы	Непрерывный, импульсный, импульсно-периодический
Длительность импульсов и пауз, мс	10 (1)...2000 (10000)
Тип оптического разъема	SMA-905
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 рабочего световода, м	Не менее 2
Питание	220В±10%; 50-60Гц; не более 200 ВА
Габариты, мм	360x250x170
Масса, не более, кг	7

Показания к клиническому использованию лазеров: Аппарат лазерный хирургический ЛСП - “ИРЭ-Полус” предназначен для использования в общей, кожно-пластической, лапаро- и эндоскопической, челюстно-лицевой хирургии, а также хирургической стоматологии. Принцип действия прибора основан на использовании теплового воздействия лазерного излучения для рассечения и коагуляции биологических тканей при хирургических вмешательствах. Преимущественная область применения – хирургическая стоматология, челюстно-лицевая хирургия [52].

Противопоказания: Не рекомендуется использовать лазерный аппарат при непосредственной работе с амальгамой. Следует исключить лечение пациентов, страдающих фотодерматозами, пациентов с повышенной фоточувствительностью, с тяжелыми заболеваниями кровеносной системы [52].

Вероятные побочные эффекты применения высокоинтенсивных лазеров: при несоблюдении техники подготовки к операции, правил асептики и антисептики возможны осложнения в виде бактериальных и вирусных инфекций. Несмотря на низкую вероятность возникновения осложнений, необходимо уведомить о них пациента. Также пациенту следует сообщить о необходимости соблюдения назначений в предоперационной подготовке и послеоперационном уходе, поскольку их несоблюдение увеличивает вероятность осложнений [52].

Меры предосторожности: пациентам, имеющим в анамнезе герпесвирусную инфекцию, в предоперационном периоде (за неделю до вмешательства) могут быть назначены в качестве профилактики противовирусные препараты. Пациентам, состоящим на учете с хроническими заболеваниями в декомпенсированной стадии, рекомендована консультация лечащего врача (Минаев В. П., Жилин К.М. 2009) [52].

Предоперационная подготовка: на этапе первичного приема была определена допустимость применения лазера с учетом его физико-технических характеристик. Все пациенты были уведомлены о методике проведения предстоящей операции. После хирургического вмешательства пациенты были проинформированы о правильном уходе за послеоперационной областью [52].

## **2.5. Хирургическое лечение пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта**

Руководствуясь алгоритмом дизайна исследования, лечение пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта проводили двумя методами: традиционным хирургическим и с применением лазерных технологий [52].

### **2.5.1. Метод хирургического лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта с использованием волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм**

Перед операцией пациенту рекомендовали прополоскать рот раствором антисептика. Под инфильтрационной анестезией раствором Артикаина 4% производили иссечение пораженной слизистой оболочки рта в пределах здоровых тканей при помощи волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм (ЛСП-«ИРЭ-Полус», г. Москва, Россия) в импульсно-периодическом режиме при длительности импульса 100 мс и длительности паузы 100 мс, мощностью 2,5-3,0 Вт (Рисунок 15). Для лучшей визуализации образующуюся после лазерной абляции карбенизированную поверхность удаляли марлевым тампоном, смоченным в физиологическом растворе. Воздействие на ткани осуществляли свежесколотым торцом оптоволоконна после его предварительной активации путем кратковременного контакта с деревянным шпателем [18, 42, 52].

Расфокусированным лазерным лучом в режиме коагуляции мощностью 1,5 Вт бесконтактно проводили лазерную обработку раневой поверхности до образования коагуляционной пленки, «лазерного бинта», которая покрывала послеоперационную область на всем протяжении, достигая таким образом полного гемостаза [42]. Послеоперационный материал направляли на патогистологическое исследование.

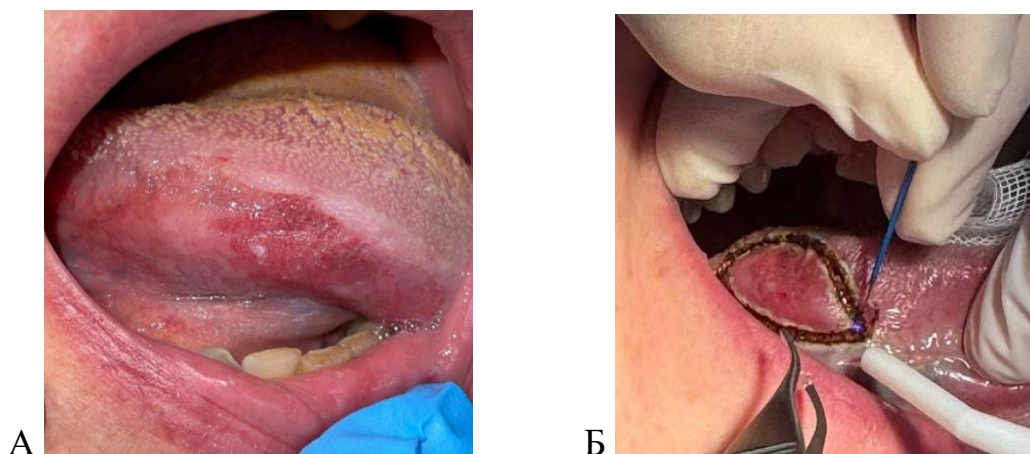


Рисунок 15 – Поражение боковой поверхности языка (А); Операция иссечения поражения излучением волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм (Б)

В послеоперационном периоде назначали антибиотикотерапию (Амоксициллин 875 мг + Клавулановая кислота 125 мг) по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 7 суток, при болях нестероидную противовоспалительную терапию (Нимесулид 100 мг) до 2 раз в сутки, антигистаминные препараты (Дезлоратадин 5 мг) по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 7 суток. Местно назначали ротовые ванночки раствором антисептика (бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил] аммония хлорида моногидрат) 3 раза в сутки в течение 7 суток. С целью предотвращения развития коллатерального отека назначали местное наложение холода на 20 минут через каждые 2-3 часа в течение первых суток после операции [27, 52].

### **2.5.2. Традиционный метод хирургического лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта**

Перед операцией пациенту рекомендовали прополоскать рот раствором антисептика. Под инфильтрационной анестезией раствором Артикаина 4% производили иссечение пораженной слизистой оболочки рта скальпелем №15С в пределах здоровых тканей с последующим наложением швов на область оперативного вмешательства или закрытием раневой поверхности йодоформным

тампоном, фиксированным швами (Рисунок 16). Послеоперационный материал направляли на патогистологическое исследование [52].

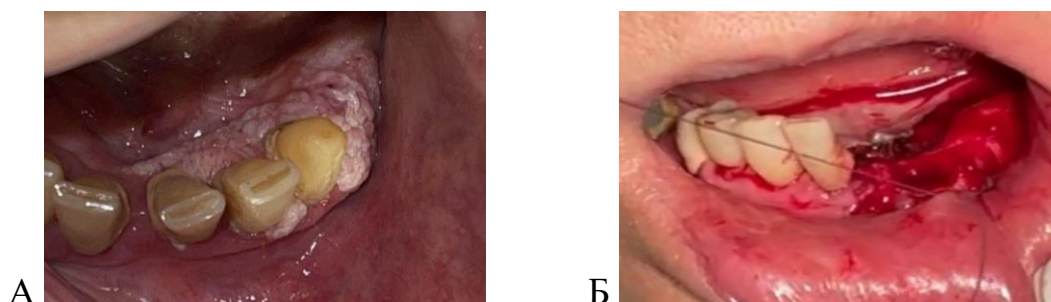


Рисунок 16 – Поражение слизистой оболочки альвеолярной части нижней челюсти (А); Операция иссечения поражения традиционным хирургическим методом (Б)

В послеоперационном периоде назначали антибиотикотерапию (Амоксициллин 875 мг + Клавулановая кислота 125 мг) по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 7 суток, при болях нестероидную противовоспалительную терапию (Нимесулид 100 мг) до 2 раз в сутки, антигистаминные препараты (Дезлоратадин 5 мг) по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 7 суток. Местно назначали ротовые ванночки раствором антисептика (бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил] аммония хлорида моногидрат) 3 раза в сутки в течение 7 суток. С целью предотвращения развития коллатерального отека назначали местное наложение холода на 20 минут через каждые 2-3 часа в течение первых суток после операции. Йодоформный тампон удаляли на седьмые сутки, когда раневая поверхность покрывалась грануляциями [27, 52].

## 2.6. Статистическая обработка материала

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ профессионального статистического анализа данных «SPSS Statistics для iOS» и «Microsoft Office Excel 2019». Описательные статистики для категориальных (качественных) переменных представляли в виде

абсолютных и относительных величин, для количественных переменных – в виде среднего значения, стандартного отклонения и медианы. При сравнительном анализе групп в отношении категориальных переменных применяли точный тест Fisher и непараметрический критерий Pearson's  $\chi^2$ . Нормальность распределения выборки рассчитывали по критерию Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения для определения наличия статистически значимых различий между двумя и более группами по одной независимой переменной использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Для определения наличия статистически значимых различий между группами по двум независимым переменным и сравнения изменений количественных показателей в динамике использовали двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA. При сравнении групп в отношении количественных значений с ненормальными распределениями применяли U-критерий Mann-Whitney. При сравнительном анализе количественных значений внутри группы на разных сроках наблюдения использовали тест Friedman. Для проведения корреляционного анализа использовали критерий Pearson и Spearman. Статистически значимыми считали различия при достоверности не менее 95% ( $p < 0,05$ ) [18].

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

На кафедре хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) было обследовано 156 пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями слизистой оболочки рта, из которых у 33 был достигнут эффект консервативного лечения и у 10 пациентов выявлены признаки злокачественной трансформации. У 39 пациентов по результатам патогистологической верификации признаков эпителиальной дисплазии выявлено не было. В исследование вошли 74 пациента, из которых было 64,9% (n=48) женщин и 35,1% (n=26) мужчин в возрасте от 18 до 80 лет. Средний возраст составил  $52,59 \pm 15,96$  (Median = 53) [52].

Состояние всех пациентов исследуемой группы (n=74; 100%) было удовлетворительным, сопутствующие заболевания находились в стадии компенсации. При опросе 12% (n=9) (пациентов отмечали жалобы на резко выраженный болевой синдром, чувство дискомфорта, проявляющееся в виде жжения, стянутости и сухости слизистой оболочки рта, отмечали 32% (n=24) пациентов, 15% (n=11) жаловались на трудность при приеме пищи. Наличие на слизистой очагов гиперкератоза было выявлено у 78% (n=58) пациентов с ЭД СОР, эрозии и язвы - у 31% (n=23). Также, согласно опросу, 51% (n=38) пациентов курили и 61% (n=45) нарушали данные им назначения при консервативной терапии [52]. Хроническая травма в области патологических очагов отмечалась у 41% (n=30) пациентов (острые края зубов, реставраций; некачественные ортопедические конструкции) (Рисунок 17).

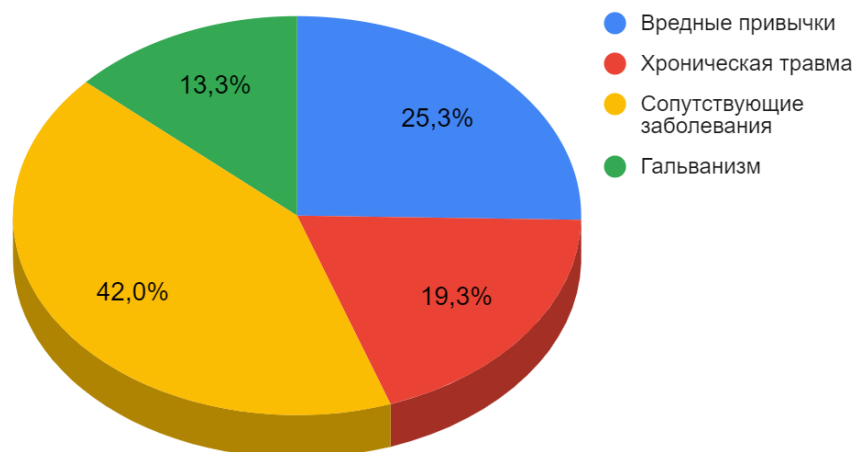


Рисунок 17 – Факторы риска развития диспластических поражений СОР

Всем пациентам (n=74; 100%), участвовавшим в исследовании, ранее проводили длительную консервативную терапию. В большинстве случаев (n=64, 86,5%) она приводила к незначительному уменьшению размера поражения, либо была неэффективной. 9,5% (n=7) пациентов обратились с рецидивом заболевания после проведенного ранее иссечения очага поражения в другом лечебно-профилактическом учреждении. Среди обследованных в возрасте от 18 до 44 лет было 25,7% пациентов, от 45-59 лет - 40,5%, пожилых (от 60-74 лет) - 28,4%, от 75 до 80 - 5,4% [52].

В ходе сбора анамнеза у пациентов исследуемой группы были выявлены следующие сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистой системы в 31% случаев, нервной системы в 14%, эндокринной системы и желудочно-кишечного тракта в 15% и 26% случаев соответственно, патология опорно-двигательного аппарата была выявлена у 13% пациентов, 15% пациентов считали себя практически здоровыми [52].

Состояние СОР оценивали по следующим критериям: форма и размер очага поражения, цвет, характер поверхности патологических очагов. В ходе осмотра полости рта у 73% (n=54) пациентов были отмечены очаги гипер- и паракератоза - единичные (n=28; 38%) или множественные (n=46; 62%) - с шероховатой или бугристой поверхностью, возвышающиеся над окружающей неизменной при

лейкоплакии и гиперемированной и отечной в большинстве случаев при плоском лишае СОР [52]. Гиперемия и отек СОР в случае КПЛ отмечались в 89% случаев (n=25); при лейкоплакии данные признаки наблюдались у 13% (n=6) пациентов. Боль при пальпации определялась в 95% случаев плоского лишая всех форм и до 32% случаев веррукозной лейкоплакии при наличии острой травмы или воспаления. При эрозивно-язвенных поражениях дефекты слизистой были покрыты фибринозным налетом в 70% (n=7) случаев и открытая раневая поверхность наблюдалась у 30% (n=3) пациентов. Сетка Уикхема отмечалась у 71% (n=20) пациентов с КПЛ СОР, симметричность очагов поражения была отмечена у 61% (n=17).

Среди пациентов, вошедших в исследование, с диагнозами веррукозная лейкоплакия и красный плоский лишай слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии было 62,2% (n=46) и 37,8% (n=28) пациентов соответственно (Таблица 4) [18].

Таблица 4 – Распределение пациентов в зависимости от диагноза и степени тяжести эпителиальной дисплазии (n, %)

Степень тяжести эпителиальной дисплазии	Диагноз			
	Красный плоский лишай			Лейкоплакия
	Гиперкератотическая форма (n, %)	Эрозивно-язвенная форма (n, %)	Атипичная форма (n, %)	Веррукозная форма (n, %)
Низкая	-	-	-	10 (13,5%)
Средняя	5 (6,8%)	6 (8,1%)	5 (6,8%)	19 (25,7%)
Высокая	6 (8,1%)	4 (5,4%)	2 (2,7%)	17 (23%)

Согласно результатам клинического исследования, наиболее распространенной локализацией ЭД являлась слизистая оболочка щек (36,5%), языка и дна полости рта (28,4%), десны (14,9%), твердого неба (10,8%) и слизистой оболочки губ (9,5%) (Рисунок 18). У пациентов с диспластическими поражениями

СОР площадь патологических очагов варьировала от 0,9 до 8,1 см<sup>2</sup> и составляла в среднем  $4,24 \pm 2,7$  см<sup>2</sup> (Median =4,48) [52].

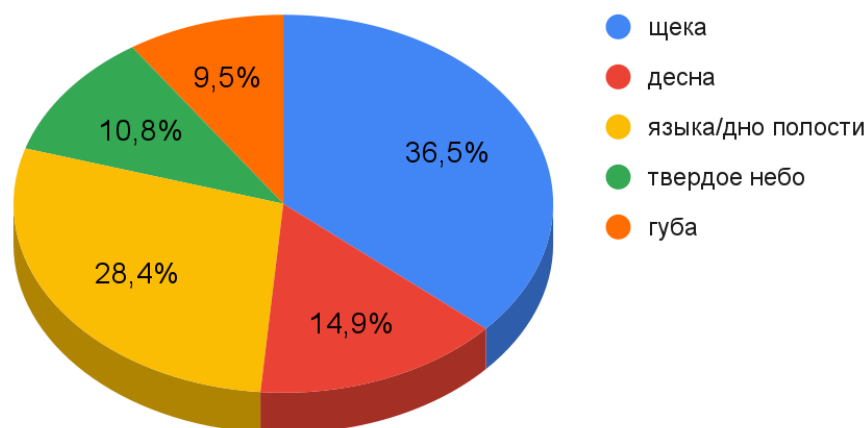


Рисунок 18 – Распределение пациентов в зависимости от локализации патологических очагов эпителиальной дисплазии на поверхности СОР

### 3.2. Результаты диагностики потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии с помощью лампы Вуда

При первичном осмотре выявление потенциально злокачественных поражений СОР проводили при помощи люминесцентной диагностики (лампа Вуда). Здоровая СОР и красная кайма губ светились светло-синим и фиолетовым цветом соответственно. При диагностике КПЛ СОР и лейкоплакии при помощи лучей лампы Вуда было выявлено, что участки поражения при плоском лишаяе различаются по свечению в зависимости от формы заболевания, локализации и степени выраженности воспаления. У 86,5% (n=64) пациентов очаги гиперкератоза при КПЛ и лейкоплакии имели бело-голубое или голубое свечение. Сетка Уикхема при КПЛ светилась белесовато-желтым свечением (Рисунок 19).

У 13,5% (n=10) эрозии и язвы имели коричневато-черный цвет в лучах лампы Вуда, по их периферии патологически измененная слизистая имела белесовато-желтое свечение, ККГ - голубовато-фиолетовое.

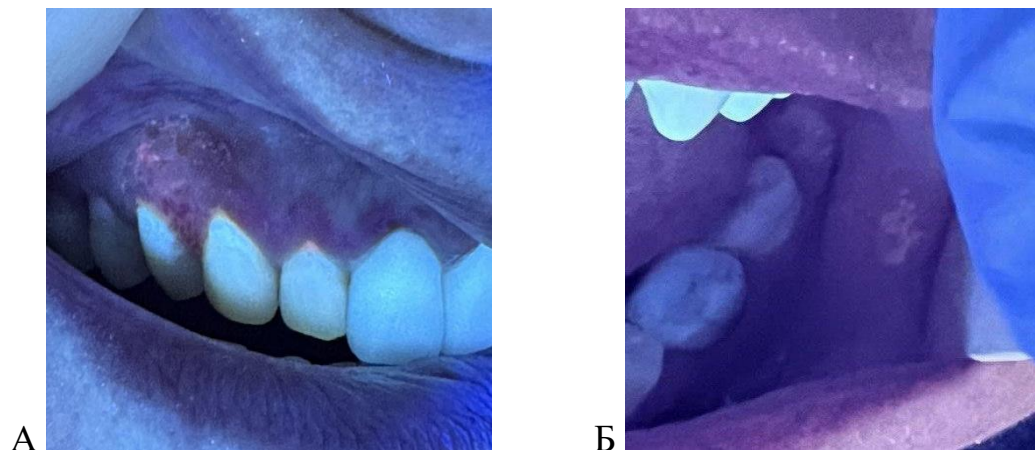


Рисунок 19 – Вид очагов поражения ЭД СОР в лучах лампы Вуда:  
 А – гиперкератотическая форма красного плоского лишая слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти с ЭД тяжелой степени тяжести;  
 Б – веррукозная лейкоплакия слизистой оболочки щеки с ЭД низкой степени тяжести

### 3.3. Результаты оценки разности электрохимических потенциалов полости рта

У 71,6% (n=53) пациентов с ортопедическими конструкциями, в состав которых входили сплавы металлов, в различных участках слизистой оболочки рта определяли РЭХП (мВ), которая была повышена у 28,4% (n=21) пациентов. При обследовании пациентов с диспластическими поражениями слизистой в полости рта определялись несъемные ортопедические конструкции из сплавов разнородных металлов: штампованно-паянные коронки, металлокерамические (МК) и циркониевые коронки с опорой на зубах и имплантатах. На ортопантомографии (ОПТГ) выявлялись опорные элементы различных ортопедических конструкций: промежуточные части мостовидных протезов, вкладки и штифты, дентальные имплантаты (Рисунок 20) [52].

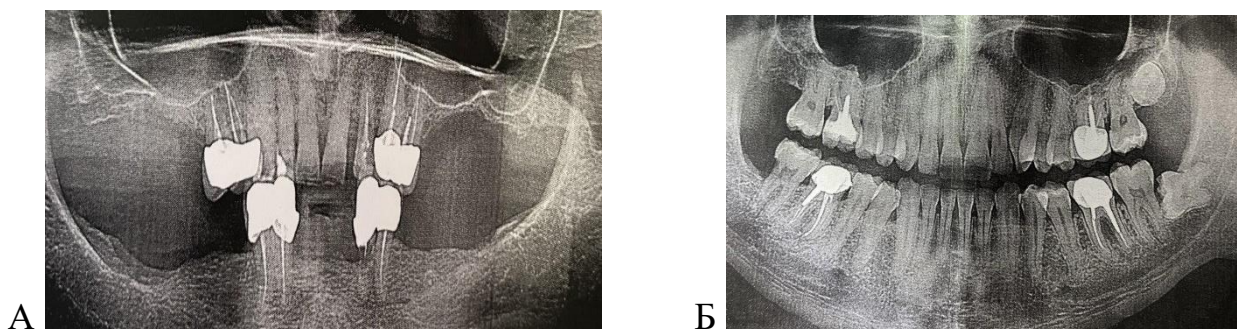


Рисунок 20 – ОПТГ пациентки Л. с веррукозной лейкоплакией СОР и признаками ЭД высокой степени тяжести с наличием МК коронок с опорой на зубы (А); ОПТГ пациента С. с КПЛ СОР и признаками ЭД средней степени тяжести с наличием МК коронок с опорой на зубы (Б)

Наибольшее количество пациентов ( $n=10$ ; 48%) с превышениями показателей РЭХП имели ортопедические конструкции из разнородных металлов – штампованно-паянные коронки, МК коронки, вкладки, штифты (Таблица 5). У 24% ( $n=18$ ) пациентов с диспластическими поражениями СОР с МК коронками с опорой как на зубы, так и имплантаты повышения РЭХП практически не определялись [52].

Таблица 5 – Распределение пациентов с наличием металлических ортопедических конструкций и повышенной РЭХП в полости рта ( $n$ ) [52]

Ортопедические металлические конструкции	Количество пациентов
штампованно-паянные коронки	2
штампованно-паянные коронки, МК коронки, вкладки	10
МК коронки, вкладки	1
МК коронки, вкладки, штифты	4
МК коронки, вкладки, штифты, имплантаты	3
МК коронки, имплантаты	1

С целью определения РЭХП в полости рта проводили измерения, используя стандартные точки: среднюю линию языка и неба, пародонтальный карман,

ортопедическую металлическую конструкцию, участок поражения СОР. Значения показателей до лечения варьировали от 110 мВ до 442 мВ, где наибольшая разность потенциалов определялась у пациентов, имеющих одновременно несколько видов металлических ортопедических конструкций. Пациентам с выявленной повышенной РЭХП проводили замену металлических ортопедических конструкций на безметалловые и комплексное лечение, включающее оперативное вмешательство. Через 3 месяца показатели в обеих группах, независимо от метода хирургического лечения, после устранения разнородных металлических конструкций снижались, значения варьировали от 38 мВ до 171 мВ [52].

#### **3.4. Результаты исследования выраженности болевого синдрома в послеоперационной области в зависимости от метода хирургического лечения**

Течение послеоперационного периода у пациентов с ЭД СОР отличалось в зависимости от метода хирургического лечения. Пациенты обеих исследуемых групп в послеоперационном периоде испытывали затруднение при разговоре и приеме пищи. Однако пациенты 1 группы, операцию которым проводили при помощи волоконного лазера, отмечали подобные жалобы до 1 суток, в то время как пациенты 2 группы, прооперированные традиционным хирургическим методом, в течение 3-5 суток в зависимости от площади поражения. Проблем с глотанием и температурными раздражителями у пациентов 1 и 2 групп выявлено не было [52].

Оценку болевых ощущений у пациентов проводили на 1, 3, 5 и 7 сутки после операции и фиксировали по простой описательной шкале интенсивности боли. На 1-е сутки после операции по результатам опроса пациенты всех групп отмечали болевой синдром, однако пациенты 2 группы достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) жаловались на сильную боль и дискомфорт послеоперационной области, что требовало приема обезболивающих средств с частотой до 3 раз в сутки [52]. 25 (67,6%) пациентов 1 группы отмечали чаще незначительную боль ( $p < 0,001$ ), не

требующую приема обезболивающих препаратов, и 8 (21,6%) - умеренную. 4 (10,8%) пациента лазерной группы отметили отсутствие болевого синдрома.

На 3-и сутки в послеоперационном периоде среди пациентов 1 группы, у которых иссечение очагов дисплазии проводили с помощью лазерного излучения, 6,8% (n=5) предъявляли жалобы на умеренные болевые ощущения, у 43,2% (n= 32) боль отсутствовала или носила чаще слабовыраженный характер ( $p < 0,001$ ) [52]. В случае применения традиционной методики на 3-и сутки 37,8% (n=28) пациентов отмечали сильную болевую реакцию, 12,2% (n=9) - умеренную [9].

К 5-м суткам болевые ощущения снижались в обеих группах, однако при сравнении показателей были отмечены статистически значимые различия в выраженности болевого синдрома ( $p < 0,001$ ): лучшие результаты отмечались в 1 группе, где операцию проводили при помощи лазерных технологий - в 92% (n=34) случаев боль отсутствовала - в сравнении с пациентами скальпельной группы, у которых боль к 5-м суткам не отмечалась только у 32% (n=12). Слабовыраженную боль отмечали 4,1% (n=3) пациентов 1 группы, в то время как в скальпельной группе данный показатель был в 3 раза выше (n=9), умеренная боль отмечалась у 21,6% (n=16) пациентов данной группы. На 7-е сутки у пациентов лазерной группы болевой синдром отсутствовал в 100% случаев ( $p < 0,05$ ). 9,5% (n=7) пациентов 2-й группы сообщали о слабой болевой реакции (Таблица 6) [9].

Таблица 6 – Распределение пациентов в зависимости от выраженности болевого синдрома в послеоперационной области (n, %)

Группы	Сутки	Выраженность боли					
		отсутствие боли (0 баллов)	слабая (1 балл)	умеренная (2 балла)	сильная (3 балла)	очень сильная (4 балла)	невыносимая (5 баллов)
<b>1 группа</b> (волоконный лазер) n (%)	1-е	4 (5,4%)	25 (33,8%) *	8 (10,8%)	-	-	-
	3-и	14 (18,9%)	18 (24,3%) *	5 (6,8%)	-	-	-
	5-е	34 (45,9%) *	3 (4,1%)	-	-	-	-
	7-е	37 (50%) **	-	-	-	-	-

## Продолжение Таблицы 6

<b>2 группа</b> (скальпель) <b>n</b> <b>(%)</b>	1-е	-	-	13 (17,6%)	24 (32,4%)*	-	-
	3-и	-	-	9 (12,2%)	28 (37,8%)	-	-
	5-е	12 (16,2%)	9 (12,2%)	16 (21,6%)	-	-	-
	7-е	30 (40,5%)	7 (9,5%)	-	-	-	-
Примечание: * – $p < 0,001$ ; ** – $p < 0,05$ .							

При сравнении количественных показателей уровня послеоперационного болевого синдрома у пациентов, прооперированных волоконным лазером и традиционной методикой, были отмечены статистически значимые различия на 1-е, 3-и и 5-е сутки. На 7-е сутки после операции между группами статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 7).

Таблица 7 – Выраженность послеоперационного болевого синдрома у пациентов 1 (волоконный лазер) и 2 (скальпель) групп (баллы)

Сутки	1 группа (волоконный лазер) Среднее значение $\pm$ SD (медиана)	2 группа (скальпель) Среднее значение $\pm$ SD (медиана)	P value (Mann-Whitney)
1-е	1,11 $\pm$ 0,57 (1,00)	2,65 $\pm$ 0,48 (3,00)	<b>&lt;0,001</b>
3-и	0,76 $\pm$ 0,68 (1,00)	2,76 $\pm$ 0,43 (3,00)	<b>&lt;0,001</b>
5-е	0,08 $\pm$ 0,28 (0,00)	1,11 $\pm$ 0,88 (1,00)	<b>&lt;0,001</b>
7-е	0,00 $\pm$ 0,00 (0,00)	0,19 $\pm$ 0,40 (0,00)	>0,05
P value (Friedman)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
Примечание: SD – стандартное отклонение.			

Следует отметить, что, несмотря на прием обезболивающих препаратов, пациенты 2 группы, иссечение очагов поражения которых проводилось

скальпелем, отмечали болевые ощущения и дискомфорт при приеме пищи и разговоре вплоть до 7 суток (Рисунок 21).

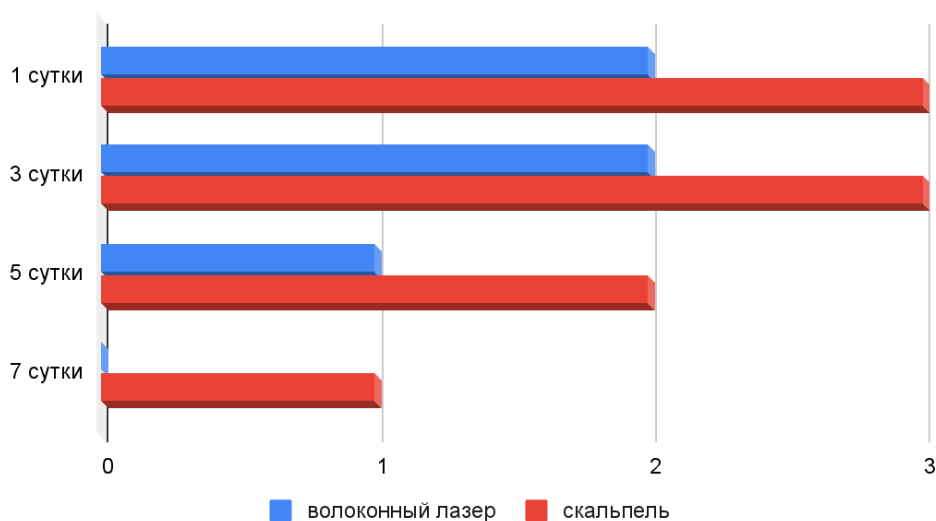


Рисунок 21 – Выраженность послеоперационного болевого синдрома (баллы)

### **3.5. Результаты исследования выраженности коллатерального отека в послеоперационной области в зависимости от метода хирургического лечения**

При оценке уровня послеоперационного коллатерального отека были отмечены статистически значимые различия между группами. У пациентов 2 группы, операцию которым проводили скальпелем, чаще отмечали выраженный ( $n=5$ ; 6,8%) и умеренный ( $n=32$ ; 43,2%) отек ( $p < 0,001$ ). После иссечения очагов поражения с помощью волоконного лазера на 1-е сутки после операции слабовыраженный коллатеральный отек наблюдали у 31,1% ( $n=23$ ) пациентов [52]. К 3-м суткам выраженность отека во 2 группе увеличивалась: количество пациентов с выраженным ( $n=17$ ; 23%) и умеренным ( $n=20$ ; 27%) отеком было достоверно больше ( $p < 0,001$ ). В те же сроки среди пациентов 1 группы отек слабой

выраженности отмечали у 7 (9,5%) пациентов, у 30 (40,5%) пациентов данный признак отсутствовал (Таблица 8).

К 5 суткам наблюдали снижение выраженности отека у пациентов обеих групп: у всех 37 (50%) пациентов лазерной группы он отсутствовал ( $p < 0,001$ ), что наблюдалось только у 2 (2,7%) пациентов скальпельной группы, отек средней и слабой выраженности отмечали в 23% ( $n=17$ ) и 24,3% ( $n=18$ ) случаев соответственно. К 7-м суткам у 7 (9,5%) пациентов 2 группы еще отмечали отек слабой выраженности ( $p < 0,05$ ).

Таблица 8 – Распределение пациентов в зависимости от выраженности коллатерального отека (n, %)

Группы	Сутки	Выраженность коллатерального отека			
		отсутствие отека (0 баллов)	слабовыраженный (1-2 балла)	умеренный (3-4 балла)	сильно выраженный (5-6 баллов)
<b>1 группа</b> (волоконный лазер) <b>n</b> <b>(%)</b>	1-е	14 (18,9%) *	23 (31,1%)	-	-
	3-и	30 (40,5%)	7 (9,5%)	-	-
	5-е	37 (50%) *	-	-	-
	7-е	37 (50%) **	-	-	-
<b>2 группа</b> (скальпель) <b>n</b> ( <b>%</b> )	1-е	-	-	32 (43,2%) *	5 (6,8%) *
	3-и	-	-	20 (27%) *	17 (23%) *
	5-е	2 (2,7%)	18 (24,3%)	17 (23%)	-
	7-е	30 (40,5%)	7 (9,5%) **	-	-

Примечание: \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,05$ .

При сравнении количественных показателей уровня послеоперационного коллатерального отека были отмечены статистически значимые различия на 1-е, 3-и и 5-е сутки. На 7-е сутки после операции между группами статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 9).

Таблица 9 – Выраженность послеоперационного отека у пациентов 1 (волоконный лазер) и 2 (скальпель) групп (баллы)

Сутки	1 группа (волоконный лазер) Среднее значение $\pm$ SD (медиана)	2 группа (скальпель) Среднее значение $\pm$ SD (медиана)	P value (Mann-Whitney)
1-е	0,89 $\pm$ 0,81 (1,00)	3,76 $\pm$ 0,89 (4,00)	<b>&lt;0,001</b>
3-и	0,24 $\pm$ 0,55 (0,00)	4,43 $\pm$ 1,19 (4,00)	<b>&lt;0,001</b>
5-е	0,00 $\pm$ 0,00 (0,00)	2,32 $\pm$ 1,23 (2,00)	<b>&lt;0,001</b>
7-е	0,00 $\pm$ 0,00 (0,00)	0,24 $\pm$ 0,55 (0,00)	>0,05
P value (Friedman)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	

Примечание: SD – стандартное отклонение.

Важно отметить, что при иссечении очагов поражения высокоинтенсивным лазером коллатеральный отек в послеоперационной области сохранялся в течение  $3,0 \pm 0,5$  суток. В случае использования традиционного инструмента альтерации данный период был дольше -  $7,0 \pm 0,5$  суток (Рисунок 22) [52].

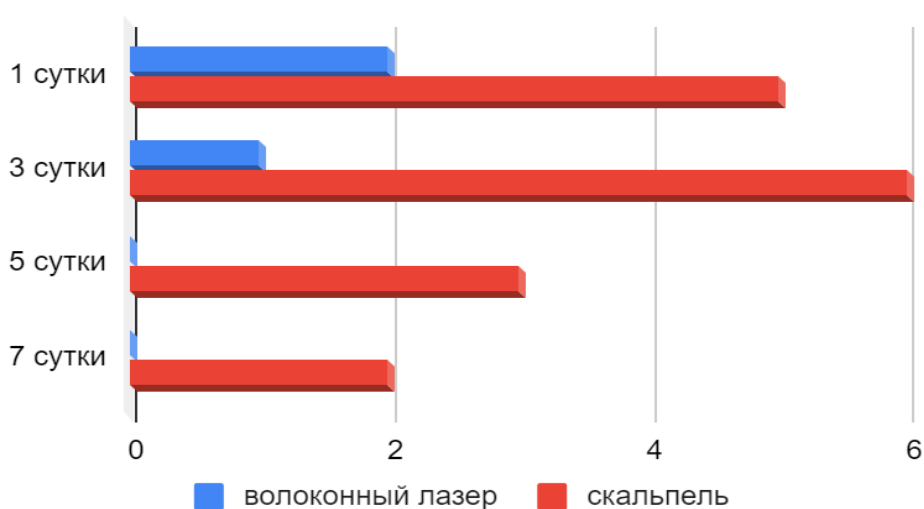


Рисунок 22 – Выраженность послеоперационного коллатерального отека (баллы)

При проведении корреляционного анализа в 1 группе на 3-и сутки была выявлена умеренная положительная корреляция между степенью коллатерального отека и болевого синдрома ( $R=0,682$ ;  $p < 0,001$ ). На 1-е сутки в 1 группе была отмечена слабая положительная корреляция, в то время как во 2 группе - слабая отрицательная ( $R=0,087$ ;  $p > 0,05$ ); ( $R=-0,331$ ;  $p < 0,05$ ). На 3-и 5-е сутки во 2 группе была выявлена умеренная отрицательная связь между степенью послеоперационной боли и отека ( $R=-0,488$ ;  $p < 0,01$ ); ( $R= -0,733$ ;  $p < 0,01$ ). Также на 7-е сутки во 2 группе пациентов отмечена слабая отрицательная связь между оцениваемыми показателями ( $R=-0,217$ ;  $p > 0,05$ ) (Таблица 10).

Таблица 10 – Показатели корреляции между степенью коллатерального отека и болевого синдрома

	1 группа (волоконный лазер) Pearson (R); Spearman (Rho)	P - value	2 группа (скальпель) Pearson (R); Spearman (Rho)	P - value
1-е сутки	R=0,087	>0,05	R=-0,331	< 0,05
	Rho=0,07025	>0,05	Rho= -0,186	> 0,05
3-и сутки	R=0,682	< 0,001	R=-0,488	< 0,01
	Rho=0,638	< 0,05	Rho= -0,482	< 0,01
5-е сутки	-	-	R= -0,733	< 0,01
	-	-	Rho= -0,747	< 0,01
7-е сутки	-	-	R= -0,217	>0,05
	-	-	Rho= -0,232	>0,05

### **3.6. Особенности и сроки заживления раневой поверхности в зависимости от метода хирургического лечения**

В результате хирургического вмешательства у пациентов, вошедших в исследование, различия были достоверно значимыми по степени выраженности послеоперационного болевого синдрома, коллатерального отека, а также срокам эпителизации раневой поверхности [52]. Пациенты лазерной группы более благоприятно реагировали на вмешательство, отмечая минимальный болевой синдром и дискомфорт в интра- и послеоперационном периоде. Также в процессе хирургического вмешательства была обеспечена хорошая визуализация операционного поля благодаря прецизионному разрезу и гемостатической способности лазера.

При оценке выраженности гиперемии в послеоперационной области на 1-е сутки в результате воздействия лазерного излучения у всех пациентов 1 группы данный признак отсутствовал. В те же сроки среди пациентов 2 группы выраженная гиперемия отмечалась в 4,1% случаев ( $n=3$ ), умеренная - в 6,8% ( $n=5$ ). Выраженная гиперемия была также отмечена у некоторых пациентов на  $3\pm 0,5$  сутки, умеренная - на  $5\pm 0,5$  сутки. Слабовыраженная гиперемия у 7 пациентов (9,5%) скальпельной группы сохранялась до 7 суток [52].

Также полученные результаты соответствовали изменениям площади раневой поверхности, которые варьировались в зависимости от метода хирургического вмешательства [52]. При проведении иссечения диспластических очагов с помощью волоконного лазера и заживлении послеоперационной раны под фибринозной пленкой без наложения швов полную эпителизацию наблюдали на  $9\pm 0,5$  сутки. Окончательная эпителизация у пациентов 2-й группы, операцию которым проводили при помощи скальпеля и рана которых заживала под йодоформным тампоном без ушивания, отмечалась на  $13\pm 0,5$  сутки (Рисунок 23).

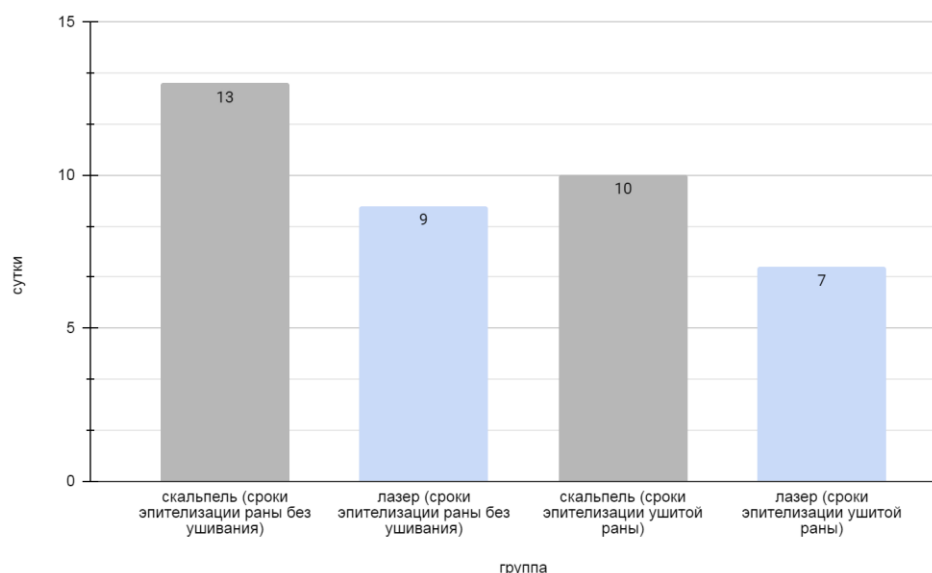


Рисунок 23 – Динамика показателей полной эпителизации раневой поверхности в зависимости от способа альтерации (сутки)

В зависимости от методики хирургического вмешательства у пациентов, послеоперационная область которых была ушита, сроки заживления также варьировались. Швы были состоятельны на протяжении всех сроков наблюдения, расхождения краев раны не отмечалось [52]. Полная эпителизация при ушивании раны в случае использования волоконного лазера наблюдалась на  $7,0 \pm 0,5$  сутки и на  $10,0 \pm 0,5$  сутки при традиционном методе лечения.

Таблица 11 – Показатели площадей послеоперационной области в динамике в зависимости от инструмента альтерации ( $\text{см}^2$ )

1 группа (волоконный лазер, открытая рана)	Среднее значение $\pm$ SD (медиана)	p	2 группа (скальпель, открытая рана)	Среднее значение $\pm$ SD (медиана)	p
3 сутки	$2,2 \pm 0,24$ (2,2) *	<b>&lt;0,001</b>	3 сутки	$2,78 \pm 0,25$ (2,75)	<b>&lt;0,001</b>
5 сутки	$0,69 \pm 0,16$ (0,7) *		5 сутки	$1,51 \pm 0,18$ (1,5)	
7 сутки	$0,2 \pm 0,06$ (0,2) *		7 сутки	$0,53 \pm 0,29$ (0,53)	

## Продолжение Таблицы 11

1 группа (волоконный лазер, ушитая рана)			2 группа (скальпель, ушитая рана)		
3 сутки	2,16± 0,7(2,3) *	<b>&lt;0,001</b>	3 сутки	2,89±0,82 (3,1)	<b>&lt;0,001</b>
5 сутки	0,4±0,14 (0,4) *		5 сутки	1,95±0,54 (2,1)	
7 сутки	<b>НО</b>		7 сутки	0,4±0,12 (0,4)	
<b>НО</b>			<b>НО</b>		

Примечание: \* –  $p < 0,001$ ; SD – стандартное отклонение; НО – не определяется.

При сравнении 4-х групп в динамике в раннем послеоперационном периоде выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) в сокращении площади раневой поверхности: лучшие результаты были при оперативном вмешательстве с помощью волоконного лазера с ушиванием раны, худшие - при использовании скальпеля без ушивания (Таблица 11).

При попарном сравнении показателей площадей послеоперационной области в динамике у пациентов 1 и 2 (лазерная и скальпельная) группы отмечены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ): меньшую площадь раневой поверхности отмечали при ушивании раны с использованием лазера на 3-е, 5-е, 7-е сутки по сравнению со скальпельной группой: 3-и сутки – 2,16±0,7 (2,3) и 2,89±0,82 (3,1) соответственно; 5-и сутки – 0,4±0,14 (0,4) и 1,95±0,54 (2,1) соответственно; 7-е сутки – эпителизованная послеоперационная область при вмешательстве высокоинтенсивным лазером и 0,4±0,12 (0,4) - при проведении операции скальпелем. При открытом ведении послеоперационной раны меньшая площадь раневой поверхности также была в случае использования волоконного лазера на 3-е, 5-е, 7-е сутки по сравнению с группой пациентов, оперированных традиционной методикой ( $p < 0,001$ ): 3-и сутки – 2,2±0,24(2,2) и 2,78±0,25 (2,75) соответственно; 5-и сутки – 0,69±0,16 (0,7) и 1,51±0,18 (1,5) соответственно; 7-е сутки – 0,2±0,06 (0,2) и 0,53±0,29 (0,53) соответственно.

Также отмечено, что к 7-м суткам после хирургического вмешательства у пациентов лазерной группы отмечали послеоперационный рубец плотно-эластической консистенции, ярко розового цвета, слегка возвышающийся над окружающей слизистой. У пациентов скальпельной группы подобные рубцы отмечались только к 14-м суткам.

В послеоперационном периоде к третьему месяцу при иссечении очагов поражения с помощью волоконного лазера отмечалось образование мягко-эластического рубца, не отличающийся по плотности и чувствительности от окружающих интактных тканей. В случае использования скальпеля аналогичные рубцы формировались только на 6-7 месяц. При ушивании у данной группы пациентов в ряде случаев наблюдалось формирование грубых гипертрофических рубцов, которые приводили к функциональным нарушениям.

Стоит отметить, что при иссечении очагов поражения с помощью скальпеля у пациентов наблюдались фонетические нарушения, которые впоследствии нивелировались логопедом.

У всех пациентов, вошедших в исследование, после хирургического вмешательства для верификации диагноза послеоперационный материал направляли на патогистологическое исследование. По данным исследования, 46 (62,2%) пациентов были с установленным диагнозом веррукозная лейкоплакия с эпителиальной дисплазией слизистой оболочки рта (из них 10 (13,5%) с ЭД низкой степени тяжести, 19 (25,7%) со средней и 17 (23%) с высокой); 11 (14,9%) пациентов с гиперкератотической формой красного плоского лишая с признаками дисплазии эпителия, из которых с дисплазией средней и высокой степени тяжести было 5 (6,8%) и 6 (8,1%) человек соответственно. У 6 (8,1%) пациентов была выявлена эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая с дисплазией средней степени тяжести и у 4 (5,4%) высокой. Атипичная форма плоского лишая (n=7; 9,5%) с ЭД средней и высокой степени тяжести была у 5 (6,8%) и 2 (2,7%) пациентов соответственно.

### 3.7. Результаты выявления, типирования и количественного определения вируса папилломы человека

У всех пациентов, вошедших в исследование, проводили ПЦР-диагностику послеоперационного материала с целью выявления вируса папилломы человека. Выявление данного вируса является важным диагностическим критерием, поскольку, как уже упоминалось ранее, он является одним из наиболее распространенных предрасполагающих факторов развития диспластических поражений эпителия СОР, согласно данным мировой литературы.

По результатам ПЦР-исследования у 36,5% (n=27) с диспластическими поражениями СОР был выявлен папилломавирус. Из них у 63% (n=17) был обнаружен 6-й тип вируса, относящийся к группе низкого онкогенного риска [18]. Встречались также 11, 16, 45, 31 штаммы ВПЧ и их сочетаемости. Выделенные штаммы ВПЧ распределяли в зависимости от установленного клинического диагноза (Рисунок 24) и степени тяжести эпителиальной дисплазии (Рисунок 25).

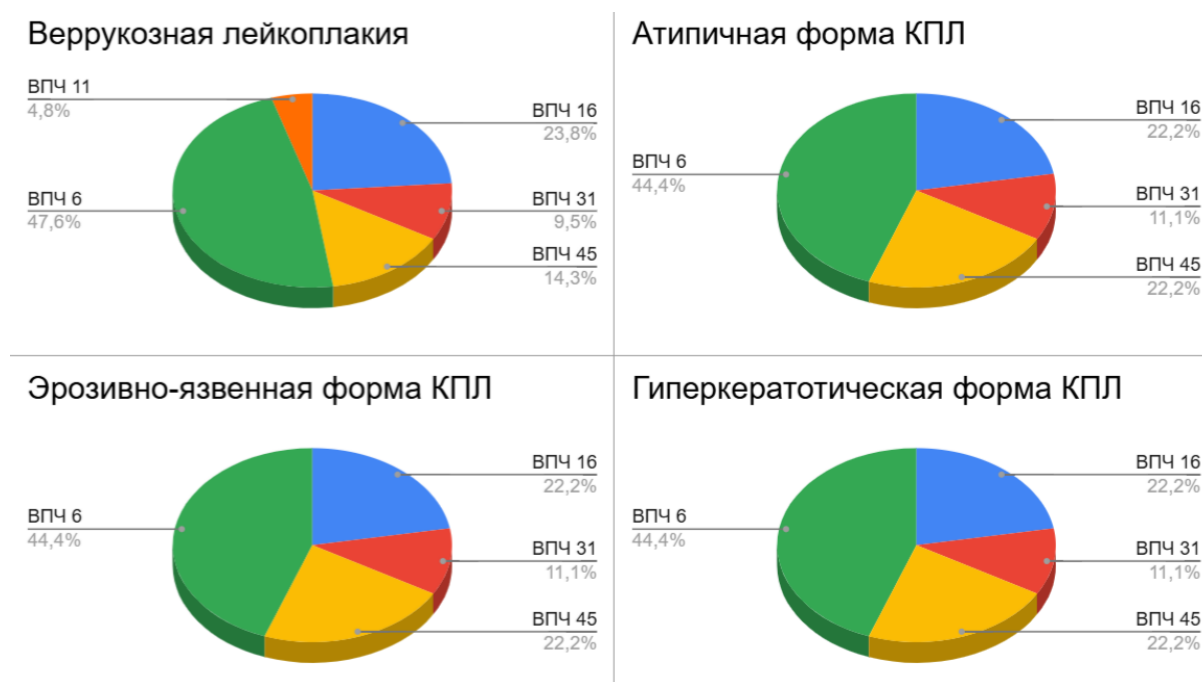


Рисунок 24 – Распределение выявленных штаммов ВПЧ в соответствии с установленным диагнозом (%)

Среди ВПЧ-положительных пациентов по результатам патогистологического исследования 66,7% (n=18) были с установленным диагнозом веррукозная лейкоплакия. При данном диагнозе признаки эпителиальной дисплазии средней степени тяжести были обнаружены у 25,9% (n=7), высокой степени тяжести у 33,3% (n=9) и низкой у 7,4% (n=2) [18].

Диагноз красный плоский лишай слизистой оболочки рта был установлен у 9 пациентов с выявленным папилломавирусом [28]. Из них гиперкератотическую форму с дисплазией средней и высокой степени тяжести имели 3,7% (n=1) и 14,8% (n=4) пациентов соответственно. У 11,1% (n=3) ВПЧ-положительных пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая по результатам патоморфологической верификации выявлена дисплазия высокой степени тяжести. Атипичная форма КПЛ СОР с признаками ЭД средней степени тяжести была у 3,7% (n=1) пациентов с вирусной инвазией.



Рисунок 25 – Распределение выявленных штаммов ВПЧ в соответствии со степенью тяжести ЭД СОР (%)

Были обнаружены статистически значимые различия между степенями тяжести ЭД СОР и выявляемостью ВПЧ ( $p=0,026$ ) (Таблица 12). Высокую степень тяжести достоверно чаще выявляли у пациентов с папилломавирусом – 55% (n=16). Дисплазия низкой степени тяжести чаще ассоциировалась с ВПЧ-негативностью – 80% (n=8). ВПЧ 6 встречался наиболее часто среди ВПЧ-положительных пациентов с диспластическими поражениями эпителия при всех степенях тяжести (n=17; 63%).

Также была выявлена статистически значимая взаимосвязь между степенью ЭД СОР и онкогенностью папилломавируса ( $p < 0,01$ ): при средней степени тяжести дисплазии достоверно чаще выявляли низкоонкогенные штаммы вируса ( $n=9$ ; 90%). При дисплазии высокой степени тяжести в 61% ( $n=9$ ) случаев обнаруживали ВПЧ высокого онкогенного риска.

Таблица 12 – Распределение степеней тяжести ЭД СОР в зависимости от ВПЧ-статуса (n, %)

	<b>ВПЧ +</b>	<b>ВПЧ -</b>	Всего
ЭД высокой степени тяжести	55% (16)	45% (13)	29
ЭД средней степени тяжести	26% (9)	74% (26)	35
ЭД низкой степени тяжести	20% (2)	80% (8)	10
Всего	36,5% (27)	63,5% (47)	74 (Общий итог)

### **3.8. Исследование интерферонового статуса пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта**

На этапе обследования пациентов определяли интерфероновый статус, изменение которого, как было сказано ранее, оказывает влияние на возникновение и прогрессирование предраковых заболеваний СОР, в особенности ассоциированных с ВПЧ-инфекцией.

При оценке ИФН-статуса отмечены достоверные различия между ВПЧ-позитивными и ВПЧ-негативными пациентами. Было выявлено статистически значимое угнетение биологической активности ИФН- $\alpha/\beta$  ( $p < 0,001$ ) и ИФН- $\gamma$  ( $p < 0,01$ ) у пациентов с папилломавирусной инфекцией (Таблица 13). Средние значения ИФН I и II типов у ВПЧ-позитивных пациентов были ниже в 2 и 1,2 раза

соответственно по сравнению с группой пациентов с отрицательным ВПЧ-статусом. Статистически значимых различий в значениях сывороточного и спонтанно продуцируемого ИФН отмечено не было.

Таблица 13 – Показатели ИФН I и II типов у ВПЧ-позитивных и ВПЧ-негативных пациентов (ТБА)

<b>Биологическая активность</b>	<b>ВПЧ + Среднее значение <math>\pm</math> SD (медиана)</b>	<b>Биологическая активность</b>	<b>ВПЧ- Среднее значение <math>\pm</math> SD (медиана)</b>	<b>P value (Mann-Whitney)</b>
ИФН- $\alpha/\beta$	42,96 $\pm$ 31,11 (40) *	ИФН- $\alpha/\beta$	85,96 $\pm$ 48,08 (80)	<b>&lt;0,001</b>
ИФН- $\gamma$	11,26 $\pm$ 2,73 (12) *	ИФН- $\gamma$	13,45 $\pm$ 2,94 (16)	<b>&lt;0,01 (0,0045)</b>
Примечание: * – $p < 0,05$ ; SD – стандартное отклонение.				

Также в результате сравнения показателей ИФН-статуса в зависимости от степени тяжести диспластических поражений эпителия СОР достоверно более высокие значения ИФН- $\alpha/\beta$  ( $p < 0,001$ ) отмечены у пациентов с низкой степенью тяжести, при которой показатели были в 1,6 раз выше таковых при средней степени тяжести (Таблица 14). Самые низкие показатели ИФН- $\alpha/\beta$  были отмечены у пациентов с высокой степенью тяжести ЭД СОР: средние значения были ниже в 2,8 раз по сравнению с диспластическими поражениями эпителия низкой степени тяжести. Статистически значимых различий в показателях ИФН- $\gamma$  в зависимости от степени тяжести обнаружено не было ( $p > 0,05$ ) [28, 52].

Таблица 14 - Показатели ИФН I и II типов в зависимости от степени тяжести ЭД СОР (ТБА)

Биологическая активность	Высокая степень ЭД Среднее значение $\pm$ SD (медиана)	Биологическая активность	Средняя степень ЭД Среднее значение $\pm$ SD (медиана)	Биологическая активность	Низкая степень ЭД Среднее значение $\pm$ SD (медиана)	P value (Kruskal-Wallis)
ИФН- $\alpha/\beta$	44,83 $\pm$ 19,57 (40) *	ИФН- $\alpha/\beta$	76,29 $\pm$ 44,13 (80)	ИФН- $\alpha/\beta$	124 $\pm$ 63,81 (140)	<0,001
ИФН- $\gamma$	12,97 $\pm$ 2,76 (12)	ИФН- $\gamma$	12,11 $\pm$ 3,29 (12)	ИФН- $\gamma$	13,6 $\pm$ 2,8 (14)	>0,05

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; SD – стандартное отклонение.

В группе пациентов с отрицательным ВПЧ-статусом были обнаружены статистически значимые различия в значениях ИФН I типа при их распределении по степеням тяжести ЭД СОР ( $p < 0,001$ ). Средние значения ИФН- $\alpha/\beta$  при дисплазии низкой степени тяжести были в 1,7 раз выше таковых при средней степени. Самое значимое угнетение биологической активности ИФН- $\alpha/\beta$  было отмечено у пациентов с высокой степенью тяжести, при которой показатели были ниже в 2,9 раз в сравнении со значениями при дисплазии низкой степени тяжести.

С целью совершенствования диагностики и лечения пациентов с диспластическими поражениями эпителия нами был разработан алгоритм междисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта, ассоциированными с иммуносупрессией и папилломавирусной инфекцией (Рисунок 26) [18].

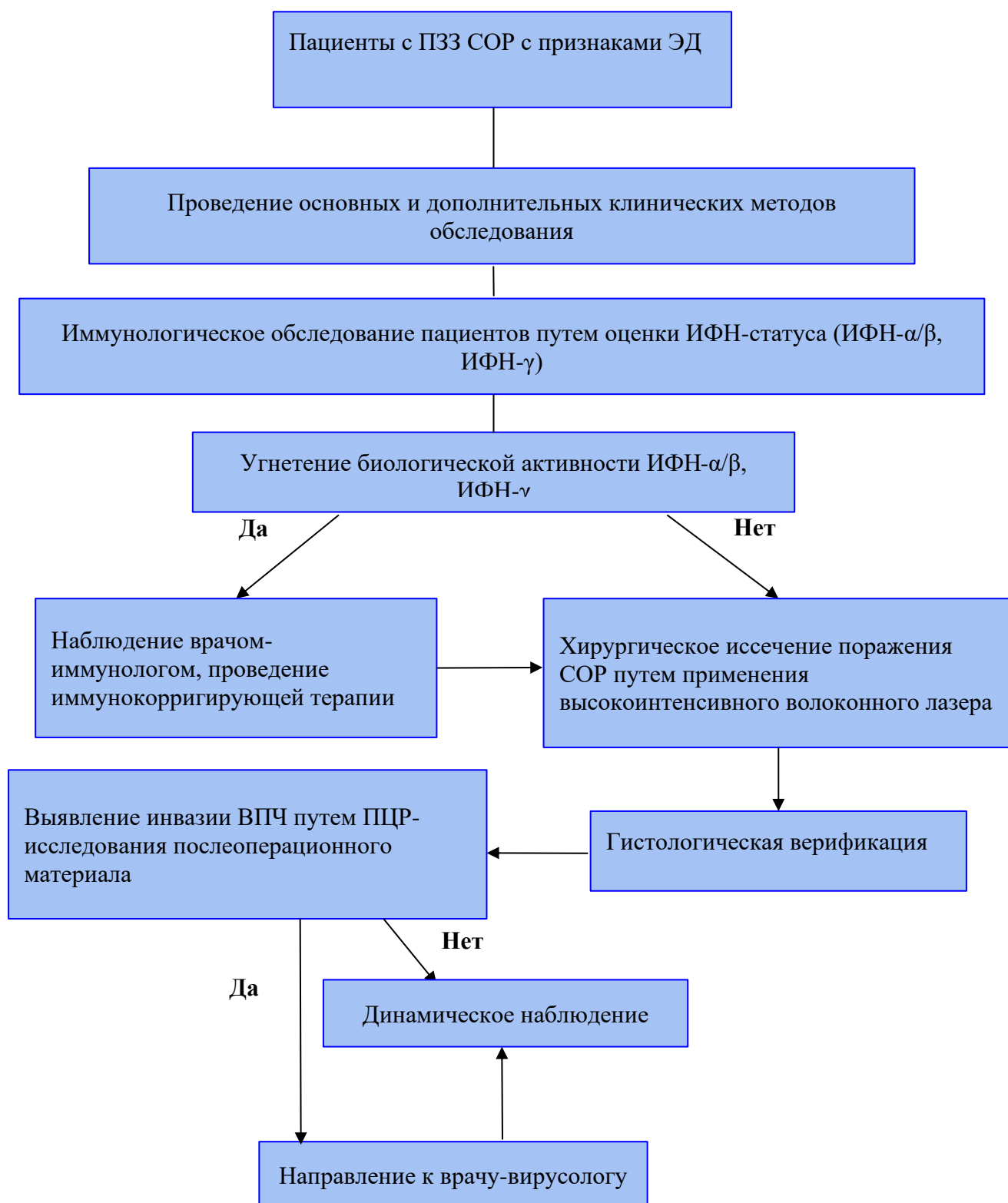


Рисунок 26 – Схема междисциплинарного взаимодействия при диагностике и лечении пациентов с ПЗЗ СОР с признаками ЭД

### **3.9. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии онкомаркеров p16 и p53**

С целью определения частоты встречаемости при ЭД СОР и взаимосвязи с ВПЧ-инфекцией проводили иммуногистохимическое исследование экспрессии белков-супрессоров опухолей p16 и p53, являющихся предикторами диспластических изменений эпителия, канцерогенеза и непрямыми маркерами ВПЧ-индуцированных ПЗЗ СОР.

По результатам иммуногистохимического исследования послеоперационного материала всех пациентов, вошедших в работу, гиперэкспрессия белка p16 была выявлена в 20,3% случаев (n=15). Гиперэкспрессия белка p53 была обнаружена у 13,5% пациентов (n=10). Коэкспрессию онкопротеинов p16/p53 выявили у 4,1% (n=3). Среди ВПЧ-позитивных случаев ЭД СОР положительная экспрессия p16INK4A и p53 была обнаружена у 11,1% (n=3) и 7,4% (n=2) пациентов соответственно.

Статистически значимых различий в частоте выявления положительной экспрессии онкомаркеров, белков-супрессоров опухолей p16 и p53 в зависимости от ВПЧ-статуса и степени ЭД СОР обнаружено не было ( $p > 0,05$ ) [1].

### **3.10. Результаты оценки взаимосвязи способов полового акта с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта, ассоциированными с вирусом папилломы человека (анкетирование)**

Нами проведено анонимное анкетирование “Знания, убеждения и поведение, связанные с вирусом папилломы человека” (Италия, 2014). В исследование вошли 36,5% (n=27) ВПЧ-позитивных (19 женщин и 8 мужчин) и 36,5% (n=27) ВПЧ-негативных пациентов (16 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 25 до 56 лет (средний возраст  $40,96 \pm 9,68$  лет, Median=41).

По результатам анкетирования среди ВПЧ-положительных пациентов 96,3% (n=26) практикуют/практиковали оральный половой контакт. Из них 100% (n=26) сообщали о генитально-оральных и 35% (n=9) об анально-оральных видах полового акта. Также среди обследованных за последние 3 года более 2 партнеров было у 37% (n=10) пациентов.

Среди 27 ВПЧ-негативных пациентов оральный секс практиковали 70% (n=19), из которых у всех присутствовали генитально-оральные и у 5% (n=1) анально-оральный контакты. За последние 3 года более 2 партнеров было у 15% (n=4) ВПЧ-негативных пациентов. Оральный вид контрацепции (оральные презервативы) не использовал ни один из участников анкетирования.

Были отмечены статистически значимые различия ( $p=0,039$ ) среди ВПЧ-положительных и ВПЧ-негативных пациентов: достоверно чаще орально-генитальный половой контакт практиковали пациенты с выявленным папилломавирусом - 57,8% (n=26) [18]. Также большее количество пациентов, ответивших положительно на присутствие более чем 2 половых партнеров за последние 3 года, было в группе ВПЧ-положительных (71,4%, n=10). Статистически значимых различий между группами ВПЧ-положительных и ВПЧ-негативных пациентов по использованию оральных презервативов и разновидностей оральных половых контактов выявлено не было.

### **3.11. Клинические примеры исследования**

#### **Клинический пример (1 группа)**

Пациент Л., 41 лет, обратился 01.03.24 в Институт стоматологии с жалобами на шероховатость и дискомфорт в области слизистой оболочки дна полости рта.

Из анамнеза: со слов пациента, новообразование впервые обнаружил в 2019 году, в последний год отметил его тенденцию к росту. Была проведена консервативная терапия, в результате которой отметили незначительное уменьшение очага поражения. Пациенту было рекомендовано хирургическое лечение в объеме тотальной биопсии новообразования [42].

Данные анамнеза жизни: со слов пациента, считает себя практически здоровым, курит более 10 лет, в процессе консервативной терапии курить прекратил.

При внешнем осмотре конфигурация лица не изменена, регионарные лимфатические узлы безболезненные, подвижные, мягко-эластической консистенции, открывание рта в полном объеме. В полости рта на слизистой оболочке вентральной поверхности языка с переходом на дно полости рта, а также на слизистой оболочке альвеолярной части нижней челюсти слева определяются очаги гипер- и паракератоза на фоне отечной слизистой, пальпация данной области безболезненна. Прикус ортогнатический, отмечается равномерная убыль костной ткани в области зубов верхней и нижней челюстей до  $\frac{1}{4}$  длины корня [42].

План обследования и лечения: 1) лабораторные исследования (общий, биохимический анализ крови, коагулограмма, антитела (IgG) к вирусу Эпштейн-Барра, к вирусу простого герпеса 1, 2 типов, к цитомегаловирусу, к *Helicobacter pylori*, к *Treponema pallidum*, Anti-HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV), определение уровней сывороточного и спонтанного интерферонов, интерферонов I ( $\alpha/\beta$ ) и II ( $\gamma$ ) типов, 2) консультация врача-иммунолога, 3) консультация врача-гастроэнтеролога, 4) хирургическое лечение: иссечение очага пораженной слизистой оболочки дна полости рта волоконным лазером с длиной волны 1,94 мкм, 5) антибактериальная терапия, 6) ПЦР-исследование послеоперационного материала с целью выявления инвазии ВПЧ, ИГХ-исследование экспрессии онкомаркеров p16 и p53, 7) динамическое наблюдение.

В Институте стоматологии им. Е.В.Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) было проведено клинико-рентгенологическое обследование. По результатам измерения электрохимических потенциалов полости рта отклонений выявлено не было, в лучах лампы Вуда очаг поражения лейкоплакией имел фиолетово-белесоватое свечение. По результатам исследований был обнаружен повышенный титр антител к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса и *Helicobacter pylori*. Отклонений от референсных значений в общем и биохимическом анализе крови, коагулограмме

не выявлено. По результатам иммунологического исследования интерферонового статуса была обнаружена недостаточность ИФН-системы 3-й степени по биологической активности ИФН- $\alpha/\beta$  и 2-й степени – по ИФН- $\gamma$  [42].

По данным обследования диагноз: веррукозная лейкоплакия слизистой оболочки дна полости рта (Рисунок 27). План лечения включал: иссечение очага пораженной слизистой оболочки дна полости рта с последующим патогистологическим и молекулярно-генетическим исследованием послеоперационного материала, динамическое наблюдение.



Рисунок 27 – Веррукозная лейкоплакия слизистой оболочки дна полости рта с эпителиальной дисплазией средней степени тяжести

Операцию проводили под инфильтрационной анестезией Sol. Ultracaini DS forte 1:100000 - 1,7 мл при помощи волоконного лазера с длиной волны 1940 нм в импульсно-периодическом режиме при длительности импульса 100 мс и длительности паузы 100 мс. В пределах здоровых тканей в режиме абляции мощностью 2,9 Вт производили иссечение пораженных тканей в области дна полости рта. Для более качественной визуализации операционного поля образующуюся после лазерной абляции карбонизированную поверхность удаляли стерильным марлевым тампоном, смоченным в физиологическом растворе. Расфокусированным лазерным лучом в режиме коагуляции мощностью 1,5 Вт бесконтактно проводили лазерную обработку раневой поверхности на всем ее протяжении до образования коагуляционной пленки, обеспечивая таким образом

гемостаз (Рисунок 28). В режиме вапоризации мощностью 2,5 Вт проводили обработку очагов гипер- и паракератоза в области альвеолярной части нижней челюсти слева. Послеоперационный материал был направлен на патоморфологическую верификацию [42].



Рисунок 28 – Вид послеоперационной раны

Послеоперационный период протекал без особенностей, на 1-е сутки после операции пациент отмечал слабовыраженный болевой синдром. Объективно определяли незначительный отек послеоперационной области. На 3-и сутки болевой синдром отсутствовал, пациент отмечал незначительный дискомфорт при разговоре и приеме пищи, визуально определяли слабовыраженный отек в области вмешательства без признаков гиперемии (Рисунок 29) [42]. На 5-е и 7-е пациент отек, боль и гиперемия отсутствовали.



Рисунок 29 – Вид послеоперационной раны на 3-и сутки

Диагноз подтвержден патогистологически: фрагмент слизистой, покрытый многослойным плоским эпителием с участками дисплазии умеренной степени тяжести и лимфоплазмоцитарной инфильтрацией стромы (Рисунок 30). По результатам молекулярно-генетического исследования послеоперационного материала вирус папилломы человека обнаружен не был. По данным иммуногистохимического анализа - отрицательная экспрессия онкопротеинов p16 и p53.

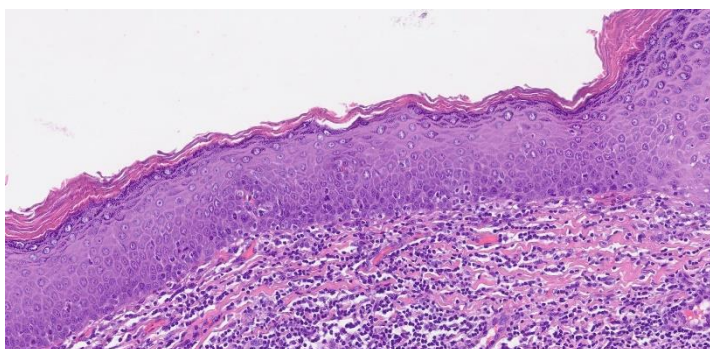


Рисунок 30 – Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 20х

При осмотре послеоперационной области спустя месяц отмечали рубец бледно-розового цвета, мягко-эластической консистенции (Рисунок 31). Пациент являлся на осмотр спустя 3, 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства, отмечалась инволюция рубцовой ткани (Рисунок 32).



Рисунок 31 – Вид послеоперационного рубца через 1 месяц

В процессе динамического наблюдения пациенту проводились санация полости рта, гигиенические мероприятия. Врачами смежных специальностей (гастроэнтеролог, иммунолог) скорректирована фармакотерапия сопутствующих заболеваний, достигнута ремиссия, период диспансерного наблюдения 3 года.



Рисунок 32 – Вид послеоперационной области через 12 месяцев

### **Клинический пример (2 группа)**

Пациент С., 55 лет, обратился 25.09.24 в Институт стоматологии с жалобами на боли и травму в области языка справа.

Из анамнеза: Со слов пациента, в течение трех месяцев отмечает травму языка металлическим протезом, обратился к врачу-стоматологу-ортопеду, обнаружен очаг гиперкератоза, произведена замена коронки, после чего был направлен на хирургическое иссечение очага поражения.

Данные анамнеза жизни: со слов пациента, в 2011 году была проведена операция по поводу лимфаденита в поднижнечелюстной области слева.

При внешнем осмотре конфигурация лица изменена за счет рубца в поднижнечелюстной области слева, лимфостаза в подбородочной, подподбородочной области. На слизистой оболочке боковой поверхности языка справа определяется очаг гиперкератоза, на фоне отека и гиперемии слизистой оболочки рта, спинка языка обложена белым налетом, который легко снимается шпателем.

План обследования и лечения: 1) лабораторные исследования (общий, биохимический анализ крови, коагулограмма, антитела (IgG) к вирусу Эпштейн-Барра, к вирусу простого герпеса 1, 2 типов, к цитомегаловирусу, к *Helicobacter pylori*, к *Treponema pallidum*, Anti-HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV), определение уровней сывороточного и спонтанного интерферонов, интерферонов I ( $\alpha/\beta$ ) и II ( $\gamma$ ) типов, 2) консультация врача-иммунолога, 3) хирургическое лечение: иссечение очага поражения боковой поверхности языка справа при помощи скальпеля, 4) антибактериальная терапия, 5) ПЦР-исследование послеоперационного материала с целью выявления инвазии ВПЧ, ИГХ-исследование экспрессии онкомаркеров p16 и p53, 6) динамическое наблюдение.

В Институте стоматологии им. Е.В.Боровского Сеченовского университета было проведено клинико-рентгенологическое обследование. По результатам измерения электрохимических потенциалов полости рта отклонений выявлено не было, в лучах лампы Вуда очаг поражения лейкоплакией имел фиолетово-белесоватое свечение, на окружающей слизистой оболочке определялось коричневое свечение. По результатам исследований был обнаружен повышенный титр антител к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса и Эпштейн-Барра. Отклонений от референсных значений в общем и биохимическом анализе крови, коагулограмме не выявлено. По результатам иммунологического исследования интерферонового статуса была обнаружена недостаточность ИФН-системы 2-й степени по биологической активности ИФН- $\alpha/\beta$  и 3-й степени – по ИФН- $\gamma$  [42].

По данным обследования диагноз: веррукозная лейкоплакия слизистой оболочки боковой поверхности языка справа (Рисунок 33). План лечения включал: иссечение очага поражения боковой поверхности языка с последующим патогистологическим и молекулярно-генетическим исследованием послеоперационного материала, динамическое наблюдение.



Рисунок 33 – Веррукозная лейкоплакия слизистой оболочки боковой поверхности языка справа с эпителиальной дисплазией тяжелой степени тяжести

Операцию проводили под инфильтрационной анестезией Sol. Ultracaini DS forte 1:100000 - 2,4 мл. Производили иссечение пораженной слизистой оболочки боковой поверхности языка скальпелем №15С в пределах здоровых тканей (Рисунок 34), обеспечивая гемостаз по ходу разреза, с последующим наложением швов (Полиглактид 4-0) на область оперативного вмешательства [52]. Послеоперационный материал направляли на патогистологическое исследование.



Рисунок 34 – Вид послеоперационной раны

В послеоперационном периоде на 1-е сутки пациент отмечал сильную боль и дискомфорт в области оперативного вмешательства, что сопровождалось приемом

обезболивающих препаратов. Объективно определяли незначительный отек послеоперационной области. На 3-и сутки пациент предъявлял жалобы на болевой синдром умеренной выраженности и дискомфорт при разговоре и приеме пищи, что также требовало приема обезболивающих препаратов. Визуально определяли умеренный отек в послеоперационной области с признаками гиперемии, рана была покрыта фибринозным налетом (Рисунок 35). На 4-е сутки пациент обратился с жалобами на обильное кровотечение, вследствие чего было проведено прошивание сосуда на его протяжении. К 5-м суткам наблюдали незначительный коллатеральный отек, болевой синдром снижался до слабовыраженного, однако дискомфорт при разговоре и приеме пищи, гиперемия послеоперационной области сохранялись. На 7-е сутки пациент отмечал слабую болевую реакцию, отек и гиперемия отсутствовали.



Рисунок 35 – Вид послеоперационной раны на 3-и сутки

Диагноз подтвержден патогистологически: фрагмент слизистой оболочки языка с акантозом и гиперкератозом многослойного плоского эпителия с признаками дисплазии тяжелой степени тяжести и лимфоплазмочитарной инфильтрацией стромы (Рисунок 36). По результатам молекулярно-генетического исследования послеоперационного материала вирус папилломы человека обнаружен не был. По данным иммуногистохимического анализа - отрицательная экспрессия онкопротеинов p16 и p53.

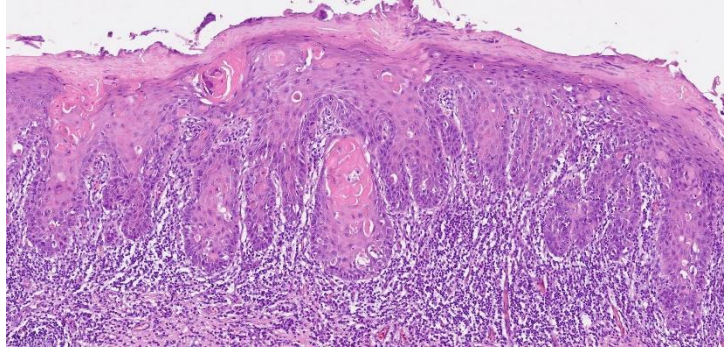


Рисунок 36 – Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 10х

При осмотре послеоперационной области спустя месяц отмечали рубец на фоне отечной слизистой оболочки, плотно-эластической консистенции (Рисунок 37). Отмечали фонетические нарушения. Пациент являлся на осмотр спустя 3, 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства, инволюции рубца не отмечалось.



Рисунок 37 – Вид послеоперационного рубца через 1 месяц

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика, лечение и прогнозирование диспластических поражений слизистой оболочки рта представляют собой актуальную проблему в стоматологической и дерматологической практике. Возрастающее внимание к данной патологии обусловлено рядом факторов, основным из которых является рост заболеваемости [99, 192]. Неуклонное увеличение количества возможных факторов риска, таких как вредные привычки (курение, употребление алкогольных напитков), психоэмоциональное напряжение, влияние вирусных и бактериальных инфекций, хроническая травма, общая соматическая патология и др. обуславливают высокую распространенность и рост заболеваемости ПЗЗ СОР с признаками ЭД [105, 144, 149, 162]. Согласно исследованиям, частота выявляемости ЭД варьируется от 10 до 36% пациентов с предраковыми поражениями СОР [134, 147, 158].

Сложность диагностики и необходимость раннего выявления ввиду риска малигнизации данной патологии также определяют повышенное к ней внимание [16, 71, 103]. Диспластические изменения слизистой часто имеют бессимптомное течение, что затрудняет своевременное выявление и лечение. Поскольку эпителиальная дисплазия - это гистопатологический диагностический термин, относящийся к потенциально злокачественным заболеваниям СОР, имеющим признаки клеточной атипии эпителия - ранние клинические проявления могут быть незаметны [129]. Это требует особого внимания со стороны специалистов при обращении пациентов с ПЗЗ СОР.

Учитывая полиэтиологичность диспластических поражений эпителия и повышенный риск озлокачествления, подход к их лечению должен быть комплексным, мультидисциплинарным с привлечением врачей смежных специальностей, с учетом формы и стадии заболевания, соматического состояния и индивидуальных особенностей пациента.

При диагностике предраковых поражений СОР в случае подозрения на диспластические изменения эпителия, при неэффективности консервативной терапии необходимо хирургическое вмешательство, включающее полное иссечение пораженной СОР с последующей патоморфологической верификацией [5, 52, 86, 172]. Благодаря положительным характеристикам лазерных технологий, они получают все более широкое распространение в стоматологической практике, в особенности - в области хирургической стоматологии [20, 123]. Лазерные системы характеризуются рядом преимуществ: удобство в применении; способность к коагуляции, что позволяет проводить операции с адекватной визуализацией операционного поля; снижение в послеоперационном периоде болевых ощущений и риска образования рубцов [42, 50, 102, 144]. Также известно об иммуностимулирующем, бактерицидном и бактериостатическом эффектах лазерного излучения [20, 51].

Анализ зарубежной и отечественной литературы демонстрирует недостаток исследований по использованию волоконных лазеров при хирургическом лечении пациентов с ЭД СОР. Известно, что, в отличие от большинства других хирургических лазеров, волоконный способствует минимальной карбонизации тканей, что позволяет получить репрезентативный биоматериал для патоморфологической верификации, и, как следствие, проведению прецизионной диагностики резецированного новообразования [182]. Также, помимо этого, тонкое волокно данного типа лазерных аппаратов создает более четкие границы иссечения, минимизируя травматизацию тканей и риск возникновения их фототермического повреждения [42, 97, 179, 182]. Все перечисленные положительные свойства волоконных лазеров способствуют их успешному использованию в хирургическом лечении предраковых заболеваний СОР [42].

На этапе обследования пациентов с ЭД СОР очаги поражения изучали в лучах лампы Вуда с длиной волны 360 нм. Очаги гиперкератоза у 86,5% (n=64) пациентов при КПЛ СОР и лейкоплакии имели бело-голубое или голубое свечение. Сетка Уикхема при КПЛ светилась белесовато-желтым свечением. У 13,5% (n=10) пациентов эрозивно-язвенные поражения имели коричневатый-черный цвет в лучах

лампы Вуда, по их периферии патологически измененная слизистая имела белесовато-желтое свечение, ККГ – голубовато-фиолетовое. Полученные нами результаты подтверждают данные исследований, установивших, что разница в интенсивности флуоресценции между здоровой СОР и диспластически измененным эпителием может быть более, чем в 12 раз [6, 164]. Исследование границы биопсии «нормального» свечения и области флуоресценции продемонстрировало, что в случае последней с высокой вероятностью можно обнаружить диспластические клетки на этапе патоморфологической верификации [26, 96].

С целью выявления возможных этиологических факторов развития ЭД СОР у пациентов, имеющих металлические ортопедические конструкции в полости рта (n=53; 71,6%), была проведена оценка разности электрохимических потенциалов. 28,4% (n=21) обследованных имели превышение допустимых значений РЭХП. У данной группы пациентов в полости рта чаще выявлялись несъемные ортопедические конструкции, изготовленные из разнородных металлов, включая штампованно-паянные, металлокерамические и циркониевые коронки, фиксированные как на зубах, так и на дентальных имплантатах. Наибольшее число пациентов с повышенными показателями РЭХП (n=10; 48%) имело сложные конструкции из разнородных металлов — штампованно-паянные коронки, металлокерамические реставрации, вкладки и штифты. Через три месяца после замены металлических ортопедических конструкций на безметалловые и устранения сочетания разнородных металлов в полости рта у пациентов с ранее выявленным превышением РЭХП наблюдалась устойчивая тенденция к снижению данных показателей [52]. Полученные нами результаты находят подтверждение в ряде исследований, в которых авторы сообщают о значимости гальванического синдрома в развитии предраковых заболеваний СОР, таких как красный плоский лишай и веррукозная лейкоплакия [10, 31, 49].

Результаты ПЦР-диагностики послеоперационного материала у пациентов с ЭД СОР свидетельствуют о достаточно высокой частоте инфицирования вирусом папилломы человека. Так, ВПЧ был выявлен у 36,5% (n=27) из 74 обследованных

пациентов. Преобладающим среди ВПЧ-положительных лиц оказался ВПЧ 6 типа – штамм, относящийся к группе вирусов с низким онкогенным потенциалом. Он был идентифицирован у 63% (n=17) инфицированных пациентов с диспластическими поражениями эпителия СОР. Значительно реже выявлялись другие типы ВПЧ, такие как 11, 16, 31 и 45. Была выявлена статистически значимая взаимосвязь между степенью тяжести диспластических поражений и онкогенностью ВПЧ ( $p < 0,01$ ): при средней степени тяжести дисплазии достоверно чаще обнаруживали низкоонкогенные штаммы вируса (n=9; 90%).

К наиболее распространенным и часто выявляемым при потенциально злокачественных заболеваниях СОР, согласно данным ряда авторов, относятся 16 и 18 штаммы папилломавируса, являющиеся высокоонкогенными [113, 116, 156]. Однако существуют исследования, которые продемонстрировали высокую распространенность низкоонкогенных штаммов ВПЧ при диспластических поражениях и их роль в канцерогенезе, рассматривая случаи поражения аногенитального тракта [106, 160]. В литературе отсутствуют подобные работы, оценивающие распространенность штаммов папилломавируса с низким онкогенным потенциалом при предраковых заболеваниях СОР. Результаты нашего исследования и анализ литературы позволяют сделать предположение о возможной связи низкоонкогенных типов папилломавируса, в частности 6-го, с развитием ЭД и канцерогенеза орофарингеальной области.

Были обнаружены статистически значимые различия в частоте выявления ВПЧ в зависимости от степени тяжести ЭД СОР ( $p=0,026$ ). Достоверно чаще папилломавирус выявляли при дисплазии высокой степени тяжести - 55% (n=16), реже при ЭД низкой степени тяжести - 20% (n=2) [54]. В научной литературе практически отсутствуют исследования, оценивающие взаимосвязь папилломавирусной инфекции со степенью тяжести диспластических поражений СОР. Полученные нами результаты коррелируют с исследованием de la Cour C. D. et al. (2020), где сообщается о тенденции к увеличению распространенности папилломавируса с повышением степени тяжести эпителиальной дисплазии. В то

же время в работе Parchami K et al. (2024) частота встречаемости ВПЧ в зависимости от степени тяжести ЭД СОР не различалась.

Полученные нами данные и анализ литературы указывают на необходимость онковирусологического мониторинга данной когорты пациентов, учитывая возможную роль ВПЧ-инфекции, в том числе низкоонкогенных штаммов, в патогенезе диспластических поражений СОР. Кроме того, выявление 16, 31 и 45 типов, ассоциированных с высоким онкогенным риском, подчеркивает клиническую значимость внедрения профилактических стратегий, включая вакцинацию и динамическое наблюдение [146].

В результате проведенного иммунологического исследования при оценке ИФН-статуса были выявлены достоверные различия между ВПЧ-позитивными и ВПЧ-негативными пациентами. Показатели ИФН- $\alpha/\beta$  ( $p < 0,001$ ) и ИФН- $\gamma$  ( $p < 0,01$ ) были достоверно снижены у пациентов с папилломавирусной инфекцией в сравнении с пациентами с отрицательным ВПЧ-статусом. Полученные результаты подтверждают данные мировой литературы, согласно которым некоторые онкобелки вируса папилломы человека, такие как E6 и E7, способны оказывать влияние на врождённый иммунный ответ, воздействуя на функции интерферонов и снижая их экспрессию [66, 146, 173]. Sillman F. et al. (1984), исследуя диспластические поражения слизистой оболочки женских половых путей, обнаружили взаимосвязь между иммуносупрессией и ВПЧ-инфекцией. Исследователи отметили, что течение заболевания, сопровождающегося папилломавирусной инвазией и иммуносупрессией, было более прогрессирующим, по сравнению с группой иммунокомпетентных пациентов [18]. Результаты, представленные в исследовании Raikhy et al. (2019), продемонстрировали, что папилломавирус подавляет интерфероновый ответ, в частности, интерферон-стимулируемые гены в стромальных фибробластах, включая ключевые противовирусные молекулы (STAT1, OAS2, IFIT1 и др.). Подавление IFN-сигналинга в строме приводит к усиленной экспрессии вирусных генов в эпителии, особенно на поздних стадиях вирусного цикла. Также возможно предположение об обратной связи, согласно которой иммуносупрессия

поддерживает хроническую персистенцию папилломавирусной инфекции и манифестацию ЭД СОР [146, 189].

Сравнение показателей ИФН-статуса в зависимости от степени тяжести диспластических поражений эпителия СОР продемонстрировало достоверно более высокие значения ИФН- $\alpha/\beta$  у пациентов с низкой степенью тяжести, в то время как наиболее значимое угнетение биологической активности наблюдали у пациентов с высокой степенью тяжести ( $p < 0,001$ ). В международной и отечественной литературе практически отсутствуют исследования, оценивающие интерфероновый статус пациентов с диспластическими изменениями СОР. В единичных работах из гинекологической практики получены данные аналогичные результатам нашего исследования: более высокие показатели ИФН, в частности ИФН I типа, наблюдались у пациенток с низкой дисплазией слизистой оболочки шейки матки, и наоборот, у женщин с высокой степенью дисплазии отмечалось достоверное снижение показателей [2, 37]. Полученные нами результаты, демонстрирующие обратную зависимость степени тяжести ЭД СОР от уровня интерферонов, могут указывать на антипролиферативное и противоопухолевое свойства последних, о которых сообщалось ранее рядом исследований [119, 161]. Вследствие чего при снижении уровня интерферонового статуса регрессии опухолевого процесса или замедления онкогенеза, диспластических изменений тканей не происходит [18].

В результате проведенного иммуногистохимического анализа послеоперационных образцов пациентов с диспластическими поражениями эпителия гиперэкспрессия онкопротеинов p16 и p53 была выявлена в 20,3% (n=15) и 13,5% (n=10) случаев соответственно. У пациентов с выявленным папилломавирусом положительная экспрессия p16INK4A и p53 была обнаружена в 11,1% (n=3) и 7,4% (n=2) случаев соответственно.

Статистически значимых различий в частоте выявления положительной экспрессии онкомаркеров p16 и p53 при ЭД СОР в зависимости от ВПЧ-статуса обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). Полученные нами данные демонстрируют отсутствие взаимосвязи между экспрессией онкомаркеров и диспластическими

поражениями эпителия СОР, ассоциированными с папилломавирусной инвазией, что также подтверждается результатами более ранних исследований [69, 110]. Anaya-Saavedra G и соавт. (2024) было продемонстрировано, что при ЭД СОР гиперэкспрессия белка-супрессора опухоли p16 отмечается редко или практически отсутствует. Это в очередной раз подводит под сомнение целесообразность использования онкомаркеров p16 и p53 в качестве биомаркеров данной патологии, связанной с папилломавирусной инфекцией. Также в работе More P и соавт. (2020) в большинстве случаев ВПЧ-положительных поражений СОР в процессе их малигнизации наблюдалась отрицательная экспрессия белка p16 и положительная экспрессия белка p53, причинно-следственной связи между вышеописанными факторами обнаружено не было. Однако ряд авторов сообщает о высокой частоте встречаемости белков-супрессоров опухолей и, в некоторых случаях, их возможности использования в качестве маркера, демонстрирующего переход от хронического воспаления к ЭД СОР или процессам малигнизации [1, 61, 92].

При оценке результатов анкетирования “Знания, убеждения и поведение, связанные с вирусом папилломы человека” были обнаружены статистически значимые различия ( $p=0,039$ ) среди ВПЧ-положительных и ВПЧ-негативных пациентов: достоверно чаще орально-генитальный половой контакт практиковали пациенты с выявленным папилломавирусом - 57,8% ( $n=26$ ) [18]. Также большее количество пациентов, ответивших положительно на присутствие более чем 2 половых партнеров за последние 3 года, было в группе ВПЧ-положительных (71,4%,  $n=10$ ). Полученные нами результаты подтверждаются также в немногочисленных исследованиях, в которых сообщается, что оральный секс, а также увеличение числа партнёров по орально-генитальному сексу повышают вероятность передачи ВПЧ [64, 184]. Статистически значимых различий между группами ВПЧ-положительных и ВПЧ-негативных пациентов в зависимости от частоты использования оральных презервативов выявлено не было. Исходя из полученных нами данных анкетирования и анализа литературы, мы можем прийти к такому выводу: ввиду отсутствия культуры использования оральных презервативов в

Российской Федерации существует повышенный риск передачи ВПЧ орально-генитальным путем [25].

В рамках данного исследования был проведён сравнительный анализ клинической эффективности применения волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм и традиционного хирургического метода лечения пациентов с ЭД СОР. Сравнение проводили путем оценки динамики послеоперационной эпителизации, выраженности отека, гиперемии и болевого синдрома на 1, 3, 5 и 7 сутки в послеоперационном периоде.

При сравнении количественных показателей уровня послеоперационного болевого синдрома у пациентов, прооперированных волоконным лазером и традиционной методикой, были отмечены статистически значимые различия на 1-е, 3-и и 5-е сутки. На 1-е сутки после операции по результатам опроса пациенты всех групп отмечали болевой синдром, однако пациенты 2 группы достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) жаловались на сильную боль и дискомфорт послеоперационной области, что требовало приема обезболивающих средств. На 3-и сутки в послеоперационном периоде среди пациентов 1 группы, у которых иссечение очагов дисплазии проводили с помощью лазерного излучения, у 43,2% ( $n=32$ ) боль отсутствовала или носила чаще слабовыраженный характер ( $p < 0,001$ ). В случае применения традиционной методики на 3-и сутки 37,8% ( $n=28$ ) пациентов отмечали сильную болевую реакцию. Также на 5-е сутки лучшие результаты ( $p < 0,001$ ) отмечались в 1 группе - в 92% ( $n=34$ ) случаев боль отсутствовала, что наблюдали только у 32% ( $n=12$ ) пациентов скальпельной группы. На 7-е сутки 9,5% ( $n=7$ ) пациентов 2-й группы все еще сообщали о слабой болевой реакции. Способность лазерного излучения минимизировать болевой синдром подтверждается в мировой литературе. Авторы сообщают о более безболезненном, в сравнении с другими инструментами альтерации, течении послеоперационного периода при использовании высокоинтенсивных лазеров [42, 102, 185]. Применение волоконного лазера способствует минимизации боли благодаря меньшему, по сравнению с другими типами лазеров, термическому повреждению облучаемых тканей, что сохраняет их биологические структуры.

При оценке выраженности гиперемии в послеоперационной области на 1-е сутки в результате воздействия лазерного излучения у всех пациентов 1 группы данный признак отсутствовал. В те же сроки среди пациентов 2 группы выраженная гиперемия отмечалась в 4,1% случаев (n=3), умеренная - в 6,8% (n=5). Слабовыраженная гиперемия у 7 пациентов (9,5%) скальпельной группы сохранялась до 7 суток. При оценке уровня послеоперационного коллатерального отёка у пациентов, которым операцию проводили с использованием скальпеля, в 6,8% случаев (n=5) наблюдали выраженный отёк и в 43,2% (n=32) — умеренный ( $p < 0,001$ ). После иссечения очагов поражения с помощью волоконного лазера на 1-е сутки после операции у 31,1% (n=23) пациентов был отмечен слабовыраженный коллатеральный отёк. К 3-м суткам у пациентов 2 группы отёк усилился: количество пациентов с выраженным отёком (n=17; 23%) и умеренным отёком (n=20; 27%) значительно увеличилось ( $p < 0,001$ ). В то же время среди пациентов, которым проводилась операция лазером, отёк слабой выраженности был отмечен у 9,5% (n=7) пациентов, а у 40,5% (n=30) пациентов этот признак отсутствовал. При иссечении очагов поражения лазером коллатеральный отек в послеоперационной области сохранялся до 3 суток. В случае использования традиционного инструмента альтерации данный период был дольше - 7 суток. Данные, полученные нами при оценке уровней послеоперационных боли, коллатерального отека и гиперемии согласовываются с результатами других исследований [20, 50, 51, 169]. Применение лазера в послеоперационном периоде минимизирует выраженность вышеперечисленных признаков вследствие способности лазерного излучения к противовоспалительному действию, что способствует снижению проницаемости сосудистых стенок, нормализации кровообращения и стимуляции обменных процессов, отсутствию выраженной нейтрофильной инфильтрации тканей и более быстрому наступлению фазы пролиферации [39, 53].

Оценка скорости эпителизации послеоперационной области также продемонстрировала статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). При попарном сравнении показателей площадей раневой поверхности в динамике у пациентов 1 и 2 групп меньшую площадь отмечали при ушивании раны с использованием

лазера на 3-е, 5-е, 7-е сутки по сравнению со скальпельной группой. При открытом ведении послеоперационной раны меньшая площадь раневой поверхности также была в случае использования волоконного лазера на 3-е, 5-е и 7-е сутки.

При иссечении диспластических очагов с помощью волоконного лазера и заживлении послеоперационной раны вторичным натяжением полную эпителизацию наблюдали на  $9 \pm 0,5$  сутки. Окончательная эпителизация у пациентов 2-й группы, операцию которым проводили при помощи скальпеля и рана которых заживала под йодоформным тампоном без ушивания, отмечалась на  $13 \pm 0,5$  сутки. Полная эпителизация при ушивании раны у пациентов 1 группы наблюдалась на  $7,0 \pm 0,5$  сутки и на  $10,0 \pm 0,5$  сутки у пациентов 2 группы. Более быстрое заживление послеоперационной раны в случае использования волоконного лазера в сравнении со скальпельной методикой объясняется авторами отечественной и зарубежной литературы меньшей степенью травматичности вмешательства и селективностью воздействия на пораженные ткани [50, 52, 178, 102]. Лазерное излучение ускоряет течение всех стадий раневого процесса, минимизирует нарушения микроциркуляции, выраженность воспалительной реакции и инициирует более быстрое наступление процессов репарации. Разрез, проведенный с помощью высокоинтенсивных лазеров, стерилен. Это способствует изменению характера воспалительной реакции в ходе заживления раны: происходит развитие асептического продуктивного воспаления с сокращением экссудативной фазы и более быстрым наступлением пролиферативных процессов [21, 50].

Для верификации диагноза послеоперационный материал направляли на патогистологическое исследование, по результатам которого 46 (62,2%) пациентов были с установленным диагнозом веррукозная лейкоплакия с признаками ЭД СОР (из них 10 (13,5%) с ЭД низкой степени тяжести, 19 (25,7%) со средней и 17 (23%) с высокой), 11 (14,9%) пациентов с гиперкератотической формой КПЛ с признаками дисплазии эпителия, из которых с дисплазией средней и высокой степени тяжести было 5 (6,8%) и 6 (8,1%) человек соответственно. У 6 (8,1%) пациентов была выявлена эрозивно-язвенная форма КПЛ с дисплазией средней степени тяжести и у 4 (5,4%) высокой. Атипичная форма плоского лишая ( $n=7$ ;

9,5%) с ЭД средней и высокой степени тяжести была у 5 (6,8%) и 2 (2,7%) пациентов соответственно.

Согласно результатам клинического исследования, сравнительный анализ продемонстрировал явные и статистически значимые преимущества применения волоконного лазера в сравнении с традиционной хирургической методикой при лечении пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.

Таким образом, использование высокоинтенсивного волоконного лазера позволяет повысить эффективность хирургического лечения пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии за счет меньшей травматизации тканей, минимизации воспалительного ответа на оперативное вмешательство, благоприятного течения послеоперационного периода, ускорения сроков эпителизации и реабилитации пациентов [52].

## ВЫВОДЫ

1. Разработанный нами метод применения волоконного лазера повышает эффективность хирургического лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта. Статистически значимо меньшую площадь раневой поверхности при открытом ведении отмечали при использовании волоконного лазера (1 группа) по сравнению со скальпельной группой (2 группа) на 3, 5, 7 сутки ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ). При ушивании раны так же отмечали более быструю эпителизацию на 3, 5, 7 сутки ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ).

2. Выявлены достоверные различия между группами на 1, 3 и 5 сутки после операции при оценке болевого синдрома и коллатерального отека. Наиболее существенное расхождение наблюдали на 5-е сутки ( $p < 0,001$ ).

3. По данным ПЦР-исследования, у 36,5% ( $n=27$ ) пациентов с ЭД СОР был выявлен папилломавирус, среди которого низкоонкогенный 6 тип встречался наиболее часто (63%). Достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) ВПЧ низкого онкогенного риска выявляли при дисплазии средней степени тяжести ( $n=9$ ; 90%). Статистически значимые различия отмечены при оценке степени тяжести ЭД СОР в зависимости от ВПЧ-статуса ( $p=0,026$ ): высокая степень тяжести достоверно чаще ассоциировалась с папилломавирусной инфекцией.

4. При оценке ИФН-статуса показатели ИФН- $\alpha/\beta$  ( $p < 0,001$ ) и ИФН- $\gamma$  ( $p < 0,01$ ) были достоверно снижены у пациентов с папилломавирусной инфекцией. Статистически значимых различий в значениях сывороточного и спонтанно продуцируемого ИФН отмечено не было. При сравнении показателей ИФН-статуса в зависимости от степени тяжести ЭД СОР достоверно более высокие значения ИФН- $\alpha/\beta$  были отмечены у пациентов с низкой степенью тяжести ( $p < 0,001$ ).

5. По результатам иммуногистохимического исследования, выявление гиперэкспрессии онкомаркеров p16 и p53 в зависимости от ВПЧ-статуса и степени тяжести ЭД СОР не имеет статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

6. По результатам анкетирования, достоверно чаще орально-генитальный половой контакт практиковали пациенты с положительным ВПЧ-статусом

( $p=0,039$ ). Большая часть пациентов, имеющих более 2 половых партнеров за последние 3 года, также была в группе ВПЧ-положительных. Оценка частоты использования оральных презервативов в зависимости от ВПЧ-статуса статистически значимых различий не продемонстрировала.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хирургическое лечение потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии целесообразно проводить при помощи волоконного лазера с длиной волны 1940 нм мощностью 2,9 Вт в импульсно-периодическом режиме при длительности импульса 100 мс и длительности паузы 100 мс. Послеоперационный материал необходимо направлять на патоморфологическую верификацию.

2. На этапе обследования пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии рекомендовано исследование биологической активности интерферонов и ВПЧ-статуса с целью определения дальнейшей тактики лечения и привлечения врачей смежных специальностей.

3. Пациентам с диспластическими поражениями слизистой оболочки рта, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией, рекомендовано использование латексных салфеток с целью профилактики передачи вируса папилломы человека.

4. Пациентам с диспластическими поражениями эпителия, имеющим металлические ортопедические конструкции, необходимо проводить оценку разности электрохимических потенциалов с целью выявления гальванического синдрома.

5. Необходим междисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта с вовлечением смежных специалистов (врачей-иммунологов, вирусологов).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АФВ – аутофлуоресцентная визуализация

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВЭБ – вирус Эпштейна–Барра

ГКС – глюкокортикостероиды

ИГХ – иммуногистохимия

ИФН – интерферон

КПЛ – красный плоский лишай

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПЗЗ – потенциально злокачественные заболевания

ПР – плоскоклеточный рак

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОР – слизистая оболочка рта

СФ – субмукозный фиброз

ЦМВ – цитомегаловирус

ЭД – эпителиальная дисплазия

ЭП – эритроплакия

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ корреляционной связи папилломавирусной инфекции и экспрессии белков-супрессоров опухолей у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта / М.А. Степанов, Г.М. Хисамиева, С.В. Тарасенко [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2024. – Т. 20. – № 2. – С. 83-88.
2. Андосова, Л.Д. Состояние локального иммунитета в зависимости от тяжести плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки / Л.Д. Андосова // Медицинский альманах. – 2013. – № 6 (30). – С. 66-69.
3. Ассоциация полиморфизма rs352140 гена TLR9 с развитием гиперкератоза слизистой оболочки рта / В. В. Морозова, С. В. Тарасенко, М. А. Степанов [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 122-126. – DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-2-122-126.
4. Барер, Г.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Г.М. Барер. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 288 с. - ISBN 5970400920 : 3870.00 Тг.
5. Безруков, А.А. Хирургическое лечение пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта / А.А. Безруков, В.А. Сёмкин // Стоматология. – 2016. – № 5 (95). – С. 53-60.
6. Березин, К.А. Совершенствование оптических методов диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта (обзор литературы) / К.А. Березин, А.В. Шулаев, В.А. Березин // Уральский медицинский журнал. – 2019. – Т. 169. – № 1. – С. 34-37.
7. Биомаркеры цервикагинальной жидкости для диагностики заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (обзор литературы) / В.Н. Прилепская, А.Н. Мгерян, А.С. Акопян [и др.] // Гинекология. – 2019. – № 6 (21). – С. 6-11.
8. Боровский, Е.В. Терапевтическая стоматология / Е.В. Боровский, В.С. Иванов, Г.В. Банченко; под редакцией Е.В. Боровского // Москва: МИА, 2003. – С. 215-216.

9. Вестник РГМУ. Периодическое медицинское издание. – Москва : ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России. – 2012, Специальный выпуск № 1. – 548 с.
10. Гальванические пары металлических конструкций при заболеваниях слизистой оболочки рта : учебное пособие / И. М. Макеева, А. Г. Волков, Н. Ж. Дикопова [и др.] – Москва : ООО Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2023. – 64 с. – ISBN 978-5-9704-7502-7.
11. Гальваноз полости рта / Э.Г. Борисова, А.А. Комова, Е.С. Вербитский [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15. – № 1. – С. 5-9.
12. Гемонов, В.В. Гистология и эмбриология органов полости рта и зубов : Учебное пособие / В.В. Гемонов, Э.Н. Лаврова, Л.И. Фалин. – Москва : ООО Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2016. – 312 с. – ISBN 978-5-9704-3931-9.
13. Данилина, Т.Ф. Гальваноз, как фактор развития предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Т.Ф. Данилина, П.П. Колобухова // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – № 2 (22). – С. 32-35.
14. Журбенко, В.А. Изменения слизистой оболочки полости рта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / В.А. Журбенко, М.А. Ляскина // Евразийское научное объединение. – 2019. – № 12-2. – С. 132-136.
15. Злокачественная трансформация эрозивно-язвенного красного плоского лишая красной каймы губы / В.А. Молочков, Ю.В. Молочкова, А.Н. Хлебникова, А.А. Рылькова // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20. – № 3-2. – С. 134-138.
16. Ивина, А.А. Современные представления о плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта / А.А. Ивина // Архив патологии. – 2020. – Т. 82. – № 3. – С. 55-60.
17. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белков Ki-67, PNH3 и CK15 при малигнизации эпителия слизистой оболочки рта / А. А. Ивина, В. А. Семкин, З. С. Хабазе, И. И. Бабиченко // Архив патологии. – 2019. – Т. 81. – № 5. – С. 30-34.
18. Исследование взаимосвязи интерферонового статуса пациентов с эпителиальной дисплазией слизистой оболочки рта и папилломавирусной

инфекцией / О.А. Свитиц, М.А. Степанов, Г.М. Хисамиева [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2025. – Т. 136. – № 3(136). – С. 86-91.

19. К вопросу о папилломавирусном генезе лейкоплакии слизистой оболочки рта / И.И. Бабиченко, О.Ф. Рабинович, А.А. Ивина [и др.]. // Архив патологии. – 2014. – (1). – С. 32-36.

20. Карнаухов, И.С. Лазеры в стоматологии / И.С. Карнаухов, Е.В. Честных // Тверской медицинский журнал. – 2021. – № 3. – С. 27-32.

21. Клинико-биохимическая оценка хирургического лечения веррукозной формы лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с применением лазерных технологий / А.О. Евграфова, И.В. Тарасенко, Т.П. Вавилова [и др.] // Человек и его здоровье. – 2011. – № 3. – С. 50-54.

22. Комбинированная физиотерапия в лечении тяжелых форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта / О.В. Серикова, И.А. Беленова, Н.П. Сериков [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2019. – № 1 (42). – С. 91-98.

23. Косюга, С.Ю. Состояние местного иммунитета полости рта у лиц с заболеваниями слизистой оболочки и разной степенью обсемененности желудка *Helicobacter pylori* до и после лечения / С.Ю. Косюга, В.И. Ашкинази, С.Э. Варванина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 4. – С. 63-67.

24. 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 (77). – С. 40-43.

25. Кривоносова, С.Ю. Некоторые аспекты информированности молодых людей о вирусных инфекциях, передаваемых половым путем, в частности вирусе папилломы человека / С.Ю. Кривоносова, А.М. Панина // Символ науки. – 2020. – № 12-2. – С. 145-149.

26. Крихели, Н.И. Аутофлуоресцентная визуализация злокачественных новообразований слизистой оболочки рта / Н.И. Крихели, Т.И. Позднякова, Н.Н. Булгакова // Стоматология. – 2021. – Т. 100. – № 6. – С. 86-90.

27. Крылова, Д. А. Сравнительный анализ эффективности применения различных методов увеличения толщины мягких тканей при проведении дентальной имплантации во фронтальном отделе верхней челюсти : специальность 3.1.7. «Стоматология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Крылова Дарья Андреевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 156 с.
28. Лейкоплакия: клинический и патоморфологический диагноз / В.А. Семкин, О.Ф. Рабинович, И.И. Бабиченко, А.А. Безруков // Стоматология. – 2017. – Т. 96. – № 1. – С. 72-76.
29. Лейкоплакия полости рта: клиника, диагностика, лечение / Х. Камилов, А. Кадырбаева, Д. Арипова, [и др.] // Медицина и инновации. – 2021. – № 2 (1). – С. 44-49.
30. Литвинчук, Я.О. Современные методы диагностики предраковых заболеваний СОПР / Я.О. Литвинчук, Л.А. Казеко // Современная стоматология. – 2020. – № 4 (81). – С. 3-5.
31. Макаренко, Н.В. Совершенствование способа определения электрохимических потенциалов в полости рта и его клиническое обоснование : дис ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Макаренко Николай Валерьевич ; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2021. – 122 с.
32. Межевикина, Г.С. Современные методы диагностики предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта / Г.С. Межевикина, Е.А. Глухова // Наука молодых–Eruditio Juvenium. – 2018. – № 4 (6). – С. 600-606.
33. Методы ранней диагностики рака слизистой оболочки полости рта / В.П. Кириллова, О.И. Каганов, А.Г. Габриелян [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 5-6. – С. 86-90.
34. Минаев, В.П. Лазерные медицинские системы и медицинские технологии на их основе / В.П. Минаев; – Долгопрудный: Изд. Дом “Интеллект, 2020. – 360 с.
35. Морозова, Е. А. Применение неодимового лазера в хирургической стоматологии : специальность 14.01.14. «Стоматология» : диссертация ... доктора

медицинских наук / Морозова Елена Анатольевна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 341 с.

36. Назарова, Н. М. Цервикальные и анальные неоплазии, ассоциированные с вирусом папилломы человека: оценка программ вакцинопрофилактики / Н. М. Назарова, В. Н. Прилепская // Медицинский совет. – 2018. – № 7. – С. 12-17.

37. Некоторые вопросы патогенеза предраковых поражений шейки матки / В.В. Рачковская, А.П. Горбунов, В.Д. Анохова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 3 (129). – С. 26-34.

38. Патент № 2657808 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ определения продукции интерферонов как параметров врожденного иммунитета : № 2017124353 : заявл. 10.07.2017 : опубл. 15.06.2018 / Т. П. Оспельникова, Л. В. Колодяжная, В. Ю. Табаков, Ф. И. Ершов. – EDN RVSPID.

39. Перспективы лазеров в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / В. В. Чернегов, Л. В. Васильева, А. А. Митрофанов, О. В. Митрофанова // Вестник Авиценны. – 2020. – Т. 22. – № 3. – С. 476-481.

40. Предраковые заболевания в структуре патологии слизистой оболочки полости рта / О. С. Гилева, Т. В. Либик, А. А. Позднякова, Л. Я. Сатюкова // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 2. – С. 3-8.

41. Преимущества диодного лазера на стоматологическом хирургическом приеме / А. Н. Журавлев, В. А. Пешков, Ж. А. Гришунова [и др.] // Лазерная медицина. – 2021. – Т. 25. – № S3. – С. 73-74.

42. Применение волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм в хирургическом лечении пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта / С. В. Тарасенко, М. А. Степанов, Г. М. Хисамиева [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2025. – Т. 29. – № 3. – С. 282-289. – DOI: 10.17816/dent677567.

43. Проблема сочетанной патологии полости рта и органов пищеварения у подростков / А.А. Копытов, А.В. Никишаева, Л.Б. Пашенко [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2018. – № 2 (41). – С. 220-227.
44. Рабинович, О.Ф. Клиника, диагностика и лечение различных форм лейкоплакии / О.Ф. Рабинович, Е.С. Абрамова, А.А. Тогонидзе // Стоматология. – 2014. – Т. 93. – № 5. – С. 75-81.
45. Рыхлевич, А.А. Злокачественные и потенциально злокачественные заболевания полости рта, проблемы и методы их обнаружения (обзор) / А.А. Рыхлевич, Я.П. Сандаков // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – № 9-10. – С. 26-33.
46. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020618575 Российская Федерация. Программа для обеспечения работы аппарата определения электрохимических потенциалов в полости рта : № 2020617843 : заявл. 24.07.2020 : опублик. 30.07.2020 / А. Г. Волков, И. М. Макеева, Н. Ж. Дикопова [и др.] ; заявитель ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – EDN: NOGКСВ.
47. Совершенствование диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта / А. Е. Пурсанова, Л. Н. Казарина, А. Е. Белозеров [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 2(62). – С. 46-50.
48. Современный взгляд на возможность деэскалации объема лечения ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака ротоглотки / / П. В. Голубев, Л. В. Болотина, А. Р. Геворков, Т. И. Дешкина // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – № 3 (10). – С. 47-53.
49. Способы определения электрохимических потенциалов металлических конструкций, находящихся во рту / А.Г. Волков, Н.Ж. Дикопова, Г.Е. Аманатиди [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 22. – С. 27-31.
50. Сравнительная оценка регенерации слизистой оболочки рта после излучения Nd: YAG лазера и механической травмы в эксперименте / Е.А. Морозова, С.В. Тарасенко, В.И. Елисеенко [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 2 (62). – С. 34-42.

51. Степанов, М. А. Принципы диагностики и хирургического лечения предраковых поражений слизистой оболочки рта с помощью высокоинтенсивных лазеров / М. А. Степанов, А. А. Смолова, П. О. Дабижа // Паринские чтения 2020. Актуальные вопросы диагностики, лечения и диспансеризации пациентов с хирургической патологией челюстно-лицевой области и шеи : Сборник трудов национального конгресса с международным участием, Минск, 07–08 мая 2020 года / Под общей редакцией И.О. Походенько-Чудаковой. – Минск: Белорусский государственный университет, 2020. – С. 338-341.
52. 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; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 149 с.
53. Тарасенко, И.В. Содержание белков протеолиза в динамике заживления раневого дефекта слизистой оболочки щеки крыс, вызванного лазерным излучением / И.В. Тарасенко // Лазерная медицина. – 2010. – № 1 (14). – С. 39-44.
54. Тарасенко, С.В. Применение лазерных технологий в комплексном лечении пациентов с плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / С.В. Тарасенко, Т.И. Позднякова, М.А. Степанов // Российская стоматология. – 2013. – № 4 (6). – С. 38-44.
55. Тлиш, М.М. Красный плоский лишай: современные аспекты этиологии и патогенеза (обзор) / М.М. Тлиш, П.С. Осмоловская // Лечебное дело. – 2021. – № 4. – С. 140-147.
56. Цепов, Л.М. Врачебная тактика при эрозивноязвенных поражениях слизистой оболочки рта, языка и губ: учебно-методическое пособие / Л.М. Цепов, А.И. Николаев. – Смоленск: СГМА, 2005. – 16 с.
57. Чуйкин, С.В. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: клинические формы и лечение / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 5 (95). – С. 680-687.

58. A case series of psychological stress evaluation as a risk factor for oral lichen planus / I. Sufiawati, A. Megawati, M. Al Farisyi [et al.] // *Case Reports in Dentistry*. – 2022. – № 1 (2022). – P. 1915122.
59. A histological evaluation of the mice oral mucosal tissue wounds excised with diode laser, Er: YAG laser, and cold scalpel / H. Li, Y. Liu, X. Li [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2022. – № 6 (37). – P. 2707-2715.
60. A histological evaluation of the surgical margins from human oral fibrous-epithelial lesions excised with CO2 laser, Diode laser, Er: YAG laser, Nd: YAG laser, electrosurgical scalpel and cold scalpel / L. Monteiro, M.L. Delgado, F. Garcês [et al.] // *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. – 2019. – № 2 (24). – P. e271.
61. A meta-analysis reveals the protein profile associated with malignant transformation of oral leukoplakia // A.G.C. Normando, E.S. Dos Santos, J.O. Sá [et al.] // *Frontiers in oral health*. – 2023. – № 4. – P. 1088022.
62. A systematic review of oral biopsies, sample types, and detection techniques applied in relation to oral cancer detection / G. Yang, L. Wei, B.K.S. Thong [et al.] // *BioTech*. – 2022. – № 1 (11). – P. 5.
63. AbdulMajeed, A. A. Can immunohistochemistry serve as an alternative to subjective histopathological diagnosis of oral epithelial dysplasia? / A. A. AbdulMajeed, C. S. Farah // *Biomarkers in cancer*. – 2013. – № 5. – P. BIC-S12951.
64. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers / E.M. Smith, J.M. Ritchie, K.F. Summersgill [et al.] // *International journal of cancer*. – 2004. – № 5 (108). – P. 766-772.
65. Alrashdan, M. S. Oral lichen planus: a literature review and update / M. S. Alrashdan, N. Cirillo, M. McCullough // *Archives of dermatological research*. – 2016. – № 8 (308). – P. 539-551.
66. Alteration of the IFN-pathway by human papillomavirus proteins: antiviral immune response evasion mechanism / L. J. Castro-Munoz, L. Rocha-Zavaleta, M. Lizano [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – № 11 (10). – P. 2965.
67. Alterations of rb pathway components are frequent events in patients with oral epithelial dysplasia and predict clinical outcome in patients with squamous cell

- carcinoma / S. Soni, J. Kaur, A. Kumar [et al.] // *Oncology*. – 2005. – № 4-6 (68). – P. 314-325.
68. An insight to oral epithelial dysplasia / V. Rastogi, N. Puri, S. Mishra [et al.] // *International Journal of Head and Neck Surgery*. – 2014. – № 2 (4). – P. 74-82.
69. Anaya-Saavedra, G. Oral HPV-associated dysplasia: is koilocytic dysplasia a separate entity? / G. Anaya-Saavedra, M. Vázquez-Garduño // *Frontiers in Oral Health*. – 2024. – № 5. – P. 1363556.
70. Angeletti, P. C. The viral etiology of AIDS-associated malignancies / P. C. Angeletti, L. Zhang, C. Wood // *Advances in Pharmacology*. – 2008. – № 56. – P. 509-557.
71. Artificial intelligence applications in oral cancer and oral dysplasia / C.T. Viet, M. Zhang, N. Dharmaraj [et al.] // *Tissue Engineering Part A*. – 2024. – № 19-20 (30). – P. 640-651.
72. Association of human papillomavirus with oral lichen planus and oral leukoplakia: A meta-analysis / Q. Shang, J. Peng, Y. Zhou [et al.] // *Journal of Evidence Based Dental Practice*. – 2020. – № 4 (20). – P. 101485.
73. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study / M. Siponen, L. Huuskonen, E. Läärä [et al.] // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2010. – № 3 (110). – P. 319-324.
74. Barakat, S. M. M. Differential expression of stem cell-like proteins in normal, hyperplastic and dysplastic oral epithelium / S. M. M. Barakat, C. H. Siar // *Journal of applied oral science: revista FOB*. – 2015. – № 1 (23). – P. 79-86.
75. Bermejo-Fenoll, A. Familial oral lichen planus: presentation of six families / A. Bermejo-Fenoll, P. López-Jornet // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2006. – № 2 (102). – P. e12-e15.
76. Camilo, V. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection / V. Camilo, T. Sugiyama, E. Touati // *Helicobacter*. – 2017. – № 22. – P. e12405.

77. Carrard, V. C. A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists / V. C. Carrard, I. Van der Waal // *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. – 2017. – № 1 (23). – P. e59.
78. Chemoprevention in oral leukoplakia: challenges and current landscape / V. M. Palma, N. Koerich Laureano, L.A. Frank [et al.] // *Frontiers in Oral Health*. – 2023. – № 4. – P. 1191347.
79. Clinical Evaluation of the Optical Filter for Autofluorescence Glasses for Oral Cancer Curing Light Exposed (GOCCLES®) in the Management of Potentially Premalignant Disorders: A Retrospective Study / C. Lajolo, M. Tranfa, R. Patini [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – № 9 (19). – P. 5579.
80. Comparative evaluation of diode laser and scalpel surgery in the treatment of inflammatory fibrous hyperplasia: a split-mouth study / T. Çayan, G.N. Hasanoğlu Erbaşar, G. Akca [et al.] // *Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery*. – 2019. – № 2 (37). – P. 91-98.
81. Correlation between oral lichen planus and thyroid disease in China: a case–control study / T. Zhou, D. Li, Q. Chen [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2018. – № 9. – P. 330.
82. Correlation between oral lichen planus and viral infections other than HCV: A systematic review / A. Lucchese, D. Di Stasio, A. Romano [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – № 18 (11). – P. 5487.
83. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis / G. Lodi, C. Scully, M. Carrozzo [et al.] // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2005. – № 1 (100). – P. 40-51.
84. Detection of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma / F. H. Fauzi, N.I. Hamzan, N.A. Rahman [et al.] // *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*. – 2020. – № 12 (21). – P. 961-976.

85. Diagnosis and management of oral lichen planus—Review / N. Gururaj, P. Hasinidevi, V. Janani [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2021. – № 3 (25). – P. 383-393.
86. Diagnosis of oral potentially malignant disorders: Overview and experience in Oceania / A.M. Rich, H.M. Hussaini, M.A.M. Nizar [et al.] // *Frontiers in Oral Health*. – 2023. – № 4. – P. 1122497.
87. Diagnostic accuracy of clinical visualization and light-based tests in precancerous and cancerous lesions of the oral cavity and oropharynx: a systematic review and meta-analysis / M. R. Buenahora, A. Peraza-L, D. Díaz-Báez [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2021. – № 6 (25). – P. 4145-4159.
88. Early detection of oral cancer: a key role for dentists? / K. Hertrampf, M. Jürgensen, S. Wahl [et al.] // *Journal of cancer research and clinical oncology*. – 2022. – № 6 (148). – P. 1375-1387.
89. Evaluating CagA and VacA oncoproteins of *Helicobacter pylori* in oral potentially malignant disorders / R. Sekar, P.S. Dhayashankar, A. Mathivanan [et al.] // *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. – 2021. – № Suppl 2 (13). – P. S1564-S1568.
90. Evaluation of the role of toluidine blue paint as an adjunctive method to biopsy in suspicious oral lesion: A hospital based study / N. Aggarwal, T. Panja, S. Dutta [et al.] // *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. – 2022. – № Suppl 2 (74). – P. 2458-2465.
91. Evaluation of the salivary level of cortisol in patients with oral lichen planus: A meta-analysis / P. Lopez-Jornet, E. Zavattaro, H.R. Mozaffari [et al.] // *Medicina*. – 2019. – № 5 (55). – P. 213.
92. Expression of p-16, Ki-67 and p-53 markers in dysplastic and malignant lesions of the oral cavity and oropharynx / P. Yadav, R. Malik, S. Balani [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2019. – № 2 (23). – P. 224-230.
93. Expression of p16INK4a and human papillomavirus 16 with associated risk factors in cervical premalignant and malignant lesions / A. Pandey, S. Chandra, R. Nautiyal [et al.] // *South Asian Journal of Cancer*. – 2018. – № 4 (7). – P. 236.

94. Farthing, P. The activation of Langerhans cells in oral lichen planus / P. Farthing, P. Mearns, A. Cruchley // *Journal of oral pathology & medicine*. – 1990. – № 2 (19). – P. 81-85.
95. Fleskens, S. Grading systems in head and neck dysplasia: their prognostic value, weaknesses and utility / S. Fleskens, P. Slootweg // *Head & neck oncology*. – 2009. – № 1 (1). – P. 11.
96. Fluorescence spectroscopy of oral tissue: Monte Carlo modeling with site-specific tissue properties / I. Pavlova, C.R. Weber, R.A. Schwarz [et al.] // *Journal of biomedical optics*. – 2009. – № 1 (14). – P. 014009-014009.
97. Fried, N. M. Recent advances in infrared laser lithotripsy / N. M. Fried // *Biomedical optics express*. – 2018. – № 9 (9). – P. 4552-4568.
98. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2018. – № 6 (68). – P. 394-424.
99. Gupta, S. Current challenges and the diagnostic pitfalls in the grading of epithelial dysplasia in oral potentially malignant disorders: A review / S. Gupta, M. K. Jawanda, G. Madhushankari // *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. – 2020. – № 4 (10). – P. 788-799.
100. Hamour, A. F. Oral lichen planus / A. F. Hamour, H. Klieb, A. Eskander // *Cmaj*. – 2020. – № 31 (192). – P. E892-E892.
101. Helicobacter pylori infection is correlated with the incidence of erosive oral lichen planus and the alteration of the oral microbiome composition / S. Li, Y. Zhang, Z. Yang [et al.] // *BMC microbiology*. – 2021. – № 1 (21). – P. 122.
102. High-level laser therapy versus scalpel surgery in the treatment of oral lichen planus: a randomized control trial / S. Tarasenko, M. Stepanov, E. Morozova [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2021. – № 10 (25). – P. 5649-5660.
103. Histopathological findings of oral epithelial dysplasias and their relation to malignant transformation / R. Ellonen, A. Suominen, J. Kelppe [et al.] // *Cancer Treatment and Research Communications*. – 2023. – № 34. – P. 100664.

104. Holmstrup, P. Oral erythroplakia – What is it? / P. Holmstrup // Oral diseases. – 2018. – № 1–2 (24). – P. 138-143.
105. Hong, S. Lichen planus is associated with depression and anxiety: a cross-sectional study in the All of Us research program / S. Hong, R. Fan, J. M. Cohen // Archives of dermatological research. – 2023. – № 5 (315). – P. 1417-1419.
106. HPV 6-associated HSIL/squamous carcinoma in the anogenital tract / M. Z. Liu, Y.P. Hung, E.C. Huang [et al.] // International Journal of Gynecological Pathology. – 2019. – № 5 (38). – P. 493-497.
107. HPV-inactive cell populations arise from HPV16-transformed human keratinocytes after p53 knockout / F. Abboodi, P. Buckhaults, D. Altomare [et al.] // Virology. – 2021. – № 554. – P. 9-16.
108. HPV-negative squamous cell carcinoma of the anal canal is unresponsive to standard treatment and frequently carries disruptive mutations in TP53 / D. Meulendijks, N.B. Tomasoia, L. Dewit [et al.] // British journal of cancer. – 2015. – № 8 (112). – P. 1358-1366.
109. HPV oral and oropharynx infection dynamics in young population / A. Moran-Torres, N.G. Pazos-Salazar, S. Téllez-Lorenzo [et al.] // Brazilian Journal of Microbiology. – 2021. – № 4 (52). – P. 1991-2000.
110. HPV status and immunohistochemical analysis of p16, p53 and PD-L1 expression as prognostic biomarkers in patients with squamous cell anal cancer receiving definitive radiotherapy/chemoradiotherapy / B. Balci Topuz, F. Sert, M. Sezak [et al.] // Oncology Letters. – 2024. – № 2 (28). – P. 395.
111. Human papilloma virus related squamous cell carcinomas of the head and neck: diagnosis, clinical implications and detection of HPV / E.C. Paver, A.M. Currie, R. Gupta [et al.] // Pathology. – 2020. – № 2 (52). – P. 179-191.
112. Human papillomavirus and leukoplakia of the oral cavity: A systematic review / D. Radzki, A. Kusiak, I. Ordyniec-Kwaśnica [et al.] // Postępy Dermatologii i Alergologii. – 2022. – № 3 (39). – P. 594-600.

113. Human Papillomavirus-Associated Oral Epithelial Dysplasia: A Practical Approach to Make the Diagnosis / K. Parchami, S. Chandra, R. Nautiyal [et al.] // *Iranian Journal of Medical Sciences*. – 2024. – № 3 (49). – P. 186.
114. Human papillomavirus detection in oropharyngeal squamous cell carcinoma using p16 immunohistochemistry / A. Sabu, N.V.R. Mouli, N. Tejaswini [et al.] // *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. – 2019. – № 4 (9). – P. 212-216.
115. Human papillomavirus knowledge, beliefs, and behaviors: A questionnaire adaptation / J. D. Horvath, N. L. Kops, J. Caierão [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2018. – № 230. – P. 103-108.
116. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis, 1985–2010 / V. Jayaprakash, M. Reid, E. Hatton [et al.] // *Oral oncology*. – 2011. – № 11 (47). – P. 1048-1054.
117. Immunohistochemical expression of p53, p16 and hTERT in oral squamous cell carcinoma and potentially malignant disorders / A.C. Abrahao, B.V. Bonelli, F.D. Nunes [et al.] // *Brazilian oral research*. – 2011. – № 25). – P. 34-41.
118. Inter-and intra-observer agreement on the judgment of toluidine blue staining for screening of oral potentially malignant disorders and oral cancer / Y.-N. Li, R. Lu, J. Zhang [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2019. – № 4 (23). – P. 1709-1714.
119. Interferon signaling and ferroptosis in tumor immunology and therapy / W. Hu, Z. Zhao, J. Du [et al.] // *NPJ Precision Oncology*. – 2024. – № 1 (8). – P. 177.
120. Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies / G. Lodi, M. Manfredi, V. Mercadante [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2020. – № 2. – CD001168.
121. Intraoperative imaging of oral-maxillofacial lesions using optical coherence tomography / Z. Yang, J. Shang, C. Liu [et al.] // *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. – 2020. – № 02 (13). – P. 2050010.
122. Ismail, S. B. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation / S. B. Ismail, S. K. Kumar, R. B. Zain // *Journal of oral science*. – 2007. – № 2 (49). – P. 89-106.

123. Jerjes, W. CO2 lasers in the management of potentially malignant and malignant oral disorders / W. Jerjes, Z. Hamdoon, C. Hopper // *Head & Neck Oncology*. – 2012. – № 1 (4). – P. 17.
124. Kragelund, C. The oral microbiome in oral lichen planus during a 1-year randomized clinical trial / C. Kragelund, M. K. Keller // *Oral diseases*. – 2019. – № 1 (25). – P. 327-338.
125. Krogh, P. Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine / P. Krogh, B. Hald, P. Holmstrup // *Carcinogenesis*. – 1987. – № 10 (8). – P. 1543-1548.
126. Kumari, P. Oral potentially malignant disorders: etiology, pathogenesis, and transformation into oral cancer / P. Kumari, P. Debta, A. Dixit // *Frontiers in pharmacology*. – 2022. – № 13. – P. 825266.
127. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and oral lichen planus / S. Pourshahidi, F. Fakhri, H. Ebrahimi [et al.] // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2012. – № 5 (13). – P. 1745-1747.
128. Le phénomène de Köbner en Dermatologie / G. Giet, Y. Senterre, E. Lebas [et al.] // *Revue Médicale de Liège*. – 2021. – № 9 (76). – P. 651-656.
129. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia in Southwest Finland / T. T. Nevanpää, A.E. Terävä, H.K. Laine [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – № 1 (12). – P. 8261.
130. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions / M. Awadallah, M. Idle, K. Patel [et al.] // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. – 2018. – № 6 (125). – P. 628-636.
131. Microbiopsy a first-level diagnostic test to rule out oral dysplasia or carcinoma in general dental practice / M. Pentenero, M. Val, S. Rosso [et al.] // *Oral Diseases*. – 2018. – № 1-2 (24). – P. 109-111.
132. Molecular biomarkers of malignant transformation in head and neck dysplasia / K. Ranganath, A.L. Feng, R.A. Franco [et al.] // *Cancers*. – 2022. – № 22 (14). – P. 5581.

133. Molecular detection of human papillomavirus (HPV) in highly fragmented DNA from cervical cancer biopsies using double-nested PCR / L. Tawe, S. Grover, M. Narasimhamurthy [et al.] // *MethodsX*. – 2018. – № 5. – P. 569-578.
134. Müller, S. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology / S. Müller // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. – 2018. – № 6 (125). – P. 591-602.
135. Nadeau, C. Evaluation and management of oral potentially malignant disorders / C. Nadeau, A. Kerr // *Dental Clinics*. – 2018. – № 1 (62). – P. 1-27.
136. No evidence for *Helicobacter pylori* in oral lichen planus / S. R. Hulimavu, L. Mohanty, N.V. Tondikulam [et al.] // *Journal of oral pathology & medicine*. – 2014. – № 8 (43). – P. 576-578.
137. Nosratzahi, T. Oral lichen planus: an overview of potential risk factors, biomarkers and treatments / T. Nosratzahi // *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. – 2018. – № 5 (19). – P. 1161.
138. Novel strategies for the bioavailability augmentation and efficacy improvement of natural products in oral cancer / A. Sachdeva, D. Dhawan, G.K. Jain [et al.] // *Cancers*. – 2022. – № 1 (15). – P. 268.
139. Olson, M. A. Oral lichen planus / M. A. Olson, R. S. 3<sup>rd</sup> Rogers, A. J. Bruce // *Clinics in dermatology*. – 2016. – № 4 (34). – P. 495-504.
140. Optical coherence tomography / R. A. Katkar, S.A. Tadinada, B.T. Amaechi [et al.] // *Dental clinics*. – 2018. – № 3 (62). – P. 421-434.
141. Oral cancer and precancer: a narrative review on the relevance of early diagnosis / S. Abati, C. Bramati, S. Bondi [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2020. – № 24 (17). – P. 9160.
142. Oral cavity as an extragastric reservoir of *Helicobacter pylori* / A. Al Sayed, P.S. Anand, K.P. Kamath [et al.] // *International Scholarly Research Notices*. – 2014. – № 1 (2014). – P. 261369.
143. Oral chronic hyperplastic candidiasis and its potential risk of malignant transformation: a systematic review and prevalence meta-analysis / A. I. Lorenzo-Pouso,

- A. Pérez-Jardón, V.C.A. Caponio [et al.] // *Journal of Fungi*. – 2022. – № 10 (8). – P. 1093.
144. Oral epithelial dysplasia: Causes, quantification, prognosis, and management challenges / W.M. Tilakaratne, P.R. Jayasooriya, N.S. Jayasuriya [et al.] // *Periodontology* 2000. – 2019. – № 1 (80). – P. 126-147.
145. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies / M. Carrozzo, S. Porter, V. Mercadante [et al.] // *Periodontology* 2000. – 2019. – № 1 (80). – P. 105-125.
146. Oral papillomatosis: its relation with human papilloma virus infection and local immunity – An update / E.C. Andrei, I.M. Baniță, M.C. Munteanu [et al.] // *Medicina*. – 2022. – № 8 (58). – P. 1103.
147. Oral potentially malignant disorders (OPMD): what is the clinical utility of dysplasia grade? / K.P. Pritzker, M.R. Darling, J.T. Hwang [et al.] // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. – 2021. – № 3 (21). – P. 289-298.
148. Overexpression of p16INK4 is a reliable marker of human papillomavirus–induced oral high-grade squamous dysplasia / L. L. Cunningham Jr, G.M. Pagano, M. Li [et al.] // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2006. – № 1 (102). – P. 77-81.
149. Overview of oral potentially malignant disorders: from risk factors to specific therapies / L. Lorini, C. Bescós Atín, S. Thavaraj [et al.] // *Cancers*. – 2021. – № 15 (13). – P. 3696.
150. p53 and p16 in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma: A study of 208 cases / J. C. C. Gonzalez, L.A. Gaitan Cepeda, S.A. Borges Yanez [et al.] // *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. – 2016. – № 2 (59). – P. 153-158.
151. Pathogenesis of oral lichen planus—a review / M. Roopashree, R.V. Gondhalekar, M.C. Shashikanth [et al.] // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2010. – № 10 (39). – P. 729-734.
152. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: a literature review and meta-analysis / A. F. Rositch, J. Koshiol, M.G. Hudgens [et al.] // *International journal of cancer*. – 2013. – № 6 (133). – P. 1271-1285.

153. 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 (42). – P. 539-555.
154. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory / K.R. Dionne, S. Warnakulasuriya, R.B. Zain [et al.] // *International journal of cancer*. – 2015. – № 3 (136). – P. 503-515.
155. Prediction of malignant transformation and recurrence of oral epithelial dysplasia using architectural and cytological feature specific prognostic models / H. Mahmood, M. Bradburn, N. Rajpoot [et al.] // *Modern Pathology*. – 2022. – № 9-(35). – P. 1151-1159.
156. Prevalence of human papillomavirus in oral epithelial dysplasia: systematic review and meta-analysis / C. D. de la Cour, C.D. Sperling, F. Belmonte [et al.] // *Head & Neck*. – 2020. – № 10 (42). – P. 2975-2984.
157. Prevention of carcinogen-induced oral cancers by polymeric black tea polyphenols via modulation of EGFR-Akt-mTOR pathway / V. K. Nimbalkar, J. Gangar, S. Shai [et al.] // *Scientific reports*. – 2022. – № 1 (12). – P. 14516.
158. Ranganathan, K. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders / K. Ranganathan, L. Kavitha // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2019. – № 1 (23). – P. 19-27.
159. Role of fluorescence imaging device in screening of oral cancer: A cross-sectional study in Chhattisgarh population / S. Jain, K. Jain, P.S. Bais [et al.] // *Indian Journal of Community Medicine*. – 2021. – № 4 (46). – P. 622-625.
160. Role of Low-Risk HPV PCR Monoinfection in Screening for HSIL and Anal Cancer in Men Who Have Sex with Men Living with HIV / C. M. García-Martínez, I. Calle-Gómez, J. López-Hidalgo [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – № 6 (24). – P. 5642.
161. Roles of IFN- $\gamma$  in tumor progression and regression: a review / D. Jorgovanovic, M. Song, L. Wang [et al.] // *Biomarker research*. – 2020. – № 1 (8). – P. 49.
162. Salivary biomarkers to evaluate psychological disorders in oral lichen planus: A systematic review with meta-analysis / A.L.P.V. Pires, L.D.B. Alves, A.M. da Silva [et al.] // *Oral Diseases*. – 2023. – № 7 (29). – P. 2734-2746.

163. Sanjose, S. de. The natural history of human papillomavirus infection / S. de Sanjose, M. Brotons, M.A. Pavon // *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. – 2018. – № 47. – P. 2-13.
164. Simulations of fluorescence imaging in the oral cavity / Z. Lyu, H. Jiang, F. Xiao [et al.] // *Biomedical Optics Express*. – 2021. – № 7 (12). – P. 4276-4292.
165. SIRT1 is an actionable target to restore p53 function in HPV-associated cancer therapy / I. Lo Cigno, F. Calati, C. Girone [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2023. – № 11 (129). – P. 1863-1874.
166. Spatial evaluation of oral lichen planus patients referred to Shiraz Dental School, Iran: a medical geography approach / M. Zahed, A. Goli, E. Zamirian [et al.] // *Journal of Dentistry*. – 2022. – № 2 Suppl (23). – P. 361.
167. Sugerman, P.B. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management / P.B. Sugerman, N. Sabage // *Australian dental journal*. – 2002. – № 4 (47). – 290-297.
168. Syrjänen, S. Oral manifestations of human papillomavirus infections / S. Syrjänen // *European journal of oral sciences*. – 2018. – № 126. – P. 49-66.
169. Systematic review of post-surgical laser-assisted oral soft tissue outcomes using surgical wavelengths outside the 650–1350 nm optical window / S. Parker, E. Anagnostaki, V. Mylona [et al.] // *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*. – 2020. – № 10 (38). – P. 591-606.
170. The association of Candida and antifungal therapy with pro-inflammatory cytokines in oral leukoplakia / S. R. Gupta, N. Gupta, A. Sharma [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2021. – № 11 (25). – P. 6287-6296.
171. The clinical impact of direct-acting antiviral treatment on patients affected by hepatitis C virus-related oral lichen planus: A cohort study / D. Di Stasio, A. Lucchese, A. Romano [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2022. – № 8 (26). – P. 5409-5417.
172. 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. – № 2 (16). – P. 210.

173. The human papillomavirus E6 oncoprotein targets USP15 and TRIM25 to suppress RIG-I-mediated innate immune signaling / P. Chiang, E.K. Pauli, J. Biryukov [et al.] // *Journal of virology*. – 2018. – № 6 (92). – P. e01737-17.
174. 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 (23). – P. 645.
175. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: meta-analysis and case control study / S. Petti, M. Rabiei, M. De Luca [et al.] // *Odontology*. – 2011. – № 2 (99). – P. 168-178.
176. The management of oral epithelial dysplasia: The Liverpool algorithm / E. Field, C.E. McCarthy, M.W. Ho [et al.] // *Oral oncology*. – 2015. – № 10 (51). – P. 883-887.
177. The prognostic significance of HPV, p16, and p53 protein expression in vaginal cancer: A systematic review / C.L. Rasmussen, H.K. Bertoli, F.L. Sand [et al.] // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2021. – № 12 (100). – P. 2144-2156.
178. Therapeutic and adverse effects of lasers in dentistry: A systematic review MDPI / G. Malcangi, A. Patano, I. Trilli [et al.] // *Photonics*. – 2023. – № 10(6). – P. 650.
179. Thulium fiber laser: the new kid on the block / M. Schembri, J. Sahu, O. Aboumarzouk [et al.] // *Turkish Journal of Urology*. – 2020. – № Suppl 1 (46). – P. S1.
180. Toluidine blue aids in detection of dysplasia and carcinoma in suspicious oral lesions / N. Chainani-Wu, E. Madden, D. Cox [et al.] // *Oral diseases*. – 2015. – № 7 (21). – P. 879-885.
181. Topical application of a mucoadhesive freeze-dried black raspberry gel induces clinical and histologic regression and reduces loss of heterozygosity events in premalignant oral intraepithelial lesions: results from a multicentered, placebo-controlled clinical trial / S.R. Mallery, M. Tong, B.S. Shumway [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2014. – № 7 (20). – P. 1910-1924.
182. Transoral 980-nm/1470-nm dual-wavelength fiber laser microsurgery for early-stage glottic carcinoma / F. Liang, Z. Xiao, R. Chen [et al.] // *Oral Oncology*. – 2019. – (96). – P. 66-70.

183. Treatment trends in oral lichen planus and oral lichenoid lesions / D. Rotaru, R. Chisnoiu, A.M. Picos [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2020. – № 6 (20). – P. 1-1.
184. Tumban, E. A current update on human papillomavirus-associated head and neck cancers / E. Tumban // *Viruses*. – 2019. – № 10 (11). – P. 922.
185. Use of 1070 nm fiber lasers in oral surgery: Preliminary ex vivo study with FBG temperature monitoring / C. Fornaini, E. Merigo, F. Poli [et al.] // *Laser Therapy*. – 2017. – № 4 (26). – P. 311-318.
186. Van, der Waal I. Oral leukoplakia; a proposal for simplification and consistency of the clinical classification and terminology / I. Van der Waal // *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. – 2019. – № 6 (24). – P. e799.
187. Van, der Waal I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology / I. Van der Waal // *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. – 2015. – № 6 (20). – P. e685.
188. Verrucous leukoplakia of the red border caused by the use of IQOS heated tobacco product (a case report) / H. Makurina, O. I. Makarchuk, I. P. Dmytrenko, A. V. Holovkin [et al.] // *Zaporozhye Medical Journal*. – 2020. – URL:<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:234558457>.
189. Virus-induced tumorigenesis and IFN system / M. Iuliano, G. Mangino, M.V. Chiantore [et al.] // *Biology*. – 2021. – № 10 (10). – P. 994.
190. Williams, J. Molecular detection methods in HPV-related cancers / J. Williams, M. Kostiuk, V.L. Biron // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – № 12. – P. 864820.
191. Woo, S.-B. Oral epithelial dysplasia and premalignancy / S.-B. Woo // *Head and neck pathology*. – 2019. – № 3 (13). – P. 423-439.
192. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis / M. Á. González-Moles, S. Warnakulasuriya, I. González-Ruiz [et al.] // *Oral diseases*. – 2021. – № 4 (27). – P. 813-828.