

На правах рукописи

Серикова Ольга Васильевна

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

3.1.7 – Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Воронеж – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный консультант:

Шумилович Богдан Романович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Гилева Ольга Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, член корреспондент РАЕН, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний, заведующий кафедрой.

Блашкова Светлана Львовна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии, заведующий кафедрой.

Борисова Элеонора Геннадиевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра и клиника общей стоматологии, профессор.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «11» февраля 2022 года в 10.00 на заседании объединённого диссертационного совета 99.2.074.02 на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан « _____ » 2021 года

Ученый секретарь
диссертационного совета



Лещева Елена Александровна

Общая характеристика работы

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

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

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

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

По сведениям экспертов ВОЗ, с начала текущего века отмечается рост числа больных, страдающих атрофической, веррукозной, эрозивно-язвенной формами красного плоского лишая, кроме того, описаны нередкие случаи его злокачественного перерождения, что послужило поводом для причисления заболевания к факультативным предраковым заболеваниям с частотой малигнизации от 0,07-5,8% до 10-12% (Бутов Ю.С. и соавт., 2011; Ломоносов К.М., 2011; Лукиных Л.М. и соавт., 2014; Рабинович О.Ф. и соавт., 2020; Gorsky M. et al., 2011; Kissi L. et al., 2015). Ранняя диагностика изменений слизистой оболочки рта при красном плоском лишае является важнейшим направлением профилактики его опухолевой трансформации (Гордон С., 2010).

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

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

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

Наиболее трудную клиническую задачу составляет разработка эффективных методов лечения тяжелых форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта, рефрактерных к «золотому стандарту» - системной кортикостероидной терапии, или при наличии противопоказаний к их назначению (Рабинович О.Ф. и соавт., 2018; Фирсова И.В., 2019; Михальченко В.Ф. и соавт., 2019; Кароог S. 2008). Существуют возможности их замещения высокоактивными топическими стероидами последнего поколения, обладающими высокой терапевтической эффективностью и минимальным риском развития осложнений (Белоусова Т.А., Горячкина М.В., 2014; Круглова Л.С., 2019; Bagan J. et al., 2012, Shipley C.A. et al., 2016).

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

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

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

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

Многие ученые отмечают, что применение светотерапии в сочетании с медикаментозными препаратами (фотофорез), производя минимальный повреждающий эффект и оказывая явную пользу в лечении аутоиммунных заболеваний, демонстрирует четкие преимущества по сравнению с химиотерапевтическими методами и использованием иммунодепрессантов (Молочков В.А., 2014; Dillenburg C.S. et.al., 2014).

В последнее время актуализируются перспективы комплексного воздействия различными физическими факторами – в сочетании или комбинированно. Комбинированная физиотерапия представляет последовательное (разновременное) воздействие физическими факторами в течение одного курса лечения (Илларионов В.Е., 2010; Кузнецова Т.Г., 2011;

Улащик В.С., 2013). Однако данные специальной литературы о применении в лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ комбинированных методов крайне ограничены.

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

Степень разработанности темы исследования

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

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

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

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

Задачи исследования:

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

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

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

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

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

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

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

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

Научная новизна исследования

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

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

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

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

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

Для использования в практическом здравоохранении предложен специальный вкладыш в амбулаторную карту стоматологического больного для пациентов с заболеваниями

слизистой оболочки рта, который позволяет улучшить качество документирования при обследовании стоматологического пациента данного профиля.

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

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

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

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с основными правилами и принципами доказательной медицины. Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко (протокол № 7 от 28.11.2013 года) в соответствии с Хельсинской декларацией и ее последующими поправками и Национальным стандартом Российской Федерации Надлежащая клиническая практика *good clinical practice (GCP)*.

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

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

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в организации исследований по всем направлениям исследования, определении цели, задач научной работы, проведении анализа отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме. Лично автором осуществлено проведение анкетирования врачей стоматологов, отбор пациентов, удо-

влетворяющих критериям включения в исследование; составление плана клинических исследований, клиническое обследование 212 пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой полости рта, лечение и наблюдение 85 пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ, забор клинического материала для проведения цитологических исследований. Разработаны протоколы проведения физиотерапевтического лечения: озонотерапии, фотофореза и комбинированного метода. Проведена статистическая обработка результатов исследования, анализ и интерпретация полученных данных, формирование положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

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

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Ядерные aberrации буккального эпителия целесообразно использовать в качестве теста-маркера предраковых состояний при диагностике проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта.

2. Разработанная и примененная на практике нейросетевая система с вводом данных специально разработанного специального вкладыша в амбулаторную карту стоматологического пациента с заболеваниями слизистой оболочки рта позволяет повысить эффективность диагностики проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ.

3. Разработанный и примененный на практике протокол местного применения низких концентраций газообразного озона в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ отличается высокой клинической эффективностью, что подтверждено достоверно положительной динамикой клинико-лабораторных показателей.

4. Разработанный и примененный на практике метод фотофореза с применением светодиодного излучения красного цвета и высокоактивного топического стероида для лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ отличается высокой эффективностью, что подтверждено достоверно положительной динамикой клинико-лабораторных показателей.

5. Разработанный и примененный на практике метод комбинированной физиотерапии газообразного озона и фотофореза для лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ высокоэффективен, с большой степенью достоверности обеспечивает более высокую клиническую эффективность в сравнении с использованием озонотерапии и фотофореза в качестве монотерапии физическими факторами.

6. Высокая эффективность и хорошая переносимость комбинированной физиотерапии в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ приводит к достоверно значимому снижению неблагоприятного влияния нарушений стоматологического здоровья на качество жизни и психоэмоциональный статус.

Степень достоверности и апробация результатов работы

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

– XX Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов (С-Петербург, 3-5 июня 2015 года); XXI Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов (С-Петербург, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 11-13 мая 2016 года); XXII Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов (С-Петербург, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 16-18 мая 2017 года); XXIV Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов (С-Петербург, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 14-15 мая 2019 года);

– VIII Международной научно-практической конференция «Стоматология славянских государств» (Белгород, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 27 октября-1 ноября 2015);

– III Международной конференции и молодёжной школы «Информационные технологии и нанотехнологии» (Самара, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С. П. Королева, 25-27 апреля 2017);

– III специализированной конференции российских производителей (Краснодар, Ассоциация предприятий стоматологии «Стоматологическая индустрия», 24-26 мая 2017);

– VI Международной конференции и молодежной школы «Информационные технологии и нанотехнологии» (Самара, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Институт систем обработки изображений РАН – филиал ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, 26-29 мая 2020);

– II Международной научно-практической конференции «Европа – Азия. Сотрудничество без границ. Современные проблемы хирургии и смежных областей», посвященной 80-летию со дня рождения проф. Г. А. Гавриленко (Оренбург, Оренбургский государственный медицинский университет, 6-7 декабря 2019).

Материалы диссертационного исследования были представлены также на городских научно-практических конференциях «Актуальные проблемы стоматологии», организованных компанией Dr. Reddy's Laboratories (Индия) очно, (Анна Воронежской области, Аннинская районная больница, 08.02.2017), (Белгород, Стоматологическая поликлиника № 1, 21.03. 2017), (Воронеж, Стоматологическая поликлиника ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, 09.03.

2017), (Воронеж, Дорожная клиническая больница, 28.11.2019), (Липецк, ГУЗ ОСП-Стоматологический центр, 05.12.2019), (Семилуки Воронежской области, Семилукская районная больница, поликлиника, стоматологическое отделение, 24.09.2019), (Воронеж, АртОтель, 15.10.2019), (Курск, комплекс «Престиж», 17.10.2019), (Белгород, Стоматологическая поликлиника № 1, 20.06.2019), (Рязань, Стоматологическая поликлиника № 1, 25.06.2019) и дистанционно 25.05.2020, 30.10.20, 04.06.2021 (https://drreddys.zoom.us/webinar/register/WN_NJgxIWDFT MefKe60_tlifg).

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

- Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной стоматологии» (Воронеж, Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронежская областная клиническая стоматологическая поликлиника, 12.03.2015);

- Межрайонном научно-практическом семинаре «Актуальные проблемы стоматологии» (Грибановка Воронежской области, Грибановская районная больница, 27.05, 2015);

- Межрайонном научно-практическом семинаре «Актуальные проблемы стоматологии» (Борисоглебск Воронежской области, Борисоглебская районная больница, 22.06.2016);

- Межрайонном научно-практическом семинаре «Актуальные проблемы стоматологии» (Россошь Воронежской области, Россошанская районная больница, 26.10.2016);

- Рабочем совещании Департамента здравоохранения Воронежской области (Воронеж, Воронежская областная клиническая стоматологическая поликлиника, 05.12.2018);

- научно-практических видеоконференциях в рамках телемедицины для Аннинской, Поворинской, Подгоренской, Рамонской районных больниц Воронежской области (Воронеж, телемедицинский кабинет Воронежской областной клинической стоматологической поликлиники, 12.03.2015 и 10.02.2016).

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

Внедрение результатов работы в практику

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

Результаты работы внедрены также в учебный процесс по дополнительным программам профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по специальности «Стоматология» на кафедре стоматологии института дополнительного профессионального образования (ИДПО) ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (Воронеж); в образовательный процесс

кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва); кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск), кафедры стоматологии общей практики и кафедры ортопедической стоматологии медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (Белгород).

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

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

Основное содержание работы

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на клинической базе кафедры стоматологии института дополнительного профессионального образования (ИДПО) ВГМУ им. Н.Н. Бурденко – Воронежской областной клинической стоматологической поликлиники (АУЗ ВО «ВОКСП») совместно с кафедрой генетики, цитологии и биоинженерии биолого-почвенного факультета Воронежского государственного университета.

Для решения поставленных задач был проведен анализ данных 2520 записей консультативных журналов кафедры, шести городских стоматологических поликлиник г. Воронежа и клиническое обследование 1230 пациентов с заболеваниями СОР за период с 2009 по 2019 год. Пациенты были направлены на лечебно-консультативный прием на кафедру из стоматологических клиник г. Воронежа, Воронежской, Белгородской и Липецкой областей.

При проведении клинико-лабораторных исследований соблюдались этические принципы, установленные Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации врачей, (принятой 18-й Всемирной Медицинской Ассамблеей в Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 и дополненной в 1975, 1983, 1989, 1996 годах) и Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика (GCP)». Протокол исследования одобрен этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (Протокол №7 от 28.11.2013).

Отбор пациентов в основную и контрольную группы осуществляли методом рандомизации. Для решения поставленных задач был разработан дизайн исследования, представленный на Рисунке 1.

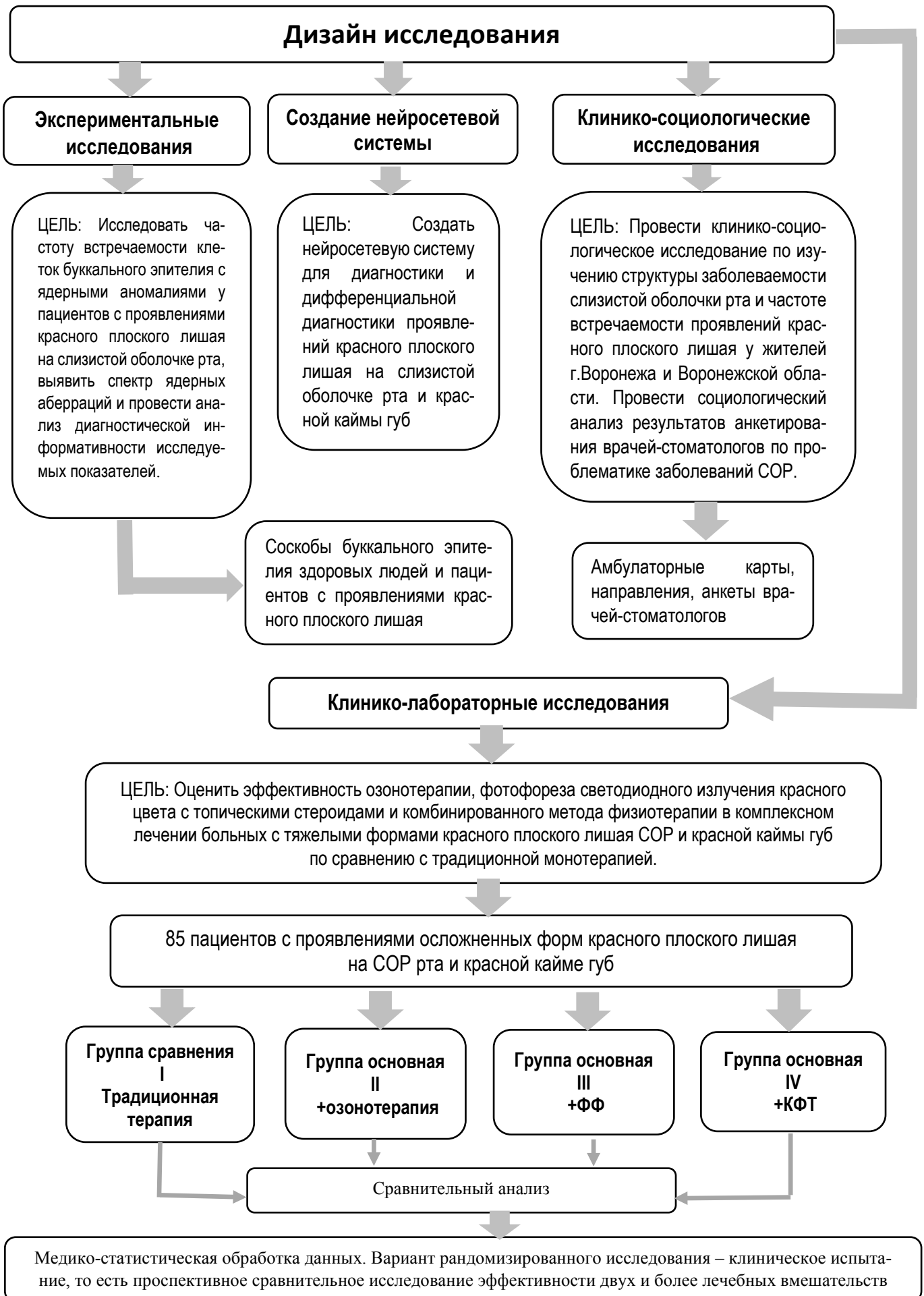


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Все пациенты, включенные в настоящее исследование, подписывали «Информированное согласие пациента» на участие в нем.

Критериями включения пациентов в исследование были наличие экссудативно-гиперемической (ЭГФ) и эрозивно-язвенной (ЭЯФ) форм красного плоского лишая (КПЛ) слизистой оболочки рта (СОР) и красной каймы губ (ККГ), как наиболее часто встречающихся осложненных форм заболевания; согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных; пациенты обоего пола; пациенты в возрасте от 25 до 75 лет; непрерывно-рецидивирующее течение заболевания; малая эффективность проводимой ранее терапии; отсутствие противопоказаний к назначаемой терапии.

Для выполнения задач клинико-лабораторного исследования в соответствии с критериями включения была сформирована группа, включающая 85 пациентов с осложненными формами проявления КПЛ (ЭГФ и ЭЯФ) на СОР и ККГ, в том числе 7 (8,2%) мужчин и 78 (91,8%) женщин в возрасте от 41 до 75 лет.

Для каждого пациента заполнялась специально разработанная «индивидуальная карта-вкладыш больных с заболеваниями СОР» с обязательным фотодокументированием. Клиническое обследование пациентов включало выявление жалоб, тщательный сбор анамнеза, осмотр полости рта по общепринятой методике.

При выяснении жалоб для анализ субъективных ощущений пациентов (выраженность боли) использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) в диапазоне от 0 до 10 баллов, позволяющую объективировать данный компонент жалоб. При сборе анамнеза обращали внимание на сроки появления первых признаков заболевания и причины их возникновения по мнению больного, наличие стресс-фактора в анамнезе, длительность заболевания, частоту обострений, проводимое ранее лечение и его эффективность, сопутствующую соматическую патологию и прием лекарственных препаратов, присутствие профессиональных вредностей, наличие элементов поражения на коже. У женщин выявляли наличие менопаузы.

При внешнем осмотре, оценивали состояние кожи лица и других видимых участков, красной каймы губ, углов рта, лимфатических узлов. Осмотр собственно полости рта проводили по общепринятой схеме: осмотр преддверия полости рта, прикуса, обследование СОР, языка, тканей пародонта, твердых тканей зубов. Определяли интенсивности кариеса зубов (КПУ), уровень гигиены полости рта по упрощенному индексу гигиены Грин-Вермиллиона (ОНИ-S, J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964). Выявляли местные экзогенные факторы риска проявлений КПЛ на СОР. В том числе, учитывали наличие съемных и несъемных протезов, их качество и наличие в их конструкции разнородных металлов. По показаниям проводили рентгенологическое обследование зубов и костной ткани альвеолярных отростков челюстей с целью выявления очагов одонтогенной инфекции.

При осмотре СОР и языка оценивали цвет, степень увлажненности, наличие элементов поражения (папул, эрозий, пузырей).

Для характеристики патологических элементов на СОР и ККГ определяли локализацию, размеры очага поражения, четкость границ, состояние тканей, окружающих патологический процесс (эритема, отек), возвышение над уровнем слизистой оболочки, болезненность при пальпации, наличие инфильтрата в основании. Учитывали состояние зубов и протезов, контактирующих с очагом поражения,

Дополнительные методы обследования

Фотодокументирование, которое проводили с помощью интраоральной видеокамеры (Trophy) или фотокамеры (Canon 350D) при первичном осмотре в ходе лечения, по завершению лечения и при диспансерных осмотрах.

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

Обнаруженные при помощи ViziLite изменения подлежали далее исследованию и мониторингу с применением системы маркирования патологических изменений в тканях полости рта TBlue («толуидин синий»). Все обнаруженные светящиеся белым цветом участки ротовой полости, прокрашиваемые красителем «TBlue» и несмываемые после использования соответствующего этапа теста, отмечались на топографической карте полости рта пациента, фотографировались, и пациент направлялся к специалисту для биопсии.

Определение наличия гальванических токов. У больных с наличием во рту ортопедических конструкций из металла измеряли гальванические токи с помощью аппарата ЭЛОЗ-1. За норму принимали показатели микротоков от 1 до 10 мкА.

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

Показатели РТ и ЛТ подсчитываются по специальным формулам, в результате чего каждый пациент набирает определенное количество баллов.

При интерпретации результат оценивают следующим образом: до 30 – низкая тревожность; 31-45 – умеренная тревожность; 46 и более – высокая тревожность.

Выявление сопутствующих заболеваний. С целью определения общего состояния и взаимосвязи клинического течения КПЛ на СОР с другими заболеваниями организма всем пациентам проводились клинические и биохимические анализы крови и консультации соответствующих специалистов (с привлечением дополнительных методов исследования по показаниям).

Изучение качества репаративных процессов СОР у пациентов с проявлениями ЭЯФ КПЛ на СОР проводилось на основании клинического обследования, данных фотодокументирования и цитологического исследования элементов поражения.

Цитологический методы исследования. Материал для анализа брали непосредственно с патологического элемента СОР (эрозии, язвы) и окружающей зоны до проведения физиотерапевтических процедур, на 3, 7, 10 и 20-й день проведения курса лечения. Препараты окрашивали по Романовскому-Гимза, гематоксилином и эозином. Исследования проводили на базе Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Бактериологический метод исследования. Материал для посева брали непосредственно с патологического элемента слизистой оболочки (эрозии, язвы) до и после проведения курса лечения. Исследования проводили на базе бактериологической лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Воронежской области».

Молекулярно-генетическое исследование. При проведении теста на индивидуальную предрасположенность к воспалительным процессам полости рта GenoType-IL1 (HAIN-LIFE SCIENCE, Германия) стерильным тампоном брали мазок со слизистой оболочки щеки у пациента, помещали тампон с материалом в специальную стерильную центрифужную пробирку и отправляли в лабораторию с сопроводительным бланком.

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

Исследования проводили на базе молекулярно-генетической лаборатории ФГФОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» «Межрегиональный центр стоматологических инноваций».

Методика изготовления цитологических препаратов для проведения теста буккального эпителия. Перед приготовлением препаратов пациенты прополаскивают рот водой; стерильным шпателем, предварительно обработанным спиртом, делается соскоб слизистой оболочки щек выше линии смыкания жевательных зубов; взятый материал наносят на стекло и высушивают на воздухе; окрашивают красителем (окрашивание азур-эозином по Романовскому-Гимза). Исследование проводили на кафедре генетики, цитологии и биоинженерии биолого-почвенного факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет».

Исследование качества жизни (анкеты ОНIP-14). Сокращенная русскоязычная версия опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНIP-14 (Slade G.D., Spenser A.J., 1997), валидированная применительно к пациентам с заболеваниями пародон-

донта, соответствует международным требованиям IQOLA (Барер Г.М. и соавт., 2006; Мохова В.А., 2010). Поскольку предметом изучения были проявления КПЛ как системного заболевания на СОР и ККГ, то для исследования качества жизни (КЖ) использовали именно сокращенную до 14 вопросов русскоязычную версию опросника ОНП-49, успешно применяемую в стоматологии.

Варианты ответов на 14 вопросов теста оценивали по пятибалльной шкале (0 – никогда, 1 – иногда, 2 – время о времени, 3 – часто, большую часть времени, 4 – все время). По итоговой сумме баллов определяют уровень КЖ пациентов в соответствии с интервалами: 0-12 – хороший уровень; 13-24 – удовлетворительный; 25-56 – неудовлетворительный уровень (Смирнягина В.В., 2007; Мохова Е.В., 2010).

Параметры КЖ у больных с проявлениями КПЛ СОР были изучены в динамике, до лечения и после завершения курса лечения.

Методы лечения пациентов с проявлениями осложненных форм красного плоского лишая в полости рта. Проводимое комплексное лечение было направлено на ликвидацию воспалительных явлений СОР, эпителизацию эрозивно-язвенных элементов поражения СОР. В ходе терапии соблюдали принципы индивидуального подхода к каждому пациенту с учетом данных общего и местного статуса.

Лечение пациентов с проявлениями осложненных форм КПЛ СОР начиналось в первую очередь с устранения местно травмирующих факторов (сошлифовывание острых краев зубов, пломб, удаление разрушенных зубов, коррекция некачественных зубных протезов и т.д.). После снятия острых воспалительных явлений рекомендовали замену пломб из амальгамы, несъемных ортопедических конструкций из разнородных металлов, рациональное протезирование.

Всем больным была рекомендована щадящая диета с обязательным исключением алкоголя, острой, горячей и другой раздражающей СОР пищи. Для гигиены полости рта рекомендовались нераздражающие, мало пенящиеся зубные пасты и мягкая зубная щетка на период острых воспалительных явлений.

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

В группе сравнения применялась традиционная медикаментозная терапия, включающая общее и местное лечение. Общее лечение включало базовую терапию – комбинированный поливитаминный препарат, содержащий жирорастворимые витамины А и Е (Аевит по 1 капсуле 3 раза в день), седативные препараты (настойка пиона, пустырника или Новопасит – курс до 1,5 месяцев), препараты, улучшающие микроциркуляцию (Никотиновая кислота по 1 таблетке 2 раза в день). Кроме того, при ЭЯФ вводились системные ГКС Дексаметазон, Триамцинолон) и производное 4-аминохинолина (Иммард) (по схеме).

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

Физические методы лечения пациентов. Протоколы физиотерапевтических методов лечения пациентов с тяжелым проявлением осложненных форм КПЛ СОР и ККГ разработаны на кафедре стоматологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко автором данного диссертационного исследования.

Протокол проведения озонотерапии. Методика местного применения низких концентраций газообразного озона в комплексном лечении пациентов с использованием аппарата «Prozone» австрийской фирмы «W&H» подтверждена Удостоверением секрет производства ноу-хау (№ 1609 от 02.09.2016).

Протокол выполнения процедуры озонотерапии включает следующие действия: на наконечник аппарата Prozone устанавливают насадку и специально разработанный раструб для обработки СОР (Патент на полезную модель № 175627 от 12.12.2017); на панели управления аппарата выбирают программу «6 секунд (на одно поле)»; наконечник с установленной на нем насадкой подводят как можно ближе к месту выполнения процедуры (эрозии, язвы) (на расстояние 1-2 мм); подачу озона активируют нажатием педали; процедуру повторяют на следующем поле. Курс лечения – 10 ежедневных процедур.

Протокол проведения фотофореза в сочетании с топическими стероидами. Разработанная методика фотофореза с применением светодиодного излучения красного цвета (СДИКЦ) и высокоактивного топического стероида метилпреднизолона ацепонат (Адвантан) подтверждена Удостоверением секрет производства ноу-хау (№ 1701 от 19.01.2017). Источник светодиодного излучения красного цвета (СДИКЦ) – «Активатор светодиодный LED-Актив 05». Параметры излучения для красного цвета: длина волны 625 нм; плотность мощности излучения 140 мВт/см²; частота импульсов 76 Гц, скважность 4,33.

Протокол выполнения процедуры следующий: на эрозии и язвы СОР наносят шпателем мазь «Адвантан» (топический стероид – метилпреднизолона ацепонат); наконечник источника светодиодного излучения красного цвета (СДИКЦ) подводят к очагу поражения на расстоянии 1-2 мм и воздействуют в течение двух минут на одно поле; процедуры проводят ежедневно. Курс лечения – 10 процедур.

Протокол комбинированного метода озонотерапии и фотофореза. Комбинированный метод лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ СОР и ККГ проводили по разработанной автором методике, подтвержденной Удостовере-

нием секрет производства ноу-хау (№ 1702 от 19.01.2017). Протокол комбинированного метода физиотерапии КПЛ с использованием озонотерапии и фотофореза состоит в последовательном воздействии на каждый очаг поражения СОР озонотерапии в течение 6 секунд на одно поле и воздействия и СДИКЦ – двух минут на одно поле.

Количество ежедневных процедур – 10.

Клиническая эффективность лечения оценивалась после окончания курса комплексного лечения с включением физиотерапии и через 6 месяцев после его проведения. По окончании курса лечения все пациенты с проявлениями осложненных форм КПЛ СОР находились на диспансерном наблюдении: осмотр проводили не менее 4 раза в год.

Статистическая обработка данных проведена с использованием критериев современной доказательной медицины. Представленное исследование является вариантом рандомизированного клинического испытания, в данном случае – это проспективное сравнительное исследование эффективности двух и более лечебных вмешательств, когда группы формируются с учетом критериев включения и исключения. При этом существует гипотеза, которую выдвинули до проведения исследования относительно эффективности предлагаемых методов лечения, что и проверяется в ходе испытания (Реброва О.И., 2002).

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с помощью параметрических и непараметрических методов математической статистики пакета прикладных компьютерных программ STATISTICA 13.0 Treal фирмы StatSoftInc. для персонального компьютера в системе Windows.

Для определения цитогенетических критериев, позволяющих подтвердить диагноз «красный плоский лишай», полученный в результате отбора наиболее информативных признаков и интерпретации микроядерного теста в буккальном эпителии, рассчитав их критические значения, чувствительность и специфичность для использования в качестве диагностических тестов использовали ROC-анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

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

За период с 2010 по 2019 год был проведен анализ 2520 амбулаторных карт, заключений консультативных журналов кафедры и врачей-стоматологов-пародонтологов стоматологических клиник. Проведено также клиническое обследование 879 пациентов с заболеваниями СОР и губ, обратившихся за консультативной помощью по направлениям ЛПУ г. Воронежа и Воронежской области. Первое место в структуре заболеваемости занимают кандидозные поражения СОР и губ (25,7%), из них 95% – хронический кандидозный глоссит. КПЛ СОР и ККГ занимает второе место (24,1%). Кроме того, часто встречающимися являются лейкоплакия СОР и губ (11,6%) и глоссалгия (10,7%).

На основании выше указанных данных была проведена оценка уровня оказания стоматологической помощи пациентам с поражениями СОР. Анализ 568 консультативных

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

Оценка результатов анкетирования врачей-стоматологов терапевтов по вопросам диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта и губ. Для изучения состояния вопроса диагностики и лечения заболеваний СОР автором в период с 2012 по 2019 год было проведено анкетирование 275 врачей стоматологов, слушателей циклов усовершенствования кафедры стоматологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Полученные данные свидетельствуют о том, что диагностику данной патологии проводят в основном специалисты терапевтического стоматологического профиля, и только треть стоматологов-терапевтов, в основном врачи-пародонтологи, занимаются профессионально лечением заболеваний СОР. Из-за отсутствия стоматологов-пародонтологов в сельских, а часто и в районных медицинских учреждениях, больные с данной патологией вынуждены обращаться в областной центр.

По данным проведенного анкетирования, первые места по сложности в диагностике для врачей-стоматологов занимают многоформная экссудативная эритема и синдром Стивенса-Джонсона (48% опрошенных), второе место занимает КПЛ (33%), третье место – онкологические заболевания СОР (28%). Кроме того, по данным анкет, трудности возникают при диагностике таких заболеваний, как лейкоплакия (26%), специфические инфекции (26%), аллергические заболевания (14%), кандидоз (7%), язвенно-некротический стоматит (5%), декубитальная язва (5%).

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

Анализ данных анкетирования по вопросам, касающимся диагностики и лечения заболеваний СОР и ККГ, а также консультативных направлений на кафедру, показал, что в данном разделе терапевтической стоматологии существуют определенные проблемы. Низкое качество диагностики и лечения заболеваний СОР и ККГ диктует необходимость уде-

лять большее внимание изучению этого раздела студентами, а также врачами-стоматологами в системе непрерывного медицинского образования.

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

Анализ 275 анкет врачей-стоматологов, занимающихся диагностикой и лечением больных с заболеваниями СОР, показал, что большая часть специалистов данного профиля (79%) испытывают потребность в специальной документации, так как «Медицинская карта стоматологического больного форма №043/у» мало приспособлена для описания клинической картины больных с данной патологией.

Разработанные автором документы позволяют провести подробное описание клинической картины заболевания СОР с учетом анамнеза (для упрощения сбора анамнеза пациенты самостоятельно заполняют анкету с указанием соматической патологии). Разработана и апробирована также электронная форма индивидуальной карты-вкладыша пациента с заболеваниями СОР, с помощью которой создается компьютерная база данных ведения истории пациентов.

Раздел анамнеза включает жалобы, характеризующие общее состояние больного и жалобы со стороны полости рта. Указывается длительность заболевания, пусковой момент заболевания, количество рецидивов в год (при хронических заболеваниях СОР), проводимое ранее лечение и его эффективность. Раздел «сопутствующая патология» заполняется исходя из данных карты здоровья (заполняет сам больной на бумажном носителе) и (или) заключений соответствующих специалистов. Затем вносятся подробные данные осмотра больного: внешний осмотр, состояние кожи лица, кожных покровов тела (видимых участков), губ, языка, СОР. При наличии элементов поражения СОР и языка они фиксируются на «Топографической схеме элементов поражения при заболевании слизистой оболочки рта» (Roed-Petersen&Renstrup, в модификации Гилевой О.С., 2008). Элемент поражения обозначается соответствующей цифрой, и зарисовывается на схеме соответственно количеству, локализации и размеру в полости рта больного.

В электронную карту вносятся данные фотодокументирования (изображение, полученное с помощью интраоральной видеокамеры или фотокамеры). При диспансерном наблюдении пациентов с заболеваниями СОР заполняется «Индивидуальная карта диспансерного наблюдения стоматологического больного с заболеваниями слизистой оболочки рта». В данной карте фиксируются данные на момент диспансерного осмотра с учетом первичного осмотра.

Клиническая характеристика и особенности проявлений тяжелого течения осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ. Критерии определения тяжелого течения осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ включают следующие факторы: 1) осложненные экссудативно-гиперемическая или эрозивно-язвенная формы заболевания; 2) степень выраженности боли от 4-7 баллов по ВАШ;

3) непрерывно-рецидивирующий характер течения (обострение заболевания в пределах одного месяца после окончания лечения); 4) резистентность к проводимому традиционному лечению; 5) сумма баллов по шкале качества жизни ОНIP-14 более 20.

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

Среди пациентов преобладали лица женского пола – 79 (93,0%) пациентов. Лица мужского пола составили 6 человек (7,0%) среди обследованных пациентов, большая часть пациентов, 80 человек (94,1 %), находились в возрасте от 51 до 70 лет. Длительность заболевания составила от полугода до 10 лет.

Анализ социального статуса показал, что среди работающих пациентов значительное число составляли педагогические работники (учителя школ – 10 человек), отмечавшие в анамнезе присутствие стрессовых ситуаций на работе, которые влияли на течение заболевания. На втором месте были работники финансовой сферы (9 человек), так же отмечавшие наличие профессиональных стрессов. Большинство (64,7%) пациентов были пенсионеры, но и среди них были лица, ранее работавшие педагогами и бухгалтерами.

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

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Основные субъективно определяемые симптомы при тяжелом течении проявлений осложненных форм КПЛ СОP и ККГ представлены на Рисунке 2.

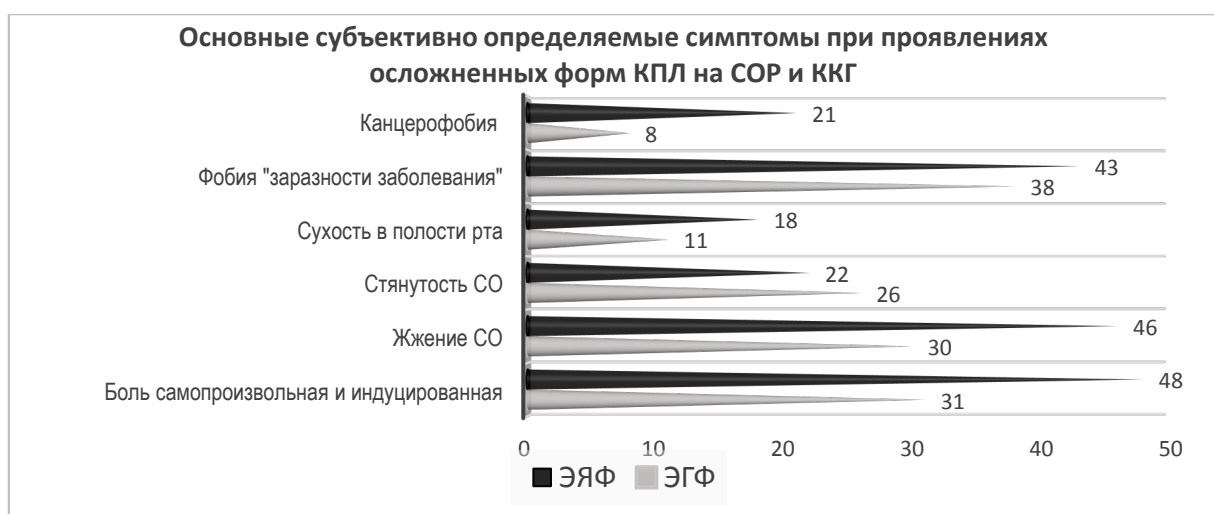


Рисунок 2 – Распространенность основных субъективно определяемых симптомов у пациентов с тяжелым течением заболевания (дано количество больных)

Анализ данных анамнеза позволил выявить, что предполагаемыми причинами возникновения дебюта проявления КПЛ на СОР 30% пациентов считали перенесение ими стресса (в семье) или ситуаций, связанных с повышенным психоэмоциональным напряжением (в семье или на работе), 16,7% пациентов не смогли указать на провоцирующий фактор.

Пусковыми моментами обострения заболевания 40 пациентов считали различные стрессовые ситуации (нервное перенапряжение), 9 человек – обострение хронических соматических заболеваний, 19 – употребление некоторых пищевых продуктов (шоколад, орехи, клубника, майонез, спиртные напитки), 18 – стоматологические вмешательства в полости рта (чаще – протезирование зубов) (Рисунок 3).

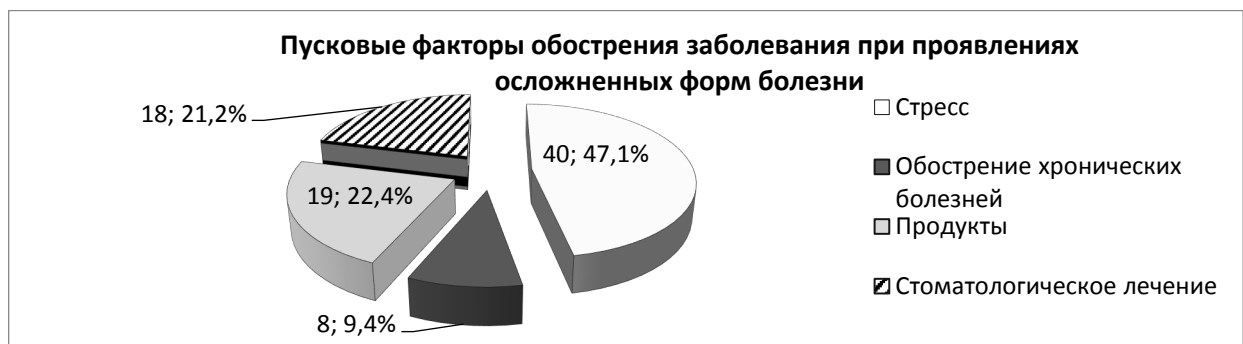


Рисунок 3 – Пусковые факторы обострения заболевания

Таким образом, наличие стресс-фактора в развитии заболевания (стрессовых факторов в дебюте и обострении заболевания) выявлено у большинства (56,5%) пациентов.

Заболевание у всех больных протекало перманентно. Сроки эпителизации эрозий и язв при ЭЯФ КПЛ составляли более 3-х недель.

У 21 (24,7%) первичного пациента, лечение которым не проводилось, а также у 17 (20,0%) пациентов на фоне терапии эрозивно-язвенные элементы не эпителизировались. Большинству пациентов – 60 (70,6%) – ранее назначалось лечение врачом-стоматологом, семи больным (8,2%), с проявлениями КПЛ на СОР и коже – дерматологом.

Медикаментозные средства, используемые в лечении пациентов (из анамнеза), представлены на Рисунке 4.

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

Анализ данных о ранее проводимом лечении показал, что у 22 (25,9%) больных ЭЯФ КПЛ оно было неэффективно – эрозии не эпителизировались, у 20 (23,5%) больных ЭЯФ КПЛ и 12 (14,1%) ЭЯФ КПЛ – малоэффективно (ремиссии не более трех недель).



Рисунок 4 – Медикаментозные средства, наиболее часто используемые в лечении пациентов (данные анамнеза)

Незначительный эффект проводимого лечения способствовал формированию у 28,2% больных отрицательного психологического настроения на дальнейшую терапию заболевания.

Данные осмотра показали, что общее состояние всех обследуемых пациентов не страдало. Внешний осмотр контуров лица, изменений также не выявил. При осмотре СОР и губ обнаруживались изменения, характерные для проявлений эрозивно-язвенной или экссудативно-гиперемической формы КПЛ. Изолированное поражение СОР при тяжелом течении заболевания было обнаружено у 61 больного (75,3 %). Сочетанное поражение СОР и кожи при тяжелом течении было обнаружено у 16 пациентов (18,8%), сочетанное поражение СОР, кожи и других слизистых – у 4 (4,7%).

По данным анамнеза и анализа «Анкет здоровья», все пациенты (100%) имели сопутствующие заболевания внутренних органов и систем, в основном органов пищеварения (85,2%), опорно-двигательного аппарата (51,8%) и сердечно-сосудистой системы (44,4%). Причем у подавляющего большинства больных имелась полиорганная патология с сочетанием нескольких хронических заболеваний. У трех (4%) пациентов было выявлено сочетание гипертонической болезни и сахарного диабета (синдром Гриншпана).

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

Ряд пациентов – 31 (36,5%) – нуждались в лечении зубов по поводу как неосложненного, так и осложненного кариеса. Индекс КПУ составил $10,5 \pm 2,3$ с превалирующей составляющей индекса «У». Высокая нуждаемость пациентов в лечении зубов в основном была связана с болевым симптомом и наличием эрозивно-язвенных элементов поражения СОР и ККГ. Основные показатели стоматологического статуса даны в Таблице 1.

Таблица 1 – Показатели стоматологического статуса пациентов

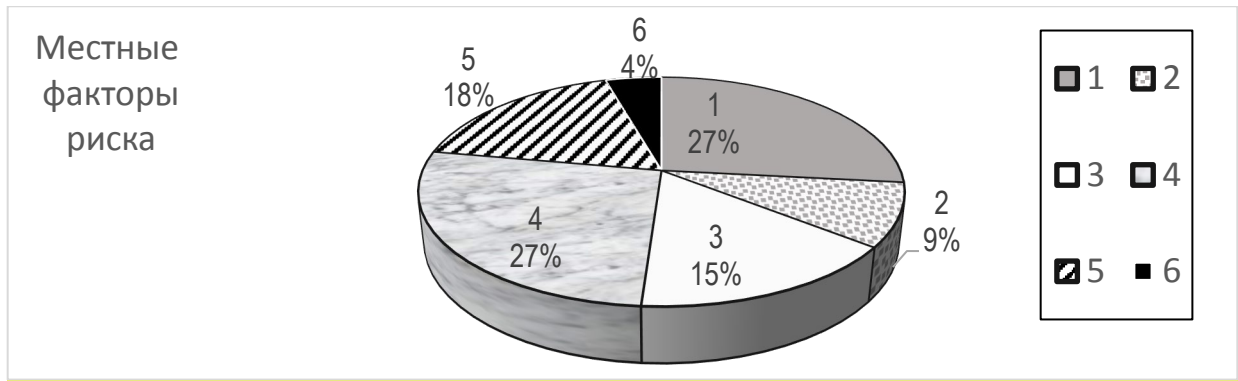
Показатели стоматологического статуса	Результаты
Упрощенный индекс гигиены	$3,21 \pm 0,22$
КПУ	$10,51 \pm 2,31$
Заболевания пародонта	42 (52%)
Нуждаемость в ортопедическом лечении	43 (53%)

У 42 больных (49,4%) имелись различные виды заболеваний тканей пародонта, в том числе пародонт-ассоциированного поражения КПЛ в виде упорно протекающего десквамативного гингивита (47,6%). Более половины пациентов (45 человека, 52,9%) нуждались в ортопедическом лечении, из них 18 человек – в первичном изготовлении зубных протезов по причине частичной вторичной адентии, 25 пациентам (29,4%) требовалась замена ортопедических конструкций. У 17 пациентов (20%) обострение заболевания (или дебют) были связаны с первичным или повторным протезированием. Зубные протезы (чаще съемные) в данных случаях выступали, как местный травмирующий фактор, вызывая ухудшение состояния, и вынуждали отказаться от его использования.

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

Нередко высокая нуждаемость пациентов в протезировании зубов была связана сложностями или отказом в ортопедическом лечении из-за перманентного воспалительно-эрозивного поражения СОР. У 38 больных (44,7%) было выявлено наличие местных травмирующих факторов: пломбы из амальгамы, кариес или некачественные пломбы в пришеечной области, острые края зубов при патологической стираемости, травматическая окклюзия, несостоятельные ортопедические конструкции, несъемные протезы из разнородных сплавов металлов, зубы, препарированные под искусственные коронки, с остатками цемента после снятия несъемных ортопедических конструкций. У пяти (5,9%) пациентов обострение КПЛ СОР в виде эрозивно-язвенной формы возникло после протезирования мостовидными протезами «с напылением»; у 15 (17,6%) – металлокерамическими протезами. Курение отметили 4% пациентов.

Структура и распространенность описанных выше местных факторов риска представлены на Рисунке 5.



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

Рисунок 5 – Структура и распространенность местных факторов риска у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм красного плоского лишая

Данные дополнительных исследований. При люминесцентном обследовании источником света «ВизиЛайт Плюс» у трех (3,5%) больных были выявлены очаги поражения СОР, отчетливо светящиеся белым светом. Второй этап маркировки красителем «ТBlue 630ТМ» (толуидин синий) показал наличие несмываемого синего окрашивания очагов поражения СОР у всех трех больных. Дальнейшее обследование (биопсия) у онколога подтвердили наличие онкологической патологии у двух пациентов.

Показатели морфологического состава крови и основных показателей обменных процессов. Тяжелое течение проявлений на СОР осложненных форм КПЛ сопровождалось типичными изменениями показателей морфологического состава крови (увеличение содержания лейкоцитов, повышение СОЭ), отражающими умеренно выраженную неспецифическую реакцию на воспалительно-деструктивные изменения СОР. Результаты определения основных показателей обменных процессов показали, что изменения находились в пределах возможных физиологических колебаний, характерных для имеющейся соматической патологии.

При цитологическом исследовании мазков отпечатков при тяжелых проявлениях осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ до начала лечения отмечались признаки деструкции эпителия, лейкоцитарной инфильтрации, что свидетельствовало о значительных воспалительных и дистрофических изменениях СОР.

Результаты микробиологического исследования свидетельствуют о том, что тяжелое течение проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ сопровождается значительными изменениями микробиоты полости рта, характерными для дисбактериоза. Анализ данных бактериологических посевов свидетельствует о более выраженной колонизации очагов

поражения КПЛ представителями кокковой флоры. Кроме того, в 50% случаев были обнаружены грибы рода *Candida albicans*.

Анализ на индивидуальную предрасположенность к воспалительным процессам полости рта, опосредуемым ИЛ-1 пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ СОР и ККГ показал, что у 40 лиц (47% пациентов) она была определена, как Риск типа «А». Пациенты такого генотипа имеют нормальную выработку провоспалительного ИЛ-1, наряду с нормальным подавлением воспалительных реакций. У 15,3% пациентов (13 человек) индивидуальная, генетически обусловленная предрасположенность к возникновению воспалительных процессов полости рта, опосредуемому ИЛ-1, была определена, как Риск типа «В». Пациенты с данным типом риска имеют выработку провоспалительного ИЛ-1 несколько выше нормы наряду с нормальной выработкой ингибирующего ИЛ-1 антагониста. Пациенты имеют небольшую предрасположенность к развитию воспалительных процессов в полости рта. Риск типа «С», при котором имеется излишняя выработка провоспалительного ИЛ-1 (с полиморфизмом генов), наряду с усиленной выработкой ингибиторов воспалительных реакций был выявлен в 28,2% случаев (24 пациента). У 31,8% пациентов (27 человек) индивидуальная, генетически обусловленная предрасположенность к возникновению воспалительных процессов полости рта, опосредуемому ИЛ-1, была определена как Риск типа «D». Иммунная система пациентов с данным генотипом вырабатывает провоспалительный ИЛ-1 несколько больше нормы, наряду с усиленной продукцией ингибиторов воспаления. Вероятна повышенная восприимчивость к развитиям инфекционных воспалительных процессов.

Результаты исследования психологического статуса пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ показали, что подавляющее число обследованных имели отклонения со стороны психологического статуса в разной степени проявления. У большей части пациентов до лечения был выявлен умеренный (41,2%) и высокий уровень (50,6%) реактивной (РТ). Личностная (ЛТ) тревожность была высокой у 71,8% пациентов, умеренная – у 18,8%, низкая – у 9,4%.

Прогрессирующий рост показателей РТ и ЛТ с усилением тяжести процесса на СОР свидетельствует об их патогенетической значимости в развитии заболевания.

Изучение качества жизни показало, что более половины (57 человек, 74,1%) оценили свой уровень качества жизни до лечения как «неудовлетворительный» (сумм баллов более 24), остальные 28 пациентов считали, что у них качество жизни «хорошее» (11,8%) и «удовлетворительное» (14,1%).

Результаты сравнительной оценки эффективности применения физических методов в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением заболевания

В зависимости от комплекса проводимых лечебных процедур все пациенты были распределены на 4 группы: 1 группа сравнения включала 22 человека, в том числе 20 женщин в возрасте от 45 лет до 75 и двое мужчин 48 и 65 лет, которым проводили традиционное

медикаментозное лечение; 2 группа основная включала 21 человека, в том числе 20 женщин в возрасте от 47 до 74 лет и одного мужчину и 63 лет, которым проводили комплексное лечение с применением озонотерапии, используя аппарат «Prozone» австрийской фирмы «W&H»; 3 группа основная состояла из 20 лиц, в том числе 18 женщин в возрасте от 40 лет до 70 и двух мужчин 56 и 72 лет которые получали комплексное лечение с применением фотофореза светодиодного излучения красного цвета (СДИКЦ) и высокоактивного топического стероида (Адвантан); 4 группа основная включала 22 пациента, в том числе 20 женщин в возрасте от 45 лет до 75 и двух мужчин 55 и 69 лет, которым проводилось комплексное лечение с применением комбинированной физиотерапии (озонотерапия и фотофорез). В каждой группе были выделены две подгруппы в соответствии с клиническими формами заболевания: подгруппа А с проявлениями эрозивно-язвенной (ЭЯФ) формы КПЛ, подгруппа В с проявлениями экссудативно-гиперемической (ЭГФ) формы КПЛ. Выделенные группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, показателям общесоматического здоровья и формам заболевания.

Эффективность физических методов в комплексной терапии оценивали по следующим параметрам:

1. Динамика клинической картины заболевания: динамика болевых ощущений в полости рта по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ); изменение симптомов воспаления СОР и ККГ (наличие отека и гиперемии); сроки эпителизации эрозивно-язвенных элементов; осложнения от применяемого лечения.

2. Динамика лабораторных показателей: изменение цитологических показателей; микробиологических показателей; показателей общего анализа крови и обменных процессов.

3. Сроки клинической ремиссии.

4. Динамика показателей психологического статуса

5. Динамика показателей качества жизни.

Динамика клинической картины под влиянием методов физиотерапии

Если до лечения 98% пациентов предъявляли жалобы на интенсивные болевые ощущения (4-5 баллов по ВАШ) и чувство жжения в полости рта, то под влиянием комплексного лечения на 5-6-й день интенсивность боли и жжения снизились во всех группах (Рисунки 6, 7).

Как видно из данных рисунков, лучшие показатели по признаку снижения боли и жжения в полости рта были отмечены в IV группе при применении комбинированной физиотерапии.

Динамика снижения симптомов воспаления СОР, проявлявшихся в виде отека и гиперемии слизистой оболочки, представлена на Рисунках 8, 9.

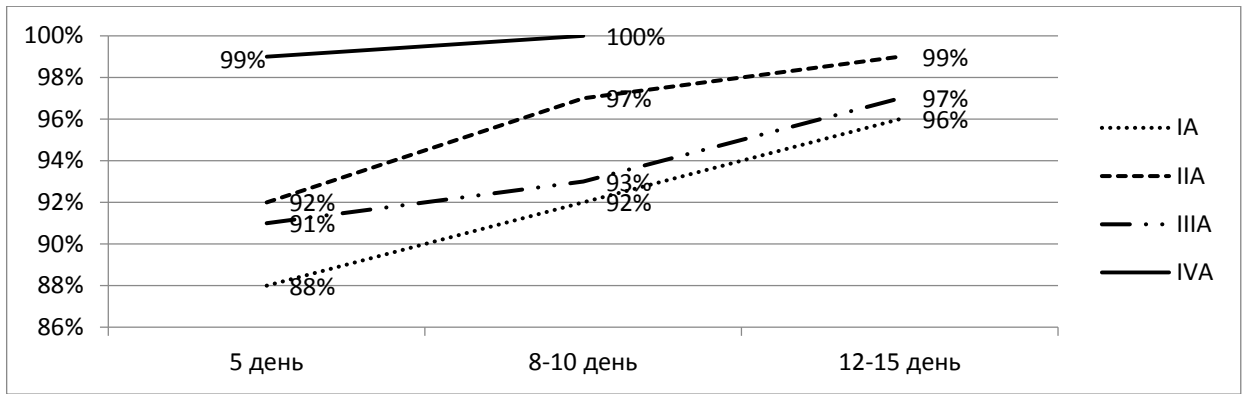


Рисунок 6 – Уменьшение боли и жжения под действием различных методов физиотерапии у пациентов с проявлениями эрозивно-язвенной формы

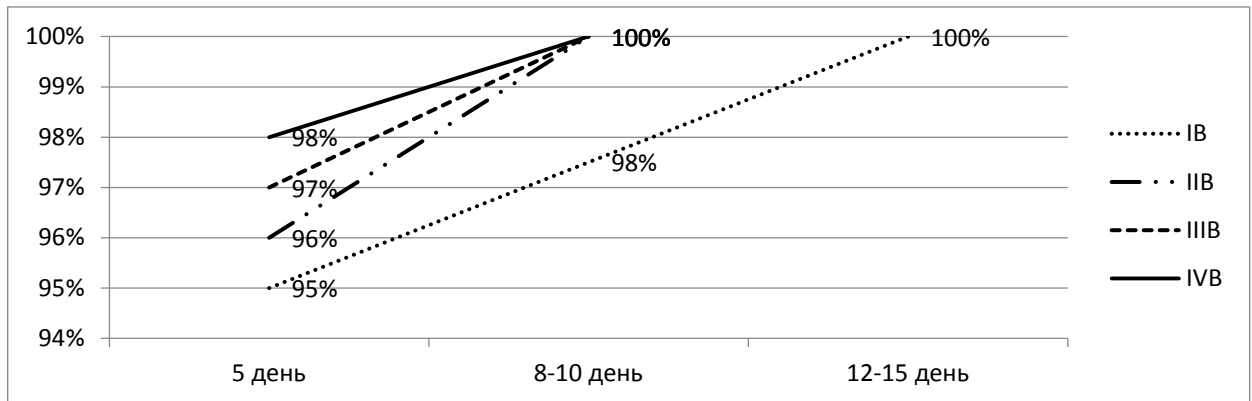


Рисунок 7 – Уменьшение боли и жжения под действием методов физиотерапии у пациентов с проявлениями экссудативно-гиперемической формы

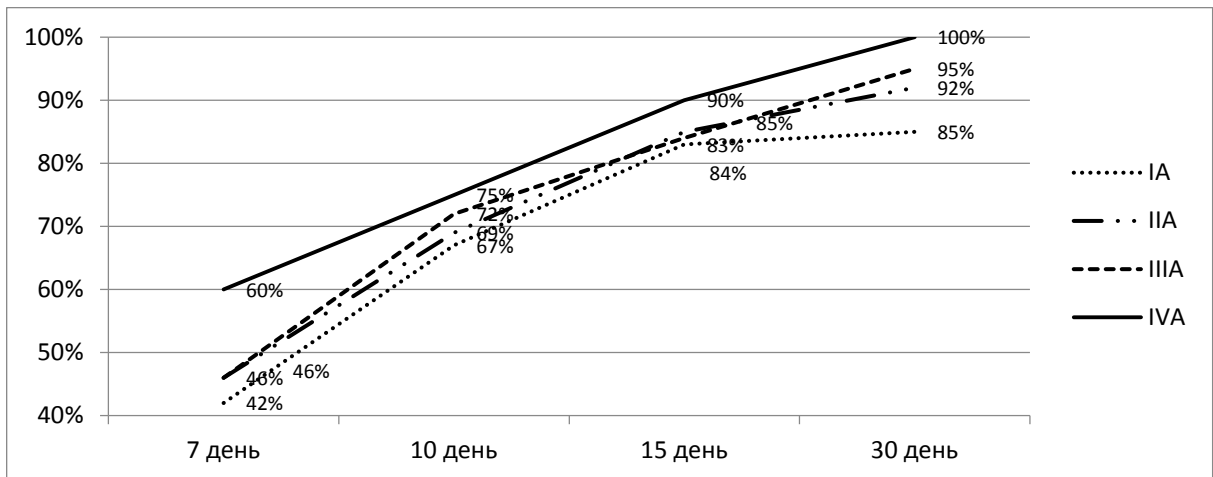


Рисунок 8 – Уменьшение воспалительной реакции под действием различных методов физиотерапии у больных с проявлениями эрозивно-язвенной формы

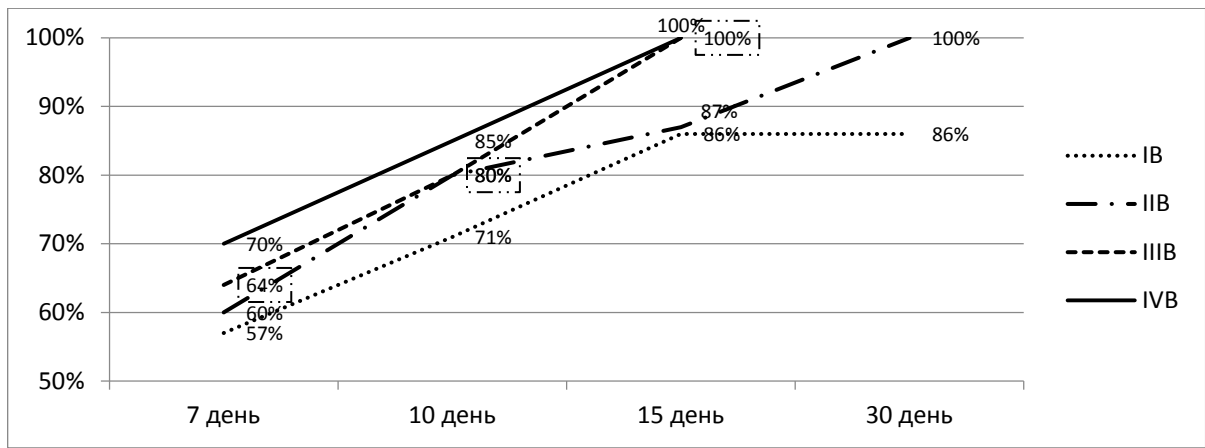


Рисунок 9 – Уменьшение воспалительной реакции под действием методов физиотерапии у пациентов с проявлениями экссудативно-гиперемической формы

Как видно из выше представленных данных на рисунках, более выраженный противовоспалительный эффект оказывает лечение с включением комбинированной физиотерапии с использованием озонотерапии и фотофореза высокоактивных топических стероидов, что выразилось в устранении воспалительной реакции слизистой оболочки в более короткие сроки и у большей доли пациентов по отношению к группе сравнения и группам исследования II и III.

Физические методы в комплексном лечении способствовали стимуляции регенерации слизистой оболочки в очагах поражения при ЭЯФ заболевания, что проявлялось в уменьшении размеров эрозивно-язвенных очагов и эпителизации эрозий и язв.

Сроки окончательной эпителизации эрозивно-язвенных элементов в основных группах (ЭЯФ-подгруппы А) и группе сравнения (подгруппа А) под влиянием различных методов ФТ составили от 10 до 21 дней. Окончательная эпителизация в подгруппе IA была отмечена в сроки 17 ± 2 дня. В подгруппе IIА окончательная эпителизация зарегистрирована через 14 ± 2 дня, в подгруппе IIIА – через 14 ± 1 дня, в подгруппе IVА – через 12 ± 1 дня. Статистически значимое сокращение сроков эпителизации ($p < 0,017$) отмечено в группах II, III и особенно IV (подгруппы А) по сравнению с группой сравнения (IA).

Таким образом, применение физических методов в комплексном лечении способствует ускорению заживления эрозивно-язвенных элементов при ЭЯФ КПЛ СОР. В подгруппе IA у трех пациентов с генерализованным поражением СОР (вовлечение в патологический процесс более трех зон поражения СОР) полная эпителизация всех эрозивно-язвенных элементов не наступила.

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

Применение в основной схеме лечения системных глюкокортикостероидов (ГКС) (дексаметазон) сопровождалось у восьми пациентов (9,4% от общего количества больных) раз-

личного рода осложнениями. В процессе лечения у этих пациентов отмечались такие побочные явления, как артериальная гипертензия (33,3%), диспепсические явления (66,7%). Возможность возникновения побочных реакций на фоне применения системных глюкокортикостероидов (дексаметазон), а также ускоренная положительная динамика клинической картины в процессе лечения в группах II, III, IV позволили снизить дозу и сократить курс лечения системными кортикостероидами в подгруппах IIА у 30,7% (4 пациента), IIВ – у 62,5% (5), в подгруппах IIIА у 36,4% (4), IIIВ – у 55,5% (9), в подгруппах IVА у 50,0% (6), IVВ – у 88,9% (8 пациентов).

Под влиянием комплексного лечения в подгруппе IA ремиссия отмечалась у 16,7% (2 пациента), значительное улучшение наблюдалось – у 66,7% (7), улучшение – 25% (3). В подгруппе IVB ремиссия отмечалась у 14,3% (1), значительное улучшение наблюдалось – у 85,7% (6).

Наилучшие результаты лечения пациентов с проявлениями осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ получены при использовании комбинированной физиотерапии в подгруппах IVА, IVВ (Рисунок 10).

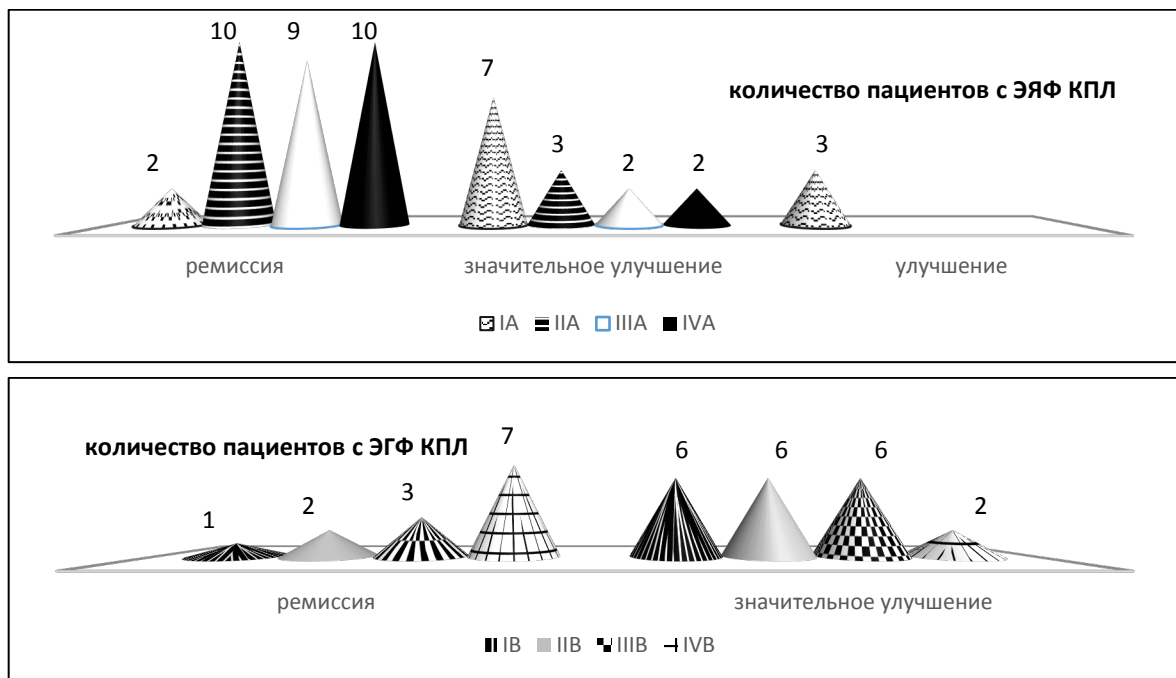
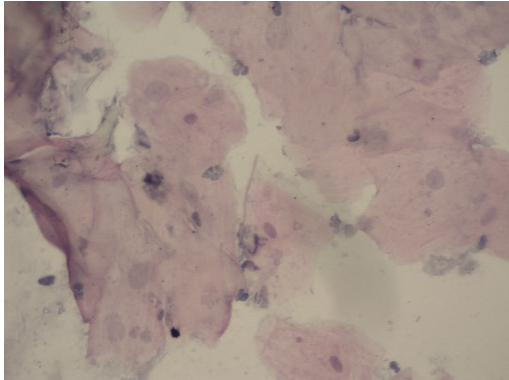


Рисунок 10 – Клиническая оценка результатов лечения пациентов с тяжелым течением проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ

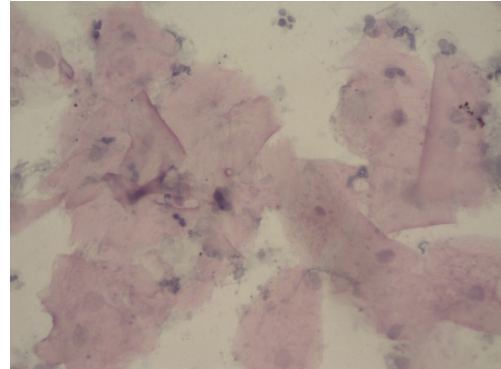
Таким образом, в результате анализа результатов проведенного лечения наилучший клинический эффект наблюдался у пациентов с проявлениями экссудативно-гиперемической формы КПЛ СОР и ККГ в группе, где в комплексное лечение была включена КФТ (озон и фотофорез топических стероидов).

Динамика показателей цитологической картины у пациентов с проявлениями эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая

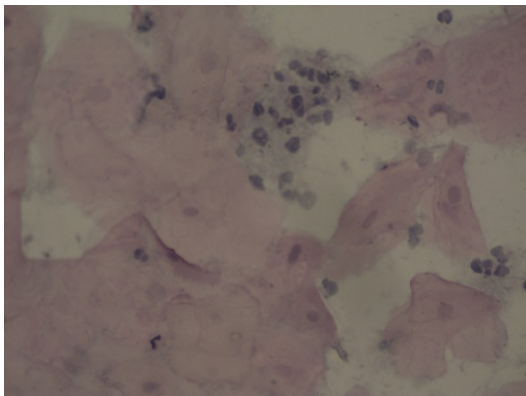
Исследования цитологической картины под влиянием различных методов физиотерапии у пациентов с проявлениями эрозивно-язвенной формы проводились на 3-й, 7-й, 10-й и 20-й день. К 20-му дню лечения во всех группах наблюдалось увеличение числа клеток поверхностного эпителия, формирующих хорошо выраженные эпителиальные пласты, наиболее выраженные в подгруппе IVA при включении в схему комплексного лечения заболевания комбинированной физиотерапии (Рисунок 11).



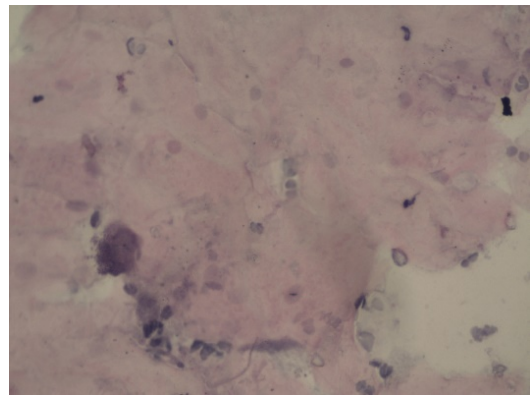
20-е сутки после лечения в подгруппе IA



20-е сутки после лечения в подгруппе IIA



20-е сутки после лечения в подгруппе IIIA



20-е сутки после лечения в подгруппе IVA

Рисунок 11 – Цитологическая картина мазка-отпечатка с эрозивно-язвенного поражения СОР на 20 сутки после лечения. Окр. Гематоксилином и эозином (×400)

Результаты микробиологических исследований. Под воздействием физических факторов в посевах у наблюдаемых пациентов уменьшилось количество анаэробных микроорганизмов, неферментирующих Гр- палочек, грибов рода *Candida* преимущественно у больных групп II и IV. Таким образом, можно говорить о положительном влиянии озона и КФТ (озонотерапия и фотофорез) на микробную флору полости рта у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ на СОР и ККГ.

Динамика показателей крови и обменных процессов у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм заболевания

Во всех группах пациентов после лечения отмечались изменения, соответствующие нормализации показателей после купирования воспалительно-деструктивных изменений на

СОР. Изменения основных показателей обменных процессов у пациентов остались в пределах возможных физиологических колебаний, соответственно изменениям, характерным для имеющейся соматической патологии.

Результаты диспансерного наблюдения. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, находились на диспансерном наблюдении. Осмотры проводились после окончания курса лечения один раз в три месяца при проявлениях ЯЭФ и один раз в полгода при проявлениях ЭГФ КПЛ на СОР и ККГ. Сравнительная оценка сроков ремиссии (в днях) в группах пациентов представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Сроки ремиссии у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм заболевания

Подгруппы	Группа сравнения I	Группа основная II	Группа основная III	Группа основная IV
А (ЭЯФ)	93±2	105±2*	108±3*	120±3*#
В (ЭГФ)	183±2	193±2*	201±1*	243±2*#

Примечание: * - статистически значимые различия показателей II, III, IV групп при сравнении с показателями группы I ($p < 0,017$); # - статистически значимые различия показателей группы IV при сравнении с показателями группы II, III, ($p < 0,008$). Статистически значимых различий между II и III групп нет ($p > 0,008$).

Включение КФТ в схему лечения пациентов привело к увеличению срока ремиссии у больных IVA и IVB подгрупп по сравнению с больными группы сравнения I, в которой применялась традиционная схема лечения.

После проведенного лечения все 85 пациентов были опрошены с помощью стоматологического теста ОНП-14 независимо от формы заболевания для выявления связи показателей качества жизни и эффективности проводимой терапии. Сумма баллов ответов при оценке качества жизни с помощью опросника ОНП-14 после лечения варьировала от 8 до 35 баллов, причем собственное качество жизни как «хорошее» отметили 31 пациент (36,5%), как «удовлетворительное» – 52 человек (61,2%), как «неудовлетворительное» – 2 пациента (2,4%), что свидетельствует о значительном улучшении их состояния после проведенной терапии, тогда как до лечения только 10 пациентов оценили свое состояние как «хорошее», 12 человек – как «удовлетворительное», 63 человека – как «неудовлетворительное».

Таким образом, большая часть пациентов (83 человека из 85), страдающих проявлениями КПЛ СОР и ККГ, оценили свой уровень качества жизни после лечения как «хороший» и «удовлетворительный».

В результате проведенного лечения произошло изменение личностной позиции пациентов по отношению к болезни, к себе и к окружающим, о чем свидетельствуют данные тестирования с помощью опросника Спилбергера-Ханина (рисунки 12, 13).

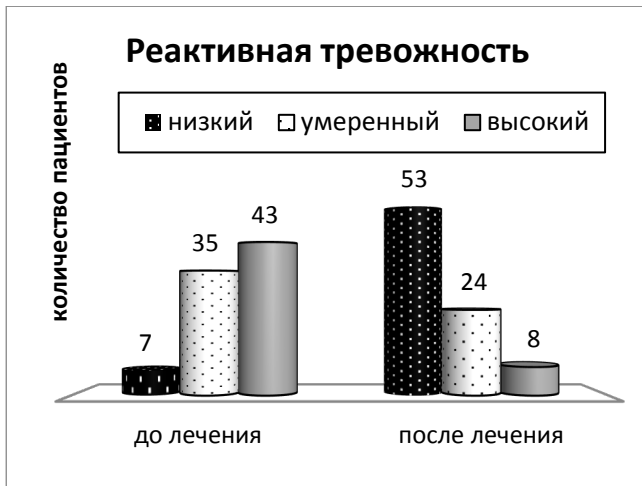


Рисунок 12 – Показатели реактивной тревожности до и после лечения

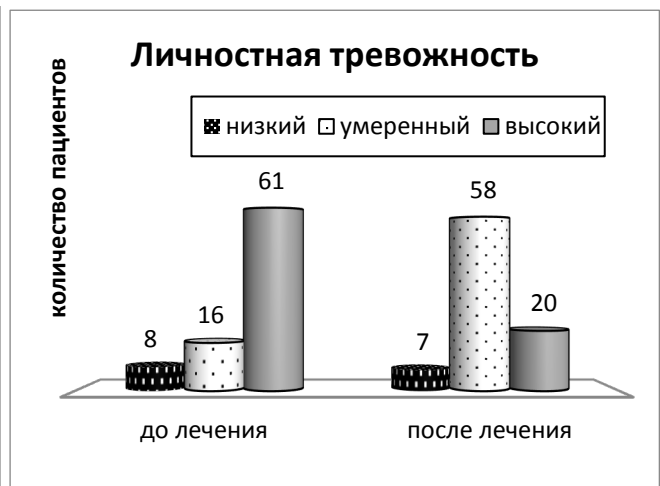


Рисунок 13 – Показатели личностной тревожности до и после лечения

Результаты исследования аномалий в клетках буккального эпителия

В процессе исследования буккального эпителия у пациентов с КПЛ СОР и ККГ выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение числа клеток с патологиями при сравнении с данными контрольной выборки ($25,2 \pm 0,9\%$). В области поражения болезнью количество клеток с аномалиями ($28,1 \pm 1,3\%$) было больше по сравнению с теми областями буккального эпителия, которые находились вне данной зоны ($24,0 \pm 0,7\%$). Различия данных вне зоны поражения с данными области поражения были статистически значимы при $p < 0,01$.

Выявляемость микроядер и клеток с деструктивными ядрами (кариопикноз, кариорексис) в буккальном эпителии области поражения была значимо выше, чем в контрольной группе. Частота встречаемости таких показателей деструкции ядра, как перинуклеарная вакуоль, кариолизис, в опытной группе была статистически значимо ниже по сравнению с контролем.

Для образцов, отобранных непосредственно в зоне поражения, наибольшую диагностическую ценность представляют показатели кариолизиса, кариорексиса, частоты встречаемости перинуклеарных вакуолей, кариопикноза. На основании проведенного ROC-анализа установлено, что показатели частот встречаемости признаков кариолизиса и кариорексиса в клетках тканей в области поражения КПЛ СОР имеют абсолютную диагностическую ценность: чувствительность и специфичность тестов составляет 100%, что исключает получение и ложноотрицательных, и ложноположительных результатов (Рисунки 14, 15).

Результаты исследования аномалий в клетках буккального эпителия позволили сформулировать несколько утверждений, представленных ниже.

1. Общее число клеток с аномалиями, а также частоты встречаемости некоторых ядерных аберраций (микроядер, кариорексиса, кариопикноза) было выше у пациентов, с проявлениями КПЛ на СОР и ККГ чем у здоровых людей, а частоты встречаемости некоторых показателей деструкции ядра (кариолизис и перинуклеарные вакуоли) были ниже, чем в контрольной группе.

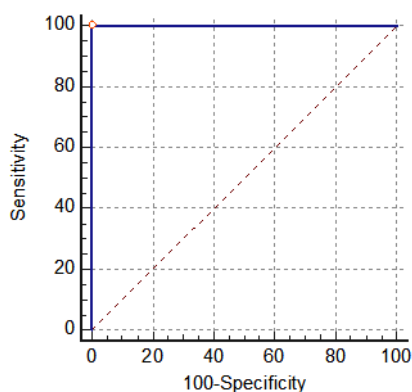


Рисунок 14 – ROC-анализ показателя «кариолизис»

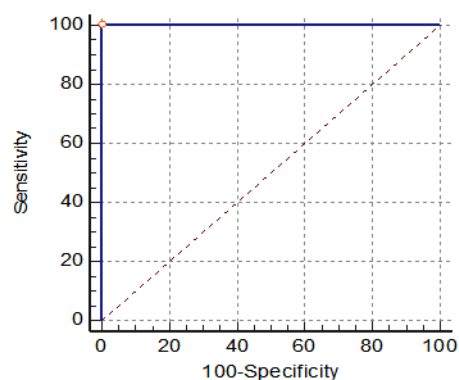


Рисунок 15 – ROC-анализ показателя «кариорексис»

2. Повышение частоты встречаемости клеток с микроядрами в очаге поражения КПЛ свидетельствовало о нарастании генетической нестабильности, которая запускает процесс их озлокачествления в 2-3 % случаев.

3. На основании проведенного ROC-анализа, ядерные aberrации, связанные с деструкцией ядра, можно рекомендовать к использованию в качестве маркеров при идентификации патологически измененных тканей при заболевании КПЛ. Для подтверждения диагноза также можно рекомендовать определение частот встречаемости перинуклеарных вакуолей и кариопикнозов в клетках из зоны поражения.

4. Контроль динамики частот встречаемости кариопикнозов и кариорексиса в процессе развития заболевания позволяет оценить эффективность применяемой терапии, своевременно корректировать ее и прогнозировать риск развития злокачественных новообразований.

Результаты разработки алгоритмов диагностики и дифференциальной диагностики и прогнозирования течения заболевания. Лечение пациентов, обратившиеся за стоматологической помощью с патологией СОР и губ, является одной из наиболее сложных проблем в стоматологии из-за трудностей диагностики заболеваний в этой области организма. Многолетний опыт автора диссертационного исследования свидетельствует о том, что встречаемость ошибочных диагнозов по годам не имеет тенденции к снижению, хотя в специальной литературе, предназначенной для врачей-стоматологов, вопросам клинико-лабораторной диагностики заболеваний год от года уделяется все больше внимания.

Автором был проведен анализ клинико-лабораторных характеристик проявлений КПЛ на СОР и ККГ, создана соответствующая экспертная база знаний, проведен отбор наиболее информативных признаков (вид эрозивно-язвенных элементов, наличие местного раздражающего фактора, наличие воспалительного инфильтрата в основании эрозии, язвы, характер жалоб, течение заболевания, возраст и пол больных, «излюбленная локализация», поражение кожи, реакция лимфатических узлов, возможность малигнизации, специфические при-

знаки, общее состояние), на основании которых были выдвинуты основные принципы дифференциальной диагностики проявлений КПЛ СОР и ККГ с другими болезнями СОР и губ.

Самой распространенной формой была в выборке из 212 больных типичная (45,7%). Экссудативно-гиперемическую форму КПЛ диагностировали у 19,3%, эрозивно-язвенную – у 24,5%, буллезную форму – у 3,8%, гиперкератотическую – у 6,6% больных. Значительные трудности в диагностике КПЛ связаны с определением тяжести течения заболевания. При определении критериев выделения тяжелого течения проявлений КПЛ на СОР учитывалось следующее: распространенность процесса на СОР и губах, длительность и частота обострений, длительность ремиссий, выраженность субъективных ощущений (боль), эффект от предшествующих стандартных методов терапии, изменение качества жизни пациентов.

Алгоритм диагностики осложненных и неосложненных форм КПЛ предусматривает два основных режима работы: 1) использование результатов микроядерного теста в буккальном эпителии, который информирует о наличии у пациента проявлений КПЛ на СОР, и дальнейшая работа, связанная с определением формы заболевания и прогнозированием течения в зависимости от формы; 2) дифференциальная диагностика проявлений КПЛ на СОР и ККГ с такими заболеваниями, как декубитальные язвы и трофические язвы с признаками гиперкератоза, лейкоплакия эрозивной формы, красная волчанка хроническая, пузырьчатка вульгарная, язвенно-некротический стоматит, многоформная экссудативная эритема, рецидивирующий афтозный стоматит, а затем при выявлении КПЛ осуществление перехода к первому режиму.

Кроме того, в справочной части алгоритма предусмотрено ознакомление практического врача-стоматолога с полным описанием базы знаний в области диагностики форм КПЛ и дифференциальной диагностики с соответствующими иллюстрациями из собственных клинических наблюдений авторов.

Нейросетевая система диагностики и дифференциальной диагностики красного плоского лишая. Одной из задач исследования было создание нейросетевой системы, позволяющей проводить диагностику и дифференциальную диагностику проявлений КПЛ СОР и ККГ. В качестве нейронной структуры была выбрана сеть Кохонена, так как она удачно осуществляет классификацию, может распознавать кластеры в данных, а также устанавливать близость классов. Обучается сеть Кохонена методом последовательных приближений. Начиная со случайным образом выбранного исходного расположения центров, алгоритм постепенно улучшает его так, чтобы улавливать кластеризацию обучающих данных.

Принцип построения системы для дифференциальной диагностики КПЛ состоит в следующем. На основе таблицы дифференциальной диагностики, разработанной автором, были составлены простые вопросы, ответы на которые имеют бинарный вид («Да» или «Нет»). Если следует ответ «Да», то компоненту вектора присваивается 1, если – «Нет», то 0. Это входные векторы. Аналогичный вид имеет и вектор выходных значений, его компоненты имеют бинарный вид.

Алгоритм обучения сети Кохонена можно описать следующим образом. Сеть Кохонена состоит из одного слоя нейронов. Число входов каждого нейрона равно n – это общее количество возможных симптомов заболевания. Количество нейронов m совпадает с требуемым числом классов, на которые нужно разбить (количество самих заболеваний). Значимость каждого из входов в нейрон характеризуется числовой величиной называемой весом. Обучение включает 7 шагов, в том числе инициализацию сети, предъявление сети нового входного сигнала, вычисление расстояния от входа до всех нейронов сети, выбор нейрона с наименьшим расстоянием, настройку весов нейрона и всех нейронов, находящихся от него на определенном расстоянии, уменьшение значений расстояния. Шаги 2-6 повторяются до тех пор, веса не перестанут меняться (или пока суммарное изменение всех весов станет очень мало).

После обучения классификация выполняется посредством подачи на вход сети испытуемого вектора, вычисления расстояния от него до каждого нейрона с последующим выбором нейрона с наименьшим расстоянием, как индикатора правильной классификации.

Для обучения нейросети были взяты 180 случаев, данные которых были взяты из историй болезни пациентов с уже подтвержденными диагнозами. Данные 185 пациентов, наблюдавшихся в клинике, были оставлены для тестирования системы.

В Таблице 3 приведены примеры правильного распознавания диагнозов ряда заболеваний в результате работы программы. Для нейросистемы представлял определенные трудности, например, дифференциальный диагноз между КПЛ и многоформной экссудативной эритемой (2 ошибки), что имеет место нередко и в клинической практике, когда врачи ошибаются в 35% случаев. Сравнивая встречающиеся ошибочные ("направляющие диагнозы") лечебных учреждений у больных с заболеваниями СОР и ККГ, можно сказать, что адекватный "направляющий диагноз" зафиксирован только в 72% случаев. У остальных пациентов диагноз был неверным.

Таблица 3 – Распределение пациентов в соответствии с видами заболеваний слизистой оболочки рта и результаты тестирования

Нозологическая форма заболевания	Число случаев	Число правильно распознанных случаев
Язвенно-некротический стоматит	78	78 (100%)
Рецидивирующий афтозный стоматит	101	101 (100%)
Многоформная экссудативная эритема	33	31 (93,9%)
Красный плоский лишай ЭЯФ	75	73 (97,3%)
Красный плоский лишай ЭГФ	82	78 (96,3)
Лейкоплакия эрозивной формы	37	37 (100%)

В то же время применение разработанного авторами алгоритма в виде нейросети дает возможность получить правильный диагноз в 94-97%, что, безусловно, способствует повышению эффективности ранней диагностики тяжелых стоматологических заболеваний.

Таким образом, разработанный и реализованный алгоритм позволяет довольно эффективно проводить диагностику форм КПЛ и дифференциальную диагностику его с другими заболеваниями. В системе предусмотрена возможность сокращения объема входных данных с определением наиболее значимых показателей. Система универсальна и может быть использована для диагностики любых других заболеваний путем создания соответствующих тестов. Программа, осуществляющая дифференциальную диагностику КПЛ СОР с помощью сети Кохонена, реализована в системе программирования Delphi.

База данных «Наблюдение случаев красного плоского лишая»

В современных условиях ведение истории болезни основывается на проблемно-ориентированном принципе, предложенным английским врачом L. Weed (1969). Если в традиционной истории болезни информация регистрируется совокупно, то в проблемно-ориентированной истории болезни все результаты обследования систематизируются для получения обобщенных данных по конкретным проблемам пациента. Особенность проблемно-ориентированной истории болезни – специальный вкладыш, в котором кратко суммируются основные данные о пациенте: ведущая жалоба и основные симптомы, признаки заболевания, время их возникновения, ранее перенесенные травмы, операции и болезни, а также социальные проблемы, особенности питания, вредные привычки и другие аспекты.

База данных (БД), разработанная автором и подтвержденная свидетельством о государственной регистрации № 2020620935 от 08.06.2020, предназначена для ведения карт исследования, в том числе сбора и корректировки данных о клинических и биохимических показателях в случаях поражения СОР и губ при различных формах проявлений КПЛ на СОР и ККГ, оценки качества жизни с использованием тестов стоматологического ОНП-14 и психологического Ханина-Спилбергера на этапах исследования. Кроме того, в базе данных хранится информация результатов теста, определяющего наличие ядерных аберраций в буккальном эпителии в каждом конкретном случае.

Основными параметрами являются признаки состояния СОР и губ, которые фиксируются в первое и последующие посещения в БД. Ключевой признак – уникальный номер истории болезни, с помощью которого связаны таблицы, отчеты и запросы, позволяющие анализировать данные на этапах исследования. Реализована в СУБД Microsoft Access 2007.

В базе данных созданы таблицы, включающие справочную информацию и данные карт исследования, в том числе исходные данные, локализации мест поражения на СОР и губ, результаты тестирования для оценки качества жизни и психологического состояния с помощью стоматологического опросника ОНП-14 и теста Ханина-Спилбергера, данные анализа буккального эпителия и четыре таблицы со справочной информацией, в которых закодированы места элементов поражения, виды поражения, вопросы двух тестов оценки качества жизни.

Выводы

1. Анализ результатов проведенного клинико-социологического исследования свидетельствует о высокой заболеваемости слизистой оболочки рта и губ у взрослого населения города Воронежа и Воронежской области. В структуре заболеваемости лидируют кандидозные поражения слизистой оболочки рта (25,7%), из них 95,1% – хронические формы кандидозного глоссита. Проявления красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ занимают второе место (13,8%) в структуре вышеуказанной патологии.

2. По результатам ретроспективного социологического анализа установлен низкий уровень качества диагностики и назначаемой терапии заболевания (35,0% расхождений в диагнозах при направлении и по результатам комплексном обследовании), что актуализирует образовательные и научно-практические направления исследований по проблематике заболеваний слизистой оболочки рта.

3. Установлена частота встречаемости и спектр аномалий ядра (микроядра, протрузии типа "язык" и "разбитое яйцо", перинуклеарные вакуоли, кариолизис, кариопикноз, кариорексис, ядерные насечки) в клетках буккального у пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой полости рта. Показано изменение частоты встречаемости клеток с аномалиями ядра (микроядрами, перинуклеарными вакуолями, кариопикнозом, кариолизисом, кариорексисом) у больных красным плоским лишаем по сравнению с контрольной группой. Повышение частоты встречаемости клеток с микроядрами в очаге поражения свидетельствует о нарастании генетической нестабильности, которая может способствовать их озлокачествлению клеток в зоне поражения.

4. Показана возможность использования ядерных аберраций, связанных с деструкцией ядра, в качестве маркеров при диагностике красного плоского лишая. Частоты встречаемости кариолизиса и кариорексиса в клетках тканей, пораженных красным плоским лишаем, являются абсолютными предикторами красного плоского лишая. Для подтверждения диагноза можно рекомендовать определение частот встречаемости перинуклеарных вакуолей и кариопикнозов в клетках из зоны поражения. Чувствительность данных тестов составляет 90 % при 100 %-ной специфичности, что снижает возможность гипердиагностики и практически исключает вероятность получения ложноотрицательных результатов.

5. Диагностика и дифференциальная диагностика проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ с помощью нейронной сети дает возможность получить правильный диагноз в 94,0-97,0%, что способствует повышению эффективности ранней диагностики.

6. Разработанный и апробированный вкладыш в амбулаторную карту стоматологического больного с заболеваниями слизистой оболочки рта в соответствии с необходимостью профилизации стоматологической документации применительно к данным пациентам позволяет производить максимально полное описание клинической картины с хранением в компьютерной базе данных.

7. Разработанные протоколы озонотерапии (с использованием созданной насадки), фотофореза светодиодного источника красного света с топическим стероидом и комбинированного метода физиотерапии в соответствии с показаниями обеспечивают высокую, сопоставимую с стандартной методикой, клиническую эффективность с отсутствием побочных эффектов.

8. Результаты сравнительной клинико-лабораторной оценки эффективности физических методов в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм заболевания свидетельствуют о значимых положительных изменениях клинической картины у пациентов всех групп наблюдения. Достоверно более высокие результаты отмечены у пациентов, в комплексе лечения которых проводилась комбинированная физиотерапия, что подтверждают показатели клинической картины, лабораторных данных, цитологических анализов, а также качества жизни и психоэмоционального состояния.

9. Использование опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-14 и теста Спилбергера-Ханина позволяет контролировать качество жизни и состояние психоэмоционального статуса пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм заболевания на этапах лечения. Большая часть пациентов (97,6%) оценили свой уровень качества жизни после лечения как «хороший» и «удовлетворительный». По завершении лечения происходит положительное изменение личностной позиции пациента по отношению к болезни, себе и окружающим, о чем свидетельствуют данные психологического тестирования с помощью опросника Спилбергера-Ханина.

Практические рекомендации

1. С целью улучшения качества ранней диагностики и лечения заболеваний СОР и губ целесообразна организация центра диагностики и лечения данной патологии на базе крупного лечебно-профилактического учреждения областного центра.

2. Микроядерный тест буккального эпителия, отличающийся простотой и доступностью выполнения, может использоваться при ранней диагностике заболеваний СОР, в том числе проявлений КПЛ.

3. В схему обследования пациентов с заболеваниями СОР, в том числе с проявлениями осложненных форм КПЛ, рекомендуется включать фотодокументирование, используя его на этапах лечения и диспансеризации, а также хемилюминесцентный метод (Визилайт-Плюс), что значительно улучшает качество диагностики данной патологии.

4. Рекомендуется внедрять проблемно-ориентированную историю болезни на основе специального вкладыша в амбулаторную карту стоматологического больного для описания заболеваний СОР, что, несомненно, отразится положительной тенденцией повышения качества диагностики и лечения, а также снижения показателей заболеваемости в регионе.

5. Наличие у пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ СОР и ККГ состояния дезадаптации, определяемого с помощью теста Спилбергера-Ха-

нина, а также стресса в анамнезе, как правило, провоцирующего дебют или рецидив заболевания (76%) и канцерофобию (43 % при эрозивно-язвенной форме) требует коррекции психоэмоционального статуса.

6. Для оценки эффективности лечения пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ СОР и ККГ с позиции динамики качества их жизни рекомендуется использовать валидированную русскую версию специфического международного опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНIP-14 и рассчитываемый на его основе объективный показатель величины клинического эффекта (выраженного, умеренного).

7. Пациентам с тяжелым течением проявлений осложненных форм болезни в схеме комплексного лечения рекомендовано применение озонотерапии по протоколу: на наконечник аппарата Prozone устанавливают специально разработанную насадку для обработки СОР, размещают ее на расстоянии 1-2 мм от места выполнения процедуры. Обработка озоном производится в соответствии с программой «6 секунд (на одно поле)». Процедуры проводят ежедневно. Курс лечения – 10 процедур.

8. Применение фотофореза топических стероидов рекомендовано в лечении пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ СОР и ККГ по протоколу: 1) на эрозии и язвы СОР наносят шпателем мазь «Адвантан» (топический стероид – метилпреднизолона ацепонат); 2) наконечник источника светодиодного излучения красного цвета подводят к очагу поражения на расстоянии 1-2 мм и воздействуют в течение двух минут на одно поле; 3) процедуры проводят ежедневно в течение 10 дней.

9. Применение комбинированной физиотерапии рекомендовано в лечении пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ СОР и ККГ. Протокол применения: последовательное воздействие на каждый очаг поражения СОР озонотерапии – 6 секунд на одно поле и фотофореза – 2 минуты на одно поле. Процедуры проводят ежедневно. Количество процедур – 10.

10. Рекомендуется проводить диспансерное наблюдение пациентов с тяжелым течением проявлений осложненных форм КПЛ СОР и ККГ по схеме: при экссудативно-гиперемической форме – три раза в год, при эрозивно-язвенной форме – 4 раза в год.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в изучении влияния комбинаций различных высокоэффективных физических факторов на течение патологического процесса при красном плоском лишае слизистой оболочки рта.

Целесообразно расширить область использования нейросетевых технологий для дифференциальной диагностики заболеваний слизистой оболочки рта с целью улучшения качества диагностики врачами-стоматологами.

Требует дальнейшего исследования тест буккального эпителия для его внедрения в практическое здравоохранение при ранней диагностике заболеваний полости рта.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Импортные лекарственные средства в стоматологии. Монография / Губин М.А., Елькова Н.Л., Серикова О.В., Чесноков П.Е. (ЦМС ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, протокол 1, 13.10.2005). – Воронеж: «Новый взгляд», 2006. – 140 с.
2. **Серикова О.В. Использование сочетанной физиотерапии в лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта/** О.В. Серикова, Н.П. Сериков, О.И. Щербаченко //Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21. № 2. – С. 65-68. <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2014/14B2.pdf>.
3. Серикова О.В. Клинический опыт использования газообразного озона в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта/ О.В. Серикова, Б.Р. Шумилович //Матер. VII Межд. научно-практ. конф: Стоматология славянских государств – Белгород, ноябрь 2014. – С. 376-379. <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/20699>.
4. Препараты для лечения заболеваний слизистой оболочки рта, содержащие местноанестезирующие средства. Глава 5. – С. 149-155. В книге Современные средства и методы местной анестезии в терапевтической стоматологии (ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, протокол 10, 23.04.2015) / О.В. Серикова, М.А. Губин, Б.Р. Шумилович – Воронеж, 2015. – 140 с.
5. Использование в стоматологии «Активатора светодиодного «LED-актив 05: руководство/ О.В. Серикова, Н.Л. Елькова, Б.Р. Шумилович, О.И. Щербаченко, Н.П. Сериков. – Воронеж: ВГМУ, 2016. – 22 с. Протокол ЦМС N 2 от «22» декабря 2015.
6. Серикова О.В. Использование физических методов в комплексном лечении тяжелых форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта/ О.В. Серикова, О.И. Щербаченко //Матер. VIII Межд. научно-практ. конф.: Стоматология славянских государств – Белгород, 27 окт. - 1 нояб. 2015. – С. 252-255. <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/20687>.
7. Использование комбинированной физиотерапии в лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта/О.В. Серикова, Н.П. Сериков, О.И. Щербаченко, М.М. Прудникова //Матер. 20 Межд. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов – С-Пб., июнь, 2015. – С. 120-122.
8. Серикова О.В. Структура заболеваемости слизистой оболочки рта и губ на консультативном приеме /О.В. Серикова /Матер. 21 Межд. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов – С-Пб., май, 2016. – С. 131-132.
9. Серикова О.В. Особенности клинической характеристики пациентов с тяжелыми формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта /Серикова О.В., Филиппова З.А., Кумиров А.И. //Стоматология славянских государств: сборник трудов IX межд. научно-практ. конф., посвящ. 140-летию Белгородского гос. нац. исслед. университета / под ред. проф. А.В. Цимбалистова, проф. Б.В. Трифонова, доц. А.А. Копытова. – Белгород: ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2016. – С. 404-408.
10. Серикова О.В. Состояние вопроса диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта в Воронеже и Воронежской области/О.В. Серикова, О.И. Щербаченко, О.В. Покидько //Новые технологии в стоматологии: Матер. 22 Межд. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов – С-Пб., май, 2017. – С. 101.
11. **Применение газообразного озона в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта /**О.В. Серикова, А.Н. Корденко, С.В. Кошелева, Р.М. Дуев // Вестник новых медицинских технологий – 2016 – Т. 23, № 2 – С. 201–205. <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2016/16B2.pdf>.

12. Серикова О.В. Разработка алгоритмов диагностики форм красного плоского лишая и прогнозирования течения заболевания/ О.В. Серикова, В.Н. Калаев, Н.А. Соболева //Информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2017): сборник трудов III международной конференции и молодежной школы. Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева. – 2017. – С. 1219-1221.

13. **Serikova O.V. Development of algorithms for diagnosing forms of lichen planus and predicting of the disease's course** /O.V. Serikova, V.N. Kalaev, N. A. Soboleva // Электронный ресурс: Proceedings of the Mathematical Modeling Session at the International Conference Information Technology and Nanotechnology (MM-ITNT 2017). Samara, Russia, 24-27 April 2017. //CEUR Workshop Proceedings: Vol-1904 urn:nbn:de:0074-1904-9/ – P. 89-92. <http://ceur-ws.org/>.

14. Ядерные аномалии в клетках в клетках буккального эпителия больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта как диагностический маркер заболевания // В.Н. Калаев, А.Ю., Васильева О.В. Серикова, Е.А. Калаева // Сборник: Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием. – 2017. – С. 2519-2521. <http://vrngmu.ru/upload/iblock/19c/19c3af15a1650df8c7a276f73fb80c44.pdf>.

15. Серикова О.В. Метод комбинированной физиотерапии в комплексном лечении больных красным плоским лишаем/ О.В. Серикова, О.И. Щербаченко, Е.В. Сурженко // Стоматология славянских государств: сборник трудов X межд. научно-практ. конф., посвящ. 25-летию ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа» / под ред. проф. А.В. Цимбалистова, проф. Б.В. Трифонова, доц. А.А. Копытова. – Белгород: ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2017. – С. 322-325.

16. **Студеникин Р.В. Оценка качества жизни в стоматологии с помощью компьютерной программы** /Р.В. Студеникин, О.В. Серикова //Здоровье и образование в XXI веке. – 2017, Том 19, № 12. – С. 234-239. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12>.

17. Использование нейросети для дифференциальной диагностики тяжелых заболеваний с проявлениями в полости рта / О.В. Серикова, Н.Л. Елькова, М.М. Прудникова, О.И. Щербаченко //Научный посыл высшей школы – реальные достижения практического здравоохранения. Сб. науч. трудов, посвящ. 30-летию стомат. ф-та Приволжского исследовательского медицинского университета (г. Нижний Новгород). Выпуск 1. / Под общей ред. д. м. н. О.А. Успенской, к. м. н. А.В. Кочубейник. – Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2018. – С. 550-557.

18. Серикова О.В. Использование метода комбинированной физиотерапии в комплексном лечении больных красным плоским лишаем / О.В. Серикова, О.И. Щербаченко, Н.П. Сериков//Научный посыл высшей школы – реальные достижения практического здравоохранения. Сб. науч. трудов, посвящ. 30-летию стомат. ф-та Приволжского исследовательского медицинского университета (г. Нижний Новгород). Выпуск 1. / Под общей ред. д. м. н. О.А. Успенской, к. м. н. А.В. Кочубейник. – Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2018. – С. 558-563.

19. Оценка качества жизни пациентов с красным плоским лишаем / О.В. Серикова, Н.Л. Елькова, М.М. Прудникова, О.И. Щербаченко //Стоматология славянских государств: сборник трудов XII Межд. научно-практ. конф. / под ред. А.В. Цимбалистова. – Белгород: ИД «БелГУ» НИУ «БелГУ», 2019. – С. 350-352.

20. Серикова О.В. Анализ заболеваемости слизистой оболочки рта в Воронеже и Воронежской области / О.В. Серикова, О.И. Щербаченко, М.М. Прудникова //Стоматология славянских государств: сборник трудов XII Межд. научно-практ. конф. / под ред. А.В. Цимбалистова. – Белгород: ИД «БелГУ» НИУ «БелГУ», 2019. – С. 352-354

21. Комбинированная физиотерапия в комплексном лечении больных красным плоским лишаем / О.В. Серикова, О.И. Щербаченко, Н.П. Сериков, М.М. Прудникова // Новые технологии в стоматологии: Матер. 24 Межд. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов – С-Пб., май, 2019. – номер статьи 101.
22. Серикова О. В. Пути улучшения качества диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта/ О.В. Серикова, О.И. Щербаченко//Материалы II Межд. научно-прак. конф. «Европа– Азия. Сотрудничество без границ. Современные проблемы хирургии и смежных областей», посв. 80-летию со дня рождения проф. Г.А. Гавриленко. – Оренбург: Изд-во ОрГМУ, 2019. – С. 139-142.
23. **Комбинированная физиотерапия в лечении тяжелых форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта/** О.В. Серикова, И.А. Беленова, Н.П. Сериков, Л.В. Шевченко //Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2019. –Том 42, № 1. – С. 91-98. <http://dSPACE.bsu.edu.ru/handle/123456789/25774>.
24. **Применение нейросетевых технологий для дифференциальной диагностики тяжелых заболеваний с проявлениями в полости рта/** О.В. Серикова, Н.Л. Елькова, Н.А. Соболева, О.И. Щербаченко /Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. Т. 13, № 5. – С. 39-46. <http://medtsu.tula.ru/VNMT/abstract/e19a5.pdf>.
25. **Аномалии в клетках буккального эпителия у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта/** О.В. Серикова, В.Н. Калаев, А.Ю. Васильева, Е.А. Калаева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. –Т. 13. № 5. – С. 7-14. <http://medtsu.tula.ru/VNMT/abstract/e19a5.pdf>.
26. **Photophoresis of topical steroids in the treatment of severe forms of lichen ruber planus of oral mucosa/** O.V. Serikova, N.P. Serikov, E.V. Surzhenko, A.A. Oganessian, S.N. Gontarev, A.S. Raputa //Journal of International Pharmaceutical Research. – 2019. – Т. 46, №4. - P. 204-208. <http://dSPACE.bsu.edu.ru/handle/123456789/31733>.
27. **Treatment of severe forms of lichen ruber planus of oral mucosa using Photophoresis of topical steroids /** O.V. Serikova, N.P. Serikov, E.V. Surzhenko, A.A. Oganessian, S.N. Gontarev, A.S. Raputa //International Journal of Pharmaceutical Research. 2019. – 11(4). – P. 1548–1552. <http://www.ijpronline.com/ViewIssue.aspx?Volume=25&Issue=53>.
28. **Исследование аномалий в клетках буккального эпителия у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта и губ/** О.В. Серикова, В.Н. Калаев, А.Ю. Васильева, Е.А. Калаева, З.А. Филиппова //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 611-616. http://ssmj.ru/system/files/2019_03_611-616.pdf.
29. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: современные методы диагностики и физические факторы в комплексной терапии. **Монография/** О.В. Серикова, В.Н. Калаев, Б.Р. Шумилович, Н.А. Соболева – Воронеж: Издательство Ритм, 2020. – 162 с.; протокол № 2 от 24.09.2020 решения Ученого совета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.
30. Дифференциальная диагностика тяжелых заболеваний с проявлениями в полости рта с использованием сети Кохонена/ О.В. Серикова, Н.Л. Елькова, Н.А. Соболева, О.И. Щербаченко //Смоленский медицинский альманах. – 2020. – №3. – С. 162-165.
31. Серикова О.В. Комбинированный метод физиотерапии при лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта/ О.В. Серикова, Б.Р. Шумилович, О.И. Щербаченко //Стоматология славянских государств: сборник трудов XIII Международной научно-практической конференции / под ред. А.В. Цимбалистова, Н.А. Авхачевой. – Белгород: ИД «БелГУ» НИУ «БелГУ», 2020. – С. 286-287.

32. Серикова О.В. Разработка алгоритмов диагностики форм красного плоского лишая и прогнозирования течения заболевания / О.В. Серикова, Б.Р. Шумилович //Стоматология славянских государств: сборник трудов XIII Международной научно-практической конференции / под ред. А.В. Цимбалистова, Н.А. Авхачевой. – Белгород: ИД «БелГУ» НИУ «БелГУ», 2020. – С. 288-289.

33. Серикова Е.Н. Использование ROC-анализа для подтверждения алгоритмически установленного диагноза красного плоского лишая / Е.Н. Серикова, В.Н. Калаев, О.В. Серикова //Информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2020): Сборник трудов по материалам VI Международной конференции и молодежной школы. В 4-х томах. /Под редакцией В.А. Соболева. – 2020. – С. 262-266. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43818342>.

34. **Serikova E. Using ROC analysis to confirm algorithmic all yestablished diagnosis of lichen planus** / E. Serikova, V. Kalaev and O. Serikova //Journal of Physics: Conference Series, Volume 1745, The VI International Conference on Information Technology and Nanotechnology (ITNT-2020) 26-29 May 2020, Samara, Russia. Citation E. Serikova et al 2021 J. Phys.: Conf. Ser. 1745 012057. Published under licence by IOP Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1745/1/012057>.

35. **Динамика клинической картины в процессе лечения больных тяжелыми формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ с использованием физических методов** / О.В. Серикова, Б.Р. Шумилович, З.А. Филиппова, О.И. Щербаченко // Пародонтология. – 2021. – № 26 (1). – С. 44-51. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-1-44-51>.

36. Встречаемость ядерных аномалий в клетках буккального эпителия у пациенток с красным плоским лишаем /В.Н. Калаев, А.Ю. Васильева, О.В. Серикова, Б.Р. Шумилович, Е.А. Калаева // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 57-65.

37. **Микроядерный тест в буккальном эпителии у лиц с хроническим пародонитом**/ О.В. Серикова, Б.Р. Шумилович, З.А. Филиппова, В.Н. Калаев, Е.А. Калаева, А.В. Ларина// Вестник новых медицинских технологий – 2021 – Т. 28, № 2 – С. 10–14. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-2-15-20>.

38. Серикова О.В. Психоэмоциональный фактор в патогенезе тяжёлых форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ / О.В. Серикова, Б.Р. Шумилович //Прикладные информационные аспекты медицины. –2021, Т. 24. - № 1. – С. 68-74.

39. **Серикова О.В. Физические методы в лечении пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке полости рта** / О.В. Серикова//Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – № 9. – С. 141-149.

40. Патент на полезную модель RU 175627 Российская Федерация. Раструб к насадке для озонотерапии: Заявка № 2017122626 от 27.06.2017. / Б.Р. Шумилович, О.В. Серикова, Н.П. Сериков, О.И. Щербаченко; заявитель ВГМУ. – 4 с. : ил.

41. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2020620 Российская Федерация. Дебют, течение и исходы красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ: Заявка № 2020620777 от 20.05.2020/ О.В. Серикова, Н.А. Соболева. Дата публикации: 08.06.2020.

Список сокращений и условных обозначений

- КПЛ – красный плоский лишай
СОР — слизистая оболочка рта
ККГ – красная кайма губ
ЭГФ – экссудативно-гиперемическая форма
ЭЯФ – эрозивно-язвенная форма
ЛТ – личностная тревожность
РТ – реактивная тревожность
ССС – сердечно-сосудистая система
АД – артериальное давление
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЦНС – центральная нервная система
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней
ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ОНIP – Oral Health Impact Profile (Профиль влияния стоматологического здоровья)
КЖ – качество жизни
ФФ – фотофорез
СДИКЦ – светодиодное излучение красного цвета
КФТ – комбинированная физиотерапия
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение