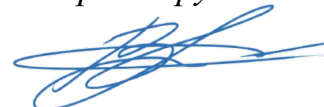


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНЫ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Старшина Виктория Александровна

**Оценка эффективности комплексной терапии красного плоского
лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ при
папилломавирусной инфекции**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Перламутров Юрий Николаевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 13 |
| 1.1. Строение и особенности иммунного статуса слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ при красном плоском лишае | 13 |
| 1.2. Эпидемиология красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ | 15 |
| 1.3. Современные представления об этиопатогенезе красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ | 16 |
| 1.4. Классификация и клинические проявления красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ | 21 |
| 1.5. Влияние вируса папилломы человека на течение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ | 23 |
| 1.6. Современные данные о терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ..... | 24 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 29 |
| 2.1. Общая характеристика клинических групп..... | 29 |
| 2.2. Методы обследования пациентов..... | 31 |
| 2.2.1. Клиническое обследование пациентов | 31 |
| 2.2.2. Инструментальное обследование пациентов | 32 |
| 2.2.3. Лабораторные методы исследования | 34 |
| 2.2.4. Социологические методы исследования | 37 |
| 2.2.5. Методы статистической обработки результатов | 40 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 41 |
| 3.1. Клиническая характеристика больных до лечения | 41 |
| 3.2. Результаты инструментальных методов исследования больных до лечения.. | 54 |
| 3.3. Результаты лабораторных методов исследования больных до лечения | 56 |
| 3.4. Результаты оценки качества жизни больных до лечения | 65 |

| | |
|---|----|
| 3.5. Результаты лечения больных | 65 |
| 3.5.1. Динамика субъективных показателей и клинических проявлений в результате лечения | 67 |
| 3.5.2. Динамика результатов инструментального исследования после лечения.... | 69 |
| 3.5.3. Динамика результатов лабораторных исследований больных после лечения | 73 |
| 3.5.4. Динамика результатов социологических исследований у больных после лечения | 82 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ | 85 |
| ВЫВОДЫ | 95 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 97 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 98 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 99 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Красный плоский лишай (КПЛ) - это хронический дерматоз с многообразной клинической картиной, с вовлечением в процесс кожи, ее придатков (волосы, ногти) и слизистых оболочек [31]. На долю кожных проявлений КПЛ приходится от 1,5 до 2,5% случаев дерматологических заболеваний [25], в структуре болезней слизистой оболочки полости рта (СОПР) он занимает лидирующее место (50-75%), что определяет значимость проблемы [30]. Высыпания КПЛ СОПР наиболее часто локализуются на слизистой в проекции смыкания зубов, в ретромолярном пространстве, языке [135]. Пик заболеваемости приходится на 5-6-ое десятилетие жизни, но в последнее время отмечается «омоложение» лиц, страдающих данным дерматозом [90].

Патология относится к мультифакториальным с многочисленными триггерами и более высокой распространенностью среди женщин [183]. Обсуждаются различные теории ее развития, среди которых наибольшего внимания заслуживают наследственная, вирусная, нейроэндокринная, интоксикационная, иммуноаллергическая [94, 155].

Благодаря современным методам исследования удалось установить, что в основе КПЛ лежит аллергическая реакция замедленного типа. Она характеризуется интенсивным лентовидным Т-клеточным ($CD8^+$) инфильтратом на границе эпителия и соединительной ткани [85]. Факторы, которые инициируют поражение до сих пор неизвестны, но патологический механизм включает несколько этапов: экзогенная/эндогенная антигенная стимуляция; секреция хемокинов, которые привлекают большое количество провоспалительных клеток и приводят к хроническому воспалению; повышение экспрессии межклеточных молекул адгезии; базальная цитотоксичность кератиноцитов [76, 80, 190].

В ряде работ были получены данные, что иммуногенной мишенью $CD8^+$ Т-лимфоцитов могут быть различные вирусы, в том числе папилломы человека

(ВПЧ). Папилломавирусная инфекция (ПВИ) изменяет функцию клетки-хозяина, вызывая аномальную экспрессию клеточных белков, что приводит к развитию заболевания [83, 167, 177].

ВПЧ относится к семейству Papillomaviridea и представляет собой небольшой ДНК-вирус со специфическим тропизмом к плоскоклеточному эпителию. Идентифицировано и введено в таксономию более 140 различных его типов, 75 из них молекулярно клонированы и полностью секвенированы [8]. Резервуарами вируса во рту могут быть десневые карманы, эпителий протоков слюнных желез, криптальный эпителий миндалин, граница ротовой полости и ротоглотки (эктодермы и энтодермы) по аналогии с зоной трансформации в шейке матки [115]. Внедрению самого вируса может способствовать измененный мукозальный иммунитет, а также наличие микротравм, эрозий и язвенных дефектов слизистой при КПЛ [169].

Заболевания, ассоциированные с ВПЧ, остаются высокоактуальными в связи с широкой распространенностью, значительной контагиозностью и онкогенным потенциалом возбудителя [58]. Известно, что и некоторые клинические формы КПЛ СОПР и красной каймы губ (ККГ) относятся к предраковым заболеваниям [82].

Клиницисты отмечают, что высыпания на слизистой и ККГ у больных КПЛ отличаются устойчивостью к проводимой терапии, реже подвергаются спонтанной ремиссии, снижая тем самым качество жизни пациентов [194]. На сегодняшний день лечение дерматоза является комплексным и включает в себя широкий спектр лечебных мероприятий, но эффективность и безопасность многих из них не доказана [93]. Согласно клиническим рекомендациям (2020 г.), разработанным Общероссийской общественной организацией «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», при КПЛ СОПР и ККГ назначают обезболивающие, эпителизирующие средства, противовоспалительную терапию (препараты первой линии - топические глюкокортикостероиды (ГКС), в случаях тяжелого, резистентного течения - системные ГКС) [59].

Однако стандартизированная схема не у всех пациентов дает выраженные результаты, что также указывает на дополнительный отягощающий фактор, которым может являться ПВИ [165]. Для достижения длительной ремиссии пациентам с КПЛ СОПР и ККГ предлагается дополнительная диагностика с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление ВПЧ [85].

При положительном результате лечение необходимо расширить, включив в традиционную схему терапии препарат с действующим веществом инозин пранобекс. Он обладает иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием [62]. Ингибируя вирусную РНК и дигидроптероатсинтетазу, инозин пранобекс усиливает синтез мРНК лимфоцитов, повышает продукцию интерферонов (ИФН) α и γ . Препарат имеет особенность при одновременном приеме с системными ГКС: предупреждает снижение активности лимфоцитарных клеток под их влиянием, нормализует включение в них тимидина, что важно для пациентов с эрозивно-язвенными поражениями КПЛ СОПР и ККГ [64].

Таким образом, диагностика ВПЧ на СОПР у пациентов с КПЛ, прогностическая оценка течения двух заболеваний, изучение факторов риска и своевременное лечение этих патологий остается важной медико-социальной задачей.

Степень разработанности темы исследования

Первое сообщение о наличии ВПЧ у больных с КПЛ СОПР и ККГ датируется 1987 г.: Maitland N. и его коллеги выявили более высокую распространенность ПВИ среди пациентов, страдающих КПЛ [151]. Westrich A. с командой отметил, что поврежденный эпителий при эрозивно-язвенной форме может способствовать более высокой частоте инфицирования ВПЧ [192]. Этой теме была посвящена работа Shang Q. с соавторами, где отражено, что ВПЧ-инфекция была связана с 4,9-кратным увеличением риска КПЛ СОПР и ККГ и 2,5-

кратным лейкоплакии [22]. Участие ПВИ в патогенезе КПЛ СОПР было подтверждено Ма J. и его коллегами в 2016 г. Проанализировав 233 публикации, они пришли к выводу, что ВПЧ 16 и 18 типов наиболее часто поражали слизистую при изучаемом дерматозе [182]. В исследовании Ронь Г.И. и Акмаловой Г.М. (2014 г.) частота обнаружения ВПЧ 16 составила 9% среди пациентов с эрозивно-язвенной и гиперкератотической формами КПЛ, а ВПЧ 18 типа- 2 % в сравнении с контрольной группой [70].

Ряд авторов обсуждают возможную взаимосвязь ПВИ и риском злокачественной трансформации КПЛ СОПР и ККГ [99, 101]. В исследовании иранских ученых было выявлено преобладание ВПЧ 16 типа в биопсийном материале у пациентов с диспластическими поражениями СОПР на фоне КПЛ [168]. Gorsky M. и Epstein J. предположили, что повышенная репликация вируса происходит из-за длительного использования иммуносупрессивных препаратов (топических ГКС) для лечения поражений на слизистой [131, 193]. Однако Gomez-Armañones S. и его коллеги диагностировали низкую вирусную нагрузку в предраковых поражениях полости рта и посчитали, что ВПЧ вряд ли играет значительную роль в оральном канцерогенезе [140].

Системные исследования, отражающие специфику течения КПЛ СОПР и ККГ с ПВИ немногочисленны. Большая часть работ этого направления сфокусирована на изучении ПВИ в качестве этиологического фактора или провокатора неотрансформации. Сочетание двух патологий диктует необходимость детального изучения клинических особенностей течения дерматоза, анализа специализированных методов диагностики и разработки комплексных методов терапии, что и определило цель диссертационного исследования.

Цели и задачи

Целью работы является оптимизация диагностики и комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ при сочетанном течении с папилломавирусной инфекцией.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку особенностей клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ на фоне выявленной папилломавирусной инфекции.
2. Оценить взаимосвязь отклонения показателей гигиены полости рта и развития папилломавирусной инфекции у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ.
3. Определить изменения в общем интерфероновом статусе и изучить экспрессию маркеров пролиферативной активности, апоптоза, цитокератинового профиля в тканях слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ при красном плоском лишае на фоне выявленной папилломавирусной инфекции.
4. Оценить эффективность, влияние на качество жизни и противорецидивную активность комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ на фоне папилломавирусной инфекции с использованием противовирусного препарата.

Научная новизна

Результат исследования позволил впервые изучить роль ПВИ в течении КПЛ СОПР и ККГ. Была установлена и детально проанализирована распространенность различных типов ПВИ у больных КПЛ СОПР. Получены новые клинико-анамнестические данные о характере течения дерматоза, возрастных особенностях его дебюта, триггерах, гигиеническом статусе и влиянии на пациентов при диагностированном ВПЧ. Изучен общий интерфероновый статус, а также

иммуногистохимические особенности экспрессии маркеров Ki-67, p53 и CK19 у пациентов.

Разработана и патогенетически обоснована новая терапевтическая схема у больных с сочетанной патологией с включением препарата инозина пранобекса, которая, в отличие от существующих традиционных методов, подтвердила свою выраженную клинико-иммунологическую эффективность.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе показано наличие факторов, усугубляющих течение КПЛ на СОПР и ККГ. Оценена роль ПВИ в хронизации и торпидности к традиционной терапии дерматоза. Были расширены диагностические мероприятия для дополнения существующих стандартных алгоритмов и оптимизации терапевтической тактики пациентов, что положительно сказывается на прогнозе течения КПЛ СОПР и ККГ.

Разработана и внедрена комплексная терапия для больных с сочетанной патологией, основанная на включении в традиционную терапию иммуномодулирующего и противовирусного препарата (инозин пранобекс).

Методология и методы исследования

При выполнении работы использовались клинические, лабораторные, инструментальные, социологические и статистические методы исследования. Объектом исследования являлись пациенты с КПЛ СОПР и ККГ.

На проведение работы получено разрешение Межвузовского этического комитета (протокол №08-15 от 24.09.2015). Клинические исследования проводились в соответствии с требованиями ст. 20 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и приказа Минздравсоцразвития РФ от 23.04.2012 № 390н после информированного добровольного согласия пациента на проведение медицинских вмешательств, а также согласия на обработку необходимых персональных данных в объеме и

способами, указанными в п. 1, 3 ст. 3, ст. 11 Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных».

Личный вклад

Автором лично проанализирована научная литература по теме диссертации, определена актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи данной работы. Самостоятельно проведен отбор пациентов с учетом критериев включения и исключения. Проведен опрос, осмотр, анкетирование больных, взяты биологические материалы для проведения лабораторных исследований, осуществлена статистическая обработка полученных результатов. Разработана комплексная терапия для пациентов с КПЛ СОПР и ККГ с выявленной ПВИ. Сформулированы выводы и рекомендации для научного и практического использования.

Положения, выносимые на защиту:

1. В настоящее время КПЛ СОПР и ККГ имеет ряд особенностей: изменение возраста начала заболевания, непрерывно-рецидивирующее течение, увеличение числа резистентных к терапии пациентов и значимое снижение качества их жизни.
2. Неблагоприятное течение, ранний дебют, торпидность к терапии КПЛ СОПР и ККГ во многом определяет сопутствующее течение ВПЧ.
3. У больных с КПЛ СОПР и ККГ на фоне ПВИ, выявлен низкий уровень гигиены полости рта на основании индексов: комплексного периодонтального и нуждаемости в лечении кариеса.
4. Диагностирована девиация показателей общего интерферонового статуса и ее корреляция с клинической формой у больных с сочетанной патологией.

5. Иммуногистохимический анализ больных КПЛ СОПР и ККГ с ВПЧ показал увеличение экспрессии Ki-67 и p53, которое зависело от клинической формы заболевания.
6. Включение в традиционную терапию инозина пранобекса способствует быстрому разрешению островоспалительных явлений и эпителизации патологических очагов, снижению количества рецидивов, сохранению полученных результатов на отдаленных сроках наблюдения и улучшению качества жизни пациентов КПЛ СОПР и ККГ с ВПЧ. Назначение данного препарата нормализует показатели системы интерферона и снижает пролиферативную и апоптотическую активность пораженных клеток.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология и направлениям исследований, изложенных в пунктах: 3, 4, 5.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебную практику отделения дерматовенерологии и клинической косметологии ООО «Юни Медика» (г. Москва, ул. Мурановская, д.5), а также в программу практических занятий на кафедре кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность проведенного исследования определяется достаточным количеством клинических наблюдений (n=90), использованием широкого спектра методов исследования (клинических, инструментальных, лабораторных,

социологических) и обработкой полученных результатов современными инструментами статистического анализа.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях: 40 итоговая научная конференция ОМУ МГМСУ им. А.И. Евдокимова (05.04.2017 г., Москва); Токийско-Московский международный медицинский форум (24.08.2018 г., Токио); 45 итоговая научная конференция ОМУ МГМСУ им. А.И. Евдокимова (26.04.2023 г., Москва).

Апробация диссертации проведена на заседании сотрудников кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России (протокол № 52/11 от 24.03.2023 г.).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 2 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; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus); 1 иная публикация по результатам исследования; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежной конференции).

Структура и объем работы

Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы (195 источников: отечественных- 107, иностранных- 88). Диссертация изложена на 121 странице, иллюстрирована 21 таблицей и 34 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Строение и особенности иммунного статуса слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ при красном плоском лишае

Эпителий СОПР и ККГ является *locus praedilectionis* для такого хронического кератоза, как КПЛ. Это обусловлено внешними травмирующими причинами (нерациональная индивидуальная гигиена полости рта, курение, употребление алкоголя, несостоятельные ортопедические конструкции), особенностями морфологического строения отдельных участков эпителия и генетическими факторами [51, 86].

Известно, что СОПР состоит из двух видов многослойного плоского эпителия: неороговевающего, которым выстланы щеки, губы, мягкое нёбо, переходные складки преддверия рта, дно полости рта и нижняя поверхность языка, и ороговевающего, покрывающего спинку языка, твердое нёбо, вершины десневых сосочков. Локализация последнего подчеркивает его зависимость от функциональных особенностей - процесс ороговения происходит в местах, подверженных наибольшему механическому, химическому и термическому воздействиям [45]. Но не только анатомогистологическое строение ткани осуществляет здесь протекторную функцию, в защите важную роль играет и местная иммунная система, в которой выделяют две основные линии [26].

Неспецифическая резистентность является барьером, выполняющим изоляцию внутренней среды от действия патогенов. Сюда также относится продукция антимикробных пептидов, ферментов, фагоцитарная реакция и другие [38, 47].

Основным механизмом врожденного иммунитета является инициация воспаления. Здесь на первый план выходят фагоциты (нейтрофилы, макрофаги) и клетки, выделяющие медиаторы воспаления (тучные клетки, базофилы, эозинофилы, дендритные клетки и др.) [8].

При изучении КПЛ на СОПР были обнаружены многочисленные инфильтраты, состоящие из большого количества тучных клеток. В гранулах которых образуется гистамин, имеющий прямое отношение к развитию аллергических реакций [3]. В ряде исследовательских работ подчеркивается иммунологическая роль тучных клеток в развитии КПЛ на СОПР [67].

Основной функцией естественных клеток-киллеров является уничтожение клеток, не несущих на своей поверхности молекул комплекса гистосовместимости (МНС) класса I [69]. Уменьшение количества МНС может быть следствием трансформации клетки в раковую или воздействия на нее вирусов [16, 191].

Адаптивный (приобретенный) иммунитет характеризуется высокой специфичностью. Его отличительная черта- вовлечение иммунокомпетентных лимфоидных клеток (антигенпрезентирующих, Т и В-клеток). В большинстве случаев в результате этого иммунного ответа формируются клетки памяти. Адаптивная иммунная система также использует молекулы МНС для обеспечения целевого ответа. Антигенпрезентирующие клетки включают в себя макрофаги, В-клетки, дендритные клетки и клетки Лангерганса [122].

Установлено влияние последних на пролиферацию и дифференцировку эпителиоцитов. Количество клеток Лангерганса зависит от локализации: в слизистой оболочке губы, щеки и мягкого неба около 500 клеток на 1 мм² площади пласта эпителия, в эпителии твердого неба и десны от 150 до 200 клеток на 1 мм². Известно, что у женщин их количество выше, чем у мужчин. Отмечено увеличение данных клеток у курящих людей [3, 76].

Ряд авторов указывает на ключевую роль этих клеток в патогенезе КПЛ СОПР и ККГ [123, 155, 190].

Следующей степенью защиты являются лимфоцитарные плазматиты, важной задачей которых является выработка клеток памяти и продукция иммуноглобулинов (Ig) типов А, G, М, Е и D. Секреторный IgA обнаруживается в слюне и является первичным антителом полости рта, действуя как первая линия обороны [32, 125].

Т-клетки- основные эффекторные клетки. Хелперы координируют адаптивный иммунный ответ путем стимулирования клеточного (цитотоксического Т-клеточного опосредованного, посредством активации Т-хелперов 1) или гуморального (В-клеточно-опосредованных, через активацию Т-хелперов 2) типов ответа. Цитотоксические Т-клетки при распознавании чужеродного антигена индуцируют апоптоз в инфицированной клетке [81]. Важно отметить, что именно КПЛ характеризуется выраженным Т-клеточным воспалением, с накоплением цитотоксических Т-клеток в собственной пластинке. Этот процесс, возможно, и обуславливает хроническое течение данного дерматоза [160].

1.2. Эпидемиология красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ

КПЛ СОПР и ККГ - это хроническое рецидивирующее заболевание с выраженными нарушениями в системе специфической и неспецифической защиты, характеризующееся Т-клеточным воспалением с дегенерацией базальных клеток [123].

Данный дерматоз считается наиболее распространенным и манифестным по клиническим проявлениям заболеваний СОПР. Сведения о распространенности этой патологии у населения в регионах Российской Федерации колеблется от 17% до 35% [105].

Говоря об эпидемиологии, известно, что КПЛ чаще диагностируется у лиц женского пола в 40-60 лет и не зависит от расы. Имеются единичные сообщения о поражениях КПЛ у детей и подростков [146].

Пациенты с КПЛ на СОПР и ККГ в 15% случаев имеют только кожные проявления, у 25% поражена область гениталий [93]. В подавляющем большинстве КПЛ поражает только СОПР (слизистая щек, языка, ретромолярной области) [70].

1.3. Современные представления об этиопатогенезе красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ

КПЛ СОПР и ККГ не является классическим воспалительным заболеванием, его этиология до сих пор изучается. Учитывая, что патологический процесс направлен на многослойный плоский эпителий и происходит путем клеточно-опосредованной иммунной дисрегуляции, можно предположить, что тропный к слизистой антиген присутствует на некоторых эпителиальных клетках. Однако природа этого антигена остается невыясненной.

Известно, что развитию КПЛ СОПР и ККГ может сопутствовать несколько факторов. В обзоре представлены наиболее изученные из них.

Генетическая предрасположенность играет определенную роль в патогенезе КПЛ, поскольку регистрируются семейные случаи заболевания [129, 100]. Однако L. Hellgren (1983 г.) исследовал около 40 000 человек, у 93 (0,2%) из них был диагностирован КПЛ. Но заболевание не было обнаружено у кровных родственников и супружеских пар ни в одном случае, на этом основании ученый делает вывод, что семейные случаи заболевания случайны [147].

В литературе есть сообщения о генетических полиморфизмах нескольких цитокинов, связанных с клинической картиной данного дерматоза. Частота генотипа ИФН- γ UTR 5644 показала достоверное увеличение числа гомозигот Т/Т в выборке больных КПЛ ($n = 44$) по сравнению с контролем ($n = 140$) (40,9% против 22,9%; $p = 0,0022$). Было высказано предположение, что генетический полиморфизм первого интрона промоторного гена ИФН- γ может быть важным фактором риска развития поражения на слизистых оболочках, тогда как увеличение частоты аллеля 308А ИФН- γ может провоцировать высыпания на коже [7, 118].

В 2011 году была представлена концепция, согласно которой определение генетического фона может быть важным у пациентов с КПЛ. В частности, это исследование показало, что пациенты с рассматриваемым дерматозом и гепатитом С имели определенные аллели HLA-Cw* [108]. Тем не менее утверждение, что

КПЛ СОПР является генетически детерминированным заболеванием до сих пор не подтвердилось, что требует дальнейших исследований в этой области.

Различные инфекционные агенты были изучены в связи с КПЛ. Чаще всего в анализах пациентов обнаруживались грибы рода *Candida*, *S.aureus* и условно-патогенные энтеробактерии. По данным Леонтьевой Е.С. (2014) многочисленные микроорганизмы образуют биопленки более чем у 80% больных, влияя на активность воспалительно-деструктивных процессов [23].

В последнее десятилетие много работ посвящено роли вирусов в развитии КПЛ. Так, семейство герпесвирусов было выявлено в крови у 35,5% пациентов с изучаемым дерматозом. Ряд работ указывает на то, что данная группа вирусов утяжеляет течение и приводит к более частым рецидивам заболевания [195, 175]. Хотя связь между КПЛ и инфекционными агентами была отмечена, в настоящее время нет веских доказательств роли этих микроорганизмов в развитии рассматриваемого заболевания.

Нейрогенная теория указывает на стрессовый фактор как триггер дерматоза. По результатам анкетирования были зарегистрированы изменения психоэмоционального состояния пациентов с преобладанием тревожных и депрессивных синдромов [100, 98]. При лабораторной диагностике отмечены повышенный уровень кортизола, адреналина [6, 73].

Не смотря на наличие более высоких показателей уровня стресса и тревожности у пациентов с КПЛ, остается открытым вопрос о том вносят ли психологические факторы вклад в этиологию данного дерматоза или представляют собой часть обусловленной им заболеваемости.

Одной из старейших, но до сих пор не доказанных теорий является иммунологическая. Еще в 1979 г. появились первые сообщения о ключевой роли нарушения экспрессии антигенов кератиноцитов [138]. Первоначально предполагалось, что $CD8^+$ Т-клетка может случайно столкнуться с кератиноцитарным антигеном (гипотеза «случайной встречи»). Но позже было выдвинута другая теория: где $CD8^+$ Т-клетка может быть, наоборот, привлекается к измененному эпителию кератиноцитарными хемокинами (гипотеза

«направленной миграции»). На эту миграцию активированных Т-клеток в инфильтрате КПЛ СОПР и ККГ влияют межклеточные и сосудистые молекулы адгезии (молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1)) [109].

В иммуногистохимическом исследовании, которое оценивало эндотелиально-ассоциированные молекулы, было продемонстрировано, что при КПЛ на СОПР происходит повышенная регуляция E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1. Длительная сверхэкспрессия данных молекул может представлять собой молекулярную основу для реактивной изоморфной реакции, которая наблюдается у больных с КПЛ СОПР и ККГ [148].

Исследования указывают на усиление регуляции белков внеклеточного матрикса базальной мембраны, включая коллаген IV и VII типов, ламинин и другие интегрины. Также цитокины (интерлейкин (IL)-1, IL-8, IL-10, IL-12 и фактор некроза опухоли α (TNF)), секретируемые кератиноцитами являются хемотаксическими для лимфоцитов. Считается, что клеточно-опосредованный иммунологический ответ, наблюдаемый при данном дерматозе, приводит к продукции TNF- α и ИФН- γ [52, 143].

TNF- α может стимулировать активацию ядерного фактора карра В (NF- κ B), повышенная экспрессия которого наблюдается при данном заболевании [191]. Поскольку транслокация NF- κ B индуцирует продукцию нескольких воспалительных цитокинов, она может быть ответственна за характерное хроническое течение КПЛ, подобно другим заболеваниям, таким как псориаз и ревматоидный артрит [180]. Зарегистрировано множество свидетельств включения иммунных механизмов в патогенез данного дерматоза, но многие их аспекты при КПЛ остаются пока неясными.

Изучаемым дерматоз нередко связан с некоторыми системными заболеваниями. Наиболее часто с гипертонией, диабетом, гепатитом С, а также с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [18, 29].

Известно, что патологии обмена, в частности сахарный диабет и гипертензия образуют порочный круг [6]. Клиницисты отмечают, что при отягощенном

соматическом анамнезе у пациентов регистрируются более тяжелые формы КПЛ с торпидностью к проводимому лечению, что негативно сказывается на прогнозе заболевания [74].

Хотя больные с КПЛ не имеют повышенного риска развития диабета, есть множество сообщений о том, что сочетание двух патологий имеет повышенный риск образования эрозивно-язвенных дефектов на слизистой [6, 110].

Ассоциация между рассматриваемым дерматозом, сахарным диабетом и артериальной гипертензией впервые была описана во Франции в небольшом исследовании, в которое входили 7 человек [133]. Позже такая триада получила название синдрома Гриншпана. Но не всегда она является истинным синдромом, а может быть реакцией СОПР на прием лекарственных средств, назначаемых при гипертензии и диабете [15].

Здесь же хотелось упомянуть, что сочетание КПЛ с другими болезнями позволяет выделить ряд и других синдромов. *Синдром Литтла-Лассюэра* с фолликулярными папулами, нерубцовой алопецией подмышечных впадин и лобка, рубцовой атрофией волосистой части головы [132]. *Overlap-синдром*, где КПЛ сопряжен с красной волчанкой и склеродермией; при этом проявления КПЛ часто дебютируют первыми [1, 49]. Эрозивно-язвенная форма КПЛ на СОПР может быть симптомом вульво-вагинально-гингивального *синдрома Хевитта-Пелиссе*, а при ассоциации с антигеном HLA-DQB1*0201 еще и с воспалительными поражениями проксимального отдела толстой кишки [109].

Наряду с поздней кожной порфирией и криоглобулинемией КПЛ является одним из трех дерматологических заболеваний, наиболее часто регистрируемых у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С [181].

Первый случай сочетания КПЛ с данным вирусом был описан в 1991 году [149], с тех пор эта ассоциация была хорошо задокументирована в некоторых средиземноморских популяциях, а также в Японии и США [130, 154, 179]. Однако в странах с высокой распространенностью вируса гепатита С, таких как Египет (14,7%) и Нигерии (20,0%) такая связь не была выявлена [111]. Предполагается, что такая вариабельность обусловлена различной восприимчивостью к вирусной

инфекции в популяциях, а также полиморфизмами генов TNF- α и ИФН- α [150, 174].

Почти 15 000 пациентов во всем мире ежегодно получают аллогенные трансплантаты гемопоэтических клеток, и у 40-70% регистрируется осложнение в виде реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) [102]. Возникновение этого состояния связано с иммунным конфликтом между клетками донора и реципиента, где мишенями атаки являются кожа, слизистые оболочки, печень и кишечник. По срокам возникновения различают: острую (развивается в течение первых 100 дней и включает дерматит, энтерит, гепатит с иммуносупрессией и кахексией) и хроническую реакции (развивается в более поздние период, превалирует аутоиммунный синдром с язвенным колитом, первичным билиарным циррозом, синдромом Шегрена, ревматоидным артритом и гломерулонефритом) [157]. При хронической РТПХ чаще всего поражается кожа, на которой появляются лихеноидные и склероатрофические высыпания. Вовлечение полости рта регистрируется у 33-75% пациентов с острой реакцией и до 80% пациентов с хронической [166].

Плоскоклеточная карцинома может развиваться при хронической РТПХ СОПР и кожи, о чем сообщается в нескольких случаях [112]. Хотя антигенная специфичность КПЛ и кожно-слизистой РТПХ различна, но оба состояния имеют сходные иммунологические механизмы, приводящие к Т-клеточной инфильтрации, разрушению базальной мембраны эпителия, апоптозу базальных кератиноцитов и клиническим проявлениям заболевания [163].

В последние годы все чаще стали появляться сообщения о том, что КПЛ может ассоциироваться с онкопатологиями различной локализации [134, 170]. Так, имеется сообщение о пациенте с КПЛ и аденокарциномой прямой кишки [43]. Ивановой И.Н. (2017) была опубликована работа, в которой под наблюдением было 10 женщин с КПЛ различной локализации и диагностированным злокачественным новообразованием молочной железы. Манифестация заболевания наблюдалась во время или после лечения в онкологическом диспансере [36].

Подводя итог, следует отметить, что за последние годы в изучении КПЛ СОПР достигнуты немалые успехи. Выявлены триггерные факторы заболевания; установлены местные раздражающие факторы (низкая гигиена полости рта, курение табака и электронных сигарет, травматизация слизистой острыми краями зубов, ортопедическими конструкциями); изучено сочетанное течение КПЛ СОПР с другими дерматозами, а также неотформации отдельных форм заболевания [30].

Но, несмотря на большое число исследований, этиология и патогенез заболевания до настоящего времени остается предметом многочисленных дискуссий. Для возникновения данного дерматоза необходима комбинация триггерных факторов с нарушением специфических и неспецифических защитных свойств организма, что актуализирует дальнейшие исследования в этом направлении [71, 72].

1.4. Классификация и клинические проявления красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ

За годы изучения КПЛ выявлен ряд различий в клинических проявлениях, течении и прогнозе дерматоза, локализующегося на СОПР и коже. Обусловлено это различными физиологическими процессами, особенностью строения полости рта, а также индивидуальными факторами (гигиена полости рта, наличие вредных привычек, очагов фокальной инфекции и др.) [11, 63].

В последнее десятилетие на территории Российской Федерации общепринятой является классификация, разработанная А.Л. Машкиллейсоном и Е.В. Боровским в 1984 году [37]. Распространенность, шести выделенных ими клинических форм КПЛ СОПР, оценивается следующим образом: типичная у 43-45% больных, экссудативно-гиперемическая у 25-33%, эрозивно-язвенная у 16-23%, буллезная у 1-3%, гиперкератотическая и атипичная у 2,5-4,5% [71, 72].

Типичная форма КПЛ СОПР наиболее распространенная и характеризуется мелкими серовато-белого цвета папулами, склонными к слиянию. Возможно

появление бляшек с резкими границами, выступающими над окружающей СОПР и напоминающих лейкоплакию. На дорзальной поверхности языка папулы КПЛ выглядят как гладкие, округлой формы белые бляшки, слегка возвышающиеся над окружающей слизистой. Субъективные ощущения при типичной форме, как правило, отсутствуют [115].

Экссудативно-гиперемическая форма КПЛ СОПР отличается расположением серовато-белых папул на измененной слизистой с выраженной отечностью и гиперемией. Эта форма может развиваться из типичной под влиянием раздражающих факторов и, наоборот, по мере регрессирования, например, эрозивно-язвенной формы. Прием пищи, особенно горячей и острой, сопровождается болезненностью. В покое некоторые пациенты отмечают сухость полости рта [44].

Особенностью **эрозивно-язвенной формы** является наличие единичных мелких или множественных эрозий, реже- язв, неправильных очертаний, покрытых фиброзным налетом, после удаления которого легко открывается кровотечение. Для данной формы КПЛ СОПР характерно длительное и упорное течение. Больные часто жалуются на жжение, пощипывание, саднение, болезненность, как при приеме пищи, так и в покое [48, 50].

Буллезная форма КПЛ СОПР характеризуется наличие беловато-перламутровых пузырей размером до 1-2 см в диаметре. Их содержимое обычно серозное, реже геморрагическое. Пузыри имеют плотную покрывку и могут существовать от нескольких часов до 2 суток. После вскрытия элементов образуются быстро эпителизирующиеся эрозии, вызывающие болезненность и дискомфорт при приеме пищи [23, 50].

При **гиперкератотической форме** на фоне типичных высыпаний появляются очаги ороговения с резкими границами или веррукозные разрастания на поверхности бляшек. Больные могут отмечать сухость во рту и незначительную боль при употреблении горячих и экстрактивных напитков и блюд [27, 50].

Атипичная форма КПЛ СОПР представляет собой поражение слизистой оболочки верхней губы в виде отека и симметрично расположенных очагов ограниченной застойной гиперемии [42, 50].

Следует отметить, что в 1978 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отнесла КПЛ к предраковым заболеваниям [164]. В России с 1970 года, согласно классификации А.Л. Машкиллейсона, эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы считаются факультативными предраками [25].

1.5. Влияние вируса папилломы человека на течение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ

В последние годы обсуждается вопрос влияния микробиоты в полости рта, которая может оказывать влияние на течение дерматоза, низкую эффективность терапии и его прогноз [103, 85].

Вероятность вторичного инфицирования довольно высока и связана с особенностями строения и функций СОПР, которые были рассмотрены в разделе 1.1., а также постоянным контактом с внешней средой и высоким риском травматизации. Как упоминалось ранее, КПЛ является Т-клеточно-опосредованным воспалительным заболеванием. Иммунологические реакции, происходящие в патологическом очаге, приводят к дегенерации базального слоя эпителия и в ответ к клеточной инфильтрации, которая может быть спровоцирована ВПЧ. Оба эти заболевания являются эпителиотропными и предполагается, что при КПЛ ауто-цитотоксические CD8⁺ Т-клетки активируются и заменяют апоптотические кератиноциты. Фактически они вызывают апоптоз инфицированных вирусом клеток. Таким образом, важно рассмотреть роль вирусной инфекции не только в патогенезе изучаемого дерматоза, но и в комбинации этих двух заболеваний, которая может отразиться на течении, эффективности лечения и прогнозе КПЛ СОПР [61].

ПВИ вызывает широкий спектр повреждений эпителия кожи и слизистых у человека. Проникая в клетку, вирус использует клеточные системы для получения

собственных белков. В первую очередь синтезируются протеины, необходимые для поддержания и репликации вирусной ДНК [153]. ВПЧ имеет ряд особенностей и может обходить иммунный ответ, благодаря ограничению репликационного цикла эпителия, отсутствию виремии и цитолиза, локальной иммуносупрессии и др. [91, 108]. Данные процессы схожи и при КПЛ на СОПР. В большинстве случаев ВПЧ самостоятельно элиминируется из организма, но за счет патологического процесса, происходящего при КПЛ этот процесс может быть нарушен [92].

В 2012 году Matilla R. с командой ученых обнаружили геном ВПЧ 6, 11, 16, 31, 33 типов в 15,9% случаев КПЛ СОПР [152]. Биопсия поражений ткани КПЛ СОПР была ВПЧ-положительной в 27,5% случаев в исследовании 2015 г., проведенном Sahebjamiee M. и коллегами [168]. В 2017 году Pouloroulos A. и др. сообщили о наличии ВПЧ 16 и 18 почти у 20% больных КПЛ [111].

При анализе данных литературы отмечается, что ПВИ 16 и 18 типов, относящиеся к высокому онкогенному риску и являются наиболее распространенными типами, обнаруженными при КПЛ СОПР [165]. Многие источники также указывают на повышенный риск злокачественной трансформации некоторых форм дерматоза при таком сочетании [152, 158].

Современные исследования, включающие метаанализ и обзорные работы, указывают на важную связь между ВПЧ и КПЛ [145]. Изучение инфицирования очагов поражения имеет большое диагностическое значение не только в дерматологии, стоматологии, но и в онкологии.

1.6. Современные данные о терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ

На сегодняшний день лечение пациентов с диагнозом КПЛ СОПР является комплексным. Терапевтическая тактика нуждается в большой настойчивости и терпения со стороны больного и врача, так как дерматоз относится к одному из особенно упорных и резистентных заболеваний [75]. Местное лечение включает коррекцию гигиены полости рта, санацию, устранение гальваноза, механических

травмирующих факторов, рациональное протезирование [30]. При лечении КПЛ СОПР применяют множество терапевтических методов, которые можно разделить на местные, общие и немедикаментозные.

Местное лечение. Препаратами первой линии лечения КПЛ СОПР являются топические ГКС. Хороший ответ на лечение средними по силе действия и сильными фторированными кортикостероидами был зарегистрирован у 30-90% пролеченных пациентов [107, 156]. Рекомендовано начинать терапию с препарата III класса активности для достижения быстрого эффекта, особенно при эрозивных поражениях КПЛ СОПР, а далее по мере заживления дефектов заменять на средние и слабые с последующей плавной отменой [10, 184].

При изучении абсорбции было показано незначительное проникновение действующего вещества через слизистую, что исключает системные побочные эффекты и доказывает безопасность применения данной группы лекарственных средств.

Важно отметить, что длительная терапия топических ГКС может способствовать дисбиозу в полости рта и распространению кандидозной инфекции. В этом случае целесообразно подключать противогрибковую терапию [95].

При трудноизлечимых эрозивно-язвенных поражениях возможно применение внутриочаговых инъекций гидрокортизона, дексаметазона, ацетонида триамцинолона и метилпреднизолона. Однако такой метод тяжело переносится больными, ввиду болезненности и возможного развития нежелательных эффектов [98].

Препаратами второй линии терапии являются наружные ретиноиды, которые обладают иммуномодулирующим действием за счет прямого воздействия на Т-клетки через ядерные рецепторы ретиноевой кислоты [189]. Мази с третиноином и изотретиноином 0,1% были использованы для лечения КПЛ СОПР в различных плацебо-контролируемых исследованиях [171, 176]. Однако была показана их более низкая эффективность по сравнению с топическими ГКС. При назначении этих препаратов также стоит учитывать побочные эффекты: местное раздражение и тератогенность [89, 185].

Интерес к возможности применения ингибиторов кальциневрина был привлечен в первую очередь их противовоспалительным действием отличным от ГКС. Эти препараты связываются с различными цитоплазматическими белками Т-лимфоцитов (циклоспорин с циклофилином; такролимус и пимекролимус- с FK506-связывающим белком) с образованием комплексов, приводящих к подавлению транскрипции и продукции многих цитокинов [79]. Представителями данной группы являются такролимус, пимекролимус и циклоспорин. Примечательно, что местный такролимус проникает в кожу и слизистые лучше, чем местный циклоспорин [117].

Таким образом, ингибиторы кальциневрина могут применяться в случаях низкой эффективности топических ГКС или при нежелательных явлениях во время их использования. К побочным эффектам данной группы относят локальное раздражение, жжение, особенно на эрозивных очагах. Но в целом их профиль безопасности не уступает топическим ГКС [79, 128].

В целях эпителизации слизистой на места поражения КПЛ применяют ряд лекарственных средств: линимент листьев алоэ древовидного, холина салицилат с цеталконием хлорида в виде геля, дентальная адгезивная паста солкосерил. Последний также снимает спазм артерий и артериол, стимулирует рост новых коллатеральных сосудов, улучшает трофику тканей. Данная лекарственная форма оказывает и обезболивающий эффект [10].

При выраженном болевом синдроме широко используются местноанестезирующие средства: тримекаин, лидокаин, анестезин, пиромекаин и др.

Интересен опыт применения пленочных композиций или так называемых трансмукоидных терапевтических систем. Их преимуществом является удобство применения в повседневной жизни и достаточно высокая эффективность. Но имеются трудности при ксеростомии, поскольку при отсутствии ротовой жидкости невозможно их растворение [107].

Системное лечение. Считается, что системные ГКС являются наиболее эффективным методом лечения КПЛ. Однако в исследовании, проведенном

Carbone M. и его коллегами в 2013 году, не выявлено различий в ответе между системным преднизолоном (1 мг/кг/сут) и топическим нанесением клобетазола. В последующем ряд сравнительных работ этих методов лечения позволила пересмотреть позиции ВОЗ по назначению системных ГКС в лечении тяжелых деструктивных форм поражения СОПР [144, 187].

Целесообразно использовать системные ГКС в случаях часто рецидивирующего, распространенного КПЛ СОПР с вовлечением в патологический процесс кожи, слизистой гениталий и пищевода [42]. Препаратами выбора являются преднизолон и дексаметазон. Наряду с выраженным терапевтическим действием у этой группы выявлены побочные эффекты, связанные с влиянием на все виды обмена веществ, что зачастую ограничивает их применение. Системные ГКС рекомендовано использовать в достаточно высоких дозах с коротким курсом лечения [97].

Согласно клиническим рекомендациям 2020г., в случае неэффективности проводимой терапии КПЛ всех форм и локализаций пациентам рекомендуются принимать перорально: ретиноиды (ацитретин), иммунодепрессанты (циклоsporин) и цитостатики (метотрексат). Но следует отметить, что в инструкциях к этим препаратам КПЛ не включен в показания [5, 34].

Результаты некоторых исследований показывают нарушение микроциркуляции при КПЛ и рекомендуют дополнять схему лечения ангиопротекторами (актовегин, цитохром С, пентоксифиллин). Их применение уменьшает проницаемость сосудистой стенки, в результате чего происходит ускорение процессов эпителизации и увеличивается период ремиссии.

Учитывая роль стрессового фактора в патогенезе КПЛ, используются седативные средства, вегетотропные препараты, ноотропы, нейролептики, антидепрессанты, позволяющие купировать невротические реакции и нормализовать сон [19, 60].

Немедикаментозное лечение. В последнее десятилетие отмечается значительный рост интереса к применению тромбоцитарной аутоплазмы (PRP). Данный метод обладает противовоспалительным эффектом, а также позволяет

ускорить процессы регенерации тканей. Процедура PRP является активным стимулятором регенерации тканей за счет тромбоцитов различных факторов роста, содержащихся в альфа-гранулах [56, 173].

Альтернативным методом является лазерное световое воздействие, обладающее многочисленными положительными эффектами: регенерирующим, фибринолитическим, иммуномодулирующим, анальгизирующим (за счет уменьшения импульсной активности нервных С-волокон), бактерицидным и бактериостатическим [59]. Терапия малой мощности известна как «мягкая» или «холодная», поскольку излучение не воспроизводит тепло. Под ее воздействием в ядрах клеток увеличивается синтез нуклеиновых кислот, отмечается увеличение активности ферментов, происходит активирование окислительно-восстановительных реакций. Преимуществами данного метода являются неинвазивность и отсутствие побочных эффектов [93].

К сожалению, современная терапия не всегда дает стойкий положительный результат. Существующие комплексные методы способствуют снижению тяжести заболевания и удлинению сроков ремиссии, но не дают полного излечения. В связи с этим исследование новых направлений и препаратов для лечения КПЛ остаются актуальной проблемой и по сей день [71, 73].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинических групп

Во время исследовательской работы для осуществления поставленных задач был проведён набор пациентов с типичной, экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР и ККГ.

Подбор больных проводился на специализированном приеме по заболеваниям СОПР кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России на базе Клинического Центра «Челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии».

Пациенты были направлены на прием врачами стоматологических поликлиник, частных кабинетов и различных лечебно-профилактических учреждений города Москвы и Московской области.

При проведении данного исследования строго соблюдались этические принципы, принятые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации [72]. План, структура и методические подходы, используемые в работе, утверждены Этическим комитетом ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России (№ 08-15 от 24.09.2015 г.).

Всего за время приема было обследовано более 300 человек, из которых в исследовании приняло участие 90 пациентов с типичной, экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР и ККГ. Данные формы диагностированы в соответствии с классификацией, предложенной А.И. Машкиллейсоном.

По результатам ПЦР диагностики больные были разделены на 2 группы, где в I группе была диагностирована ПВИ, а во II группе результаты анализа на ВПЧ были отрицательными.

В исследование были **включены**:

- больные с типичной, экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР и ККГ;
- больные мужского и женского пола в возрасте 26-73 года;
- больные, подписавшие согласие на участие в исследовании.

Критериями **невключения** пациентов в исследование являлись:

- тяжелые заболевания сердечно - сосудистой системы, органов дыхания, почек, печени, соединительной ткани, крови с выраженными нарушениями функций этих органов;
- другие формы КПЛ на СОПР и ККГ: буллезной, гиперкератотической, атипичной;
- злокачественные новообразования любой локализации;
- пациенты с инфекционными и вирусными заболеваниями в острой фазе, в том числе ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты;
- пациенты с психическими заболеваниями, злоупотребляющие алкоголем или наркотическими веществами;
- беременность, кормление грудью.

Критериями **исключения** были:

- невозможность проведения обследования пациента;
- выявленные в процессе проведения исследования противопоказания к каким-либо видам обследования и лечения при отсутствии таковых на этапе предварительного отбора;
- отказ пациентов участвовать в исследовании из-за возникших нежелательных явлений [83].

2.2. Методы обследования пациентов

Алгоритм диагностики обследуемых с КПЛ на СОПР и ККГ включал проведение опроса, осмотра, а также инструментальных, лабораторных, социологических методов исследования.

2.2.1. Клиническое обследование пациентов

На каждого пациента была заведена специализированная амбулаторная карта стоматологического больного (форма 043/у), составленная на основе рекомендаций ВОЗ. В карте заполнялась паспортная часть, анамнез жизни и заболевания, наличие сопутствующей патологии, зубная формула, оценка стоматологических индексов, состояние прикуса, ранее проводившееся лечение и его результаты, а также данные внешнего и локального осмотра.

При **сборе анамнеза** у пациентов с КПЛ СОПР было обращено внимание на длительность заболевания, причины обострения (прием раздражающей пищи и напитков, наличие стрессов, стоматологические манипуляции и др.). При обращении больного в клинику фиксировались жалобы и объективные данные: наличие кариеса, терапевтических реставраций и ортопедических конструкций, патологических изменений СОПР и ККГ, подвижность зубов, наличие рецессий.

Было выявлено отношение пациента к гигиене полости рта, наличие профессиональных вредностей, аллергических реакций, пагубных привычек (табакокурение, злоупотребление алкоголем, наркотическими веществами), сопутствующих и перенесенных заболеваний.

Объективный осмотр. Была произведена оценка внешнего вида пациентов, состояние кожи и слизистых; исследовалась полость рта (состояние зубов, зубных рядов, десен, мягкое и твердое небо, язык).

При исследовании очагов поражения определялось их количество, расположение, цвет, форма, размер, болезненность, состояние окружающих тканей.

2.2.2. Инструментальное обследование пациентов

Для оценки площади очага поражения СОПР был использован метод «отпечатка» с применением силиконовых оттискных материалов. Цветным бесспиртовым маркером обводились дефекты слизистой, далее на эти места накладывалась белая силиконовая масса. Отпечаток переносился на миллиметровую бумагу, после чего производилось измерение площади КПЛ. Оценка производилась по площади: «обширная» - $S > 3 \text{ см}^2$, «средняя» - S от 1 до 3 см^2 , «небольшая» - $S < 1 \text{ см}^2$ [96, 100].

Важную роль в диагностике и прогнозировании эффективности лечебно-профилактических мероприятий играло определение уровня гигиены полости рта. Для оценки состояния зубов и пародонта были включены наиболее распространенные и безопасные индексы: нуждаемость в лечении кариеса, Грина-Вермиллиона и комплексный периодонтальный индекс [83].

Процентный показатель нуждаемости лечения кариеса у пациентов был получен при подсчете количества людей, которым была необходима стоматологическая помощь от общего числа обследуемых.

Метод обследования по Грину-Вермилиону является упрощенным способом определения объема зубного налета и камня. Обследовались поверхности: вестибулярные- 11, 31 зубов, язычные- 36, 46 зубов, щечные- 16, 26 зубов. Полученные показатели позволяли оценить гигиену во все сегментах, не используя при этом раздражающих красящих веществ, что важно для пациентов с КПЛ на СОПР [40]. Для расчета индекса суммировались баллы, представленные в таблице 1, полученную сумму делили на 6.

Таблица 1 - Расчет гигиенического индекса по Грин-Вермилион

| Наличие зубного налета | Наличие зубного камня | Количество баллов |
|---|---|--------------------------|
| Не выявлен | Не выявлен | 0 |
| Мягкий зубной налет, покрывающий не более 1/3 поверхности зуба | Наддесневой зубной камень, покрывающий не более 1/3 поверхности зуба | 1 |
| Мягкий зубной налет, покрывающий более 1/3, но менее 2/3 поверхности зуба | Наддесневой зубной камень, покрывающий более 1/3, но менее 2/3 поверхности зуба, или наличие отдельных отложений поддесневого зубного камня в пришеечной области зуба | 2 |
| Мягкий зубной налет, покрывающий более 2/3 поверхности зуба | Наддесневой зубной камень, покрывающий более 2/3 поверхности зуба или значительные отложения поддесневого камня вокруг пришеечной области зуба | 3 |

Для оценки полученных результатов использовались данные, представленные в таблице 2.

Таблица 2 - Оценка гигиенического состояния полости рта по индексу Грин-Вермилион

| Сумма баллов | Уровень гигиены |
|---------------------|------------------------------|
| 0-0,6 | хороший уровень |
| 0,7-1,6 | удовлетворительный уровень |
| 1,6-2,5 | неудовлетворительный уровень |
| 2,6 и более | плохой уровень |

Для определения признаков поражения периодонта использовался комплексный периодонтальный индекс. Для его расчёта применялись критерии, указанные в таблице 3.

Таблица 3 - Расчет комплексного периодонтального гигиенического индекса

| Признаки | Критерии | Баллы |
|-----------------------|---|--------------|
| Здоровый | Зубной налет и признаки поражения периодонта при обследовании не определяются | 0 баллов |
| Зубной налет | Любое количество мягкого белого налета, определяемое зондом на поверхности коронки, межзубных промежутках или придесневой области | 1 балл |
| Кровоточивость | Видимое невооруженным глазом кровотечение при легком зондировании зубодесневого желобка (кармана) | 2 балла |
| Зубной камень | Любое количество твердых отложений (зубного камня) в поддесневой области зуба | 3 балла |
| Патологический карман | Патологический зубодесневой карман, определяемый зондом | 4 балла |
| Подвижность зуба | Патологическая подвижность зуба 2–3 степени | 5 баллов |

Индекс определялся по сумме набранных баллов, разделенный на количество зубов. Критерии оценки данного исследования отображены в таблице 4.

Таблица 4 - Оценка гигиенического состояния полости рта по комплексному периодонтальному индексу

| Сумма баллов | Тяжесть поражения |
|---------------------|--------------------------|
| 0,1–1,0 | Есть риск заболевания |
| 1,1–2,0 | Легкая |
| 2,1–3,5 | Средняя |
| 3,6–5,0 | Тяжелая |

2.2.3. Лабораторные методы исследования

До начала и после проведения терапии на базе ООО «Инвитро» у всех пациентов были проведены клинический, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, триглицериды, холестерин, общий белок, мочевая кислота, глюкоза) и общий анализ мочи.

Для выявления ВПЧ использовалась мультиплексная ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» с праймерами. Забор материала проводился трижды: до и после лечения, а также через 6 месяцев.

Перед процедурой пациенты были проинформированы о том, что на исследование необходимо подойти натощак, исключив за 8 часов полоскания, смазывание рта лекарственными средствами, «ротовые ванночки», чистку зубов и использование жевательной резинки.

Перед началом диагностических манипуляций производилась маркировка пробирки и заполнялись сопроводительные документы, где указывались: фамилия, имя, отчество, пол, дата рождения, предполагаемый диагноз или показания к обследованию, дату взятия пробы, учреждение, направляющее материал, фамилия врача. Соскобы производились вращательными движениями гидролизными зондами с участков поражения слизистой, после чего материал помещался в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой. Конец зонда отламывался, пробирка с раствором и рабочей частью зонда закрывалась и маркировалась, затем в специальной сумке-холодильнике доставлялась в лабораторию ООО «Инвитро».

Анализ выполнялся в буфере, содержащем 67 мМ Трис-НСl (рН 8,3), 17 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 2,5 мМ MgCl_2 , 0,1% Tween-20, 0,12 мкг БСА, 8% глицерола, с 200 мкМ каждого дезокситрифосфата, 15 ммоль каждого праймера и зонда, 2,5 U Tag ДНК-полимеразы (Sileks, Россия). В качестве матрицы использовалась 5 мкл выделенного образца ДНК. Амплификация выполнена на приборе MiniOpticon (Biorad, США) по программе: первичная денатурация при 94 °С в течение 2 минут, последующая амплификация в течение 45 циклов при 94 °С- 30 секунд, 60 °С- 30 секунд, 72 °С- 30 секунд.

Количественная оценка осуществлялась по методу сравнения кинетики накопления сигнала в исследуемых образцах с кинетикой накопления сигнала в стандартных калибровочных образцах с известным количеством ДНК-мишени.

Для генотипирования использовали наборы реагентов производства ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Всем пациентам до лечения и через 3 месяца по окончании терапии была проведена иммуногистохимическая реакция с маркерами Ki-67, p53, CK19. Под инфильтрационной анестезией (2% раствор лидокаина гидрохлорида) были взяты биопсии с очага поражения на границе со здоровой тканью, которые фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере pH 7,5 и доставлялись в Московскую международную лабораторию патоморфологии "Лаборатуар Де Жени".

Парафиновые срезы толщиной 7 мкм промывались проточной водой, заключались в гистовакс, далее производилась окраска гематоксилином и эозином с постановкой реакции Перлса и по ван Гизону. Из парафиновых блоков на микротоме Leica изготавливали серийные срезы толщиной 5-6 мкм. Срезы монтировались на предметные стекла, обработанные 0,01% раствором полилизина (Poly-L-Lyzine solution 0,01%, Sigma). После депарафинирования и регидратации для демаскировки структуры антигена срезы подвергались прогреву в 10% растворе Epitope Retrieval Solution pH 6 (Novocastra™) при температуре 95°C на водяной бане в течение 30 минут.

Дальнейшее иммуногистохимическое окрашивание проводилось с полимерной системой набора NovoLink. Конечный продукт положительно окрашенных ядер маркировался в наборе 3,3-ди-аминобензидинтетрахлоридом, докрашивался гематоксилином и заключался в бальзам.

Подсчет индексов проводился с использованием морфометрической окулярной сетки Автандилова в 20 полях зрения. Для Ki-67 и p53 учитывались интенсивность окраски ядра, для CK19- цитоплазмы.

Для оценки ИФН статуса до и после лечения производился забор венозной крови натощак в утренние часы. На базе ООО «Инвитро» в анализе определялся уровень сывороточного ИФН, ИФН-α и -γ.

Уровень сывороточного ИФН оценивался биологическим методом по задержке деструкции монослоя диплоидной культуры фибробластов после

внесения тест-вируса (вирус энцефаломиокардита мышей). В стерильные микропланшеты для культур клеток, предварительно обработанные ультрафиолетом в течение 1,5-2 часов, вносились суспензия клеток L-41 в ростовой питательной среде концентрацией 500000 клеток/мл из расчета 100 мкл суспензии в лунку. После образования полного монослоя в микропланшеты вносились ИФН-содержащие пробы и проводилось их титрование [21].

Для оценки индуцированного синтеза ИФН *in vitro* в качестве индуктора синтеза ИФН- α применялся вирус болезни Ньюкасла, для ИФН- γ -фитогемагглютинин. По полученной калибровочной кривой определялось содержание ИФН в анализируемых пробах, выраженное в международных единицах (МЕ) на мл. [21].

Дополнением к данному анализу являлась оценка индивидуальной чувствительности пациентов к инозину пранобексу. Реакция лейкоцитов оценивалась в зависимости от кратности увеличения титров: при более чем 4-х кратном увеличении - сильно выраженная; при 3-х кратном - выраженная; при 2-х кратном - слабая; менее 2-х - отсутствие чувствительности.

Для всех участников исследования являлось обязательным ознакомление и подписание информированного согласия, одобренного межвузовским комитетом по этике: выписка из протокола № 08-15 от 24.09.2015 г.

2.2.4. Социологические методы исследования

Для исследования качества жизни использовался опросник Oral Health Impact Profile (OHIP) «Профиль влияния стоматологического здоровья OHIP-14», анкету которого пациенты заполняли до и после лечения, а также через 6 и 12 месяцев.

Выбор данного метода проводился в соответствии с требованиями Международной ассоциации по оценке качества жизни и качественной клинической практикой. «OHIP-14» обладает доказанной валидностью и рядом преимуществ, таких как простота в применении и надежность метода [54].

Тест включал в себя 14 вопросов и 7 основных шкал, дающих оценку наиболее существенным стоматологическим параметрам: ограничение функции, физический и психологический дискомфорт, социальные ограничения, ущерб и др. Пример анкеты представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Опросник качества жизни (профиль влияния стоматологического здоровья ОНIP-14)

| Вопрос | Вариант ответа | | | | |
|---|----------------|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1. Отсутствие вкуса к пище из-за проблем в полости рта | | | | | |
| 2. Есть ли болевые ощущения в полости рта? | | | | | |
| 3. Есть ли у Вас затруднения при приеме пищи? | | | | | |
| 4. Ваше питание неудовлетворительно из-за проблем в полости рта? | | | | | |
| 5. Приходится ли Вам прерывать прием пищи из-за проблем в полости рта? | | | | | |
| 6. Испытываете ли Вы неудобство при общении с людьми из-за проблем в полости рта? | | | | | |
| 7. Есть ли у Вас трудности в произношении слов при разговоре? | | | | | |
| 8. Есть ли чувство стесненности в общении с людьми? | | | | | |
| 9. Ставят ли Вас проблемы в полости рта в неловкое положение при общении? | | | | | |
| 10. Есть ли у Вас повышенная раздражительность при общении с людьми? | | | | | |
| 11. Испытываете ли Вы затруднения в обычной работе из-за проблем в полости рта? | | | | | |
| 12. Становится ли Ваша жизнь менее интересной из-за проблем в полости рта? | | | | | |
| 13. Мешают ли эти проблемы отдыхать, расслабляться? | | | | | |
| 14. Бывает ли у Вас полная неспособность к действиям из-за проблем в полости рта? | | | | | |

Варианты ответов оценивались по пятибалльной шкале: 0- никогда, 1- иногда, 2- время о времени, 3- часто, большую часть времени, 4- все время. Интерпретация результатов отображена в таблице 6.

Таблица 6 – Оценка результатов опросника качества жизни ОНIP-14

| Результат в баллах | Оценка |
|---------------------------|---|
| 0-12 баллов | хороший уровень качества жизни |
| 13-24 баллов | удовлетворительный уровень качества жизни |
| 25-56 баллов | неудовлетворительный уровень качества жизни |

Снижение суммарного результата после проведенных гигиенических и лечебных мероприятий указывало на улучшение качества жизни исследуемого [104].

Для оценки приверженности пациента к назначенной терапии был использован тест Мориски-Грина, который входит в программу стандартного медицинского обследования людей с хроническими заболеваниями. Тест заполнялся пациентами самостоятельно, каждый пункт отмечался по принципу «Да- Нет». При этом ответ «Да» оценивался в 0 баллов, ответ «Нет»- в 1 балл. Пример теста представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Тест Мориски-Грина для оценки приверженности пациента к назначенной терапии

| Вопросы | Ответ | |
|---|--------------|------------|
| | Да | Нет |
| Вы когда-нибудь забывали принять назначенные лекарственные препараты? | | |
| Относите ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарственных средств? | | |
| Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? | | |
| Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарственного средства, не пропускаете ли Вы следующий прием? | | |

Анализ ответов позволял рассчитать показатели отношения к лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и модификации образа жизни. Комплаентными считались респонденты, набравшие 4 балла; недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженности- 3 балла; получившие в результате 0- 2 балла считались неприверженными [105].

2.2.5. Методы статистической обработки результатов

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. В процессе статистической обработки определялось соответствие изучаемых показателей нормальному распределению. Кроме того, вычисляли среднее арифметическое и стандартную ошибку. Статистические гипотезы при сравнении выборок проверялись в одних случаях в условиях нормального распределения с помощью t-критерия и парного критерия Стьюдента, а других- с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались отличия при $p \leq 0,05$ (95% уровень значимости) и $p \leq 0,01$ (99% уровень значимости).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика больных до лечения

В исследовании приняло участие 90 пациентов в возрасте от 26 до 73 лет (средний возраст $55,61 \pm 1,00$ лет) с диагнозом КПЛ СОПР и ККГ в стадии обострения.

С целью установления особенностей течения КПЛ на СОПР и ККГ на фоне ПВИ пациенты были разделены на две группы. По результатам ПЦР диагностики ВПЧ на СОПР был обнаружен у 53 (58,88%) больных КПЛ, которые вошли в **I группу** наблюдения. У 37 (41,11%) больных, сформировавших **II группу**, было констатировано отсутствие ВПЧ [85].

Распределение больных, учитывающее пол и возраст, отражено в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение больных КПЛ СОПР по полу и возрасту

| Возрастной диапазон (лет) | I группа | | II группа | |
|---------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Мужчины n (%) | Женщины n (%) | Мужчины n (%) | Женщины n (%) |
| 26-30 | 1 (1,88%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) |
| 31-35 | 1 (1,88%) | 1 (1,88%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) |
| 36-40 | 0 (0,00%) | 2 (3,77%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) |
| 41-45 | 2 (3,77%) | 4 (7,54%) | 1 (2,70%) | 1 (2,70%) |
| 46-50 | 1 (1,88%) | 5 (9,43%) | 2 (5,40%) | 3 (8,10%) |
| 51-55 | 2 (3,77%) | 7 (13,20%) | 3 (8,10%) | 5 (13,51%) |
| 56-60 | 4 (7,54%) | 9 (16,98%) | 1 (2,70%) | 8 (21,62%) |
| 61-65 | 3 (5,66%) | 5 (9,43%) | 2 (5,40%) | 4 (10,81%) |
| 66-70 | 1 (1,88%) | 3 (5,66%) | 1 (2,70%) | 4 (10,81%) |
| 71-75 | 0 (0,00%) | 2 (3,77%) | 1 (2,70%) | 1 (2,70%) |
| Всего | 15 (28,30%) | 38 (71,92%) | 11 (29,72%) | 26 (70,27%) |

Анализ данных показал, что 38 женщин (средний возраст $54,71 \pm 1,59$ года) и 15 мужчин (средний возраст $52,67 \pm 3,09$ года) вошли в I группу исследования. Во II группе женщины (26 человек, средний возраст $58,19 \pm 1,48$ года) также количественно превосходили мужчин (11 человек, средний возраст $56,64 \pm 2,92$ лет) [85].

Социальная характеристика пациентов проводилась на основании заполненной амбулаторной карты (форма 043/у). Распределение больных по роду занятий представлено в таблице 9.

Таблица 9 – Распределение больных с КПЛ на СОПР по роду занятий

| Род занятий | I группа n (%) | II группа n (%) |
|--|---------------------------|----------------------------|
| Владелец бизнеса, предприниматель | 3 (5,66%) | 1 (2,70%) |
| Руководитель высшего звена управления | 2 (3,77%) | 1 (2,70%) |
| Руководитель среднего звена управления | 5 (13,51%) | 2 (5,40%) |
| Специалист/ служащий/ инженерно-технический работник | 13 (24,52%) | 8 (21,62%) |
| Рабочий | 5 (13,51%) | 7 (18,91%) |
| Госслужащий/ военнослужащий | 3 (5,66%) | 1 (2,70%) |
| Пенсионер | 20 (37,73%) | 16 (43,24%) |
| Безработный/ временно не работающий | 2 (3,77%) | 1 (2,70%) |

Данные опроса свидетельствовали, что почти половина пациентов (20 (37,73%) человек из I группы и 16 (43,24%) из II группы) были пенсионерами. В основном пациенты обеих групп являлись руководителями среднего уровня и специалистами различных сфер. Профессиональные вредности имели 2 (3,77%) человека I группы и 1 (2,70%) - из II группы.

В ходе исследования также учитывалось семейное положение пациентов, данные представлены на рисунке 1.

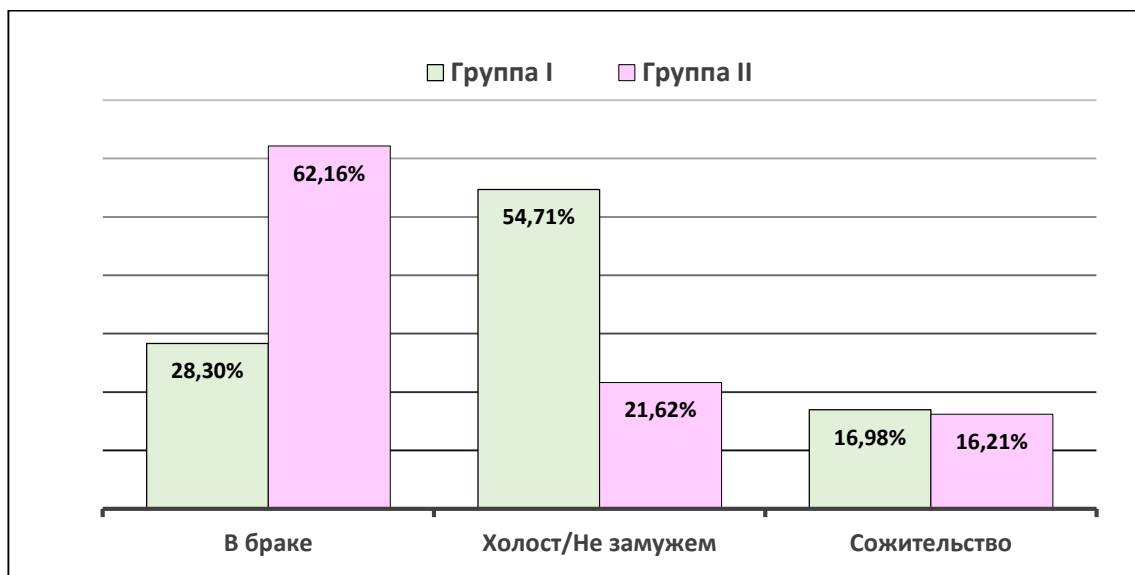


Рисунок 1 – Семейное положение пациентов

В группе с выявленной ПВИ 15 (28,30%) человек состояли в законном браке, в то время как в группе без персистенции ВПЧ это количество было больше- 23 (62,16%) человека. Совместно, но без официальной регистрации брака проживали 9 (16,98%) пациентов из I группы и 6 (16,21%)- из II группы.

Были проанализированы вредные привычки, имеющиеся у пациентов двух групп. Полученные данные представлены на рисунке 2.

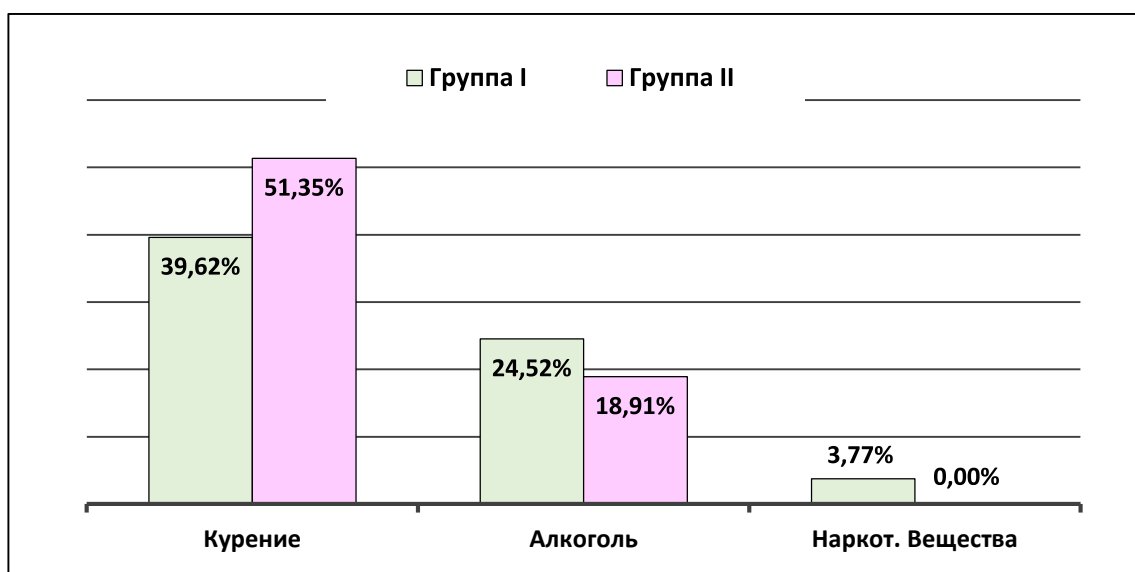


Рисунок 2 – Анализ вредных привычек у больных обеих групп

В группе с не выявленной ПВИ 19 (51,35%) пациентов при анкетировании чаще отмечали такую вредную привычку, как курение. Употребление алкоголя среди этих пациентов было ниже, по сравнению с группой с персистенцией ВПЧ. Также не было зарегистрировано ни одного больного, употребляющего наркотические вещества, в то время как в I группе таких пациентов было 2 (3,77%).

В исследовании оценивались наиболее частые жалобы со стороны СОПР и ККГ у больных с КПЛ. Результаты опроса представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Оценка жалоб пациентов с различными формами КПЛ на СОПР

| Жалобы | I группа n (%) | | | II группа n (%) | | |
|--------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| | Типичная форма | Экссудативно-гиперемическая форма | Эрозивно-язвенная форма | Типичная форма | Экссудативно-гиперемическая форма | Эрозивно-язвенная форма |
| Ощущения жжения и саднения | 2 (25,00%) | 12 (66,66%) | 22 (81,48%) | 0 (0,00%) | 3 (37,50%) | 5 (83,33%) |
| Болезненность при приеме пищи | 0 (0,00%) | 7 (38,88%) | 27* (100,00%) | 0 (0,00%) | 4 (50,00%) | 5 (83,33%) |
| Болезненность в покое | 0 (0,00%) | 2 (11,11%) | 12 (44,44%) | 0 (0,00%) | 1 (12,50%) | 2 (33,33%) |
| Ощущение шероховатости | 5* (62,50%) | 17 (94,44%) | 5 (18,51%) | 2 (9,52%) | 7 (87,50%) | 3 (50,00%) |
| Сухость | 2 (25,00%) | 2 (11,11%) | 2 (7,40%) | 1 (4,76%) | 2 (25,00%) | 0 (0,00%) |
| Нарушение вкусового восприятия | 0 (0,00%) | 8 (44,44%) | 11 (40,74%) | 1 (4,76%) | 0 (0,00%) | 1 (16,66%) |
| Отсутствие жалоб | 1** (12,50%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 18 (85,71%) | 1 (12,50%) | 0 (0,00%) |

* - различия достоверны по отношению к аналогичной форме заболевания во II группе ($p \leq 0,05$)

** - различия достоверны по отношению к аналогичной форме заболевания во II группе ($p \leq 0,001$)

Общие жалобы у большинства пациентов проявлялись психовегетативными расстройствами, включающими в себя подавленное, тревожное или раздражительное состояние, внутреннее беспокойство, отсутствие аппетита, бессонницу и апатию. У 9 (16,98%) человек I группы и 3 (8,10%) человек II группы выявлялась канцерофобия.

При исследовании продолжительности заболевания были получены данные, представленные на рисунке 3 и 4.

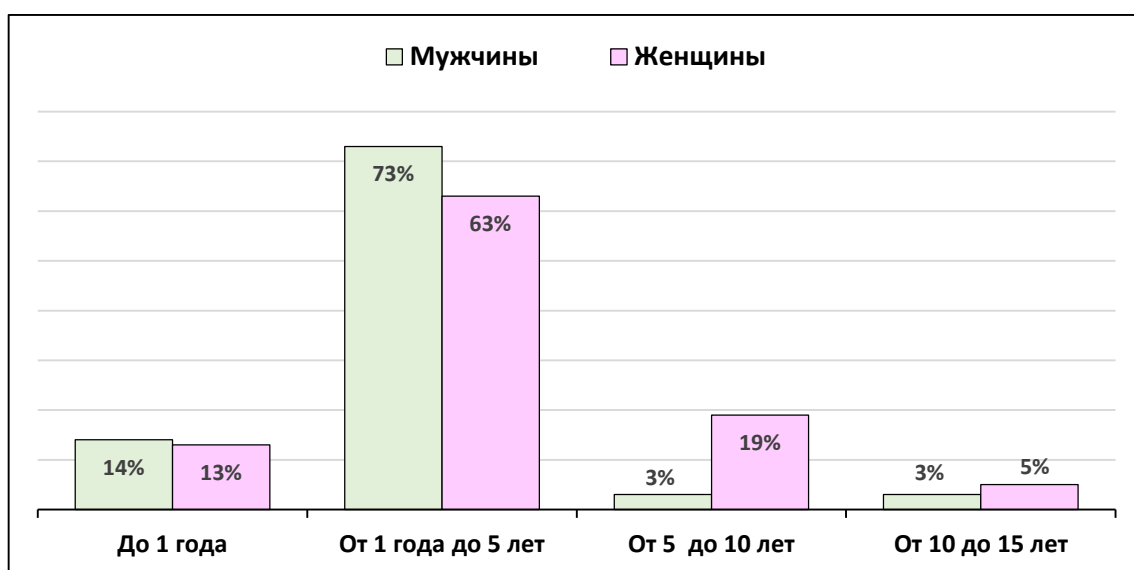


Рисунок 3 – Длительность заболевания КПЛ СОПР и ККГ у пациентов I группы

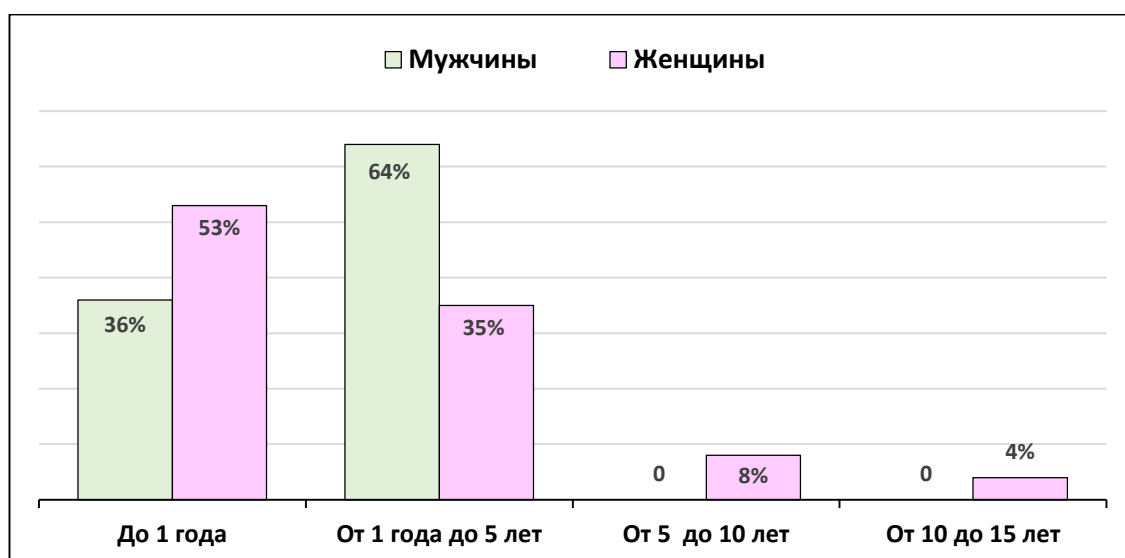


Рисунок 4 – Длительность заболевания КПЛ СОПР и ККГ у пациентов II группы

Давность заболевания в группе с идентифицированной ПВИ варьировала от 3 недель до 15 лет, в среднем среди мужчин и женщин составляла $4,28 \pm 0,88$ и $4,01 \pm 0,47$ года соответственно. В группе без выявленного ВПЧ длительность существования КПЛ на СОПР и ККГ также различалась по гендерному признаку и была в диапазоне от 2 недель до 13 лет (средний возраст мужчин $2,09 \pm 0,40$ лет; женщин $2,42 \pm 0,61$ лет).

Было зафиксировано среднее количество рецидивов КПЛ СОПР и ККГ в год у пациентов с продолжительностью заболевания более 12 месяцев (I группа - 45 (84,90%) человек, II группа - 24 (64,86%) человека), полученные данные отображены на рисунке 5.

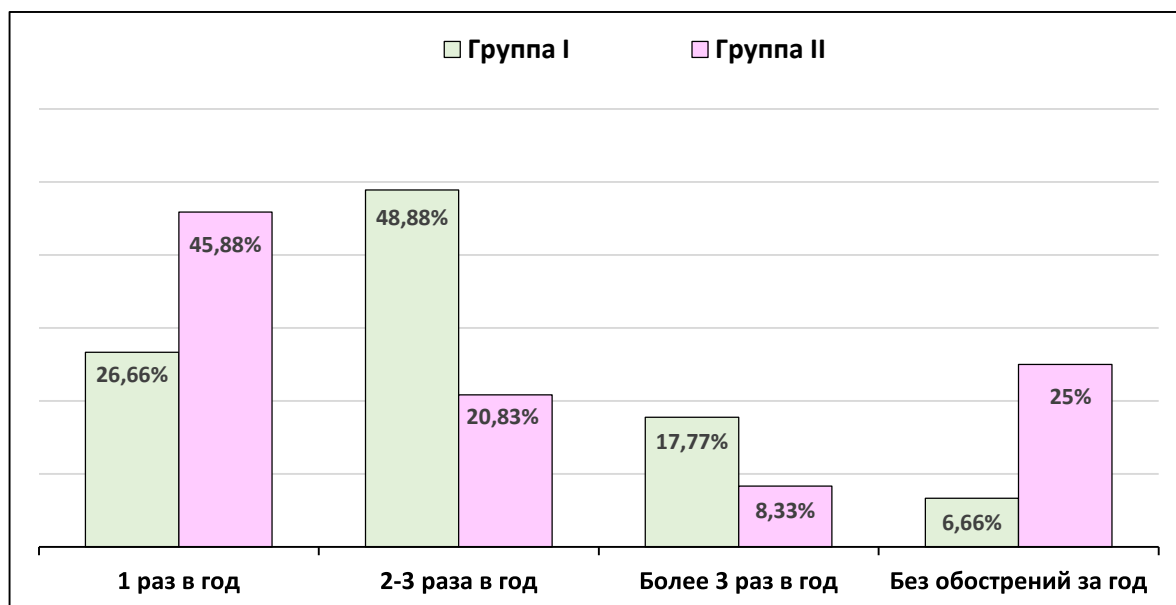


Рисунок 5 – Количество обострений КПЛ СОПР у пациентов двух групп

Анализ истории заболевания выявил более благоприятное течение КПЛ СОПР и ККГ у больных без ПВИ, где в большинстве случаев (45,88%) эксацербация была зарегистрирована один раз за год. Важно отметить, что у 6 (25,00%) пациентов не было обострений в течение года.

В группе с выявленным ВПЧ (I группа) заболевание имело хронический характер с частыми (2-3 раза в год) рецидивами у большинства пациентов (22

(48,88%) человека) и только у 3 (6,66%) больных не было зарегистрировано ухудшения состояния за период наблюдения.

По данным анализа историй болезни регистрировалась ранее проводимая терапия у больных обеих групп, результаты которой представлены на рисунке 6.

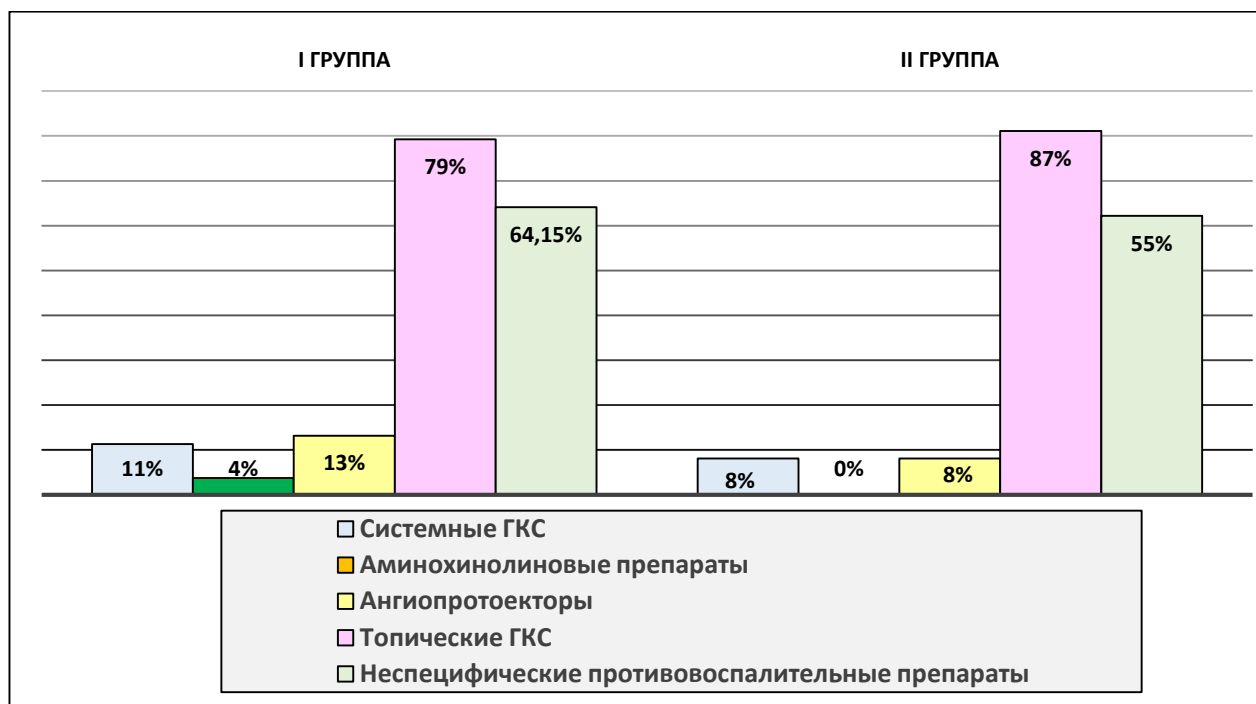


Рисунок 6 – Анализ ранее проводимой терапии у больных КПЛ СОПР и ККГ

Не было установлено значимых различий между двумя группами в назначенной терапии. Наиболее часто выписывались топические ГКС и неспецифические противовоспалительные средства (полоскание растворами трав, холина салицилат, эпителизирующие пасты и др).

Системная терапия назначалась значительно реже: таблетированные и инъекционные формы ГКС у 6 (11,32%) пациентов I группы и 3 (8,10%) из II; ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции в комбинациях у 7 (13,20%) больных I группы и у 3 (8,10%) из II; аминогликозиновые препараты только у 2 (3,77%) пациентов I группы.

Некоторые пациенты (17 (32,07%) человек из I группы и 9 (24,32%) из II) точно могли указать факторы, влияющие на развитие их заболевания. Основные

триггерные факторы отображены на рисунке 7. В подавляющем числе случаев исследуемые не смогли провести параллели между началом КПЛ на СОПР и какой-либо причиной.

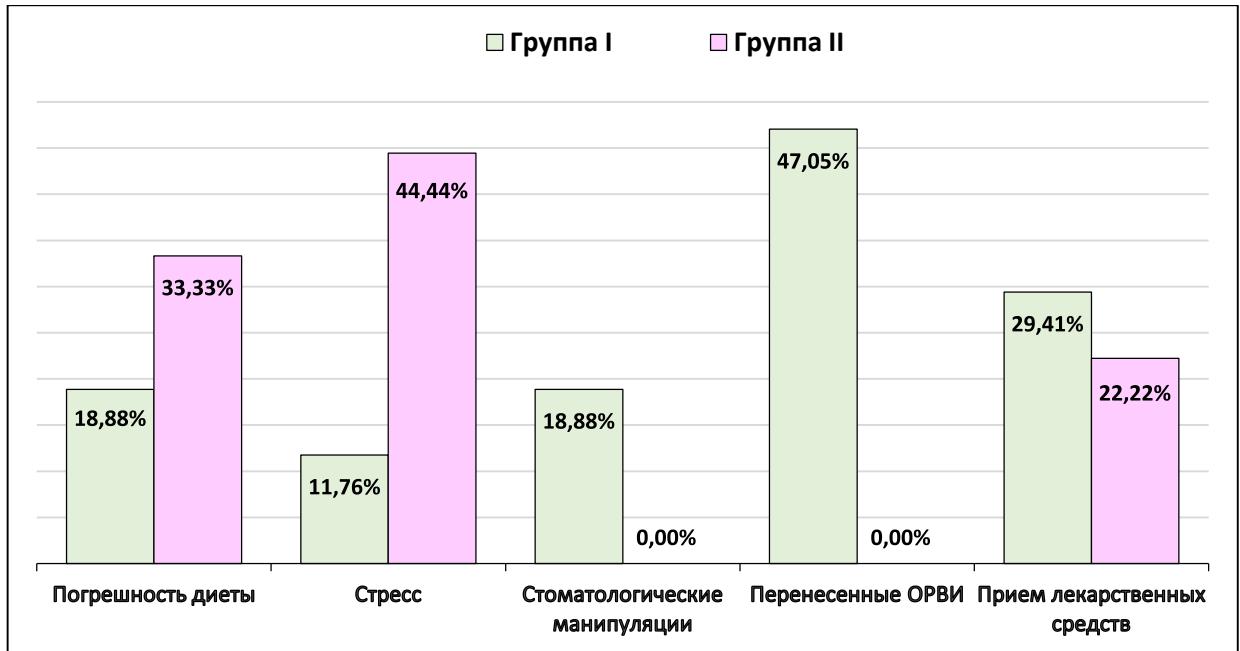


Рисунок 7 – Триггерные факторы КПЛ на СОПР и ККГ у пациентов

Обострению заболевания, по мнению большинства пациентов группы с КПЛ и ПВИ на СОПР и ККГ (47,05%), способствовали перенесённые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), а также прием лекарственных препаратов (29,41%), среди которых лидировали нестероидные противовоспалительные средства, антибактериальные и гипотензивные препараты. Стресс служил пусковым механизмом для развития заболевания у 2 (11,76%) пациентов из I и 4 (44,44%) из II группы; 3 больных (33,33%) из II группы и 1 (18,88%) из I указывали на погрешность в диете (прием грубой и острой пищи, алкоголя). Экстракция зуба послужила триггерным фактором у 1 больного (18,88%) из группы с выявленным ВПЧ.

Известно, что КПЛ часто протекает на фоне сопутствующей патологии [29, 54]. Результаты изучения структуры коморбидных заболеваний у больных КПЛ

СОПР и ККГ, полученные на основании данных амбулаторных карт, представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Сопутствующие заболевания у больных КПЛ СОПР

| Заболевания по системам и органам | Нозологические формы болезни | I группа | II группа |
|---|---|-----------------|----------------|
| | | n (%) | n (%) |
| Болезни органов пищеварения | Хронический гастрит, хронический холецистит, хронический панкреатит, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки и др. | 31* (58,49%) | 12 (32,43%) |
| Заболевания органов дыхания | Хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др. | 5 (9,43%) | 3 (8,10%) |
| Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ | Болезни щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение и др. | 19* (35,84) | 7 (18,91%) |
| Заболевания кожи и ее придатков | Розацеа, аллопеция, себорейный дерматит и др. | 4 (7,54%) | 6 (16,21%) |
| Болезни нервной системы | Инсульт, межреберная невралгия, мигрень, эпилепсия и др. | 12 (22,64%) | 11 (29,72%) |
| Сердечно-сосудистые заболевания | Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, аритмия и др. | 35 (66,03%) | 19 (51,35%) |
| Болезни почек и мочевыводящей системы | Хронический пиелонефрит, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь и др. | 6 (11,32%) | 9 (24,32%) |
| Сопутствующих заболеваний не выявлено | - | 0 (0,00%) | 1 (2,70%) |

* - различия достоверны по отношению ко II группе ($p \leq 0,05$)

Выявлено, что среди сопутствующих заболеваний в обеих группах преобладали сердечно-сосудистые заболевания и поражения желудочно-кишечного тракта.

Болезни нервной системы регистрировались более чем у 20% больных в обеих группах. У 3 (5,66%) пациентов I группы и 5 (13,51%) из II в анамнезе имели инсульты различной этиологии, эти больные находились под наблюдением невропатолога по месту жительства.

Довольно распространёнными были заболевания эндокринной системы, которые достоверно чаще ($p \leq 0,05$) встречались у пациентов, с выявленной ПВИ. Причем у 2 (3,77%) из них был зарегистрирован синдром Гриншпана, сочетающий в себе эрозивно-язвенную форму КПЛ СОПР, сахарный диабет и артериальную гипертензию.

КПЛ с различными дерматозами, так же как и с заболеваниями системы дыхания не часто наблюдался у пациентов как с выявленной, так и невыявленной ПВИ.

У многих пациентов регистрировались две и более формы хронических патологий. И только у 1 (2,70%) больного II группы не было диагностировано сопутствующих заболеваний.

Среди перенесенных болезней лидирующее место занимали ОРВИ. В группе с выявленной ПВИ 40 (75,47%) человек жаловались на частые и затяжные «простудные» заболевания, а также нередкие эпизоды высыпаний простого герпеса на губах и слизистой носа, особенно в период межсезонья. Во II группе этот процент был ниже и составлял 43,24% (16 пациентов).

У 3 (5,66%) пациентов I группы и у 4 (10,81%) из II группы наблюдалась сенсibilизация организма к различным антигенам. Среди реакций организма на различные аллергены отмечались поллиноз, крапивница и отек Квинке.

В рамках проводимого исследования были также изучены сопутствующие заболевания СОПР. Полученные результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Сопутствующие стоматологические заболевания у больных КПЛ СОПР и ККГ

| Стоматологические заболевания | I группа | II группа |
|-------------------------------|--------------|-------------|
| Кариес | 45 (84,90%)* | 23 (62,16%) |
| Катаральный гингивит | 2 (3,77%) | 3 (8,10%) |
| Генерализованный пародонтит | 4 (7,54%) | 1 (2,70%) |
| Пародонтоз | 5 (9,43%)* | 0 (0,00%) |

* - различия достоверны по отношению ко II группе ($p \leq 0,05$)

Изучение интенсивности воспалительного процесса и степень тяжести поражения тканей пародонта показало высокий процент патологии среди ВПЧ-положительных больных с КПЛ СОПР и ККГ: поражение зубов кариесом и пародонтоз достоверно встречались чаще ($p \leq 0,05$) по сравнению со II группой. Эти данные подтверждались и оценкой индексов в полости рта, представленные в разделе «Результаты инструментального обследования больных».

В исследовании принимали участие пациенты с тремя наиболее часто встречающимися формами заболевания, процентное соотношение по клиническим формам представлено на рисунке 8.

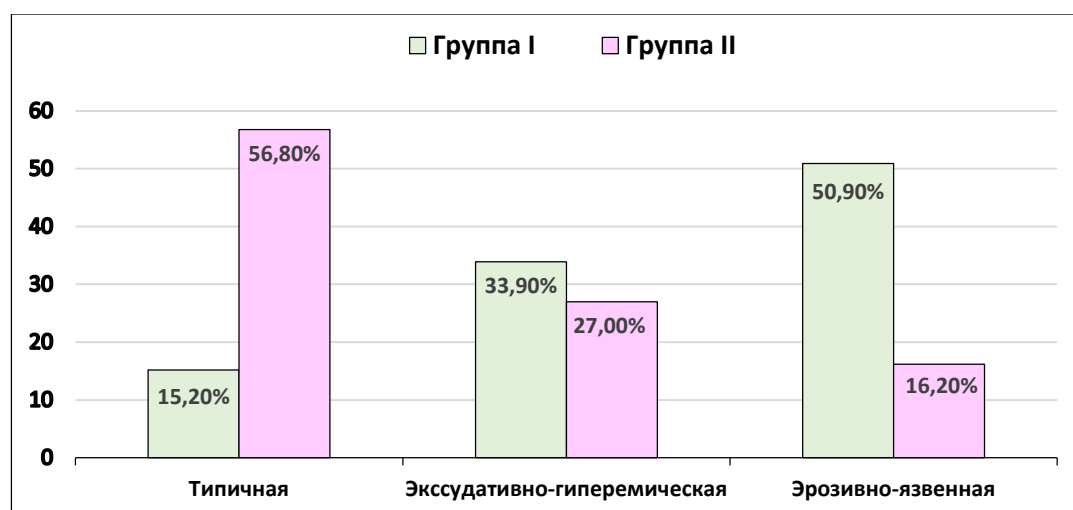


Рисунок 8 – Распределение больных по клиническим формам КПЛ СОПР и ККГ

Так, у 8 (15,20%) больных I группы и у 21 (56,80%) больного II группы диагностировалась типичная форма, 18 (33,90%) человек из I группы и 8 (27,00%) человек из II группы имели экссудативно-гиперемическую форму. У 27 (50,90%) обследуемых I группы и 6 (16,20%) II группы были обнаружены эрозивно-язвенные дефекты на слизистой разной площади поражения [85].

Особенности клинических проявлений КПЛ СОПР и ККГ в обеих группах во многом определялись топографией элементов. В большинстве случаев поражения локализовались на слизистой щек (рисунок 9), языке (рисунок 10) и альвеолярных отростках (рисунок 11).



Рисунок 9 – Клиническая картина КПЛ с поражением слизистой оболочки щек



Рисунок 10 – Клиническая картина КПЛ с поражением языка



Рисунок 11 – Клиническая картина КПЛ с поражением альвеолярных отростков

Изолированные десневые формы КПЛ СОПР без вовлечения в процесс других зон протекали по типу десквамативного гингивита. Выявлялись и генерализованные формы КПЛ (8 (15,09%) пациентов I группы и 6 (16,21%) из II группы) распространяющиеся на несколько зон СОПР, в том числе на ККГ.

Типичная форма КПЛ на СОПР и ККГ в большинстве случаев была представлена мелкими беловатыми папулами, склонными к слиянию с образованием причудливых очертаний «морозных узоров на стекле» или кружева.

У части пациентов имелись крупные бляшки на 1-2 мм выступающие над окружающей слизистой.

У пациентов с экссудативно-гиперемической формой папулы располагались на воспаленной гиперемированной слизистой с выраженным отеком.

Течение эрозивно-язвенной формы в I группе имело свои особенности: эрозии располагались на отечно-гиперемированной слизистой, имели тенденцию к слиянию и образовывали обширные язвенные дефекты; в то время как во II группе были отмечены единичные небольшие эрозии, покрытые фибринозным налетом, в основном в местах механической травмы СОПР.

При осмотре у 2 (3,77%) больных I группы с выявленной ВПЧ 13 и 32 типов, были обнаружены папилломы в виде сосочковых разрастаний на слизистой.

Изолированное поражение СОПР КПЛ отмечалось у 42 (79,24%) человек из I группы и у 33 (89,18%) из II группы. Среди кожных проявлений в большинстве случаев преобладала типичная форма, у 2 (5,40%) больных II группы была диагностирована веррукозная (гипертрофическая) форма заболевания.

Вульвовагинальный синдром был выявлен у 3 (5,66%) пациенток I группы и у 1 (2,70%) из II, с выраженными эрозивными поражениями СОПР и области гениталий. Эти больные были направлены на консультацию к гинекологу.

3.2. Результаты инструментальных методов исследования больных до лечения

Для оценки площади очага поражения СОПР был проведен метод «отпечатка» при помощи оттискных материалов. Полученные результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Распределение больных по площади очага поражения КПЛ на СОПР

| Площадь очага поражения | I группа n (%) | II группа n (%) |
|-------------------------|-------------------|--------------------|
| Небольшая | 14 (26,41%)** | 22 (59,45%) |
| Средняя | 17 (32,07%) | 13 (35,13%) |
| Обширная | 22 (41,50%)** | 2 (5,40%) |

** - различия достоверны по отношению ко II группе ($p \leq 0,001$)

Показательно, что в I группе у 22 (41,50%) больных до лечения определялась «обширная» зона поражения КПЛ на СОПР с наличием выраженного болевого синдрома; «средняя» и «небольшая» площади поражения диагностировались значительно реже. В группе II, наоборот, наиболее чаще регистрировалась легкая форма дерматоза - 22 (59,45%) пациента, которая, согласно жалобам, незначительно влияла на качество жизни. У 13 (35,13%) человек этой группы и у 17 (32,07%) I группы площадь поражения относилась к средней категории [85].

Определение уровня гигиены полости рта с помощью стоматологических индексов играло важную роль в оценке риска возникновения кариеса и заболеваний пародонта, которые, как известно, стимулируют местное воспаление и усугубляют течение КПЛ на СОПР, создавая благоприятную среду для хронического течения ПВИ [83, 159, 107].

Для анализа гигиенического статуса были выбраны методы с высокой достоверностью и воспроизводимостью, результаты которых представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Оценка гигиенического статуса у больных до лечения

| Стоматологический индекс гигиены полости рта | I группа | II группа |
|--|------------|------------|
| Нуждаемость в лечении кариеса | 84,90%* | 62,16% |
| Грин-Вермилион | 2,41±0,34 | 1,90±0,07 |
| Комплексно-периодонтальный индекс | 4,16±0,76* | 2,45 ±0,17 |

* - различия достоверны по отношению ко II группе ($p \leq 0,05$)

При оценке нуждаемости в лечении кариеса выявлено, что распространенность этой патологии в группе с выявленной ПВИ составляла достоверно более высокий процент ($p \leq 0,05$) – 84,90% (41 человек) по сравнению с пациентами II группы - 62,16% (26 человек).

Количественная оценка налета и зубного камня по методу Грин-Вермилион не показала значимых различий между исследуемыми группами.

Оценивая состояние десен, подвижность зубов и глубину пародонтальных каналов необходимо отметить, что у больных КПЛ СОПР с выявленной ПВИ определялась тяжелая степень поражения пародонта, в то время как больные без ПВИ находились в группе среднего риска [83].

Известно, что к хирургической стоматологической помощи прибегали чаще пациенты I группы: у 18 (33,96%) больных либо уже имелась вторичная адентия, либо оставались подлежащие удалению корни зубов, которые нередко травмировали прилегающие СОПР. Во II группе этих больных было меньше - 10 человек (27,02%).

3.3. Результаты лабораторных методов исследования больных до лечения

Проведенный анализ данных стандартных лабораторных исследований (клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи) не выявил каких-либо специфических нарушений для КПЛ СОПР и ККГ. У 7 (13,20%) человек из I группы и у 3 (8,10%) из II зарегистрирован незначительный лимфоцитоз и повышение СОЭ.

Из биохимического исследования в основном регистрировались отклонения при определении уровня холестерина. Так, у пациентов I группы этот показатель был превышен у 16 (30,18%), в другой группе - у 7 (18,91%) человек, что согласуется с данными литературы о распространенности дислипидемий у больных с КПЛ [137, 178, 28]. Увеличение уровня глюкозы было более характерно для пациентов I группы, чаще у лиц с хроническим течением эрозивно-язвенной формы

КПЛ на СОПР. Все пациенты с отклонениями от нормы в анализах были направлены к смежным специалистам для консультации и лечения.

Известно, что наличие нескольких генотипов вируса ассоциировано с более длительной персистенции возбудителя и менее благоприятным прогнозом течения заболевания [66, 68]. Поэтому в план обследования было включено генотипирование, направленное на выявление ДНК ВПЧ различных типов.

После проведенной ПЦР было определено процентное соотношение типов ВПЧ в I группе, представленное на рисунке 12.

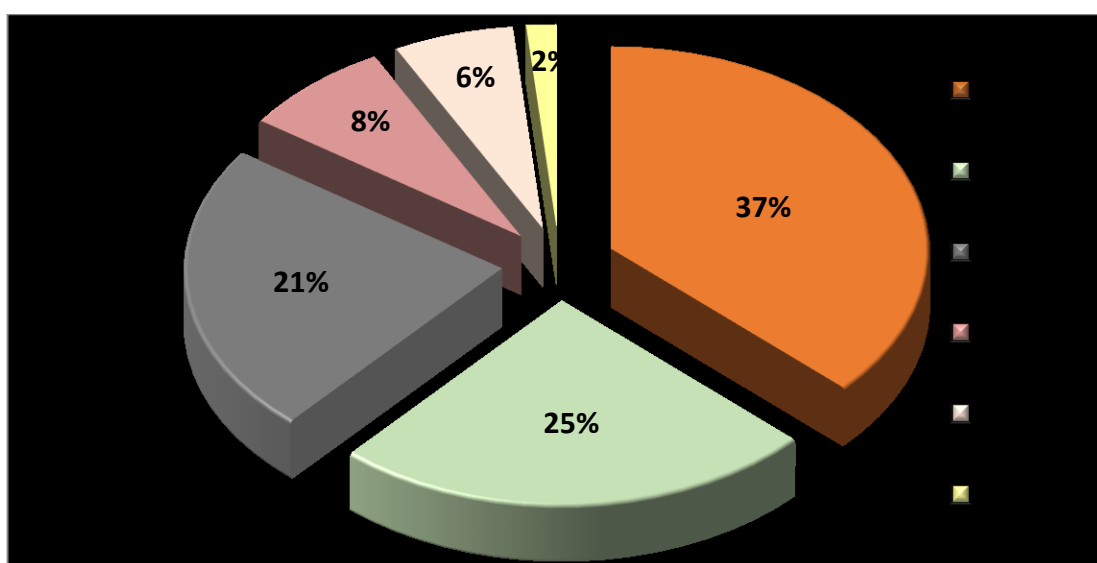


Рисунок 12 – Процентное соотношение типов ВПЧ у больных I группы

По анализу выявленных генотипов ВПЧ преобладала моноинфекция: ВПЧ 11 типа регистрировался у 18 пациентов, ВПЧ 33 типа - у 15 человек и ВПЧ 16 типа - у 11.

У 9 обследуемых была диагностирована коинфекция: в пяти пробах были выделены ВПЧ 6 и 11, в трех- ВПЧ 16 и 32, и в одной- ВПЧ 11 и 16 типов. Кроме того, в одном случае было обнаружено сочетание трех типов ВПЧ- 13, 32, 33.

Перед иммуногистохимическим исследованием был проведен морфологический анализ микропрепаратов пациентов. На рисунке 13 представлен один из образцов патоморфологии ткани СОПР.

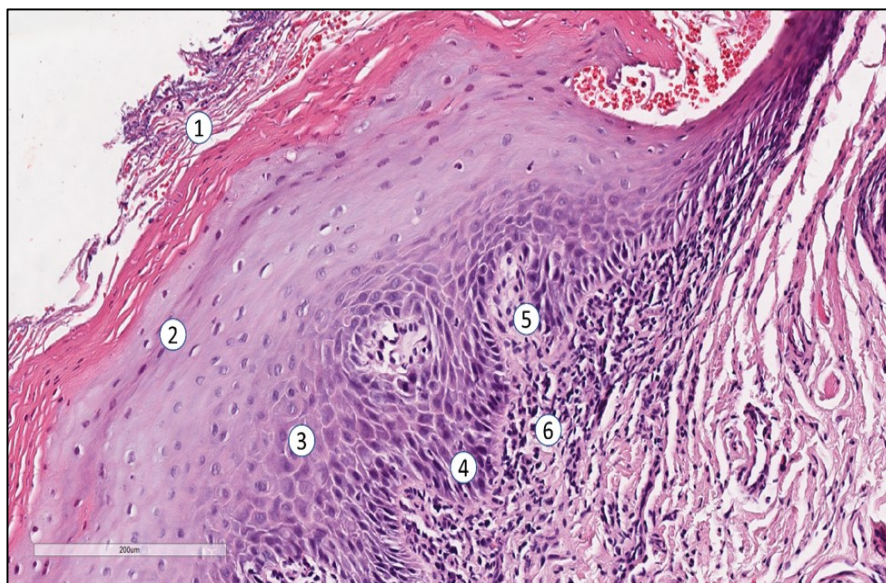


Рисунок 13 - Патоморфологическое исследование тканей пациентки I группы: 1- гиперкератоз; 2- гранулез; 3- акантоз; 4- «синдром пилы»; 5- гидропическая дистрофия базальных клеток; 6- «полосовидный» инфильтрат. Увеличение x10. Окраска гематоксилином и эозином

В исследуемых образцах присутствовали структурные изменения, характерные для КПЛ: утолщение рогового слоя (гиперкератоз), утолщение эпителиального слоя за счет пролиферации зернистых клеток (гранулез) и утолщение шиповатого слоя с типичным заострением эпителиальных отростков вглубь дермы (акантоз и «синдром пилы»). У большинства больных наблюдались гидропическая дистрофия базального слоя эпидермиса и «полосовидный» лимфогистиоцитарный инфильтрат в поверхностных отделах дермы. В некоторых образцах была «размыта» граница дермо-эпидермального соединения (интерфейса) клетками инфильтрата.

Для оценки и сравнения пролиферативной и апоптотической активности клеток в данном исследовании использовался иммуногистохимический анализ на маркеры: Ki-67, p53 и CK19. Некоторые из полученных результатов представлены на рисунках 14-19.

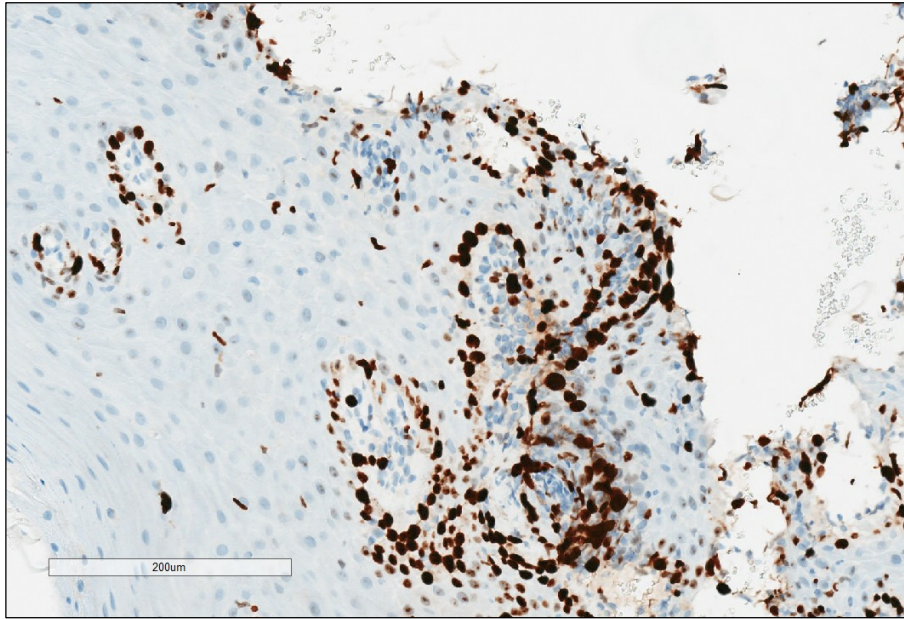


Рисунок 14 - Иммуногистохимический анализ пациента I группы (маркер Ki-67). Увеличение x10

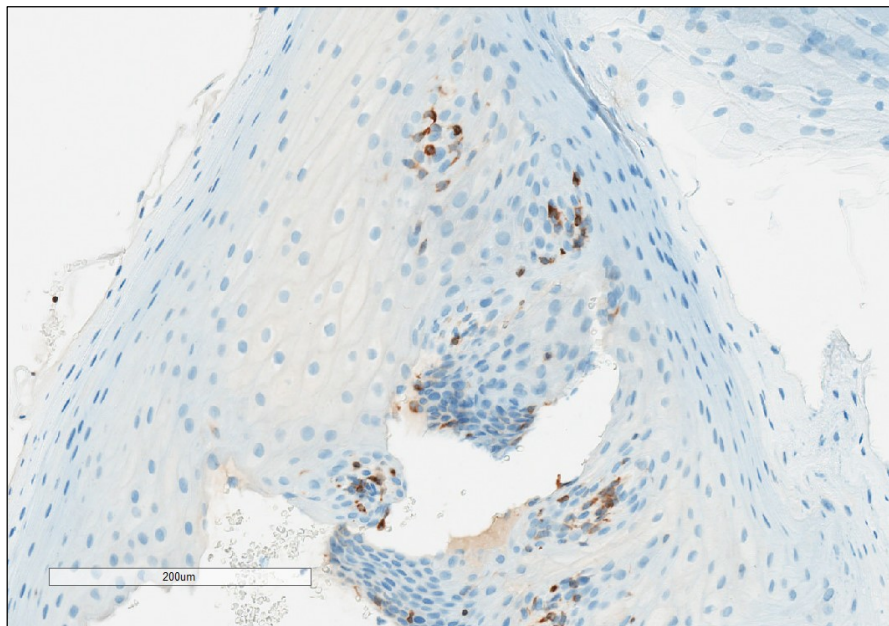


Рисунок 15 - Иммуногистохимический анализ пациента II группы (маркер Ki-67). Увеличение x10

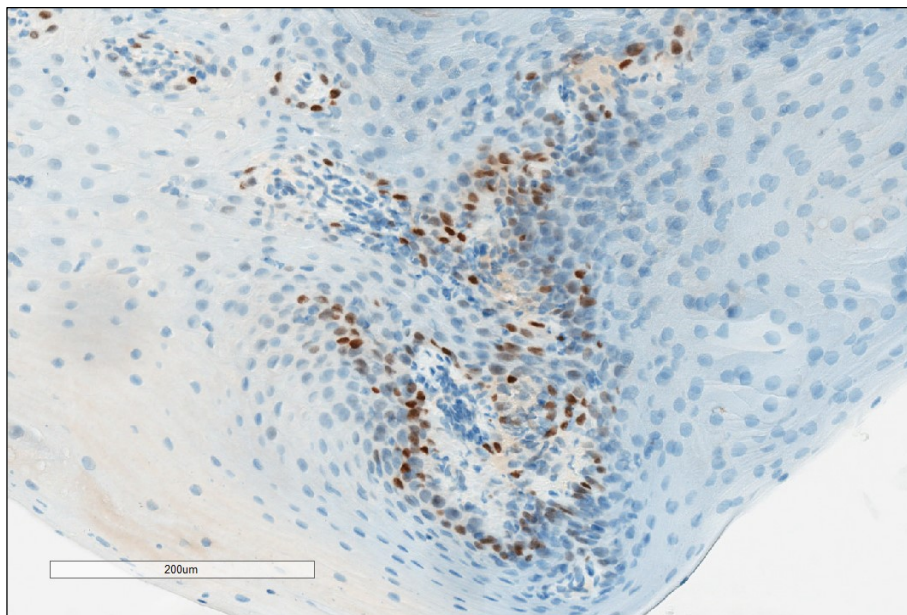


Рисунок 16 - Иммуногистохимический анализ пациента I группы (маркер p53). Увеличение x10

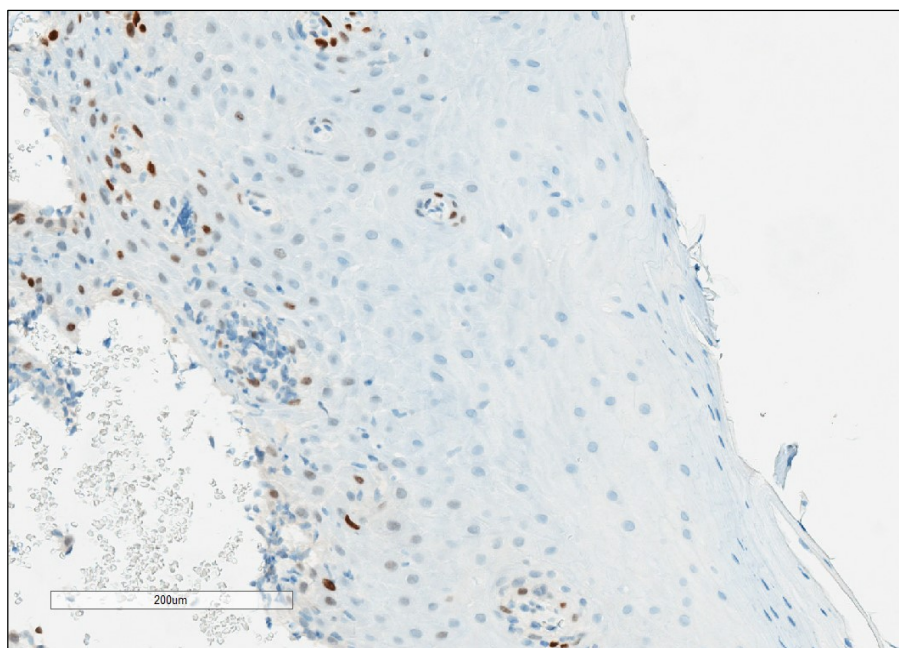


Рисунок 17 - Иммуногистохимический анализ пациента II группы (маркер p53). Увеличение x10

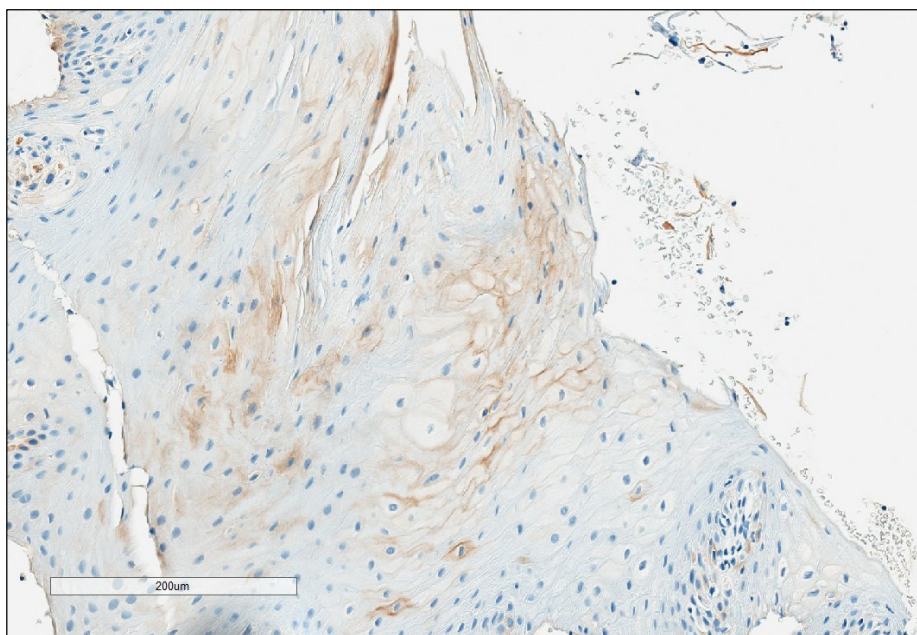


Рисунок 18 - Иммуногистохимический анализ пациента I группы (маркер SK19). Увеличение x10

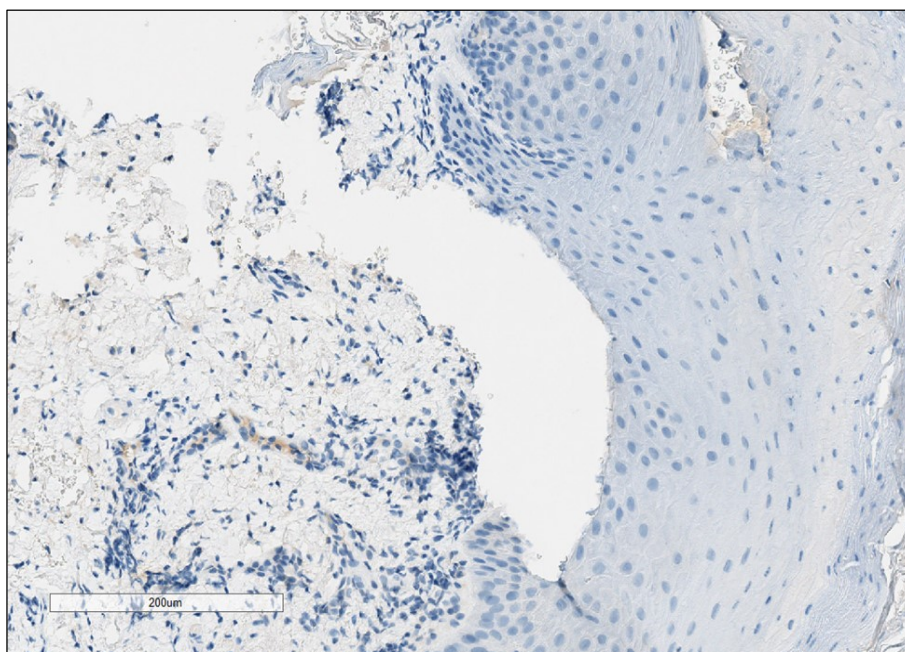


Рисунок 19 - Иммуногистохимический анализ пациента II группы (маркер SK19). Увеличение x10

Данные по интенсивности окрашивания изучаемых маркеров представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Распределение интенсивности окрашивания для маркеров Ki-67, p53 и CK19 у больных обеих групп

| Интенсивность окраски | Ki-67 | | P53 | | CK19 | |
|------------------------|----------------|--------------|----------------|--------------|-------------|--------------|
| | I гр. n (%) | II гр. n (%) | I гр. n (%) | II гр. n (%) | I гр. n (%) | II гр. n (%) |
| Ярко выраженная (>50%) | 22 ** (41,50%) | 0 (0,00%) | 6 ** (11,32%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) |
| Умеренная (25-50%) | 10 (18,86%) | 5 (9,43%) | 31 ** (58,49%) | 4 (10,81%) | 2 (5,40%) | 0 (0,00%) |
| Слабая (5-25%) | 9 * (16,98%) | 14 (37,83%) | 14 (26,41%) | 11 (29,72%) | 12 (32,43%) | 10 (27,02%) |
| Негативная (0-5%) | 12 * (22,64%) | 18 (48,64%) | 2 ** (3,77%) | 22 (59,45%) | 39 (73,58%) | 27 (72,97%) |

* различия достоверны по отношению ко II группе ($p \leq 0,05$)

** - различия достоверны по отношению ко II группе ($p \leq 0,001$)

Анализ результатов выявил, что пролиферативный потенциал у пациентов с выявленной ПВИ качественно и количественно отличался от пациентов II группы. Зарегистрировано более высокое содержание и интенсивность окраски меченых Ki-67 ядер в очагах поражения больных с ВПЧ, особенно при эрозивно-язвенной форме. Меченые клетки располагались супрабазально, в частности, в шиповатом слое. Окрашивание также фиксировалось и среди клеток воспалительного инфильтрата.

В группе без ВПЧ Ki-67 дал гораздо менее выраженную реакцию, и только у 5 (9,43%) человек фиксировалась умеренная окраска, в основном в базальных эпителиоцитах.

Ядерная экспрессия маркера p53 была незначительной либо отсутствовала у пациентов II группы. p53-позитивные клетки у большинства пациентов этой группы располагались единично и разрозненно.

В группе с диагностированной ПВИ в 11,32% (6 человек) случаев отмечалась ярко выраженная реакция преимущественно в клетках базального слоя, у большей половины (31 человек (58,49%)) окраска ядер была умеренной. Важно отметить,

что, как и в случае, с маркером Ki-67 интенсивность окраски была максимальной у пациентов с эрозивно-язвенными дефектами на слизистой.

В данном исследовании анализ на СК19 в I группе выявил умеренное окрашивание только у 2 (5,40%) пациентов. У 12 (32,43%) больных с КПЛ и ПВИ на СОПР и у 10 (27,02%) без выявленного ВПЧ была отмечена слабоположительная реакция в образцах, уровень ее не превышал 20%. Гиперэкспрессии протеина ни в одной из групп не зарегистрировано и достоверной разницы между группами по данному показателю выявить не удалось.

Известно, что ПВИ сопровождается угнетением интерферогенеза и, в конечном итоге, инициирует развитие вторичного иммунодефицита [35]. Изучение ИФН ответа в сыворотке крови позволило получить комплексную оценку состояния не только системы неспецифической резистентности, но и иммунной системы в целом. В работе были выбраны наиболее информативные и доступные показатели: сывороточный ИФН и способность лейкоцитов к индуцированной продукции ИФН- α и - γ . Определяя интерфероновый статус больных КПЛ на СОПР, были получены результаты, представленные в таблице 16.

Таблица 16 - Показатели общего ИФН статуса у больных обеих групп

| Показатели | I группа | | | II группа | | |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| | Типичная форма | Экссудативно-гиперемическая форма | Эрозивно-язвенная форма | Типичная форма | Экссудативно-гиперемическая форма | Эрозивно-язвенная форма |
| Уровень сывороточного ИФН (МЕ/мл) | 9,92* ±1,34 | 16,41** ±2,11 | 21,53** ±2,89 | 5,31 ±1,43 | 7,80 ±1,53 | 8,12 ±2,06 |
| Уровень ИФН-α (МЕ/мл) | 412,34* ±53,91 | 399,23** ±43,18 | 227,95** ±21,93 | 867,53 ±207,11 | 670,43 ±71,86 | 1203,37 ±124,83 |
| Уровень ИФН-γ (МЕ/мл) | 120,96 ±43,11 | 101,21 ±25,75 | 69,34** ±20,08 | 162,38 ±49,97 | 184,06 ±45,22 | 250,92 ±32,43 |

* - различия достоверны по отношению к аналогичной форме заболевания во II группе ($p \leq 0,05$)

** - различия достоверны по отношению к аналогичной форме заболевания во II группе ($p \leq 0,001$)

У больных II группы без выявленной ПВИ концентрация сывороточного ИФН, ИФН-α и ИФН-γ находились в пределах нормальных значений.

Однако у ВПЧ-положительных пациентов I группы уровень общего сывороточного ИФН был повышен и напрямую зависел от клинической картины КПЛ. Так, у больных с типичной формой этот показатель был незначительно выше нормы- $9,92 \pm 1,34$ МЕ/мл, при экссудативно-гиперемической он составил $16,41 \pm 2,11$ МЕ/мл, а при тяжелом течении заболевания с эрозивно-язвенными дефектами на слизистой- $21,53 \pm 2,89$ МЕ/мл. Результаты проведенного исследования свидетельствовали о том, что при ПВИ снижена продукция ИФН-α и -γ, минимальные значения которых зафиксированы у больных с эрозивно-язвенной формой.

Учитывая полученные данные о дисбалансе в иммунной системе у исследуемых I группы, целесообразным являлось назначение противовирусной иммунокорректирующей терапии.

Дополнением к определению ИФН статуса было выявление индивидуальной чувствительности пациентов к препаратам индукторов ИФН и иммуномодуляторам. Для больных с выявленной ВПЧ-инфекцией был дополнительно включен анализ на определение чувствительности к инозину пранобексу, ответ на который был «выраженный» по костимуляции и коррекции продукции ИФН- α и ИФН- γ у всех пациентов этой группы.

3.4. Результаты оценки качества жизни больных до лечения

Для выявления зависимости проведенного лечения на психоэмоциональное и физическое состояние пациентов в динамике было проведено анкетирование с использованием специализированного валидированного опросника качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья ОНП-14». Анкета заполнялась пациентами до и после лечения, а также через 6 и 12 месяцев. В результате было получено 4 показателя качества жизни для каждого больного, что сформировало массив данных из 360 анкет.

В ходе исследования было установлено, что уровень качества жизни до лечения имел различия у пациентов с выявленным и невыявленным ВПЧ. Так, в I группе этот показатель составил $33,04 \pm 4,72$ и расценивался как «неудовлетворительный», во II группе результат был лучше- $20,12 \pm 3,65$ и входил в категорию «удовлетворительный».

Полученные данные могут быть связаны с тем, что в I группе большинство больных имело эрозивно-язвенную форму КПЛ на СОПР, которая сопровождалась сильными болями, влияющими на психоэмоциональное и физическое состояние пациентов.

3.5. Результаты лечения больных

Согласно клиническим рекомендациям (2020 г.) всем пациентам была проведена санация полости рта и назначена комплексная терапия КПЛ на СОПР и

ККГ, которая зависела от формы заболевания. До начала лечения пациенты I группы были разделены на две подгруппы: Ia (27 человек) и Ib (26 человек).

Назначенное лечение для больных всех групп с типичной и экссудативно-гиперемической формами включало наружную терапию на очаги поражения: крем клобетазол 2 раза в сутки; при болезненных ощущениях - стоматологический гель холина салицилат с цеталкониумом хлорида 2 раза в сутки полоской длиной 1 см. Для пациентов с эрозивно-язвенной формой системная терапия препаратом преднизолон внутрь 0,5-1 мг/кг в течение 3 недель (2/3 дозы утром с 7.00-8.00, 1/3 дозы - в 10.00-11.00) и наружно линимент алоэ древовидного листа 2 раза в сутки.

Для группы Ia, где по результатам ПЦР был обнаружен ВПЧ, при всех формах КПЛ СОПР и ККГ дополнительно был назначен противовирусный препарат с иммуномодулирующим эффектом инозин пранобекс 500 мг 3 раза в сутки на 20 дней.

У 2 (3,77%) пациентов с клиническими проявлениями ПВИ предварительно была проведена лазерная деструкция поражений под инфильтрационной анестезией (результат до и после представлен на рисунке 20).

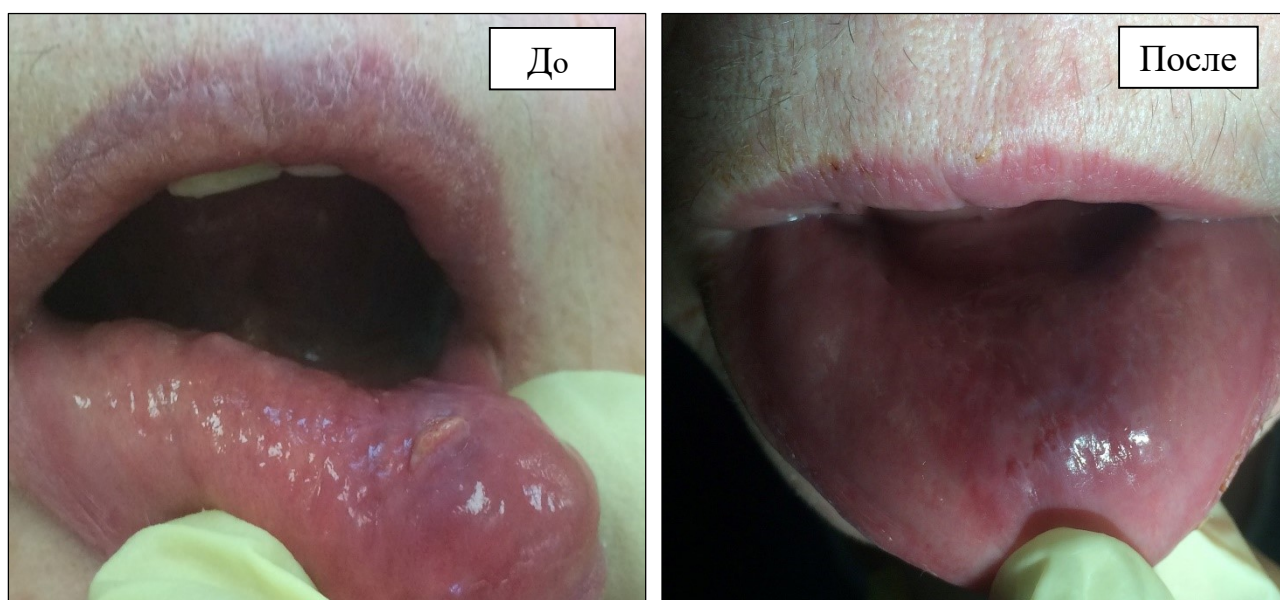


Рисунок 20 - Пациентка (63 года) I группы с проявлением ПВИ на СОПР до и после лазерной коагуляции

3.5.1. Динамика субъективных показателей и клинических проявлений в результате лечения

Критериями эффективности лечения служили: динамика субъективных показателей, клинической картины, инструментальных и лабораторных исследований, длительность ремиссии, а также улучшение качества жизни пациентов.

Было установлено, что 1 (1,88%) пациент Ia группы и 19 (51,35%) человек из II не предъявляли никаких жалоб до начала лечения, у остальных больных была проанализирована скорость исчезновения субъективных ощущений во время и после назначенной терапии. Данные отображены на рисунке 21.

По мере наступления терапевтического эффекта отмечено снижение количества жалоб у всех участников исследования, однако это происходило неравномерно. В группе Ia с применением инозина пранобекса субъективные ощущения исчезли за первые 10 дней у 8 (30,76%) человек. Резкое снижение жалоб у большинства пациентов этой группы произошло к 20 дню терапии, и только у 2 (3,84%) обследуемых они сохранялись по окончании лечения.

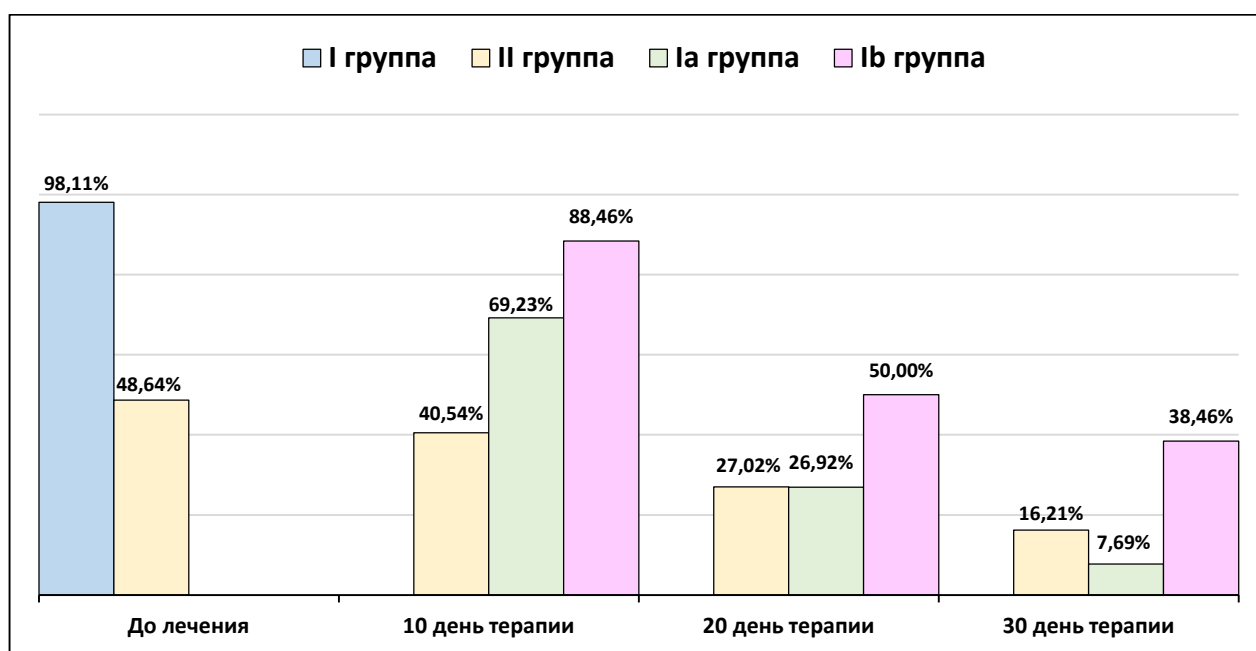


Рисунок 21 - Динамика изменений субъективных ощущений больных КПЛ СОПР в ходе лечения

В группе Ib динамика не была столь выраженной, на 10 сутки терапии у большинства больных (23 человека (88,46%)) сохранялись жалобы со стороны СОПР, к концу лечения количество таких пациентов снизилось до 10 человек (38,46%), но составило самый высокий процент среди групп наблюдения. В основном это были пациенты с эрозивно-язвенной (отмечающие жжение) и с экссудативно-гиперемической формой (с неприятными ощущениями при приеме пищи).

В группе без выявленного ВПЧ к 10 дню зафиксировано отсутствие неприятных ощущений на слизистой у 15 (40,54%) пациентов. Так же, как и в I группе, был отмечен спад жалоб ближе к 20 дню лечения, но у 6 (16,21%) человек оставались субъективные ощущения на слизистой, которые сохранялись к заключительному этапу терапии.

Наблюдая за пациентами, был проведен анализ рецидивов после проведенного лечения с максимальным сроком наблюдения 1 год. Полученные результаты представлены на рисунке 22.

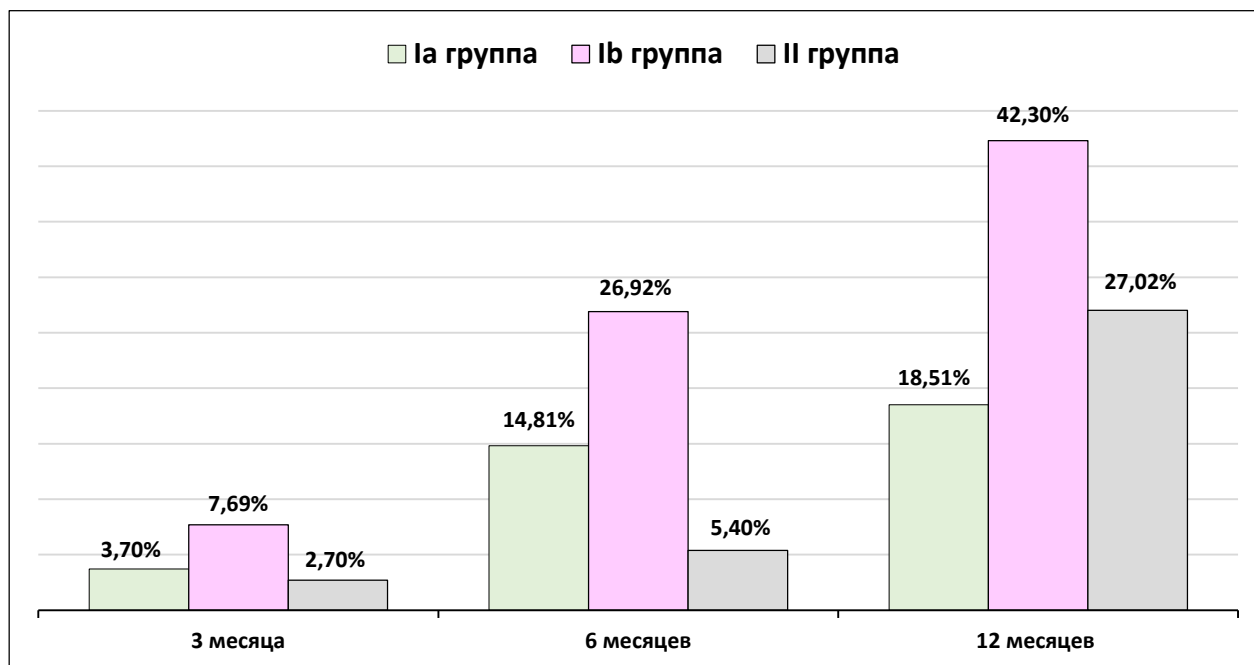


Рисунок 22 - Оценка сроков рецидива КПЛ на СОПР и ККГ у всех пациентов исследования

В процессе динамического наблюдения отмечен рецидив КПЛ СОПР у 1 (3,70%) пациента Ia группы, у 2 (7,69%) из Ib группы и у 1 (2,70%) больного из II

группы через 3 месяца после окончания лечения. Примерно через полгода 4 (14,81%) больных из Ia группы и 7 (26,92%) пациентов из Ib группы обратились с жалобами на обострение основного заболевания, в группе без выявленного ВПЧ процент этих больных составил 5,40% (2 человека).

Зафиксировано, что через год максимальное количество рецидивов возникло у пациентов Ib группы (11 человек (42,30%)). В группе Ia этот процент был достоверно ($p \leq 0,05$) ниже и составил 18,51% (5 человек); во II группе у 10 человек (27,02%) произошло повторное проявление патологических очагов на СОПР. Данным пациентам был проведен еще один курс лечения, в ходе которого ремиссия у всех больных наблюдалась к 9-12 дню.

Важно отметить, что при прохождении курса лечения у 5 (19,23%) исследуемых Ia группы, у 1 (3,70%) из группы Ib и у 10 (27,02%) из II группы были зафиксированы нежелательные явления. В основном это были диспепсические явления, артралгии и сухость кожи. Выраженность их была незначительной и не требовала отмены препарата.

3.5.2. Динамика результатов инструментального исследования после лечения

В процессе лечения в группах были отмечены положительные изменения в клинической картине основного заболевания. Оценка размера патологического очага на СОПР и ККГ в процессе лечения представлена в таблице 17.

Таблица 17 - Динамика разрешения очагов поражения КПЛ на СОПР и ККГ на фоне проводимой терапии

| Площадь очага | Ia группа n (%) | | | Ib группа n (%) | | | II группа n (%) | | |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 10-й день терапии | 20-й день терапии | 30-й день терапии | 10-й день терапии | 20-й день терапии | 30-й день терапии | 10-й день терапии | 20-й день терапии | 30-й день терапии |
| Небольшая | 12 (44,44%) | 14 (51,85%) | 4 (14,81%) | 7 (26,92%) | 11 (42,30%) | 11** (42,30%) | 16 (43,24%) | 18 (48,64%) | 11 (29,72%) |
| Средняя | 8 (29,62%) | 5 (18,51%) | 2 (7,40%) | 13 (50,00%) | 10* (42,30%) | 5 (19,23%) | 10 (27,02%) | 6 (16,21%) | 0 (0,00%) |
| Обширная | 4 (14,81%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 5 (19,23%) | 2 (7,69%) | 0 (0,00%) | 0** (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) |
| Очаг разрешился | 3 (11,11%) | 8 (29,62%) | 21 (77,77%) | 1 (3,84%) | 3* (11,53%) | 10 (42,30%) | 11* (29,72%) | 14 (37,83%) | 26 (70,27%) |

* - различия достоверны по отношению к Ia группе ($p \leq 0,05$)** - различия достоверны по отношению к Ia группе ($p \leq 0,01$)

Зарегистрировано, что сокращение площади поражения СОПР в Ia группе в основном происходило на 16-18 день от начала лечения и достигало максимума к 20 дню, где все больные группы вышли из категории «обширная». У 12 (44,44%) человек произошла трансформация эрозивно-язвенной формы в экссудативно-гиперемическую, а у 7 (25,92%) исследуемых экссудативно-гиперемической в типичную форму КПЛ на СОПР (клинический пример представлен на рисунке 23). К концу терапии у большинства пациентов (21 человек (77,77%)) этой группы очаг КПЛ на СОПР разрешился полностью.



Рисунок 23 - Высыпания у пациента I группы (38 лет) с КПЛ СОПР до и после лечения

В группе Ib на 10 сутки у половины пациентов (13 человек (50,00%)) площадь поражения была до 3 см² и относилась к категории «средняя», у 5 (19,23%) пациентов оставались обширные поражения СОПР. На 20 контрольный день этот показатель снизился до 3-х человек и составил 7,69%. К концу терапии высыпания на слизистой не определялись только у 10 (42,30%) больных исследуемой группы.

У пациентов без ПВИ еще до лечения дефекты слизистой от КПЛ были в категории «средняя» и «небольшая». Поэтому сокращение площади высыпаний в этой группе происходило быстрее остальных. Уже к 10 дню терапии у 16 (43,24%)

пациентов площадь КПЛ на СОПР и ККГ была менее 1см². На 30 сутки от начала лечения только у 11 (29,72%) больных II группы зарегистрированы минимальные очаги поражения слизистой. Процент пациентов с полностью разрешившимися элементами на СОПР и ККГ (26 человек (70,27%)) был схож с группой Ia.

Так как прием больных проходил на базе Клинического Центра «Челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии» Клиники ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, то имелась возможность осуществлять профилактические и лечебные стоматологические манипуляции непосредственно в отделении. Всем пациентам была проведена санация полости рта, включающая в себя: профессиональную гигиену, лечение кариеса, избирательное шлифование острых краев зубов, кюретаж пародонтальных карманов, медикаментозную обработку полости рта антисептиками и др. Результат проведенных лечебно-профилактических мероприятий отражен в таблице 18.

Таблица 18 - Гигиенический статус больных в результате лечения

| Стоматологический индекс гигиены полости рта | Ia группа | Ib группа | II группа |
|---|------------------|------------------|------------------|
| Нуждаемость в лечении кариеса | 14,81% | 7,69% | 16,21% |
| Грин-Вермилион | 1,05±0,41 | 0,78±1,12 | 0,60±0,22 |
| Комплексно-пародонтальный | 1,23±0,38 | 1,83±0,38 | 0,90±0,19 |

Нуждаемость в лечении кариеса существенно снизилась по сравнению с исходными данными. У 4 (14,81%) человек из Ia группы, 2 (7,69%) пациентов из Ib и 2 (5,40%) из II группы оставались не долеченными зубы.

Индекс гигиены по Грин-Вермилиону после проведения гигиенической чистки с удалением налета, над- и поддесневого камня у всех пациентов показал повышение показателей. Все исследуемые вошли в категорию «удовлетворительный» и «хороший» уровень» гигиены.

Положительной оказалась и динамика комплексно-пародонтального индекса в группах: снизилось число пациентов с кровоточивостью десен, уменьшилась глубина пародонтальных каналов и уровень десневого прикрепления.

3.5.3. Динамика результатов лабораторных исследований больных после лечения

Для оценки противовирусной терапии и спонтанной элиминации ВПЧ была проведена ПЦР диагностика сразу после лечения и через 6 месяцев. Полученные результаты представлены на рисунке 24.

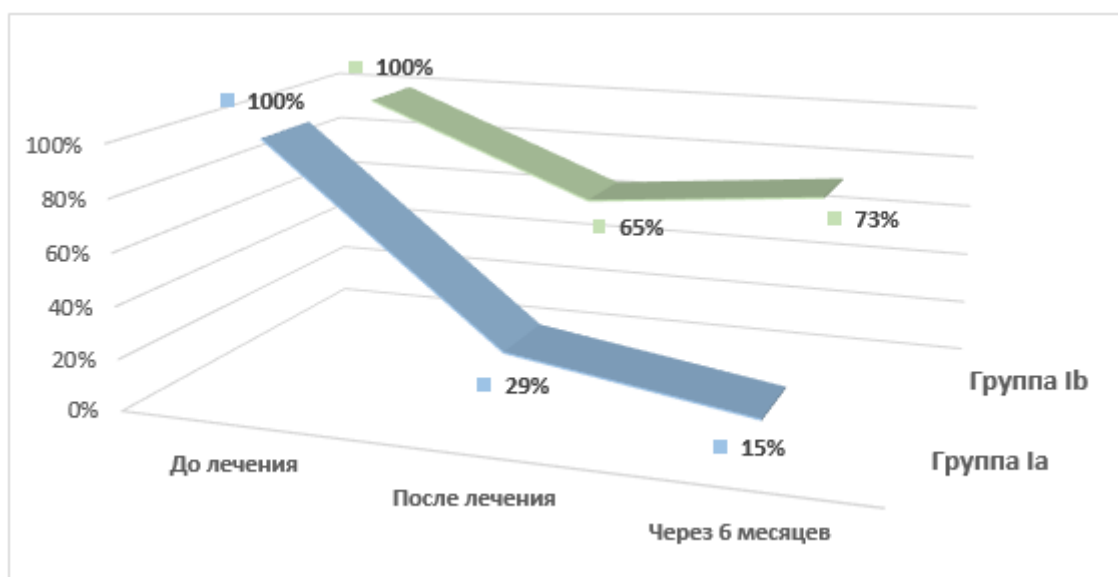


Рисунок 24 - Результаты ПЦР диагностики ВПЧ у пациентов Ia и Ib группы до и после лечения

По результатам ПЦР диагностики традиционная схема лечения КПЛ СОПР и ККГ с включением противовирусного препарата имела выраженную положительную динамику. Так, в Ia группе отрицательный результат получило 19 (70,38%) человек по окончании терапии и 23 (85,19%) человека на контрольном тестировании через полгода.

В группе Ib снижение показателей было незначительно, 17 (65,38%) образцов анализа оставались положительными. Спустя 6 месяцев число больных этой группы с диагностированной ПВИ увеличилось на 2 пациента и составило 73,07%.

Был повторно проведен иммуногистохимический анализ на пролиферативные и контролирующие процессы в эпителии в группах после лечения. Примеры образцов биопсий представлены на рисунках 25-33:

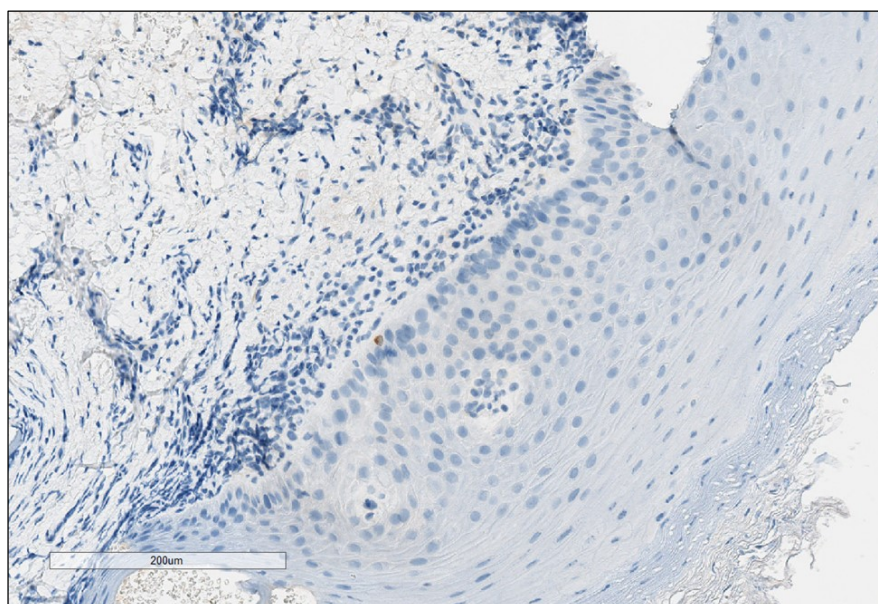


Рисунок 25 - Иммуногистохимическое исследование пациента группы Ia после лечения (маркер Ki-67). Увеличение x10

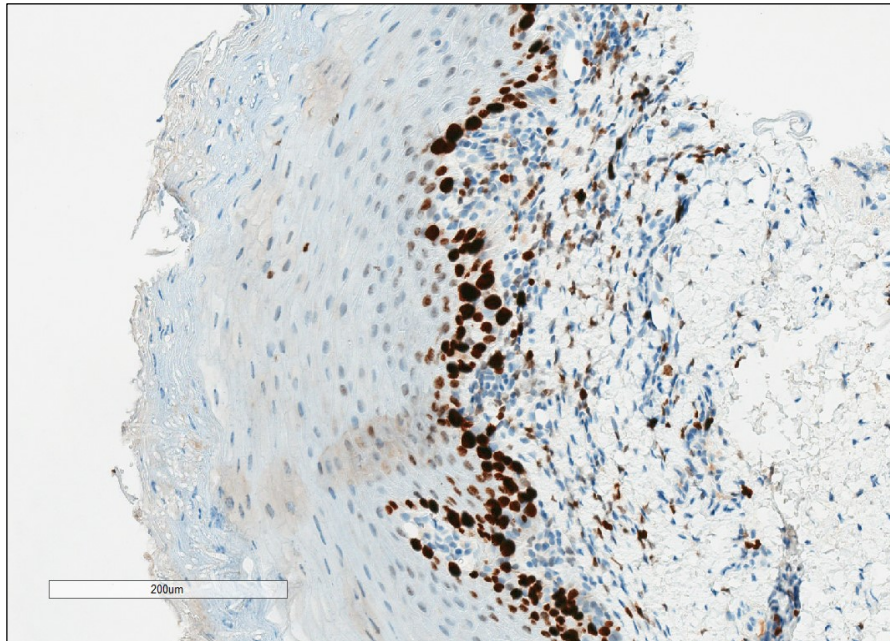


Рисунок 26 - Иммуногистохимическое исследование пациента группы Ib после лечения (маркер Ki-67). Увеличение x10

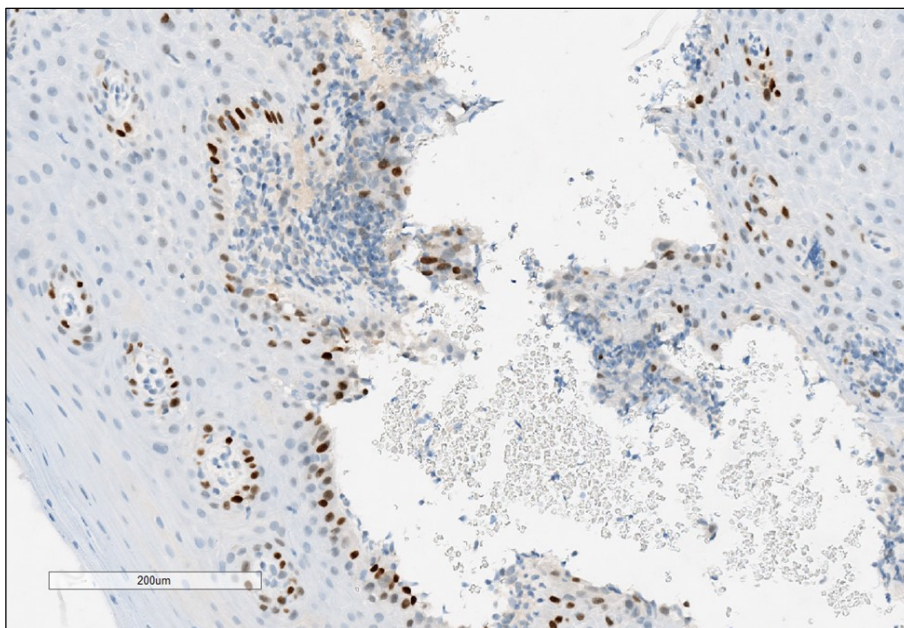


Рисунок 27 - Иммуногистохимическое исследование пациента группы II после лечения (маркер Ki-67). Увеличение x10

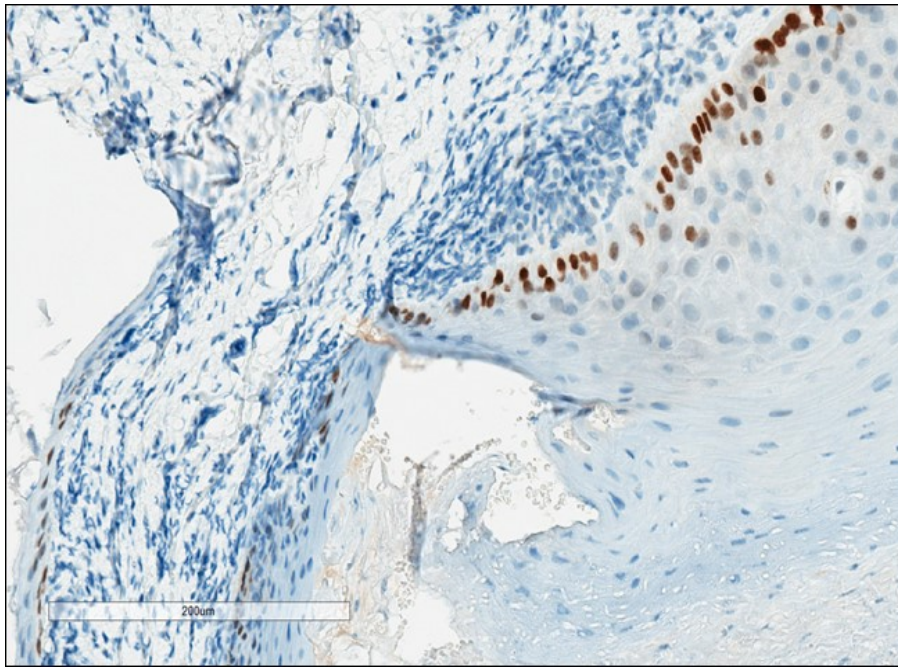


Рисунок 28 - Иммуногистохимическое исследование пациента группы Ia после лечения (маркер p53). Увеличение x10

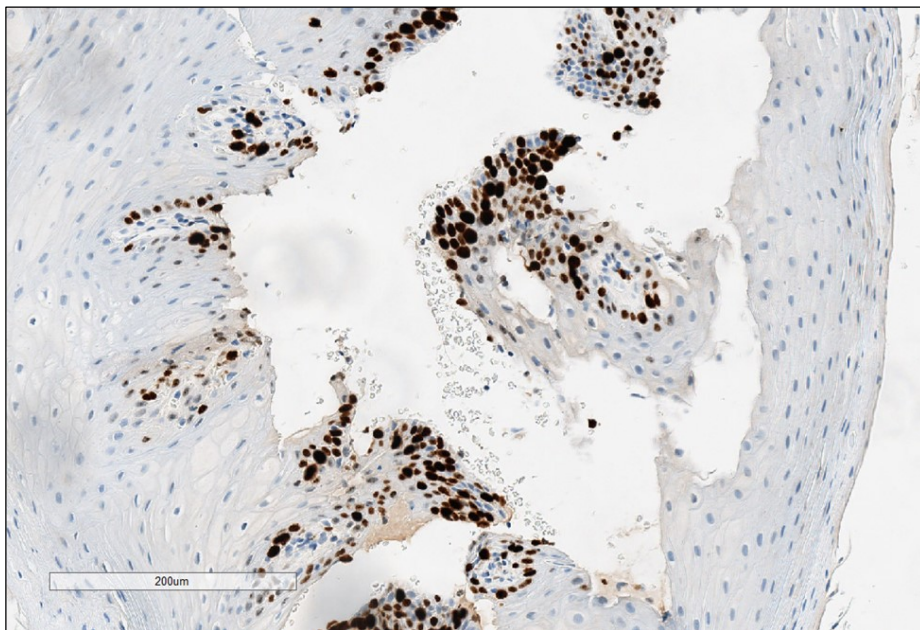


Рисунок 29 - Иммуногистохимическое исследование пациента группы Ib после лечения (маркер p53). Увеличение x10

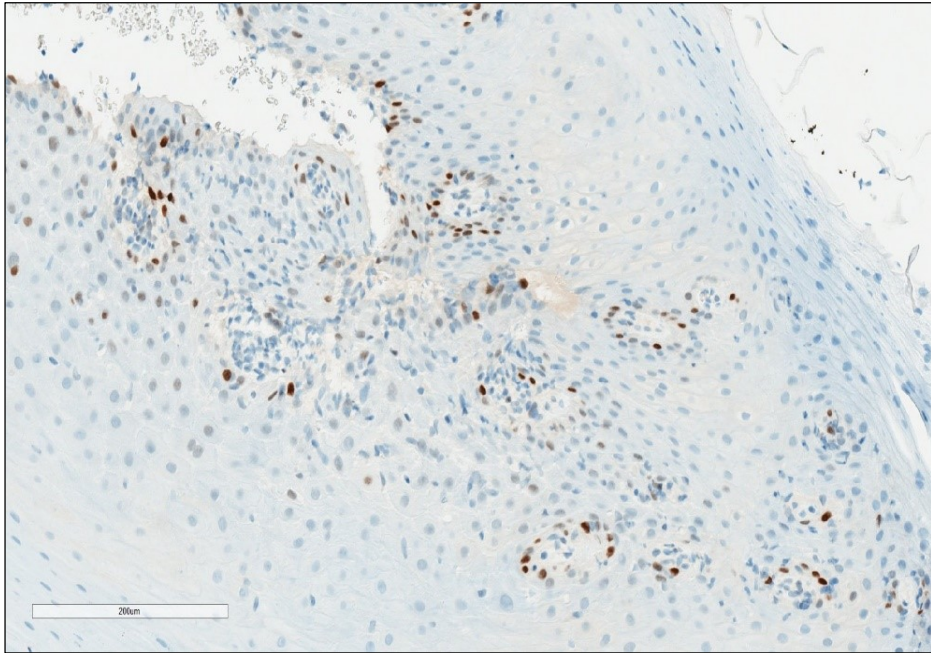


Рисунок 30 - Иммуногистохимическое исследование пациента группы II после лечения (маркер p53). Увеличение x10

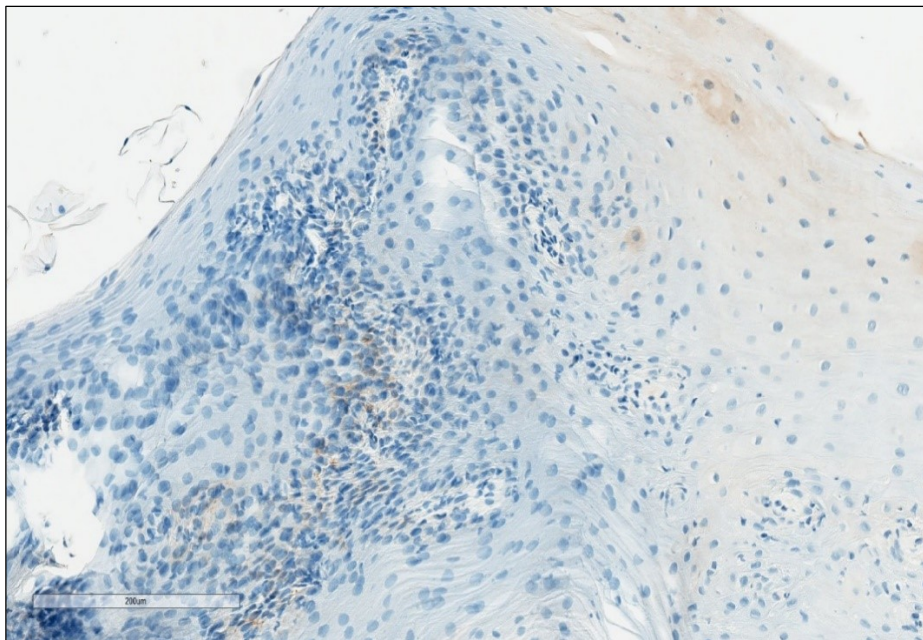


Рисунок 31 - Иммуногистохимическое исследование пациента группы II после лечения (маркер СК19). Увеличение x10

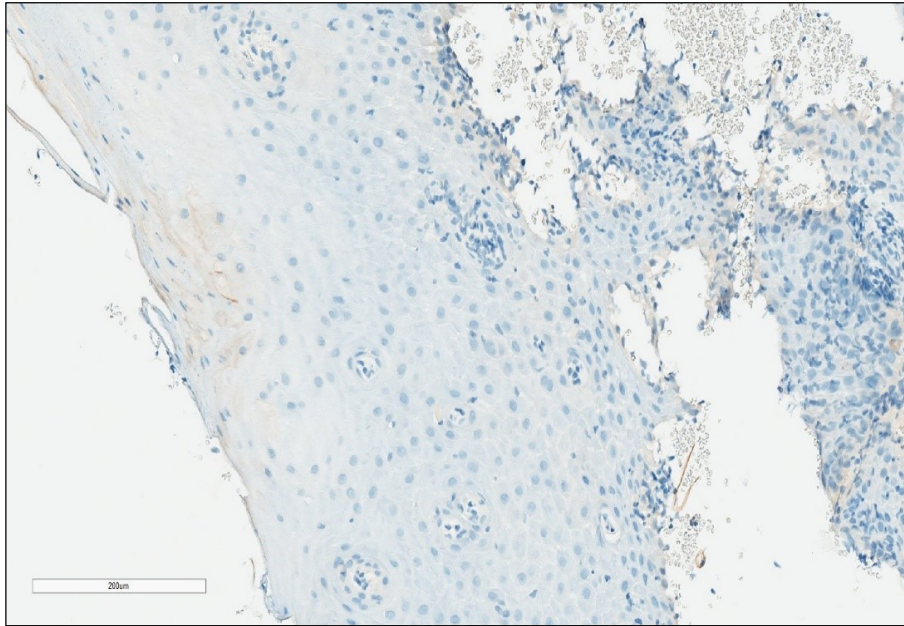


Рисунок 32 - Иммуногистохимическое исследование пациента группы II после лечения (маркер СК19). Увеличение x10

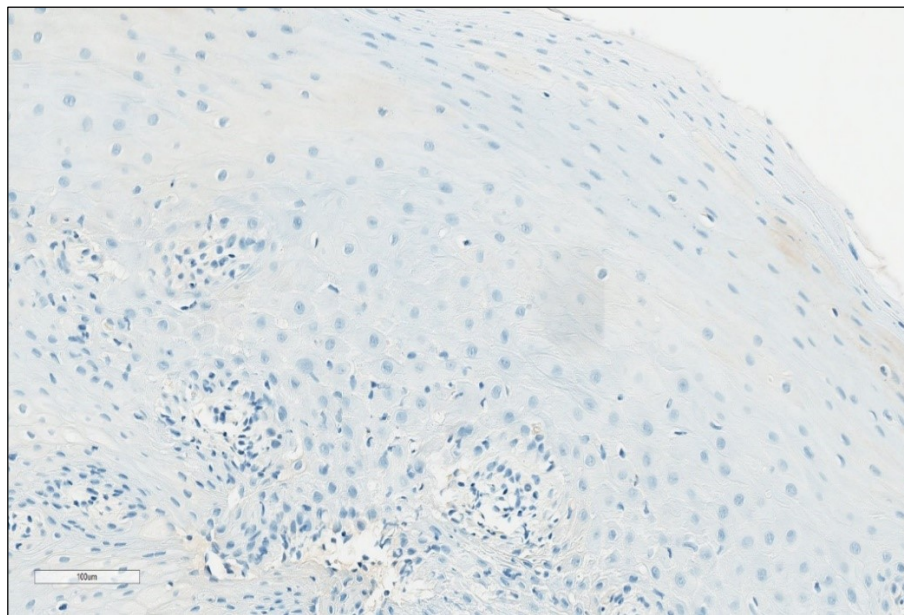


Рисунок 33 - Иммуногистохимическое исследование пациента группы II после лечения (маркер СК19). Увеличение x10

Полученные результаты анализов по маркерам Ki-67, p53, CK19 отражены в таблице 19.

Таблица 19 - Распределение интенсивности окрашивания для маркеров Ki-67, p53 и CK19 у пациентов после лечения

| Интенсивность окраски | Ki-67 | | | p53 | | | CK19 | | |
|------------------------|--------------|-----------------|-----------------|--------------|-----------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| | Ia группа | Ib группа | II группа | Ia группа | Ib группа | II группа | Ia группа | Ib группа | II группа |
| Ярко выраженная (>50%) | 0 0,00% | 2 7,69% | 0 0,00% | 2 7,69% | 6 23,07% | 0 0,00% | 0 0,00% | 0 0,00% | 0 0,00% |
| Умеренная (25-50%) | 6 22,22% | 18*** 69,23% | 0*** 0,00% | 2 7,69% | 13*** 50,00% | 0 0,00% | 0 0,00% | 0 0,00% | 0 0,00% |
| Слабая (5-25%) | 13 48,14% | 2*** 7,69% | 5*** 13,51% | 10 37,03% | 3 11,53% | 10 27,02% | 4 14,81% | 6 23,07% | 9 24,32% |
| Негативная (0-5%) | 8 29,62% | 4 15,38% | 32*** 86,48% | 13 48,14% | 4* 15,38% | 27** 72,97% | 23 85,18% | 20 76,92% | 28 75,67% |

* - различия достоверны по отношению к Ia группе ($p \leq 0,05$)

** - различия достоверны по отношению к Ia группе ($p \leq 0,01$)

*** - различия достоверны по отношению к Ia группе ($p \leq 0,001$)

Исследование биоптатов слизистой больных Ia группы после терапии с использованием противовирусного препарата выявило положительную динамику. Так, достоверно ($p \leq 0,01$) снизилось содержание и интенсивность окраски по маркеру Ki-67 у большинства больных этой группы в сравнении с группой Ib. Только у 6 (22,22%) человек было отмечено умеренное окрашивание, у остальных она стала слабой (13 (48,14%) пациента) и негативной (8 (29,62%) пациентов). Изменилась локализация меченых эпителиоцитов- иммунопозитивные ядра выявлялись только в базальном слое эпидермиса.

Маркер Ki-67 у пациентов группы Ib был более выражен по сравнению с другими участниками исследования. У 2 (7,69%) пациентов сохранялась ярко выраженная, а у 18 (69,23%) человек умеренная окраска. Пролиферирующие клетки фиксировались надбазально (в шиповатом слое эпидермиса), а в некоторых образцах располагались диффузно.

Оценивая p53-статус, в группе Ib в 6 (23,07%) образцах окраска оставалась яркой, умеренная окраска фиксировалась у половины пациентов этой группы. Только у 4 (15,38%) больных были получены отрицательные результаты данного исследования. В группе Ia снижение содержания окрашенных ядер было динамичнее: слабая окраска определялась у 10 (37,03%) человек, а негативная у 13 (48,14%) пациентов данной группы.

Повторный иммуногистохимический анализ на СК19 в группе Ia и Ib мало отличался от исследования до лечения. Не было зарегистрировано ни одного образца с ярко выраженной или умеренной окраской. Более 70% больных имели отрицательные результаты по данному маркеру.

Во II группе после проведенного лечения была отмечена положительная динамика: интенсивной реакции не наблюдалось ни по одному из исследуемых показателей. У подавляющего большинства пациентов регистрировались отрицательные результаты по всем трем маркерам.

Полученные данные ИФН статуса после лечения у пациентов представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Показатели общего ИФН статуса у всех пациентов после проведенного лечения

| Показатели | Типичная форма | | | Экссудативно-гиперемическая форма | | | Эрозивно-язвенная форма | | |
|-----------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------|-------------------------|----------------------|--------------------|
| | Ia группа | Ib группа | II группа | Ia группа | Ib группа | II группа | Ia группа | Ib группа | II группа |
| Уровень сывороточного ИФН (МЕ/мл) | 5,22 ±1,03 | 7,45 ±1,62 | 6,44 ±1,72 | 5,51 ±1,12 | 11,76 ±2,55 * | 5,97 ±1,85 | 7,53 ±2,11 | 18,56 ±2,29 ** | 6,71 ±2,17 |
| Уровень ИФН-α (МЕ/мл) | 852,31 ±265,03 | 473,96 ±92,65 | 833,59 ±271,45 | 758,75 ±187,93 | 338,43 ±81,76 * | 1161,75 ±145,13 | 680 ±174,43 | 180 ±70,53 * | 281 ±45,78 * |
| Уровень ИФН-γ (МЕ/мл) | 197,12 ±32,96 | 133,41 ±29,81 | 236,13 ±55,16 | 233,61 ±23,95 | 103,26 ±39,88 ** | 190,29 ±36,71 | 129,12 ±34,28 | 47,43 ±20,54 * | 83,13 ±24,92 |

* - различия достоверны по отношению к Ia группе ($p \leq 0,05$)** - различия достоверны по отношению к Ia группе ($p \leq 0,001$)

Назначение инозина пранобекса для Ia группы было оправдано, так как по окончании терапии показатель сывороточного ИФН пришел к нормальным показателям при всех формах основного заболевания. Наибольшие изменения наблюдались в отношении ИФН- α и - γ , эти показатели увеличились более чем в 2 раза у всех пациентов данной группы.

В группе Ib динамика изменений не была столь выраженной. Уровень сывороточного ИФН оставался высоким и зависел от клинической формы заболевания, достигая максимальных значений ($18,56 \pm 2,29$ МЕ/мл) при эрозивно-язвенной форме. ИФН- α и ИФН- γ продолжали находиться в рецессии, причем у пациентов с тяжелыми деструктивными формами они еще больше снизились по сравнению с данными, полученными до лечения. Отмечалась кратность снижения титров (от нормальных значений) в 1,5-2,5 раза для этих показателей.

Полученные значения сывороточного ИФН во II группе оставались в пределах стандартных значений. Была выявлена особенность при изучении уровня ИФН- α и ИФН- γ , которые были в рефересном интервале при типичной и экссудативно-гиперемической формах, а при эрозивно-язвенной отмечено их снижение до $281 \pm 45,78$ и $83,13 \pm 24,92$ МЕ/мл соответственно.

3.5.4. Динамика результатов социологических исследований у больных после лечения

По окончании лечения, а также через 6 и 12 месяцев было оценено качества жизни пациентов по опроснику «Профиль влияния стоматологического здоровья ОНП-14». Полученные результаты отражены на рисунке 34.

После проведенной терапии у всех обследуемых прослеживалась тенденция к улучшению. По окончании курса большинство пациентов группы Ia оценивали уровень качества жизни как «хороший», аналогичная картина наблюдалась и у пациентов II группы. Группа Ib находилась в категории «удовлетворительно».

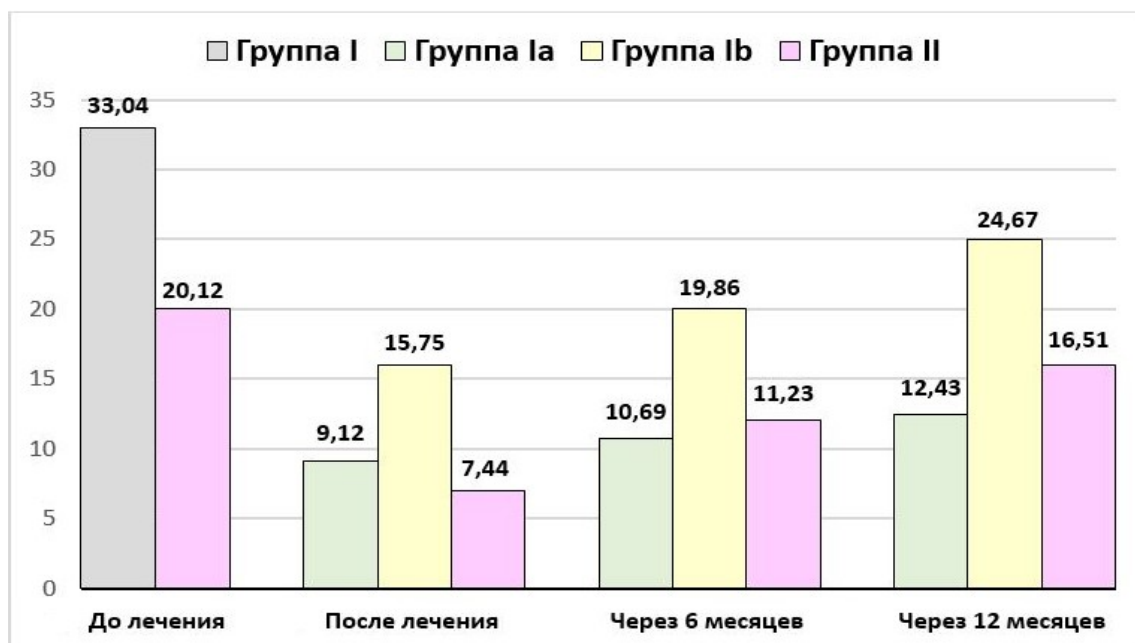


Рисунок 34 - Показатели качества жизни в баллах по опроснику «Профиль влияния стоматологического здоровья ОНП-14» у пациентов с КПЛ СОПР в результате лечения

К 6 месяцу в группах Ia и II не было зафиксировано существенного увеличения суммы баллов, что означало «хороший» уровень качества жизни у этих пациентов. Группа Ib продолжала оставаться в своей категории, так как к концу лечения у 10 человек (38,46%) оставались дискомфортные ощущений на СОПР.

В ходе динамического наблюдения было отмечено ухудшение показателей у пациентов II группы (до $16,51 \pm 2,13$ баллов) и в группе Ib (до $24,67 \pm 2,13$) с постепенным расхождением данных в группах через 12 месяцев. Где в Ia группе пациенты отмечали хорошее самочувствие, в то время как в двух других группах часть больных имела рецидив заболевания, что существенно влияло на результаты анкетирования.

В программу исследования был дополнительно включен тест Мориски-Грина по оценке приверженности пациента к назначенной терапии. В достижении терапевтического результата приверженность больного к лечению не только играет значительную роль, но и часто является определяющей [33]. Результаты теста отражены в таблице 21.

Таблица 21 - Результаты теста Мориски-Грина

| Приверженность к терапии | Ia группа n (%) | Ib группа n (%) | II группа n (%) |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Да (4 балла) | 18 (66,66%) | 21 (80,76%) | 24 (64,86%) |
| Недостаточно (3 балла) | 5 (18,51%) | 3 (11,53%) | 7 (18,91%) |
| Нет (0 - 2 балла) | 4 (14,81%) | 2 (7,69%) | 6 (16,21%) |

В Ia группе 4 (14,81%) человека, в Ib 2 (7,69%) и 6 (16,21%) во II группе ответили, что регулярно забывают принимать лекарственные препараты, изменяют дозировки, используют нерекомендованные средства, в том числе народные, а также травяные сборы и биологически активные добавки. Эти пациенты относятся к группе недостаточной приверженности к лечению и требуют большего врачебного внимания.

У большинства больных исследуемых групп приверженность была хорошей или удовлетворительной (2–4 балла по результатам теста). Несмотря на то, что не все пациенты полностью понимали результаты своих анализов и нюансы проводимого лечения, 18 (66,66%) больные из Ia, 21 (80,76%) из Ib и 24 (64,86%) из II группы ответили, что строго соблюдают все данные рекомендации касательно терапии заболевания и изменения образа жизни.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Важной задачей для врачей дерматологов и стоматологов остается поиск эффективных методов лечения пациентов с КПЛ на СОПР и ККГ. Заболевание относится к длительным, рецидивирующим и влияющим на качество жизни больных. Основным недостатком традиционной терапии являются вариабельность лечебного эффекта и высокая частота рецидивов. Необходимость более глубокого изучения не только данного дерматоза, но и сопутствующей микробиоты СОПР является важной задачей для дальнейшей тактики ведения пациентов и подбора им необходимого лечения.

Целью диссертации явилась оптимизация комплексной диагностики и терапии КПЛ СОПР и ККГ при сочетанном течении с ПВИ.

Всем пациентам была заполнена специализированная амбулаторная карта стоматологического больного (форма 043/у) с внесением данных об анамнезе жизни и заболевания, наличии сопутствующих патологий, зубной формуле, оценке стоматологических индексов, периодичности обострений и длительности ремиссии, ранее назначенной терапии и ее результатах, а также данных внешнего и локального осмотра.

На основании клинической картины, жалоб и анамнеза у 90 пациентов был диагностирован КПЛ на СОПР и ККГ. Для определения формы данного дерматоза использовалась классификация А.Л. Машкиллейсона (1984 г.).

Измерение площади очага поражения СОПР производилось с помощью метода «отпечатка» с применением силиконовых оттискных материалов.

Для оценки гигиенического состояния полости рта были использованы стоматологические индексы: нуждаемость в лечении кариеса, Грин-Вермилион, комплексно-периодонтальный индекс [83].

Для выявления ВПЧ производился забор материала со слизистой (до лечения, через 3 недели и 6 месяцев по окончании терапии) с последующим анализом ПЦР в режиме «реального времени» с генотипированием вируса.

Всем больным была выполнена биопсия патологических очагов до лечения и через 3 месяца после лечения для проведения иммуногистохимического анализа с маркерами Ki-67, p53, CK19.

Оценивался интерфероновый статус больных до и после терапии с определением содержания уровня сывороточного ИФН, ИФН- α и - γ . Дополнительно была выявлена индивидуальная чувствительность пациентов к инозину пранобексу.

Были проведены социологические исследования: анализ качества жизни на основе анкеты «Профиль влияния стоматологического здоровья ОНПР-14» (опрос был проведен до, после лечения, через 6 и 12 месяцев); оценка приверженности пациента к назначенной терапии по тесту Мориски-Грина.

По результатам ПЦР диагностики персистенция ВПЧ на СОПР была выявлена у 53 больных (58,88%) КПЛ, эти больные сформировали **I группу** наблюдения. У 37 человек (41,11%), сформировавших **II группу**, было констатировано отсутствие ВПЧ [85].

При разборе общей характеристики пациентов не было обнаружено значимой разницы между исследуемыми группами по гендерному признаку. В обеих группах женщины количественно превосходили мужчин. Полученные данные согласуются с литературными источниками о более частой заболеваемости у лиц женского пола [116].

Однако при изучении среднего возраста пациентов был выявлен более ранний дебют заболевания (средний возраст у женщин $54,71 \pm 1,59$ года, у мужчин $52,67 \pm 3,09$ года) в I группе, в то время как во II группе эти показатели были выше ($58,19 \pm 1,48$ лет) как среди женщин, так и среди мужчин ($56,64 \pm 2,92$ лет) [83].

Полученные данные о семейном положении пациентов показали, что в I группе количество пациентов вне официального брака было в два раза больше по сравнению со II группой. Это могло влиять на поведенческие паттерны в выборе партнера, увеличивая тем самым риск заражения ПВИ [139].

Не было выявлено значимых различий при изучении рода занятий и анализа вредных привычек у пациентов обеих групп.

Кроме среднего возраста, отмечены другие особенности в течении КПЛ СОПР и ККГ при выявленной ПВИ. Так, больные этой группы предъявляли наибольшее количество жалоб, особенно при эрозивно-язвенной форме. В два раза выше был процент пациентов с канцерофобией, вероятно, связанный с непрерывно-рецидивирующим течением и частыми диагностическими ошибками.

В ходе исследования оценивалась продолжительность заболевания. В I группе свыше 50% больных имели КПЛ СОПР и ККГ более 12 месяцев. Во II группе большинство пациентов отмечало начало заболевания менее года назад, также среди них редки были случаи затяжного течения дерматоза.

Схожие данные были получены и при анализе количества рецидивов в группах. В I группе заболевание имело хронический характер с обострениями более 3-х раз за год у 18% больных и 2-3 раза в год почти у половины пациентов. Во II группе выявлено более благоприятное течение КПЛ СОПР и ККГ, так как эти показатели в сравнении были в два раза ниже. Зафиксировано, что для ВПЧ-положительных пациентов на СОПР раннее назначенная терапия (с использованием топических стероидов и неспецифических противовоспалительных средств) оказалась неэффективна и приводила к длительному течению КПЛ.

Часть пациентов (17 (32,07%) человек из I группы и 9 (24,32%) из II) указали некоторые триггеры, провоцирующие или ухудшающие течение дерматоза. В группе без выявленного ВПЧ основными провокаторами служили стресс и погрешность в диете, что согласуется с различными литературными источниками [63, 84, 188]. В I группе преобладали перенесенные острые респираторно-вирусные инфекции и прием лекарственных средств. Эти факторы могли влиять на мукозальный иммунитет и увеличивать риск присоединения вторичной микрофлоры, в том числе ВПЧ.

При анализе перенесённых заболеваний отмечено, что пациенты именно этой группы чаще болели острыми респираторно-вирусными инфекциями с эпизодами герпетических высыпаний на губах и слизистой носа.

Среди сопутствующих заболеваний у исследуемых двух групп значимое место занимала артериальная гипертензия. По остальным патологиям были выявлены особенности. Так, в I группе пациенты чаще имели хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы. Известно, что именно эти патологии чаще обуславливают тяжелое течение КПЛ и резистентность терапии [13].

В структуре стоматологической патологии лидирующее место занимал кариес, но в I группе количество пациентов с ним было больше. Также в этой группе чаще встречались заболевания пародонта. Это не только усложняло проведение гигиенических процедур в полости рта, но и способствовало снижению доминирования основных резидентов СОПР и усилению микробной обсемененности [39, 78]. Поэтому схема комплексного лечения КПЛ СОПР и ККГ включала обязательную санацию полости рта, а также современную терапию воспалительных заболеваний пародонта.

Частота обнаружения ВПЧ на СОПР при КПЛ коррелировала с его клиническими формами и с распространенностью очагов поражения. Отмечался достоверно более высокий процент деструктивных (экссудативно-гиперемической ($p \leq 0,05$) и эрозивно-язвенной ($p \leq 0,001$)) форм, а также большая площадь поражения слизистой ($p \leq 0,001$) по сравнению со II группой.

Несомненно, большое количество сопутствующих стоматологических заболеваний отразилось на гигиенических индексах. В лечении пораженных кариесом зубов нуждались более 80% пациентов I группы и 60% из II. При изучении индекса Грина-Вермилиона не было выявлено значимых различий между группами, а вот комплексный периодонтальный индекс показал более тяжелое поражение пародонта у ВПЧ-положительных пациентов. Патогенетические механизмы воспалительных процессов в десне усугубляют течение КПЛ и указывают на необходимость безотлагательного лечения у профильного специалиста.

Проведенная ПЦР диагностика выявила у пациентов I группы 51 случай течения ПВИ в латентной форме, у 2 пациентов имелись клинические проявления

на слизистой. Неизвестно какая из патологий была первичной, возможно, ВПЧ инфицировал клетку до дебюта КПЛ на СОПР, либо поврежденная слизистая стала «входными воротами» для вируса.

Исследование соскобов со слизистой показало преобладание одного генотипа вируса, у 17% больных выявлена коинфекция. Известно, что при выявлении одновременно нескольких типов ВПЧ значительно возрастает риск персистенции, что может влиять на прогноз заболевания [120].

Доминантным в этой группе являлся 11 тип, далее следовали 33 и 16. Последний относится к группе высокого онкогенного риска и требует особого контроля с долгосрочным наблюдением за этими больными. Несмотря на то, что 11 тип обладает низким онкогенным потенциалом, он отличается упорным течением и служит провокатором рецидивирующего респираторного папилломатоза [12].

В исследование был включен иммуногистохимический анализ (маркеры Ki-67, p53 и СК19), который показал нарушения процессов пролиферации, апоптоза и дифференцировки эпителиоцитов у пациентов с КПЛ на СОПР.

Установлено, что активность клеток неодинакова у больных с ПЦР положительным и отрицательным анализом на ВПЧ. Так, количество и интенсивность окраски Ki-67 позитивных клеток у пациентов I группы достоверно ($p \leq 0,05$) превышало таковые в группе без ПВИ. Самая яркая окраска была зафиксирована у больных I группы с эрозивно-язвенными дефектами на слизистой. Окрашенные ядра встречались не только в базальном слое, но и в более высоких слоях, а также вокруг воспалительного инфильтрата. Такое распределение указывало на высокую вероятность диспластических изменений. Экспрессия данного маркера зависела от площади очага поражения и клинической формы КПЛ на СОПР и ККГ, что согласуется с различными исследованиями в этой области [127]. Полученные данные указывают на то, что при тяжелом течение дерматоза с присоединением вирусной инфекции увеличивается риск появления клонов клеток с высоким пролиферативным потенциалом.

Белок p53 является короткоживущим протеином, поэтому иммуногистохимическая положительная реакция полностью зависит от наличия мутантного типа этого белка. В ряде научных работ была подтверждена прогностическая значимость данного маркера при злокачественной трансформации эпителия СОПР [141, 41].

Установлено, что избыточная экспрессия p53 достоверно ($p \leq 0,001$) была более характерна для I группы. У некоторых пациентов было отмечено как базально, так и супрабазальное окрашивание ядер. Вероятно, это связано с ВПЧ, в частности, с экспрессией протеина E6, который приводит к потере p53-регулируемой транскрипции и ингибированию нормального ответа на клеточные повреждения [24].

Аналогично маркеру Ki-67, частота выявления p53 была связана с клинической формой КПЛ СОПР, достигая максимальных значений при эрозивно-язвенной форме. Можно предположить, что мутация гена p53 неспецифична для типичной формы заболевания, так как не было зафиксировано ни одного случая яркой или умеренной на него реакции.

Вероятно, наличие ВПЧ усиливает воспалительную реакцию в пораженных КПЛ тканях, являясь стимулятором повреждений генетического аппарата клеток и запуская пролиферативные процессы в эпителии. На это указывает и тот факт, что во II группе интенсивной реакции не наблюдалось ни по одному из изучаемых маркеров.

Маркер дифференцировки СК19 рассматривается как показатель клеточной атипии, связанной с предраковыми поражениями полости рта [116]. В рамках диссертационной работы не удалось зафиксировать его значимой экспрессии; расположение единичных окрашенных клеток не имело выраженных закономерностей и не различалось у пациентов сравниваемых групп.

Известно, что ВПЧ имеет специфические механизмы, подавляющие как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Это подтверждалось полученными данными при изучении интерферонового статуса, где у ВПЧ-положительных пациентов уровень общего сывороточного ИФН был повышен и зависел от

клинической формы КПЛ. Учитывая одновременное снижение в 1,5-2 раза ИФН- α и ИФН- γ , можно говорить о слабо выраженной реакции защитных систем. Такой дефицит характерен для подострого или хроническом течении инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе вирусной природы [17].

Иные закономерности выявлены при анализе этих же параметров во II группе. Здесь все исследуемые показатели не выходили за пределы референса, что согласуется с различными литературными источниками [85, 142, 162].

Изменения в иммунном статусе у больных I группы являются показанием к стимулирующей терапии, для применения которой был проведен анализ на индивидуальную чувствительность к инозину пранобексу. До начала терапии пациенты данной группы были разделены на Ia и Ib подгруппы.

Всем участникам исследования назначалась комплексное лечение КПЛ СОПР и ККГ согласно клиническим рекомендациям (2020 г.), предложенное Российским обществом дерматовенерологов и косметологов. Исходя из концепции выбора оптимальной вспомогательной иммунотерапии для пациентов подгруппы Ia был добавлен препарат с действующим веществом инозин пранобекс 500 мг, чувствительность к которому была выявлена у всех больных данной подгруппы. Прием осуществлялся по схеме: 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 20 дней.

Инозин пранобекс за длительный период использования в медицинской практике показал свою эффективность и безопасность при лечении различных вирусных заболеваний. Являясь производным пуринов, он обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и неспецифическим противовирусным свойством за счет повышения доступности к лимфоцитам.

Обобщенные данные литературы свидетельствуют, что инозин пранобекс с одной стороны, блокирует размножение вирионов, ингибируя вирусную мРНК в инфицированных клетках, а с другой, поддерживает функцию лимфоцитов путем активации синтеза РНК [46, 106, 14].

Оценивая скорость исчезновения жалоб, зафиксирована схожая динамика у пациентов Ia и II группы. Большинство этих больных отмечали улучшение самочувствия в среднем на 20 сутки лечения. Однако к заключительному этапу

терапии у 6 (16,21%) человек II группы сохранялась болезненность, сухость и «шероховатость» слизистой, в то время как в группе Ia таких пациентов было минимальное количество (2 человека (3,84%)).

Группа Ib на всех этапах контроля (10, 20, 30 сутки) демонстрировала самую слабую динамику. По окончании лечения сохранялся высокий процент пациентов с оставшимися дискомфортными ощущениями- 10 человек (38,46%).

Схожие данные были получены и при оценке разрешения очагов КПЛ. Зафиксировано более быстрое сокращение площади патологических элементов, исчезновение гиперемии и отечности, заживление эрозий у Ia и II группы. Наблюдался процесс трансформации клинических форм в менее тяжелые. У более 70% больных слизистая «очистилась» полностью к концу лечения. В группе Ib сроки эпителизации были увеличены - на контрольный 30 день у 57,70% сохранялись высыпания КПЛ на СОПР.

Сравнивая сроки ремиссии у всех исследуемых, отмечено, что самый длительный период был у пациентов группы Ia. У ВПЧ-позитивных больных с КПЛ СОПР и ККГ, получавших традиционную терапию (Ib группа), напротив, зафиксировано максимальное количество обострений КПЛ. На основании полученных результатов можно говорить о высокой противорецидивной эффективности инозин пранобекса.

Прием больных с КПЛ на СОПР проходил на базе Клинического Центра «Челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии» Клиники ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, где в отделении была организована стоматологическая помощь пациентам, включающая санацию полости рта и необходимое лечение у профильных специалистов, что отразилось на результатах гигиенических индексов. После проведения необходимых процедур у подавляющего большинства участников исследования был отмечен «хороший» и «удовлетворительный» уровень гигиены полости рта.

При проведении анализа после лечения на выявление ПВИ была отмечена разница между группами Ia и Ib. На первом контроле 70% пациентов группы Ia

получили отрицательные ПЦР-тесты. Через полгода их число возросло до 85%, что могло расцениваться как процесс спонтанной элиминации вируса.

В группе Ib положительные тесты сохранялись у 76,92% пациентов сразу после проведенной терапии. Любопытным был факт, что через 6 месяцев количество больных с положительным результатом на ВПЧ увеличилось еще на 2 человека. Вероятно, это было связано с реинфекцией этих пациентов.

При повторном иммуногистохимическом анализе выявлена достоверно ($p \leq 0,01$) более выраженная тенденция к нормализации пролиферативных и апоптотических процессов у пациентов группы Ia по сравнению с Ib группой, где снизилось не только содержание и интенсивность окраски по маркеру Ki-67, но и изменилась локализация меченых эпителиоцитов.

Аналогичные результаты были получены при оценке маркера p53, в группе Ib (без противовирусной терапии) у большинства пациентов окраска оставалась яркой и умеренной после прохождения курса лечения. У пациентов Ia группы напротив более 70% больных имели слабую и негативную реакцию по изучаемому параметру.

Не было зафиксировано характерных изменений в анализе по СК19 в группах Ia и Ib. В большинстве случаев были получены отрицательные пробы, что может указывать на его меньшую прогностическую значимость при данном заболевании.

Отмечены изменения в иммунном статусе пациентов. Назначение инозина пранобекса положительно и в короткие сроки сказалось на полученных результатах в группе Ia. Так, нормализовались показатели сывороточный ИФН при всех клинических проявлениях КПЛ СОПР, но наибольшие изменения наблюдались в отношении α , γ -ИФНсодержащих лимфоцитов, количество которых увеличились у всех пациентов данной группы.

В группе Ib с выделенным вирусом и традиционной схемой лечения сохранялись высокие значения сывороточного ИФН. Не было зафиксировано положительной динамики при анализе ИФН- α и - γ , опустившихся до максимально низких значений при эрозивно-язвенной форме КПЛ СОПР. Выявленный

системный дефицит ИФН объяснял рецидивирующий и затяжной характер заболевания и указывал на недостаточную эффективность проводимой терапии для этих пациентов.

Фоновые показатели сывороточного ИФН во II группе оставались в пределах стандартных значений. Однако при контрольном обследовании через 3 недели средний титр ИФН- α и - γ у пациентов с эрозивно-язвенными высыпаниями резко снизился. Данное явление может быть объяснено применением системного ГКС в комплексной схеме лечения для данной клинической формы заболевания.

По результатам анкетирования хорошее качество жизни сохранялось у большинства пациентов Ia и II группы более полугода после проведенного лечения. Далее отмечалось снижение показателей во II группе, связанное с рецидивами КПЛ и появлением неприятных ощущений в полости рта. Больные группы Ib не были достаточно удовлетворены результатами терапии, что отражалось в ответах анкетирования. Через 12 месяцев именно у этих больных сумма баллов находилась в категории «неудовлетворительно».

Следовательно, можно заключить, что включение инозина пранобекса в комплексную терапию ВПЧ-положительных больных с КПЛ на СОПР повышает эффективности результатов лечения, что отражается в динамике субъективных ощущений, клинической симптоматики, инструментальных, лабораторных и социологических показателей с сохранением полученных результатов на отдаленных сроках наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с длительно протекающим и торпидным к терапии КПЛ СОПР и ККГ в 58,88% случаев выделяются различные типы ПВИ, в том числе высококанцерогенные. У 83,01% больных определяется один тип ВПЧ, у 16,98% диагностируется коинфекция. Течение дерматоза у данных пациентов отличается более ранним дебютом, преобладанием деструктивных клинических форм, обширными очагами поражения, медленным темпом эпителизации и перманентным течением.
2. Больные, имеющие сочетанную патологию КПЛ СОПР и ККГ с ПВИ достоверно отличались более низкой гигиеной полости рта, что отражено в сумме баллов- $4,6 \pm 0,76$ ($p \leq 0,001$) в комплексном периодонтальном индексе и нуждаемости лечения кариеса у 84,90% ($p \leq 0,05$) пациентов.
3. Диагностирована девиация показателей интерферонового статуса, характерная только для больных с выявленной ПВИ: уровень общего сывороточного ИФН был повышен во всех исследуемых образцах, достигая максимальных значений ($21,53 \pm 2,89$ МЕ/мл) у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОПР. У пациентов с КПЛ СОПР и ККГ с ПВИ достоверно чаще ($p \leq 0,001$) - 41,50% регистрировалось высокое содержание меченых клеток и их интенсивная окраска по маркерам Ki-67 и p53. Была определена прямая зависимость выраженности пролиферативной и апоптотической активности и тяжести течения дерматоза.
4. Дополнение традиционной комплексной терапии препаратом инозин пранобекс у больных КПЛ СОПР и ККГ с ПВИ позволило добиться клинического выздоровления и значимого улучшения у 77,77% исследуемых, с нормализацией параметров ИФН статуса и снижением количества и интенсивности окраски меченных клеток по маркерам Ki-67 и p53.
5. Констатировано, что после лечения иммуномодулирующим противовирусным препаратом, процент рецидивов был достоверно ($p \leq 0,05$)

ниже, а сумма баллов анкетирования на качество жизни соответствовало «хорошему» с сохранением результатов на отдаленных сроках наблюдения. В то время как, в группе с сочетанной патологией и традиционной схемой терапии был отмечен самый высокий процент обострений дерматоза и «удовлетворительная» оценка качества жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с тяжелым, часто рецидивирующим течением и торпидным к лечению КПЛ СОПР и ККГ рекомендуется провести ПЦР исследование на ПВИ.
2. Для выявления ВПЧ оптимально использовать ПЦР в режиме «реального времени», производя соскоб непосредственно с участков поражения КПЛ СОПР и ККГ. Забор материала осуществлять натощак, отменив за 8 часов до исследования полоскания, смазывание полости рта лекарственными средствами, чистку зубов и использование жевательной резинки.
3. С целью улучшения качества лечения необходимо проведение гигиенических мероприятий полости рта.
4. Для пациентов с сочетанным течением КПЛ СОПР и ВПЧ в комплексе с традиционными методами терапии рационально использовать неспецифический противовирусный препарат инозин пранобекс по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 20 дней и лазерную деструкцию у больных с клиническими проявлениями ПВИ.
5. Пациенты с сочетанной патологией подлежат диспансерному наблюдению по окончании активной терапии с контролем ПЦР на ВПЧ каждые полгода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВОЗ- Всемирная организация здравоохранения;
- ВПЧ- вируса папилломы человека;
- ГКС- глюкокортикостероидные средства;
- ИФН- интерферон;
- КПЛ- красный плоский лишай;
- МЕ- международные единицы;
- ПВИ- папилломавирусная инфекция;
- ПЦР- полимеразная цепная реакция;
- РТПХ- реакция «трансплантат против хозяина»;
- ELAM- эндотелиальной молекулы клеточной адгезии;
- ICAM- молекула клеточной адгезии;
- Ig- иммуноглобулин;
- IL- интерлейкин;
- МНС- главный комплекс гистосовместимости;
- NF-kB - ядерный фактор;
- ОНП- профиль воздействия на здоровье полости рта;
- PRP- тромбоцитарная аутоплазма;
- TNF- фактор некроза опухоли;
- VCAM- васкулярная молекула клеточной адгезии;
- ОРВИ- острая респираторная вирусная инфекция.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич, В. П. Атипичные клинические формы и редкие синдромы плоского лишая / В. П. Адаскевич // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. – 2019. – С. 61-62.
2. Акмалова Г. М. Концепция патогенетического обоснования комплексного лечения больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта: дис. ... док. мед. наук: 14.01.14 / Акмалова Гюзель Маратовна ; науч. конс. С. В. Чуйкин ; МГМСУ имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2016. – С. 289.
3. Аллергические реакции: проявления на слизистой оболочке рта, диагностика и лечение / А. И. Каспина, Н. М. Калинина, А. В. Силин, [и др.]. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2018. – С. 56.
4. Аляутдина, О. С. Современные аспекты вакцинации против вируса папилломы человека / О. С. Аляутдина, М. А. Дармостукова // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2018. – № 3. – С. 79-81.
5. Анализ микроциркуляторных нарушений у больных красным плоским лишаем слизистой полости рта / Ю. А. Македонова, Е. В. Фомичев, К. В. Жмеренецкий [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 48-51.
6. Анисимова, И. В. Частота сочетания красного плоского лишая с соматической патологией и местными неблагоприятными факторами полости рта / И. В. Анисимова, Л. А. Симонян // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15. – № 1. – С. 16-22.
7. Бажина, И. И. Применение генетических маркеров для прогноза течения различных форм красного плоского лишая / И. И. Бажина, С. В. Кошкин // Вятский медицинский вестник. – 2021. – № 3 (71). – С. 44-49.
8. Вестник медицинского института «Реавиз» / А. Г. Прошин, Н. А. Дурнова, В. Н. Сальников [и др.] // Буккальный эпителий как отражение физиологических и патофизиологических процессов. – 2019. – № 1. – С. 121-124.

9. ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы / Н. И. Брико, П. Д. Лопухов, А. Д. Каприн [и др.] // Современная онкология. – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 45-50.
10. Галченко, В. М. Лечение сложных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / В. М. Галченко, М. О. Ключникова, О. В. Ключников // Роль науки и образования в модернизации современного общества. – 2019. – С. 211-214.
11. Галченко, В. М. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ / В. М. Галченко, О. М. Ильтибаев, М. О. Ильтибаева // Теоретические и практические основы научного прогресса в современном обществе. – 2020. – С. 162-171.
12. Гехаев, А. У. Типы ВПЧ у больных папилломатозом гортани / А. У. Гехаев, Э. Т. Гаппоева // Концепция развития и эффективного использования научного потенциала общества. – 2020. – С. 247-249.
13. Гладкая, А. Н. Коморбидные заболевания у пациентов с красным плоским лишаем / А. Н. Гладкая, А. П. Музыченко // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, (Екатеринбург, 8-9 апреля 2021 г.): в 3-х т. – 2021. – Т. 1. – С. 820-824.
14. Гроприносин - высокоэффективный иммуностимулятор для «трудных» пациентов с нарушениями в иммунной системе / О. А. Мынбаев, М. Ю. Елисеева, К. Н. Масихи [и др.] // Трудный пациент. – 2009. – № 7(8). – С. 27-34
15. Грунин, И. Синдром Гриншпана в практике дерматовенерологов и стоматологов / И. Грунин // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. – 2021. – С. 73-74.
16. Егоров, В. И. Системные и локальные изменения в иммунологическом статусе пациентов с папилломатозом гортани / В. И. Егоров, М. М.

- Джаваншир, А. О. Кочнева // Российская оториноларингология. – 2021. – № 20 (115). – С. 78-83.
17. Ершов, Ф. И. Интерфероновый статус как метод определения неспецифических биомаркеров иммунопатологии человека / Ф. И. Ершов, Т. П. Оспельникова, А. Н. Наровлянский // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – № 3. – С. 33-43.
 18. Жовтяк, П. Б. Структура коморбидной патологии у пациентов с различными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта / П. Б. Жовтяк, С. С. Григорьев, О. В. Летаева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 329.
 19. Зуйкова, В. В. Современные методы лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / В. В. Зуйкова, Ю. А. Поддубская // Актуальные проблемы современной медицины и фармации. – 2019. – С. 14.
 20. Иванова, И. Н. О сочетании красного плоского лишая и рака молочной железы / И. Н. Иванова, С. Н. Щава // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 117-121.
 21. Инвитро: офиц. сайт. Москва. URL: <http://invitro.ru> (дата обращения: 01.12.2023).
 22. Исследование аномалий в клетках буккального эпителия у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта и губ / О. В. Серикова, В. Н. Калаев, А. Ю. Васильева [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 67-71.
 23. Кечиши, К. Я. Клиническое течение красного плоского лишая / К. Я. Кечиши, Т. К. Сабиров, У. Б. Султонов // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – 2022. – № 10. – С. 82-85.
 24. Киселев, Ф. Л. Вирусы папиллом и их роль в канцерогенезе шейки матки. Канцерогенез / Ф. Л. Киселев; под редакцией Д. Г. Заридзе. – Москва : Медицина, 2004. – С. 287-97.

25. Клиническая дерматовенерология / Ю. С. Бутов, В. Ю. Васенова, Т. В. Анисимова, Т.В. Лихены; под редакцией Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2009. – Т. 2. – С. 184-211.
26. Клиническая иммунология / В. А. Козлов, А. А. Савченко, И. В., Кудрявцев [и др.]. – Красноярск: Поликор, 2020. – С. 386.
27. Клинический полиморфизм красного плоского лишая / Н. А. Слесаренко, С. Р. Утц, А. Л. Бакулев [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13. – № 3. – С. 206.
28. Ковкова, Г. Ю. Дерматологические аспекты метаболического синдрома / Г. Ю. Ковкова, А. В. Михно // Конгресс «Человек и лекарство. УРАЛ-2021». – 2021. – С. 41-42.
29. Коморбидность при красном плоском лишае / Н. А. Слесаренко, С. Р. Утц, Е. М. Артемина [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – Т. 12. – № 5. – С. 4-10.
30. Красный плоский лишай в полости рта: междисциплинарность, комплексность, преемственность / Ю. А. Македонова, И. В. Фирсова, О. Ю. Афанасьева, Ю. М. Федотова // Colloquium-journal. – 2018. – № 5. – С. 28-30.
31. Красный плоский лишай: этиология, патогенез, клинические формы, гистологическая картина и основные принципы лечения / К. Ю. Федотова, О. В. Жукова, Л. С. Круглова, Р. И. Пташинский // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 12 (6). – С. 9-20.
32. Липская, А. Д. Факторы противoinфекционной защиты слизистой оболочки полости рта лиц, использующих съемные стоматологические ортопедические конструкции : дис. ... канд. био. наук : 14.03.09 / Липская Анастасия Дмитриевна ; науч. рук. Ю.С. Шишкова ; ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Челябинск, 2016. – С. 47.
33. Лукина, Ю. В. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками / Ю. В. Лукина, С. Ю. Марцевич, Н. П.

- Кутишенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 12 (1). – С. 63-65.
34. Македонова, Ю. А. Оценка параметров базального кровотока слизистой полости рта у пациентов с красным плоским лишаем на фоне местного медикаментозного лечения / Ю. А. Македонова, И. В. Фирсова, С. В. Поройский // Пародонтология. – 2017. – Т. 22. – № 1. – С. 41-44
35. Мамедов, У. С. Динамика иммунного статуса женщин при лечении вируса папилломы человека шейки матки / У. С. Мамедов, С. С. Мирахмедова // Вестник науки и образования. – 2020. – № 24 (102). – С. 81-84.
36. Мартыненко, Д. М. Современные аспекты эпидемиологии паранеопластических дерматозов / Д. М. Мартыненко // ББК. – 2020. – Т. 299. – № 53. – С. 60.
37. Машкиллейсон, А. Л. Красный плоский лишай: Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / А. Л. Машкиллейсон ; под редакцией Е. В. Боровского. – Москва : МЕДпресс, 2001. – С. 190-204.
38. Местный иммунитет слизистой оболочки полости рта и колонизационной резистентности / Н. О. Савичук, И. А. Трубка, А. В. Савичук [и др.] // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2020. – № 4 (1). – С. 74-88.
39. Микробиом полости рта у больных пародонтитом, адгезивные и биопленкообразующие свойства / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, А. В. Леонтьева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – № 1. – С. 81-84.
40. Михайленко, Т. Н. Клиническая оценка состояния гигиены полости рта у лиц со съёмными конструкциями зубных протезов на основании интегрального индекса / Т. Н. Михайленко // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – №1. – С. 24-28.
41. Многоликий p53: разнообразие форм, функций, опухоль-супрессирующих и онкогенных активностей / Б. П. Копнин, П. Б. Копнин, Н. В. Хромова, Л. С. Агапова // Клиническая онкогематология. – 2008. – № 1. – С. 36-42.

42. Молочков, В. А. К лечению атипичного красного плоского лишая кожи и полости рта / В. А. Молочков, Ю. Н. Перламутров, Ю. В. Молочкова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 4. – № 36. – С. 30-41.
43. Молочков, В. А. Случай паранеопластического красного плоского лишая, ассоциированного с аденокарциномой прямой кишки / В. А. Молочков, М. А. Бобров, М. А. Амхадова // Альманах клинической медицины. – 2016. – №44 (1). – С. 107-113.
44. Молочкова, Ю. В. Красный плоский лишай и лихеноидные дерматозы. / Ю. В. Молочкова. – Москва : ГЭОТАР–Медиа. – 2016. – С. 200.
45. Мулькибаева, Ш. Ш. Гистофункциональные особенности строения слизистой оболочки полости рта / Ш. Ш. Мулькибаева // Фармация Казахстана. – 2020. – № 3. – С. 7-11.
46. Мынбаев, О. А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений кожи и слизистых оболочек (обзор литературы) / О. А. Мынбаев, М. Ю. Елисеева // Гинекология. – 2011. – Т. 13. – № 3. – С. 32-41.
47. Назарова, Н. Ш. Состояние местного иммунитета полости рта при хроническом генерализованном парадонтите / Н. Ш. Назарова, Н. Р. Рахманова // Достижения науки и образования. – 2020. – № 6 (60). – С. 65-70.
48. Некоторые особенности клинической манифестации типичных и осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта по данным наблюдения / О. А. Гурьевская, М. А. Ливзан, И. Н. Усманова [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2021. – № 17 (1). – С. 63-69.
49. Николаева, М. Ю. Перекрестный синдром красный плоский лишай / М. Ю. Николаева, К. Н. Монахов, Е. В. Соколовский // Вестник Дерматологии и Венерологии. – 2022. – № 98 (2). – С. 63-72.
50. Олесова, О. Ю. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных красным плоским лишаем / О. Ю. Олесова, В. В. Чикин, А. А. Минеева // Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – 2015. – С. 3-16.

51. Орехова, Л. Ю. Модель развития, профилактики и лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Часть II / Л. Ю. Орехова, М. В. Осипова, А. А. Ладыко // Пародонтология. – 2019. – Т. 24. – № 1-24. – С. 57-62.
52. Особенности иммунного статуса у больных с разными клиническими формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова, И. А. Мирсаяпова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2019. – № 9 (1). – С. 128-134.
53. Особенности ортопедического лечения пациентов при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта: учебно-методическое пособие / С. А. Наумович, И. И. Гунько, С. В. Ивашенко, Г. В. Воложин // Минск : БГМУ. – 2019. – С. 28.
54. Оценка качества жизни пациентов с красным плоским лишаем / О. В. Серикова, Н. Л. Елькова, М. М. Прудникова, О. И. Щербаченко // Стоматология славянских государств. – 2019. – С. 350-352.
55. Оценка особенностей клинических проявлений и качества жизни у пациентов с различными формами красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / О. А. Гурьевская, З. Р. Хисматуллина, И. Н. Усманова [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15. – №. 4. – С. 38-43.
56. Оценка результатов комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки рта с использованием аутологичной плазмы и гидролизата плаценты человека / И. Н. Усманова, Л. П. Герасимова, З. Р. Хисматуллина [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2019. – № 15 (2). – С. 37-44.
57. Оценка эффективности комплексной стоматологической реабилитации пациентов с отдельными формами предрака полости рта / И. Н. Халявина, О. С. Гилева, Т. В. Либик [и др.] // Эндодонтия Today. – 2019. – Т. 17. – № 3. – С. 13-16.
58. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин (эпидемиология, клинико-патогенетические особенности, методы

- диагностики, лечение, профилактика) / Е. В. Фоляк, Т. М. Соколова, К. Ю. Макаров [и др.] // Информационно-методическое пособие – 2010. – С. 88.
59. Пародонтологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта: красный плоский лишай / О. С. Гилева, С. Л. Кошкин, Т. В. Либик [и др.] // Пародонтология. – 2017. – Т. 22. – № 3. – С. 9-14.
60. Патогенетический подход к терапии красного плоского лишая в полости рта / Ю. А. Македонова, И. В. Фирсова, Е. И. Адамович, Е. Б. Марымова // Colloquium-journal. – 2018. – № 6(3). – С. 45-47.
61. Перламутров, Ю. Н. Анализ данных иммуногистохимического исследования при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта на фоне папилломавирусной инфекции / Ю. Н. Перламутров, В. А. Старшина, К. Б. Ольховская // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17. – № 6. – С. 46-52.
62. Перламутров, Ю. Н. Оценка клинической эффективности лечения противовирусным препаратом пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / Ю. Н. Перламутров, В. А. Старшина, К. Б. Ольховская // Медицинский алфавит. – 2019. – № 2 (26). – С. 40-43.
63. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи лица: учебное пособие / И. Н. Костина, А. А. Епишова, С. С. Григорьев [и др.] // Москва: Издательский Дом «ТИРАЖ». – 2019. – С. 84.
64. Прокофьева, А. А. Ретроспективный анализ эффективности применения изопринозина как иммуностимулирующего и противовирусного препарата / А. А. Прокофьева // Студенческий вестник. – 2020. – № 45 (4). – С. 16-17.
65. Психосоматические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта / И. В. Старикова, Н. В. Питерская, Е. М. Чаплиева, Д. С. Бобров // Вестник ВолГМУ. – 2021. – № 2 (78). – С. 56-57.
66. Разнообразие современных методов детекции и типирования вируса папилломы человека / Н. В. Стуров, В. В. Суровцев, С. В. Авдошина [и др.] // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17. – № 3. – С. 131-135.

67. Роль Toll-like рецепторов в патогенезе красного плоского лишая / Д. Е. Михалев, В. А. Столярова, Н. А. Черевко [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2019. – № 23 (5). – С. 5.
68. Роль ВПЧ-тестирования в скрининге рака шейки матки. Современные алгоритмы диагностики / В. А. Билошапка, И. Л. Босько, Т. И. Колесникова [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – № 25 (3). – С. 71-74.
69. Роль нерезидентных субпопуляций мукозальной и адаптивной иммунной системы у больных с хроническим пародонтитом / В. П. Мудров, Н. В. Давыдова, С. П. Казаков [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – №1 (30). – С. 61-66.
70. Ронь, Г. И. Роль вирусной инфекции в развитии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Г. И. Ронь, Г. М. Акмалова // Пародонтология. – 2014. – № 1 (70). – С. 24-26.
71. Седова, Л. А. Роль антиоксидантной терапии при лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Седова Любовь Андреевна; науч. рук. Ю. Н. Перламутров ; ГОУВПО "Московская медицинская академия". – Москва, 2013. – С. 107
72. Серикова, О. В. Проявления красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ: совершенствование методов диагностики и лечения: дис. ... док. мед. наук: 3.1.7. / Серикова Ольга Васильевна ; науч. конс. Б. Р. Шумилович ; Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Воронеж, 2021. – С. 47.
73. Серикова, О. В. Психоэмоциональный фактор в патогенезе тяжелых форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ / О. В. Серикова, Б. Р. Шумилович // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2021. – № 24 (1). – С. 68-74.
74. Снарская, Е. С. Клинические фенотипы красного плоского лишая и транснозологические психосоматические коморбидные состояния / Е. С.

- Снарская, И. Ю. Дороженок, М. В. Михайлова // Медицинский алфавит. – 2021. – № 27. – С. 26-30.
75. Собиров, Ш. С. Повышение эффективности комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Ш. С. Собиров // Journal of new century innovations. – 2022. – 19 (5). – С. 150-155.
76. Современные аспекты патогенеза красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Г. М. Акмалова, С. В. Чуйкин, Н. Д. Чернышева, В. П. Бикмурзин // Проблемы стоматологии. – 2021. – № 17 (1). – С. 44-50.
77. Современные аспекты этиопатогенеза красного плоского лишая слизистой оболочки, выстилающей полость рта / Е. Е. Жильцова, С. А. Политов, Н. П. Ермошина [и др.] // Формирование здоровья населения: медико-социальные и клинические аспекты. – 2020. – С. 76-81.
78. Современные методы лечения пародонтита / С. Н. Гонтарев, И. С. Гонтарева, Р. А. Давтян [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – № 5. – С. 117-139.
79. Современные подходы к лечению красного плоского лишая / С. А. Масюкова, С. С. Землякова, И. В. Ильина, В. В. Гладько // Health, Food & Biotechnology. – 2019. – № 1 (2). – С. 17-40.
80. Современные представления о красном плоском лишае вульвы / С. И. Суркичин, И. А. Аполихина, Р. Ю. Майоров, М. А. Авин // Медицинский алфавит. – 2021. – № 9. – С. 63-66.
81. Спицына, В. И. Иммунные нарушения и патогенетическое обоснование их коррекции у больных хроническими заболеваниями слизистой оболочки полости рта: диссертация ... доктора медицинских наук / Спицина Валентина Анатольевна. – Москва, 2004. – С. 269.
82. Старикова, И. В. Предраковые заболевания в структуре патологии слизистой оболочки полости рта / И. В. Старикова, Т. Н. Радышевская // Colloquium-journal – 2018. – № 7 (2). – С. 36-38.
83. Старшинина, В. А. Вирус папилломы человека и его связь с красным плоским лишаём слизистой оболочки полости рта / В. А. Старшинина, Ю. Н.

- Перламутров, К. Б. Ольховская // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. – Т. 26. – № 6. – С. 645-652.
84. Старшина, В. А. Лечение папилломавирусной инфекции при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта / В. А. Старшина // Альманах молодой науки. – 2022. – № 1. – С. 20-21.
85. Старшина, В. А. Современные патогенетические аспекты красного плоского лишая / В. А. Старшина, Ю. Н. Перламутров. — Текст: непосредственный // Сборник материалов XLV (45) Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А. И. Евдокимова / МГМСУ имени А. И. Евдокимова; под общей редакцией Н. И. Крихели. — Москва: РИО МГМСУ, 2023. — С. 26-27.
86. Старшина, В. А. Современный взгляд на проблему красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / В. А. Старшина, Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская // Южно-уральский медицинский журнал. – 2023. – № 4. – С. 60-70.
87. Студеникин, Р. В. Оценка качества жизни пациентов в стоматологии с помощью компьютерной программы / Р. В. Студеникин, О. В. Серикова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – № 12. – С. 39.
88. Сурдина, Э. Д. Состояние микробиоты желудочно-кишечного тракта у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / Э. Д. Сурдина, А. В. Силин, Г. Г. Родионов // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – № 3. – С. 94.
89. Ташкенбаева, У. А. Протопик в комплексном лечении красного плоского лишая / У. А. Ташкенбаева, Х. Х. Сафаров, Г. Ш. Тохтаев // Детская медицина Северо-Запада. – 2020. – № 8 (1). – С. 328.
90. Тё, Е. А. Совершенствование организационных аспектов лечебно-диагностической помощи больным с красным плоским лишаем / Е. А. Тё, Р. Р. Погосян // Актуальные вопросы стоматологии. – 2021. – С. 123-127.

91. Тихомиров, А. Л. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения / А. Л. Тихомиров, С. И. Сарсания, Г. А. Филатова // Гинекология. – 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 16.
92. Ткаченко, Л. В. Заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека: от понимания этиопатогенеза к профилактике и рациональной тактике ведения / Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, И. А. Гриценко // Медицинский алфавит. – 2021. – № 8. – С. 25-31.
93. Тлиш, М. М. Красный плоский лишай. Современные методы терапии: систематический обзор / М. М. Тлиш, П. С. Осмоловская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – № 2. – С. 260.
94. Тлиш, М. М. Красный плоский лишай: современные аспекты этиологии и патогенеза / М. М. Тлиш, П. С. Осмоловская // Лечебное дело. – 2021. – № 4. – С. 140-147.
95. Фазылова, Ю. В. Современные принципы лечения проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта / Ю. В. Фазылова, Р. Р. Фатихова, С. Л. Блашкова // Молодой ученый. – 2018. – № 24. – С. 289-293.
96. Филимонова, О. И. Способ определения площади поражения слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ с помощью силиконовых оттискных материалов / О. И. Филимонова, М. Е. Козлов, М. С. Соболев // патент 2404703 Россия : А61В5 С 10/11.
97. Хайретдинова, К. Ф. Изучение показателей депрессии и качества жизни больных красным плоским лишаем / К. Ф. Хайретдинова, Л. А. Юсупова // Сборник материалов конференции РМАПО «Международная научно-практическая конференция молодых ученых «Шаг в завтра»». Москва, 2016. – С. 15-17.
98. Хайретдинова, К. Ф. Научное обоснование патогенетической терапии больных красным плоским лишаем с учётом клинического течения: автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / Хайретдинова Карина Фаридовна. – 14.01.10 / Москва, 2020. – С. 76.

99. Халилаева, Е. В. Клинические примеры онкологического потенциала деструктивных форм красного плоского лишая / Е. В. Халилаева, М. П. Харитоновна // Материалы Международного конгресса «Стоматология Большого Урала». – 2020. – С. 131.
100. Характер распределения антигенов HLA II класса у пациентов с красным плоским лишаем / И. И. Захур, С. В. Кошкин, Г. А. Зайцева [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 1. – С. 38-42.
101. Характеристика данных анкетирования, микрокристаллизации и лабораторных показателей ротовой жидкости у пациентов с красным плоским лишаем / И. В. Анисимова, Л. Ю. Золотова, Л. М. Ломиашвили, Л. А. Симонян // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14. – № 1. – С. 5–10.
102. Хроническая реакция «Трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные характеристики, патогенетические механизмы, стратегии терапии и проблемы клинической практики / Е. Б. Мачнева, В. Ю. Панарина, Т. З. Алиев [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – № 2. – С. 94-111.
103. Шарапкова, А. М. Результаты исследования микробиоты зубных отложений и слизистой оболочки полости рта у дерматологических пациентов / А. М. Шарапкова, О. С. Зыкова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. – 2022. – С. 61.
104. Шкарин, В. В. Анализ распространенности красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у жителей Волгограда / В. В. Шкарин, Ю. А. Македонова, С. В. Дьяченко // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2022. – № 24 (4). – С. 143-148.
105. Экспертиза временной нетрудоспособности в стоматологических медицинских организациях при неodontогенных воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области / А. Б. Абдрашитова, Р. А. Салеев, М. И. Шамсутдинов, О. А. Иванов // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 2. – С. 62.

106. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции / О. А. Мынбаев, М. Ю. Елисеева, Д. Доорбар, И. Б. Манухин // *Вопросник гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2009. – № 8 (3). – С. 69-79.
107. Эффективность топического применения мукоадгезивных препаратов при лечении красного плоского лишая полости рта / И. В. Фирсова, Ю. М. Федотова, С. В. Поройский [и др.] // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2019. – № 1 (69). – С. 59-64.
108. A model of impaired Langerhans cell maturation associated with HPV induced epithelial hyperplasia / Z. K. Tuong, S. W. Lukowski, Q. H. Nguyen [et al.] // *iScience*. – 2021. – № 24 (11). – P. 115-156.
109. A new vulvovaginingival syndrome. Plurimucous erosive lichen planus / M. Pelisse, M. Leibowitch, D. Sedel, J. Hewitt // *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. – 1982. – № 109 (9). – P. 97-98.
110. Analysis of immunohistochemical expression of k19 in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma using color deconvolution-image analysis method / R. A. Safadi, A. S. Musleh, T. H. Al-Khateeb, A. A. Hamasha // *Head and Neck Pathology*. – 2010. – № 4 (4). – P. 282-289.
111. Analysis of Ki-67 Expression in Oral Premalignant Lesions and Normal Oral Mucosa: An Immunohistochemical Study / B. H. Beevi, S. R. Nayak, C. D. Peter [et al.] // *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. – 2019. – № 11 (2). – P. 232-235.
112. Assessment of HPV screening methods and sample storage in oral lichen planus lesions / A. K. Pouloupoulos, M. Hempel, G. Karakitsos [et al.] // *Translational Research in Oral Oncology*. – 2017. – Vol. 2. – P. 177-178.
113. Association of Human Papillomavirus with Oral Lichen Planus and Oral Leukoplakia: A Meta-analysis / Q. Shang, J. Peng, Y. Zhou [et al.] // *The Journal of Evidence-based Dental Practice*. – 2020. – № 20 (4). – P. 485.
114. Bcl-2 expression in epidermal keratinocytic diseases / K. Nakagawa, K. Yamamura, S. Maeda, M. Ichihashi // *Cancer*. – 1994. – № 74. – P. 172-174.

115. Betz, S. J. HPV-Related Papillary Lesions of the Oral Mucosa: A Review / S. J. Betz // *Head and Neck Pathology*. – 2019. – № 13 (1). – P. 80-90.
116. Bombeccari, G. P. Immunoexpression of cytokeratin-19 in the oral lichen planus and related oral squamous cell carcinoma / G. P. Bombeccari, A. B. Gianni, F. Spadari. // *Annali di stomatologia*. – 2018. – № 8 (3). – P. 104-109.
117. Calcineurin inhibitors in oral medicine / K. A. Al Johani, A. M. Hegarty, S. R. Porter, S. Fedele // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2019. – № 61 (5). – P. 29.
118. Carrozzo, M. Tumor necrosis factor- α and interferon- γ polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus / M. Carrozzo // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2004. – Vol. 122. – № 1. – P. 87-94.
119. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial / D. Conrotto, M. Carbone, M. Carrozzo [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2006. – Vol. 154. – P. 139-145.
120. Clinical follow-up of women infected with human papillomavirus-16, either alone or with other human papillomavirus types: identification of different risk groups / O. Cottier, R. Sahli, A. Mihaescu [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2009 – Vol. 200. – P. 286.
121. Cost of illness of oral lichen planus: a multicenter university hospital-based outpatient observational study / C. Lajolo, C. Rupe, G. Gioco [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2022. – № 26 (5) – P. 65-73.
122. Crosstalk between the oral microbiota, mucosal immunity, and the epithelial barrier regulates oral mucosal disease pathogenesis / D. Lin, L. Yang, L. Wen [et al.] // *Mucosal Immunology*. – 2021. – № 14 (6). – P. 47-58.
123. DeAngelis, L. M. The immunopathogenesis of oral lichen planus—Is there a role for mucosal associated invariant T cells? / L. M. DeAngelis, N. Cirillo, M. J. McCullough // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2019. – Vol. 48. – № 7. – P. 552-559.

124. Does lichen planus cause increased carotid intima media thickness and impaired endothelial function / F. Aksu, A. S. Karadag, M. Caliskan [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2016. – № 32. – P. 46.
125. Evaluation of serum and salivary interferon- γ levels in patients with oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis of case-control studies / H. R. Mozaffari, R. Sharifi, M. Hayati [et al.] // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. – 2019. – Vol. 127. – P. 210-217.
126. Expression of cytokeratins 10, 13, 14 and 19 in oral lichen planus / C. M. Jacques, F. L. Pereira, V. Maia [et al.] // *Journal of Oral Science*. – 2009. – № 51 (3). – P. 355-365.
127. Expression of Ki-67, p53, α -SMA and COX-2 in lichen planus and related lesions / D. S. Sanketh, K. Kumar, S. R. Roopa [et al.] // *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. – 2019. – № 9. – P. 230-235.
128. Gajbhiye, A. C. Comparative study of response to topical steroid and tacrolimus therapy in oral lichen planus / A. C. Gajbhiye // *International Journal of Scientific Research*. – 2020. – Vol. 8. – № 12. – P. 110-121.
129. Gene polymorphism in oral lichen planus / Y. X. Pan, D. W. Guo, X. Li [et al.] // *West China journal of stomatology*. – 2020. – № 38 (6). P. 681-686.
130. Genome-wide association study identifies risk variants for lichen planus in patients with hepatitis C virus infection / Y. Nagao, N. Nishida, L. Toyo-oka [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – V. 15. – № 6. – P. 937-944.
131. Gorsky, M. Oral lichen planus: Malignant transformation and human papilloma virus: a review of potential clinical implications / M. Gorsky, J. B. Epstein // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2011. – Vol. 111(4). – P. 461-464.
132. Gracham Little, F. C. Folliculitis decalvans et atrophicans / F. C. Gracham Little // *British Journal of Dermatology*. – 1915. – № 27. – P. 183-185.
133. Grinspan, D. Our experience with lichen ruber planus of the buccal mucosa / D. Grinspan, J. Diaz, J. Abulafia // *Ann Dermatol Syphiligr*. – 1966. – № 93 (5). – P. 531-542.

134. Helm, T. N. Lichen planus associated with neoplasia: a cell-mediated immune response to tumor antigens? / T. N. Helm, C. Camisa, A. Y. Liu // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1994. – № 30 (2). – P. 219-224.
135. Hepatitis C and Oral Lichen Planus: Evaluation of their Correlation and Risk Factors in a Longitudinal Clinical Study / J. P. De Carli, M. S. Linden, S. O. da Silva [et al.] // *The Journal of Contemporary Dental Practice*. – 2016. – № 17 (1). – P. 27-31.
136. Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study / M. Carrozzo, S. Gandolfo, M. Carbone [et al.] // *Journal of Oral Pathology and Medicine*. – 1996. – № 25. – P. 527-533.
137. High serum level of interleukin-6 is linked with dyslipidemia in oral lichen planus / M. P. Toader, T. Taranu, M. M. Constantin [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2021. – № 22 (3). – P. 987.
138. Holmstrup, P. Changes in carbohydrate expression of lichen planus affected oral epithelial cell membranes / P. Holmstrup, E. Dabelsteen // *Journal of Investigative Dermatology*. – 1979. – № 73 (5). – P. 364-367.
139. HPV Vaccine and College-Age Men: A Scoping Review / A. K. Laserson, J. L. Oliffe, J. Krist, M. T. Kelly // *American Journal of Mens Health*. – 2020. – № 14 (6). – P. 99.
140. Human papillomavirus in premalignant oral lesions: No evidence of association in a Spanish cohort / S. Gomez-Armayones, E. Chimenos-Küstner, A. Marí [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – № 16. – P. 82-109.
141. Immunohistochemical Study of p53 Expression in Patients with Erosive and Non-Erosive Oral Lichen Planus / A. Shiva, A. Zamanian, S. Arab, M. Boloki // *Journal of Dentistry*. – 2018. – № 19 (2). – P. 118-123.
142. Interferon- γ activated T-cell IRGM-autophagy axis in oral lichen planus / Y. Q. Tan, F. Wang, R. J. Ma [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2021. – № 94. – P. 74-78.

143. Interleukin-6 released by oral lichen planus myofibroblasts promotes angiogenesis / X. H. Xu, Y. Liu, L. Feng [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2021. – № 21 (4). – P. 291.
144. Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies / G. Lodi, M. Manfredi, V. Mercadante [et al.] // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2020. – № 28 (2). – P. 71.
145. Jabar, S. K. Prevalence of Human Papilloma Virus in Oral lichen planus / S. K. Jabar // *Medical Journal of Babylon*. – 2017. – Vol. 14. – № 2. – P. 368-373.
146. Kanwar, A. Lichen planus in children / A. J. Kanwar, D. De // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. – 2010. – № 76 (4). – P. 366-372.
147. Kofoed, M. L. Familial lichen planus. More frequent than previously suggested? / M. L. Kofoed, G. L. Wantzin // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1985. – № 13 (1). – P. 50-54.
148. Langerhans Cells, T Cells, and B Cells in Oral Lichen Planus and Oral Leukoplakia / A. Dafar, A. Siarov, Y. Mostaghimi [et al.] // *International journal of dentistry*. – 2022. – P. 194.
149. Lichen planus and hepatitis C virus / M. Mokni, M. Rybojad, D. Puppini [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1991. – № 24. – P. 792.
150. Liver diseases in the Asia-Pacific region: Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission / S. K. Sarin, M. Kumar, M. Eslam [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – № 5 (2). – P. 167-228.
151. Maitland, N. J. Detection of human papillomavirus DNA in biopsies of human oral tissue / N. J. Maitland, M. F. Cox, C. Lynas // *British Journal of Cancer*. – 1987. – №56 (3). – P. 245-250.
152. Mattila, R. Human papillomavirus in oral atrophic lichen planus lesions / R. Mattila, J. Rautava, S. Syrjanen // *Oral Oncology*. – 2012. – № 48 (10). – P. 80-84.
153. Molecular Detection of Human Papillomavirus DNA in Oral Lichen Planus Patients / A. Sameera, M. Sahebjamiee, L. Sand // *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. – 2019. – Vol. 13. – № 1. – P. 49-77.

154. Nagao, Y. Lichen planus and hepatitis C virus in the Northern Kyushu region of Japan / Y. Nagao, M. Sata, K. Tanikava // *European Journal of Clinical Investigation*. – 1995. – № 25. – P. 91-94.
155. Nosratzahi, T. Oral Lichen Planus: an Overview of Potential Risk Factors, Biomarkers and Treatments / T. Nosratzahi // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2018. – № 19 (5). – P. 61-67.
156. Oberti, L. Clinical Management of Oral Lichen Planus: A Systematic Review / L. Oberti // *Mini reviews in medicinal chemistry*. – 2019. – Vol. 19. – № 13. – P. 49-59.
157. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease / J. M. Fall-Dickson, S. Z. Pavletic, J. W. Mays, M. M. Schubert // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2019. – № (53). – P. 85.
158. Oral HPV16 Prevalence in Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Cavity Cancers / K. D. Tang, L. Menezes, K. Baeten [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – № 10 (2). – P. 223.
159. Oral hygiene instructions and professional control as part of the treatment of desquamative gingivitis / M. J. Garcia-Pola, S. Rodriguez-López, A. Fernánz-Vigil [et al.] // *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. – 2019. – № 24 (2). – P. 136-144.
160. Oral lichen planus - Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management / C. P. Chiang, J. Yu-Fong Chang, Y. P. Wang [et al.] // *Journal of the formosan medical*. – 2018. – № 117 (9). – P. 756-765.
161. Oral lichen planus and associated comorbidities: An approach to holistic health / S. Hasan, S. Ahmed, R. Kiran [et al.] // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. – 2019. – № 8 (11). – P. 4-17.
162. Oral lichen planus: A chronic inflammatory model to study the regulation of the Toll-like receptor signaling in oral keratinocytes / Y. A. Osorio-Osorno, M. T. Parada-Sanchez, J. C. Arango, D. Arboleda Toro // *Journal of Oral Biosciences*. – 2020. – № 62 (2). – P. 115-122.

163. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies / M. Carrozzo, S. Gandolfo, M. Carbone [et al.] // *Periodontology* 2000. – 2019. – Vol. 80. – № 1. – P. 105-125.
164. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer / S. Warnakulasuriya, O. Kujan, J. M. Aguirre-Urizar [et al.] // *Oral Diseases*. – 2021. – № 27 (8). – P. 62-80.
165. PCR-based Evaluation of Human Papillomavirus Genotypes in Oral Lichen Planus / A. K. Vijayan, A. Muthukrishnan, A. M. Nair [et al.] // *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. – 2022. – № 14 (1). – P. 449-453.
166. Pengpis, N. Clinical characteristics of oral chronic graft-versus-host disease according to the 2014 National Institutes of Health (USA) consensus criteria / N. Pengpis, T. Prueksrisakul, C. Chanswangphuwana // *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. – 2022. – № 29. – P. 241.
167. Persistence of High Percentage of Peripheral Activated CD8⁺ T Cells Predict Cytologic HPV-Related Dysplasia in cART-Treated, HIV-Positive Subjects / D. Mondatore, F. Bai, M. Augello [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2022. № 9 (4). – P. 299.
168. Prevalence of human papillomavirus in oral lichen planus in an Iranian cohort / M. Sahebjamiee, L. Sand, S. Karimi [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2015. – Vol. 19 (2). – P. 170-174.
169. Role of Human Papilloma Virus in Malignant Transformation of Oral Lichen Planus: A Systematic Review / A. K. Vijayan, A. Muthukrishnan, M. Vidyadharan, A. M. Nair // *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. – 2021. – № 13 (1). – P. 62-67.
170. Sarcoma-associated lichen planus-like paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome with colonic perforation / F. Nutan, H. De Carvalho, H. Ngo, S. Danielides // *JAAD Case Reports*. – 2021. – № 17. – P. 107-110.

171. Sandhu, S. Oral lichen planus: comparative efficacy and treatment costs-a systematic review / S. Sandhu, B. A. Klein, M. Al-Hadlaq // BMC Oral Health. – 2022. – № 22 (1). – P. 161.
172. Shahzadi, N. Association of hepatitis C virus with various forms of lichen planus / N. Shahzadi // Journal of Pakistan Association of Dermatology. – 2019. – Vol. 29. – № 1. – P. 110-113.
173. Shaik, S. Platelet Rich Plasma a New Prospective in Treatment of Recalcitrant Erosive Lichen Planus–A Case Report / S. Shaik // International Journal of Research and Reports in Dentistry. – 2020. – P. 1-5.
174. Standard of Treatment and What to Do for Global Elimination / L. Di Marco, C. La Mantia, V. Di Marco. C. Hepatitis [et al.] // Viruses. – 2022. – № 14 (3). – P. 505.
175. Stasiewicz, M. The oral microbiota and its role in carcinogenesis / M. Stasiewicz, T. M. Karpiński // Seminars in Cancer Biology. – 2022. – № 86 (3). – P. 633-642.
176. Swain, S. Triamcinolone acetate vs combination of triamcinolone acetate and isotretinoin in treatment of oral lichen planus: a comparative study / S. Swain // International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery. – 2018. – Vol. 4. – P. 776-779.
177. The association between high-risk human papillomavirus and oral lichen planus / M. Mohammadi, H. Abbaszadeh, N. Mohtasham [et al.] // Journal of Clinical and Experimental Dentistry. – 2023. – № 9 (1). – P. 93-99.
178. The Characteristics of Patients with Oral Lichen Planus and Malignant Transformation-A Retrospective Study of 271 Patients / V. Radochová, I. Koberová Ivančaková, O. Heneberk, R. Slezák // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – № 18 (12). – P. 525.
179. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection / P. Mahale, E. A. Engels, R. Li [et al.] // Gut. – 2018. – № 67 (3). – P. 553-561.
180. The Functional Mechanism of MicroRNA in Oral Lichen Planus / Y. Li, Y. He, J. Xiang [et al.] // Journal of inflammation research. – 2022. – № 15. – P. 61-74.

181. The Influence of Hepatitis C Virus Infection on ORAL Health-Related Quality of Life in Patients with Oral Lichen Planus / D. I. Rotaru, R. M. Chisnoiu, A. I. Kui [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – № 18 (17). – P. 382.
182. The Magnitude of the Association between Human Papillomavirus and Oral Lichen Planus: A Meta-Analysis / J. Ma, J. Zhang, Y. Zhang [et al.] // PLoS One. – 2016. – № 11 (8). – P. 480.
183. The prevalence of contact hypersensitivity in patients with oral lichen planus / M. Olejnik, D. Jenerowicz, Z. Adamski [et al.] // Advances in Dermatology and Allergology. – 2022. – № 39 (4). – P. 668-674.
184. The use of topical corticosteroides in the treatment of oral lichen planus in Spain: A national survey / L. Piñas 1, A. García-García, M. Pérez-Sayáns [et al.] // Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. – 2017. – Vol. 22. – № 3. – P. 264.
185. Therapeutic strategies for oral lichen planus: State of the art and new insights / D. Didona, R. D. Caposiena Caro, A. M. Sequeira Santos // Frontiers in Medicine. – 2022. – P. 741.
186. Thyroid autoimmunity and lichen / F. Guarneri, R. Giuffrida, F. Di Bari [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2017. – P. 146.
187. Treatment trends in oral lichen planus and oral lichenoid lesions / D. Rotaru, R. Chisnoiu, A. M. Picos [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2020. – № 20 (6). – P. 198.
188. Triggers of oral lichen planus flares and the potential role of trigger avoidance in disease management / H. Chen, R. Blasiak, E. Kim [et al.] // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology. – 2017. – № 124 (3). – P. 248-252.
189. Tziotzios, C. Lichen planus and lichenoid dermatoses: Conventional and emerging therapeutic strategies / C. Tziotzios // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2018. – Vol. 79. – № 5. – P. 807-818.
190. Villa, T. G. Oral lichen planus: a microbiologist point of view / T. G. Villa, A. Sánchez-Pérez, C. Sieiro // International Microbiology. – 2021. – № 24 (3). – P. 275-289.

191. Wagner, S. The innate immune system in oropharyngeal squamous cell carcinoma: Immune modulation by HPV / S. Wagner // HNO. – 2018. – Vol. 66. – № 4. – P. 301-307.
192. Westrich, A. J. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus / A. J. Westrich, J. C. Warren, D. Pyeon // Virus Research. – 2017. – Vol. 231. – P. 21-33.
193. Yildirim, B. E. Prevalence of herpes simplex, Epstein Barr and human papilloma viruses in oral lichen planus / B. E. Yildirim, C. Demir // Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. – 2011. – № 6. – P. 170-174.
194. Yuwanati, M. Impact of Oral Lichen Planus on Oral Health-Related Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Yuwanati, S. Gondivkar, S. C. Sarode // Clinical Practice. – 2021. – № 11 (2). – P. 272-286.
195. Zebardast, A. Detection of Epstein-Barr virus encoded small RNA genes in oral squamous cell carcinoma and non-cancerous oral cavity samples / A. Zebardast, Y. Yahyapour, M. S. Majidi // BMC Oral Health. – 2021. – № 21 (1). – P. 502.