

**ГНАТОВСКАЯ НАТАЛЬЯ АНДРЕЕВНА**

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И  
КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА**

14.01.14 - стоматология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Гажва Светлана Иосифовна** – заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии ФДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (г. Нижний Новгород).

**Официальные оппоненты:**

**Арутюнов Сергей Дарчоевич** – Заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», Министерства Здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

**Каракон Карен Григорьевич** - Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (г. Ставрополь).

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

Защита состоится 27 сентября 2019 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 900.006.05 Медицинской академии им. С. И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского». 295006, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», <http://www.ma.cfuv.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

К. Г. Кушнир

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Патологические изменения в области слизистой оболочки рта (СОР) – значимая проблема современной стоматологии, связанная не только с их высокой распространенностью среди населения, но и низким уровнем выявляемости со стороны врачей стоматологического профиля и не всегда успешным лечением (Ахматуни Э. А., 2015). Данная патология занимает лидирующие позиции среди всех стоматологических нозологий (15% - 93%) и довольно часто является симптомами коморбидной и полиморбидной патологии (Заркумова А. Е., 2017). Среди 90% всех нозологических форм заболеваний СОР имеется высокий риск злокачественного перерождения 1%-17% (Aminzadeh, A. A, 2013).

По данным анализа зарубежной и отечественной литературы факторами, способствующими росту данной патологии, являются: низкий уровень онконастороженности, попытки самолечения, поздняя обращаемость за стоматологической помощью, трудности диагностики симптомов соматической патологии на скомпрометированной СОР, недостаточный уровень профессиональных компетенций специалистов в области онконастороженности и онкоскрининга (Кононенко В.И. с соавт., 2016; Kois, J.C., 2006).

Для раннего выявления патологии СОР в режиме реального времени ряд авторов считают целесообразным внедрение массовых скрининговых программ в алгоритме обследования стоматологических пациентов (Бондаренко О.В. с соавт., 2017; R. Mehrotra, et al., 2010).

Одной из перспективных технологий является флуоресцентная стоматоскопия, обладающая диагностическими возможностями визуализации изменений СОР на доклиническом этапе (Булгакова, Н. Н., 2015).

Существующие зарубежные системы для проведения онкоскрининга, базирующиеся на принципах флуоресцентной стоматоскопии, не нашли широкого применения в отечественной стоматологии в связи с малой доступностью, высокой стоимостью и недостатком знаний и умений в их реализации (Максимовская Л.Н. с соавт., 2016). Поэтому разработка и появление отечественной системы флуоресцентной визуализации открывает новые возможности перед практическим здравоохранением и реальные перспективы снижения рисков развития патологии СОР среди пациентов (Yamamoto N. et al., 2017).

Но, до сих пор, нет единого мнения об эффективности их использования, в полном объеме не разработаны критерии оценки оптических образов СОР в норме и при патологии, что актуализирует проблемы поиска новых и совершенствование имеющихся неинвазивных скрининговых технологий, направленных на доклиническое распознавание патологического процесса (Булгакова Н.Н., 2015; Максимовская Л.Н. с соавт., 2016).

Среди патологических состояний СОР доминируют эрозивно-язвенные процессы и кератозы, которые являются как самостоятельными заболеваниями, так и симптомами общесоматической патологии (Борисенко А. В., 2017; Nuzzolo P. et al., 2016). Междисциплинарный подход и персонализированные схемы лечения становятся основополагающими в алгоритме их комплексного лечения. Согласно современным тенденциям в медицине выбор методов и способов терапии должен основываться на принципах малоинвазивности, носить органосохраняющий характер и быть реализованным с эффективным результатом (Гилева О. С., 2012; Fitzpatrick, S. G., 2014).

Данные специальной отечественной и зарубежной специальной литературе указывают, что при использовании лишь терапевтических методов лечения, заболевания могут приобретать не только затяжной характер, но и иметь высокий процент трансформации. В связи с этим, решение данного вопроса остается, пока что, трудной и до конца нерешенной задачей (Бекжанова О. Е., 2017; Чижикова Т. С. с соавт., 2015).

Поэтому, высокий интерес поиска и разработки оптимальных схем лечения пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР очевиден. Одна из наиболее часто применяемых технологий, как обособленно, так и в комплексе с медикаментозным лечением является фотодинамическая терапия (Герасимова, Л. П., 2016; Aghahosseini F. et al., 2006).

Большое значение имеет выбор фотосенсибилизатора и подбор источника излучения (Бекжанова О. Е., 2017; Aghahosseini F. et al., 2006).

Применяемая фотодинамическая терапия представляет собой перспективный метод лечения заболеваний СОР различной степени тяжести. Однако, до настоящего времени, не дана объективная оценка эффективности данной технологии, не до конца разработан алгоритм их внедрения в схему консервативного лечения, нет четких показаний их использования в зависимости от механизма действия, времени воздействия, кратности выполняемых процедур и мотивации пациента (Григорьев С.С., 2016; Skrinjar I. et al., 2015).

**Степень разработанности темы.** Вопросы проведения онкоскрининга патологических изменений СОР до настоящего времени не теряют своей актуальности. Причинами низкой объективизации патологии в области СОР являются: разнообразие и высокий полиморфизм высыпаний, ограничение применения отечественных и зарубежных диагностических скрининговых программ, низкий уровень знаний и умений врачей стоматологов в области проведения онкоскрининга. Выявление заболеваний СОР на доклинических и ранних стадиях составляет всего 28%.

Постановление Правительства РФ № 394 от 31.03.2017 пункт 1.6 регламентирует внедрение люминесцентной стоматоскопии как главного метода профилактики стоматологических заболеваний в рамках Государственной программы РФ «Развитие здравоохранения» на 2015-2020 года.

Аутофлуоресцентная стоматоскопия, как один из наиболее перспективных диагностических методов, широкого применения в нашей стране не получил, по причине недостатка знаний его использования в условиях клинического приема.

В настоящее время, предложено достаточное количество различных схем лечения эрозивно-язвенных поражений СОР, включающих как медикаментозную, так и комбинированную терапию с применением фотодинамического метода лечения с разной длиной волны.

Но, до сих пор, нет достаточных данных об их влиянии на кислотно-щелочной баланс, про- и антиоксидантную активность ротовой жидкости и изменение микробного ландшафта зон поражения СОР при проводимых схемах лечения, не дана объективная оценка мониторинга изменения клинической картины заболевания у пациента, что актуализирует проведение данного исследования.

**Цель исследования** - совершенствование методов ранней диагностики патологических состояний СОР и повышение эффективности лечения эрозивно-язвенных поражений с использованием фотодинамической терапии.

**Задачи исследования:**

1. Провести социологическое исследование специалистов стоматологического профиля и их пациентов для объективизации умений проведения онкоскрининга заболеваний СОР среди врачей и уровня знаний онконастороженности среди населения.
2. Изучить распространенность, структуру заболеваний СОР, определить зоны повышенного риска их локализации по топографическому коду (ТК) ВОЗ.
3. Установить диагностические возможности флуоресцентной стоматоскопии СОР в норме и при патологии с использованием различных оценочных средств.
4. Разработать алгоритм лечения эрозивно-язвенных поражений СОР с применением фотодинамической терапии разной длины волны.
5. Изучить динамику показателей кислотно-щелочного баланса, антиоксидантной активности ротовой жидкости, количественный и качественный состав

микробиоты очагов поражения СОР на этапах регенерации до лечения и проследить их динамику после лечения.

6. Оценить качество жизни и психоэмоциональный статус пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР во время проводимого лечения.

#### **Научная новизна.**

1. Установлен уровень компетенции специалистов стоматологического профиля в области онкоскрининга, а пациентов – онконастороженности к стоматологической реабилитации.

2. Получены новые данные о распространенности патологических состояний СОР в структуре стоматологической заболеваемости, выявлены зоны повышенного риска их локализаций при разных нозологических формах заболевания в соответствии с топографическим кодом (ТК) ВОЗ.

3. Подтверждена чувствительность, специфичность и определена прогностичность флуоресцентной стоматоскопии с использованием диагностического отечественного аппарата АФС (ООО «Полироник», Москва).

4. Впервые, с помощью автоматизированной программы Color Spatioplotter 2.46, проведен анализ оптических образов СОР в норме и при патологии и установлены пределы цветовых координат, которые положены в основу их дифференциальной диагностики.

5. Предложен способ комбинированного лечения заболеваний СОР с использованием фотодинамической терапии с длиной волны 660 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» и дана оценка его эффективности.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Предложенные критерии оценки флуоресцентных образов здоровой СОР и при патологических изменениях, полученных с помощью отечественного аппарата АФС, повышают эффективность диагностики СОР, по средствам выявления патологического процесса на доклиническом уровне с определением его истинных границ и позволяют проводить мониторинг эффективности проводимого лечения.

Изменение показателей рН ротовой жидкости, ее антиоксидантной активности и микробного ландшафта используются не только как прогностический тест течения заболевания, но и для оценки эффективности назначенного лечения.

Предложенная схема комбинированного лечения заболеваний СОР с использованием светодиодного фототерапевтического аппарата АФС 660 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» позволяет добиться увеличения скорости эпителизации патологического процесса и сроков его ремиссии на фоне восстановления клинических и лабораторных показателей.

**Методология и методы исследования.** При выполнении диссертационного исследования были использованы следующие методы: клинические, параклинические, лабораторные, морфологические, рентгенологические, статистические, аналитические. Четко обозначенный дизайн исследования и его последовательность, а также полученные результаты стали методологической основой данной работы. Работа базируется на принципах доказательной медицины. Объем исследуемого материала позволяет получить статистически значимые результаты.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Флуоресцентная стоматоскопия (АФС, ООО «Полироник», Москва) – неинвазивный, органосохраняющий, высокочувствительный (98%), высокоспецифичный (75%) метод ранней диагностики патологических изменений СОР на доклиническом уровне в режиме реального времени.

2. Обработка оптических образов флуоресцентной стоматоскопии с помощью автоматизированной компьютерной программы (Color Spatioplotter ver 2.46), основанной на регистрации спектра аутофлуоресценции и стандартизации его показателей

увеличивает достоверность полученных результатов и снижает риск врачебной ошибки при их расшифровке.

3. Применение фотодинамической терапии (длина волны 660 нм) в алгоритме местного лечения эрозивно-язвенных поражений СОР сокращает сроки эпителизации элементов поражения в 2,8 раз, восстановление рН ротовой жидкости в 2,4 раза, антиоксидантную активность – 2,1 раз, микробный ландшафт - в 1,9 раз, на фоне восстановления клинических показателей (болевого синдром восстанавливался в 3,6 раз быстрее, чувствительность СОР – в 2,6 раз, психоэмоциональный статус и качество жизни пациента – в 2,3 раза).

**Степень достоверности.** Достоверность полученных результатов по данной научной тематике подтверждается не только на основании изучения отечественной и зарубежной специальной литературы, но и определяется достаточным объёмом исследовательского протокола и включает в себя экспериментальную и клиническую составляющие, достаточным количеством пациентов. Работа базируется на принципах доказательной медицины, одобрена Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ. Научная новизна положений, выносимых на защиту выводы и практические рекомендации обеспечены анализом экспериментальных и клинических данных, их математико-статистической обработкой.

**Апробация результатов.** Основные положения диссертации были обсуждены и одобрены на научно-практической конференции «Диагностические принципы и современные технологии в лечении основных стоматологических заболеваний» (г. Нижний Новгород, 2018 г.).

Выполнение работы контролировалось и обсуждалось на заседаниях кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Апробация диссертации проведена 25 апреля 2019 года на совместном заседании кафедр ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России: терапевтической, ортопедической стоматологии и ортодонтии, пропедевтической стоматологии, детского возраста, хирургической стоматологии и ЧЛХ, ЧЛХ и имплантологии и кафедры стоматологии ФДПО (выписка № 3 из протокола № 1 от 25. 04. 2019 г.).

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Работа выполнена в рамках плана НИР ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и соответствует паспорту научной специальности 14.01.14 – Стоматология.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, в лечебно-диагностический процесс ГАУЗ НО «Стоматологическая поликлиника г. Дзержинска», в учебный процесс кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

**Публикации результатов исследования.** По теме данной диссертации опубликовано 5 научных работ, 4 из которых - в рекомендуемых Российской высшей аттестационной комиссией изданиях.

**Структура и объём диссертации.** Язык написания диссертации – русский, в работе имеются: введение, четыре главы (обзор использованных литературных источников, способы и материалы исследования, результаты собственных исследований, выводы после проведения исследований, а также обсуждение полученных результатов), даны практические рекомендации, указаны приложения, перечень литературы, в котором 234 источника (124 – российских, 110 – иностранных). Диссертация занимает 201 лист печатного текста, дополнена 66 рисунками, а также 41 таблицей.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Для достижения поставленной цели было проведено сравнительное, рандомизированное, контролируемое, клиничко-лабораторное

исследование с элементами ретроспективного анализа, направленное на повышение эффективности ранней диагностики и совершенствование методов консервативного лечения поражений СОР. Исследование включало в себя ряд последовательных этапов.

Первый - социологическое исследование для объективизации уровня знаний в области онконастороженности среди пациентов и владения технологиями онкоскрининга врачами.

Для реализации данного этапа было проведено интервьюирование 500 пациентов обоего пола, проживающих в 19 регионах Нижегородской области, среди которых: 145 мужчин и 355 женщин, в возрастной категории от 22 до 80 лет (средний возраст  $37,6 \pm 0,88$ ). Анкетирование так же было проведено среди 200 врачей-стоматологов: 63 мужчин и 137 женщин, в возрасте от 25 до 70 лет (средний возраст  $43,7 \pm 0,45$ ).

Для оценки уровня онконастороженности, методов и способов ее реализации со стороны пациентов и врачей были использованы специально созданные на кафедре стоматологии ФДПО анкеты, включающие в себя 18 вопросов.

Вторым этапом стоял ретроспективный анализ медицинской документации: форма 039-2/у-88 «Учета работы врача-стоматолога стоматологической поликлиники, отделения, кабинета» кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и ГАУЗ НО «Стоматологическая поликлиника г. Дзержинска» за 2015-2017 года, медицинских карт стоматологического больного форма 043/у, с целью определения тенденции распространенности и структуры патологии СОР среди всей стоматологической заболеваемости в динамике.

При проведении комплексного стоматологического обследования (третий этап), все пациенты были разделены на 2 основные группы: со здоровой СОР (50 человек) и с наличием заболеваний СОР (200 человек), обоего пола (111 мужчин и 139 женщин), в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст  $35,4 \pm 0,68$ ) (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по группам стоматологического обследования

Контрольная группа	Пациенты с заболеваниями СОР					
	ХРАС	Онкология	КПЛ	Лейкоплакия	Хейлит	Травматический стоматит
Ж - 25	Ж - 8	Ж - 4	Ж - 49	Ж - 34	Ж - 2	Ж - 17
М - 25	М - 6		М - 35	М - 36	М - 4	М - 5

Каждому пациенту в рамках исследования был проведен визуальный осмотр, осмотр собственно полости рта, индексная оценка гигиенического состояния полости рта.

Так же, в обследование пациентов был включен метод аутофлуоресцентной стоматоскопии, реализованной в отечественном аппарате АФС (ООО «Полироник», Москва). Наличие и локализацию элементов поражения, скрытых очагов воспаления, отмечали в специально созданной на кафедре стоматологии ФДПО карте стоматологического больного, включающей в себя схему-топограмму Roed-Petersen and Renstrup в модиф. О. С.Гилевой с соавт., 2008 год, а при осмотре ККГ - схему-топограмму по авторской методике (Гажва С. И., Дятел А. В., 2015 год).

Анализ оптических образов, полученных на всех этапах лечения, был проведен в специальной компьютерной программе Color Spatioplotter ver 2.46, которая позволяет исследовать цветовой код по трем осям в формате Lab.

Оценка информативности диагностической возможности аппарата АФС проводили по следующим показателям:

1) Чувствительность метода определяет возможность давать правильный результат, определяемый в виде доли истинно положительных результатов (Se) по формуле 1:

$$Se = a / (a+c) * 100\%, \quad (1)$$

где a – пациенты с заболеваниями СОР, подтвержденные с помощью диагностического теста (истинно положительные);

c – пациенты с заболеваниями СОР, не подтвержденные с помощью диагностического теста (ложно отрицательные).

2) Специфичность метода при отсутствии заболеваний СОР - не давать ложноположительных результатов (Sp) по формуле 2:

$$Sp = d / (b+d) * 100\%, \quad (2)$$

где b – здоровые пациенты, подтвержденные с помощью диагностического теста (ложно положительные);

d - здоровые пациенты, не подтвержденные с помощью диагностического теста (истинно отрицательные).

3) Прогностичность положительного результата (ППР) – показывает вероятность заболевания при положительном результате диагностического исследования по формуле 3:

$$ППР = a / (a+b) * 100\%, \quad (3)$$

где a – пациенты с заболеваниями СОР, подтвержденные с помощью диагностического теста (истинно положительные);

b – здоровые пациенты, подтвержденные с помощью диагностического теста (ложно положительные)/

Прогностичность отрицательного результата (ПОР) – показывает отсутствие заболевания при отрицательном результате диагностического исследования по формуле 4:

$$ПОР = d / (c+d) * 100\%, \quad (4)$$

где d – здоровые пациенты, не подтвержденные с помощью диагностического теста (истинно отрицательные);

c - пациенты с заболеваниями СОР, не подтвержденные с помощью диагностического теста (ложно отрицательные).

4 этап – разработка алгоритма применения фотодинамической терапии в схеме консервативного лечения эрозивно-язвенных поражений СОР. Для реализации данного этапа исследования, было сформировано 5 групп наблюдения по 20 человек с эрозивно-язвенными поражениями (Таблица 2) и кератозами СОР (Таблица 3), от 20 до 50 лет, мужского и женского пола (средний возраст  $31,1 \pm 0,44$ ). Группа контроля включала в себя 20 человек: 9 мужчин и 11 женщин, в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст  $32,9 \pm 0,33$ ).

Местная медикаментозная терапия проводилась согласно практическим Федеральным Клиническим рекомендациям, общее лечение назначал врач-дерматолог.

ФДТ проводилась с использованием отечественного светодиодного фототерапевтического аппарата АФС длиной волны 450 нм и 660 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» (VETA-GRAND Co., Москва, Россия), наносившегося аппликационным методом на область поражения с экспозицией 10 минут.

Курс лечения зависит от скорости эпителизации очагов поражения (от 3 до 10 процедур) с использованием насадок: С2 (при небольших элементах поражения, в



труднодоступных областях, на расстоянии 0,5 см от очага поражения) (Рисунок 1) и С4 (при обширных очагах поражения, непосредственно в прямом контакте) (Рисунок 2).



Рисунок 1 – Проведение ФДТ с использованием насадки типа С1

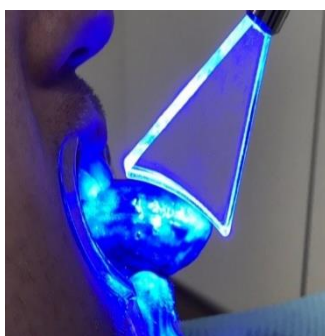


Рисунок 2 – Проведение ФДТ с использованием насадки типа С2

Таблица 2 – Распределение пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР

Группы пациентов	Количество пациентов	Проводимая терапия	Распределение по полу	Распределение по возрасту
1 группа	20	Лекарственная терапия	М – 10; Ж – 10	31,5±0,25
2 группа	20	ФДТ 450 нм	М – 9; Ж – 11	29,9±0,88
3 группа	20	ФДТ 660 нм	М – 9; Ж – 11	30,3±0,53
4 группа	20	Лекарственная терапия и ФДТ 450 нм	М – 9; Ж – 11	31,8±0,33
5 группа	20	Лекарственная терапия и ФДТ 660 нм	М – 9; Ж – 11	30,5±0,28

Таблица 3 – Распределение пациентов с кератозами СОР

Группы пациентов	Количество пациентов	Проводимая терапия	Распределение по полу	Распределение по возрасту
1 группа	20	Лекарственная терапия	М – 9; Ж – 11	32,9±0,31
2 группа	20	ФДТ 450 нм	М – 8; Ж – 12	30,1±0,75
3 группа	20	ФДТ 660 нм	М – 8; Ж – 12	31,5±0,33
4 группа	20	Лекарственная терапия и ФДТ 450 нм	М – 9; Ж – 11	31,8±0,25
5 группа	20	Лекарственная терапия и ФДТ 660 нм	М – 9; Ж – 11	30,7±0,55

При подозрении на злокачественный процесс, осуществлялась маршрутизация пациента согласно Приказу № 1568 от 14.09.2017 о внесении изменений в приказ министерства здравоохранения в Нижегородской области от 14.03.2017 №431 «Об организации онкологической помощи населению Нижегородской области».

При проведении пятого этапа исследования, с целью оценки динамики и эффективности назначенных схем лечения, использовались лабораторные и клинические показатели (Таблица 4).

6 этап - фотодокументирование проводилось с дополнительным использованием желтого светофильтра для фиксации изменений спектра свечения СОР. Статистическая обработка полученных данных.

Таблица 4 – Лабораторные и клинические показатели для оценки эффективности проводимого лечения

<b>Лабораторные методы</b>	
<b>Метод определения</b>	<b>Средства определения</b>
Определение рН ротовой жидкости	рН - Ионномер И - 160М
Исследование микробного налета с очагов поражения слизистой оболочки рта с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР исследование)	Аппарат Rotor-gene 6000
Хемилюминесценция ротовой жидкости	Хемилюминометр БХЛ-07
Микробиологическое исследование с патологических элементов СОР	-Пробирки для сбора -Питательные среды
<b>Клинические методы</b>	
Сроки исчезновения болевых симптомов, при их наличии, оценивающиеся на всех этапах лечения	Цвето - цифровая шкала боли
Сроки эпителизации и восстановления нормальной структуры СОР	Расчет индекса регенерации СОР по методу Л.Н. Поповой
Сроки восстановления нормальной чувствительности СОР	Использование пробирок, стоматологической иглы, кусочка ваты
Оценка психоэмоционального состояния пациента и качества его жизни при проводимых схемах лечения и	-Специализированный опросник «Профиль стоматологического здоровья ОНП-14-RU»; -Оценка психоэмоциональной нагрузки пациента проводилась с использованием специальной анкеты, результаты интерпретировались с использованием теста Люшера.

**Результаты собственных исследований.** При анализе полученных данных, при интервьюировании, видно, что среди пациентов, наблюдается лишь малая группа с полностью санированной ротовой полостью (136 человек – 27,2%). 1% (95 человек) указали на прохождение регулярного профилактического осмотра 1 раз в год, 39 человек (7,8%) – 1 раз в 6 месяцев и в 100% случаях наблюдался отрицательный ответ в проведении онкоскрининга СОР.

35,8% опрошиваемых имели отягощенный общесоматический фон, среди которых наблюдались патологические изменения со стороны ЖКТ (24,6%) и ССС (11,2%). При этом, патологические изменения в области СОР регистрировались у 89 пациентов (17,8%), при наличии вредных производственных факторов у 76 человек (15,2%).

Для большей подлинности результатов, опрос проходил среди врачей стоматологов с высшим и средним медицинским образованием, работающих в поликлиниках разной формы собственности, с разным стажем работы (от 7 месяцев до 29 лет). Установлено, что только 37 человек (18,5%) занимаются лечением и диспансеризацией пациентов с заболеваниями СОР, среди которых 12 врачей (6%) владеют технологиями онкоскрининга. Санитарно-просветительскую работу на стоматологические темы проводят 3% врачей.

Вторым этапом стоял ретроспективный анализ отчетно-учетных документов с динамикой полученных данных за 3 года (с 2015 по 2017 год).

Полученные результаты подтверждают общемировые данные, указывающие на наличие неуклонного роста обращений пациентов с заболеваниями СОР, с 959 до 1554. При анализе структуры заболеваний СОР среди пациентов, обратившихся в стоматологические учреждения, выявлено, что максимальная частота встречаемости приходится на КПЛ – 1739 случаев и лейкоплакию – 878 случаев, относящихся к группе предраковых, имеющих высокий процент малигнизации.

При комплексном обследовании пациента прием начинали с опроса, при котором уточняли жалобы, послужившие поводом для посещения медицинского учреждения, наиболее частыми из которых, явились: боль в области СОР (67,3%), чувство дискомфорта и шероховатости СОР (14,8%), жжение в области СОР и языка (7,4%), а 10,5% пациентов регистрируют сразу несколько состояний одновременно.

Из всех обследованных пациентов, только 7% обращались за помощью к врачу-стоматологу, 93% - отмечают появление жалоб более 6 месяцев назад, но ни к какому специалисту они не обращались. Так же регистрировали наличие вредных привычек у пациентов и их стаж (85,2% указали на курение в анамнезе, более 5 лет). У пациентов, с наличием заболеваний СОР, проведена временная оценка их возникновения, с давностью в среднем  $1,6 \pm 1,1$  месяца.

Пальпация лимфатических узлов выявила увеличение поднижнечелюстной и подбородочной группы у 13% пациентов, без изменения конфигурации лица в 100%.

Из 100 пациентов, всего 29% обращались за специализированной стоматологической помощью, из которых, в 20% случаев результат терапевтического лечения был не эффективным, 71% занимались самолечением.

У групп пациентов с заболеваниями СОР регистрировалось в полости рта наличие съемных и несъемных ортопедических конструкций (59%), у пациентов со здоровой СОР (контрольная группа) – 26%, при условии, что в 85% из всех, протезирование было проведено более 5 лет назад и конструкции были функционально неполноценными.

Оценка гигиенического состояния полости рта была определена у пациентов двух групп (Таблица 5). Среди обследуемых, распространенность кариозного процесса регистрировалась в 100% случаях, что означает наличие у каждого пациента, хотя бы одного признака проявления кариеса (кариозные и удаленные зубы, наличие пломб).

При анализе полученных результатов видно, что в 1 группе обследуемых наблюдается низкая интенсивность кариозного процесса ( $KPY=10,5 \pm 1,5$ ), с

преимущественным преобладанием компонента «П» (7,3±1), во 2 группе – высокая интенсивность (14,5±2,3), с преобладанием компонентов «К» и «У» (4,3±0,55 и 3,9±1,55).

Оценка уровня гигиены полости рта с использованием индекса ИГР-У позволил определить у пациентов 1 группы хороший уровень гигиены (0,9±0,3), у пациентов 2 группы – плохое гигиеническое состояние (3,6±0,55), по причине преобладания болевого синдрома.

В контрольной группе пациентов, в 22% регистрировалось наличие кровоточивости при зондировании в виде точечного кровоизлияния, у 78% кровоточивость отсутствовала. Во 2 группе наблюдалось воспаление среднего уровня тяжести: 22% - 3 степень кровоточивости, 72% - 2 степень, 6% - 1 степень.

Интерпретация результатов пародонтологического индекса СРITN показала, что у пациентов контрольной группы в лечении пародонта не было необходимости (1,3±0,09), пациентам 2 группы (2,9±0,12) - необходимо проведение комплекса пародонтологического лечения (профессиональная гигиена полости рта, закрытый кюретаж, так как у 12% было выявлено наличие пародонтального кармана до 3 мм).

Кроме определения индексов уровня индивидуальной гигиены, определяли степень покрытия языка налетом - Индекс К. Кojima (1985). Наличие толстого слоя налета на языке свидетельствует не столько о плохой гигиене, сколько о наличии общесоматической патологии со стороны ЖКТ, для верификации и лечения которой пациенты были направлены к гастроэнтерологу.

Таблица 5 – Индексная оценка уровня гигиены полости рта

Индексы	1 группа	2 группа
ИГР-У (p=0,0212)	0,9±0,3	3,6±0,55
РМА (p=0,0392)	11±0,55	28±0,5
Индекс кровоточивости (p=0,0412)	0,2±0,15	1,3±0,65
СРITN (p=0,0421)	1,3±0,09	2,9±0,12
КПУ	10,5±1,5	14,5±2,3
- компонент «К» (p=0,0021)	1,9±0,2	4,3±0,55
- компонент «П» (p=0,0354)	7,3±1	6,3±0,2
- компонент «У» (p=0,0034)	1,3±0,3	3,9±1,55
Индекс К.Кojima	Значения 0 и 1 (34 и 16 пациентов)	Значения 1-4 (41,48,52,59 пациентов)



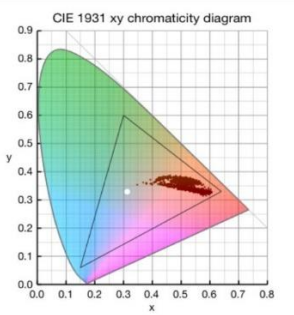


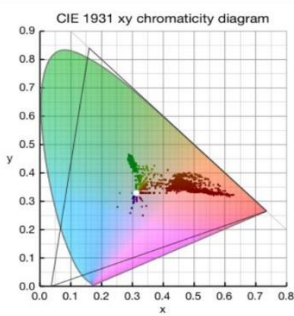


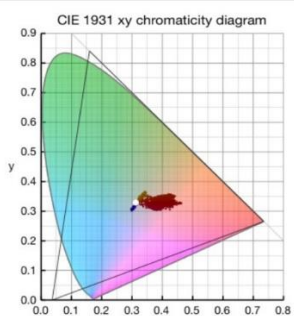


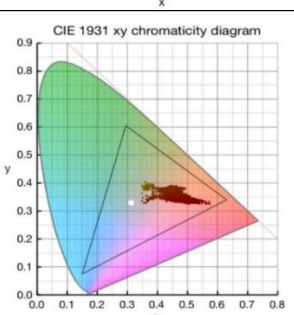


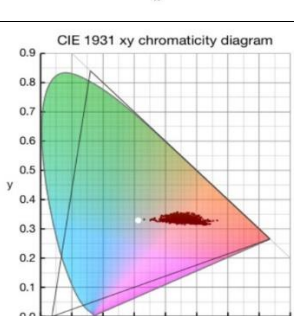
При анализе уровня воспалительной реакции по РМА, легкая и средняя степень воспаления была выявлена у 1 группы пациентов (6,3±0,2 и 4,7±0,35), во 2 группе регистрировались случаи тяжелой степени (8,3±0,2, 10,9±0,1 и 8,8±0,2) (Таблица 6).

Таблица 6 – Показатели воспалительной реакции пародонта (РМА)

Индексы	1 группа	2 группа
РМА (p=0,0392)	11±0,55	28±0,5
-легкая степень	6,3±0,2	8,3±0,2
-средняя степень	4,7±0,35	10,9±0,1
-тяжелая степень	0	8,8±0,2

Обследование СОР, кроме визуального осмотра, проводили с использованием дополнительного метода диагностики – аутофлуоресцентная стоматоскопия, с использованием отечественного аппарата АФС (ООО «Полироник», Москва) (Таблица 7).

Таблица 7 – Определение диагностических возможностей аппарата АФС

Показатель	Визуальный осмотр	Атофлуоресценция	Формат LAB
<b>Здоровая СОР</b> L=63 a=54 в=39 x=130 y=191			
<b>Рак</b> L=83 a=135 в=8 x=101 y=393			
<b>Пара- и гиперкератоз СОР</b> L=78 a=21 в= -3 x=194 y=268			
<b>Эрозивно-язвенный процесс</b> L=75 a=101 в=11 x=95 y=141			
<b>Афтозные поражения</b> L=71 a=98 в=10 x=118 y=217			

Патологические процессы разной природы происхождения имеют различные оптические образы, так участки воспалительного характера представляются зонами приглушения свечения, по причине повышенного кровоснабжения. Наличие фибринозного налета, очагов пара- и гиперкератоза выступают в качестве осветляющего агента, с четкими границами. Эрозивно-язвенные поражения имеют нерезкую извилистую границу с неизменными тканями и проявляются в виде гашения очага флуоресценции. Рак СОР имеет явное гашение флуоресценции (вид черно-бардового пятна) с неровными, размытыми границами. Каждый оптический образ, для большей интерпретации, был обработан с помощью стандартизированной программы Color Spatioplotter ver 2.46 с выделением цветового кода очага поражения (среднее значение по 12 областям измерения, 5 фотографий).

При разработке любого диагностического метода, он проходит проверку по группе показателей, определяющих его диагностическую информативность. Исследованию подверглись все пациенты (250 человек, 50 человек из которых со здоровой СОР).

Проанализировав результаты, видно, что при исследовании пациентов данным методом в 98% случаях дает положительный результат (чувствительность метода), что подтверждает факт того, что любая нозологическая форма заболевания, даже на доклиническом уровне, будет идентифицирована с использованием данного метода и аппарата. Специфичность используемого метода так же имеет высокие значения – 75%.

На основании полученных данных чувствительности и специфичности, легко можно определить прогностическую ценность используемого метода. ППР показывает, что среди 100 больных, действительно наличие заболевания определилось в 100%, а среди пациентов, состояние которых оценивалось, как здоровье, подтвердилось в 96,15% случаях.

При оценке лабораторных показателей, первоначально определяли уровень pH ротовой жидкости. Сбор ротовой жидкости проводился у всех групп пациентов (200 человек) до лечения, через день и после начала соответствующей терапии, с определением оптимальных сроков нормализации показателей, у 20 человек (контрольная группа), анализ был проведен однократно, для установления контрольных границ. У пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР наблюдается смещение pH в кислую сторону (среднее значение 5,5). После проводимых схем лечения был проведен повторный анализ, который показал:

1) При применении лекарственной терапии, как отдельного метода лечения, восстановление уровня pH у всех пациентов определялось лишь на 17 день (21 сутки при кератозах) проводимого лечения;

2) ФДТ 450 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» на 11 (15 сутки);

3) ФДТ 660 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» на 13 (17 сутки);

4) Комбинированная схема лечения с ФДТ 450 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» - на 9 (11 сутки) лечения;

5) Комбинированная схема лечения с ФДТ 660 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» - на 7 (9 сутки) лечения.

Таким образом, опираясь на данные pH можно сделать вывод, что восстановление кислотно-щелочного баланса ротовой жидкости проходит при всех проводимых схемах лечения, но в разные временные промежутки, наиболее короткие сроки восстановления - в 5 группе (лекарственная терапия на фоне ФДТ 660 нм). При применении ФДТ с разной длиной волны без медикаментозной поддержки, длина волны 450 нм оказалась более эффективна, чем применение 660 нм.

ПЦР анализ проводился с учетом процента выявления патогенных пародонтальных возбудителей: *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*.

Данная процедура проводилась до лечения, а также в сроки, регистрирующиеся при нормализации pH ротовой жидкости.

При применении лекарственной терапии снижение уровня возбудителей регистрируется на 17 и 21 день проводимой терапии.

При проведении комплексного лечения с ФДТ 450 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин», результат был зарегистрирован на 9 день при эрозивно-язвенных процессах и 11 день при кератозах. При ФДТ 660 нм, отличающаяся большей глубиной проникновения, от предыдущего метода – 7 и 9 день (самые короткие сроки восстановления). Отдельное применение ФДТ 450 нм и 660 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» привело к нормализации показателей на 11 (15 сутки) и 13 (17 сутки).

Таким образом, при ПЦР анализе микробного состава с очага поражения в области СОР у 200 пациентов, доминирующей микрофлорой был тандем бактерии рода *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* и *Fusobacterium nucleatum* (высеивались в 59%, 19% и 8% случаев), в меньших концентрациях определялись: *Porphyromonas endodontalis* (7% случаев), *Porphyromonas gingivalis* (4% случаев), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (3% случаев), *Treponema denticola* не была выявлена ни у одного пациента. У пациентов контрольной группы, превышение пороговых значений возбудителей пародонтального типа выявлено не было.

Хемилюминесцентный метод позволяет определить нарушение липидного обмена ротовой жидкости при наличии воспалительных заболеваний, инфекционных или онкологических процессах для определения уровня окислительного стресса организма.

Для повышения уровня точности, измерение проводилось трехкратно со взятием среднего значения. Сбор ротовой жидкости проводился аналогично предыдущим методам.

При анализе полученных результатов видно, что при любых формах поражения СОР идет увеличение показателей свободно-радикального окисления, увеличение светосуммы, в сторону смещения в прооксидантную активность (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели хемилюминесцентного метода

Показатели ХЛ		ХЛ показатели ротовой жидкости					
		Контрольная группа		Эрозивно-язвенные поражения		Кератозы	
S		879±7,3		1543±3,5		1084±1,7	
tg2	а и Z	96,5±1,4	0,173±2,1 5,5±1,5	56,4±0,5	0,213±0,9 6,53±1,3	73,5±1,1	0,197±1,7 6,128±2,1
I <sub>max</sub> интенсивность		99,3±1,4		280±5,1		112±1,5	

Главным критерием оценки показателей любого лабораторного метода – временной промежуток восстановления его значений (Таблица 9).

Данный этап, как и другие лабораторные методы, дают доказательство того, что все методы лечения имеют эффективность в плане нормализации пороговых значений определяемых показателей, но в разные временные промежутки. Комбинированный метод лечения с ФДТ 660 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» (7 и 9 сутки), ФДТ 450 нм (9 и 11 сутки). Обособленное применение ФДТ разной длиной волны показывает аналогичное увеличение эффективности длины волны 450 нм (11 и 13 день) в отличии от 660 нм (13 и 15 день). Самые длительные сроки восстановления регистрировались в 1 группе пациентов, на фоне применения лекарственной терапии (15 и 21 сутки).



Таблица 9 – Временной промежуток восстановления показателей

Методы лечения	Значения	Показатели нормы	ХЛ у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями	ХЛ у пациентов с кератозами СОР
ЛС (15 / 21 день)	S	879±7,3	902±5,3	889±5,7
	I <sub>max</sub>	99,3±1,4	105±1,7	101±7,3
	tg2 a, Z	96,5±1,4 0,173±2,1 5,5±1,5	88,9±1,3 0,194±1,9 5,945±1,3	87,9±2,1 0,183±1,5 6,03±2,1
ЛС+ФДТ450 (9 / 11 день)	S	879±7,3	911±4,3	901±4,9
	I <sub>max</sub>	99,3±1,4	113±1,5	101,4±6,7
	tg2 a, Z	96,5±1,4 0,173±2,1 5,5±1,5	91,8±1,4 0,182±1,7 5,57±1,7	95,1±2,3 0,179±1,8 5,8±2,3
ЛС+ФДТ660 (7 / 9 день)	S	879±7,3	885±6,3	884,1±5,9
	I <sub>max</sub>	99,3±1,4	104±1,3	101,3±3,1
	tg2 a, Z	96,5±1,4 0,173±2,1 5,5±1,5	97,1±1,6 0,179±1,8 5,57±1,3	96,9±2,3 0,183±1,5 5,71±2,3
ФДТ 450 (11 / 13 день)	S	879±7,3	906±7,1	894,9±6,2
	I <sub>max</sub>	99,3±1,4	108±1,5	104±1,9
	tg2 a, Z	96,5±1,4 0,173±2,1 5,5±1,5	94,5±1,7 0,18±1,8 5,69±1,6	92,9±2,3 0,185±1,5 6,03±2,1
ФДТ 660 (13 / 15 день)	S	879±7,3	901±7,3	891±6,4
	I <sub>max</sub>	99,3±1,4	107,9±1,6	100,5±1,7
	tg2 a, Z	96,5±1,4 0,173±2,1 5,5±1,5	91,3±1,6 0,181±1,7 5,6±1,4	92±2,1 0,179±1,2 5,79±1,9

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. С использованием хемилюминесцентного метода, под контролем других лабораторных методов можно достоверно исследовать эффективность проводимых схем лечения, с выбором наиболее значимого;
2. Онкология любой локализации значительно превышает интенсивность хемилюминесценции, что связано с увеличением уровня липидной пероксидации в слюне;
3. Принципиального различия между пациентами мужского и женского пола не наблюдалось;
4. У пациентов с наличием заболеваний СОР, ХЛ ротовой жидкости отличались от показателей нормы. Как значение светосуммы (S), так и значение максимальной



интенсивности (I max), достоверно были выше, по сравнению с контрольной группой, что подтверждает усиление ПОЛ при любой нозологической форме патологического процесса.

При микробиологическом исследовании преобладающей микрофлорой при эрозивно-язвенных поражениях СОР является *Streptococcus mutans* (27%), *Streptococcus salivarius* (25%) и *Enterococcus faecium* (20%).

При кератозах СОР: *Streptococcus mutans* (34%), *Streptococcus salivarius* (29%) и *Enterococcus faecium* (17%).

Ранее было установлено большее смещение pH ротовой жидкости в кислую среду у пациентов с эрозивно-язвенными процессами, что зачастую является свидетельством увеличения возбудителя – *Lactobacillaceae* (при эрозивно-язвенных - 10%, что превышает показатели в группе пациентов с кератозами – 7%).

Необходимо отметить повышение пороговых значений группы грибов, что подтверждает наличие дисбаланса полости рта (при эрозивно-язвенных процессах - 12%, в группе пациентов с кератозами – 10%, в зависимости от чего идет корректировка медикаментозных схем лечения (добавление противогрибковой терапии). Повторное исследование проводилось в сроки, установленные при ПЦР исследовании.

Любой вид комбинированного лечения и обособленное применение ФДТ разной длины волны приводит к нормализации микробного ландшафта (в аналогичные ранее сроки). При проведении курса лекарственной терапии наблюдается превышение пороговых значений: *S.mutans*, *S.salivarius*, грибов *Candida*.

После проведения всех лабораторных исследований видно, что все применяемые схемы лечения ведут к положительному результату, но, в разные временные промежутки. В связи с этим, нужно еще опираться на изменение клинической картины.

Наличие болевого синдрома и степень его выраженности оценивали на каждом этапе лечения у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР по средствам цветовой шкалы. Отсутствие показателя «10 – нестерпимая боль» объясняется тем, что из всех пациентов, данного болевого порога не испытывал никто.

Неоспоримый эффект наблюдается при лекарственной терапии на фоне ФДТ 660 нм и 450 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин», при использовании которых снижение болевого синдрома наблюдалось уже после первого и второго применения. Обособленное использование ФДТ 660 нм приводит к отсутствию пациентов с болевым синдромом уже на 11 день, тогда как при ФДТ 450 нм аналогичные результаты достигнуты на 9 день.

Самые худшие показатели регистрировались при использовании лекарственной терапии, где болевой синдром исчез лишь на 11 день терапии (100%), а пациенты с наличием сильной боли (3) наблюдались до 7 дня лечения.

В группе пациентов с нарушением ороговения СОР, наличие болевого синдрома выявлено не было в 100% случаях.

Чувствительность (тактильную, болевую и температурную) определяли в разных областях СОР, для достижения более объективных результатов.

Интерпретацию результатов проводили по шкале Е.З. Неймарка, где: «-» чувствительность не нарушена; «±» сомнительное нарушение чувствительности; «+» слабое нарушение чувствительности; «++» умеренное нарушение чувствительности; «+++» полное отсутствие чувствительности (Таблица 10).

В 100% случаев никто не отметил пограничное состояние - полное отсутствие чувствительности, у здоровых пациентов (20 человек) чувствительность была не нарушена.

107 человек определили сомнительное нарушение чувствительности в разных областях СОР, 124 пациента - легкое изменение и 66 - на умеренное.

При этом, наиболее частое нарушение чувствительности происходит в области СО щек (29%), языка (20%), переходной складки нижней челюсти (16%), дна полости рта

(12%), переходной складки верхней челюсти и мягкого неба по 10% и в меньшей степени нижней и верхней губы (2% и 1%). Следовательно, мы видим, что места, указанные пациентами совпадают с наиболее частыми местами локализации разных нозологических форм заболеваний СОР, что и провоцирует нарушение чувствительности в данных областях.

При проведении разных курсов лечения, данный тест повторялся через день, для мониторинга сроков восстановления чувствительности разных отделов СОР.

Таблица 10 – Показатели определения болевой чувствительности разных областей СОР

Место проведения обследования	Нарушение болевой чувствительности				
	«-»	«±»	«+»	«++»	«+++»
Нижняя губа	20	3	2	1	0
Верхняя губа	20	2	0	0	0
Переходная складка н.ч	20	13	21	15	0
Переходная складка в.ч	20	7	14	9	0
Дно полости рта	20	9	17	11	0
Язык	20	27	24	7	0
Твердое небо	20	15	11	4	0
Слизистая щек	20	31	35	19	0

При проведении курса лекарственной терапии, в 100% случаях был достигнут результат полного восстановления болевой чувствительности у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями лишь на 13 день. При комбинированном лечении на фоне ФДТ 450 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» восстановление происходило быстрее, уже на 7 день, при длине волны 660 нм - на 5 день (самые короткие сроки). При проведении обособленного курса ФДТ 450 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» - на 9 день, ФДТ 660 нм – 11 день.

Аналогичное исследование в группе пациентов с кератозами СОР показали более поздние сроки восстановления. Так, использование лекарственной терапии ведет к восстановлению болевой чувствительности на 25 сутки, комбинированные методы с ФДТ 660 нм и 450 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» на 10 и 13 сутки, обособленное применение ФДТ 450 нм и 660 нм – 17 и 19 день.

Анализ полученных результатов определения тактильной и температурной чувствительности, определялся в аналогичных областях, где было зарегистрировано нарушение тактильной чувствительности у всех обследуемых (100%), без определения критерия «полное отсутствие чувствительности» и у пациентов контрольной группы (20 человек) чувствительность полностью была не нарушена.

При анализе эффективности разных схем лечения СОР, видно, что восстановление пороговых значений в самые короткие сроки было достигнуто при использовании комбинированной схемы лечения с ФДТ 660 нм – 5 (10 день), медикаментозная терапия с ФДТ 450 нм – 7 и 13 сутки, обособленное применение ФДТ 450 нм – 9 и 17 день, а ФДТ 660 нм – 11 и 19 сутки.

Существует огромное количество разнообразных методик по определению площади поражения, начиная от определения обычным циркулем, заканчивая

специализированными компьютерными девайсами. В данной работе определение площади поражений осуществлялось по методу Л.Н. Поповой с использованием полиэтиленовой пленки.

Данный метод удобен тем, что площадь поражения можно посчитать вне зависимости от его локализации или границ, а также данный метод не требует высоких временных затрат.

Определение площади поражения осуществлялось у всех пациентов до и через день с начала проведения терапии, для того, чтобы произвести оценку скорости эпителизации.

При проведении исследования у всех 200 пациентов была измерена площадь всех очагов поражения с их дальнейшей суммацией, у пациентов с нарушением целостности СОР определялось наличие воспаления вокруг элементов поражения (перефокальное воспаление). При мониторинге проводимых схем лечения с выделением их эффективности, была определена общая площадь поражения у всех пациентов данной группы в каждый день приема.

Полная эпителизация при применении лекарственной терапии у пациентов с нарушением целостности эпителия произошла на 14 день, у пациентов с кератозами на 25. После определения площади поражения, производили расчет скорости эпителизации: при эрозивно-язвенных поражениях - 12,27%, при кератозах - 10,21% (Рисунок 3).

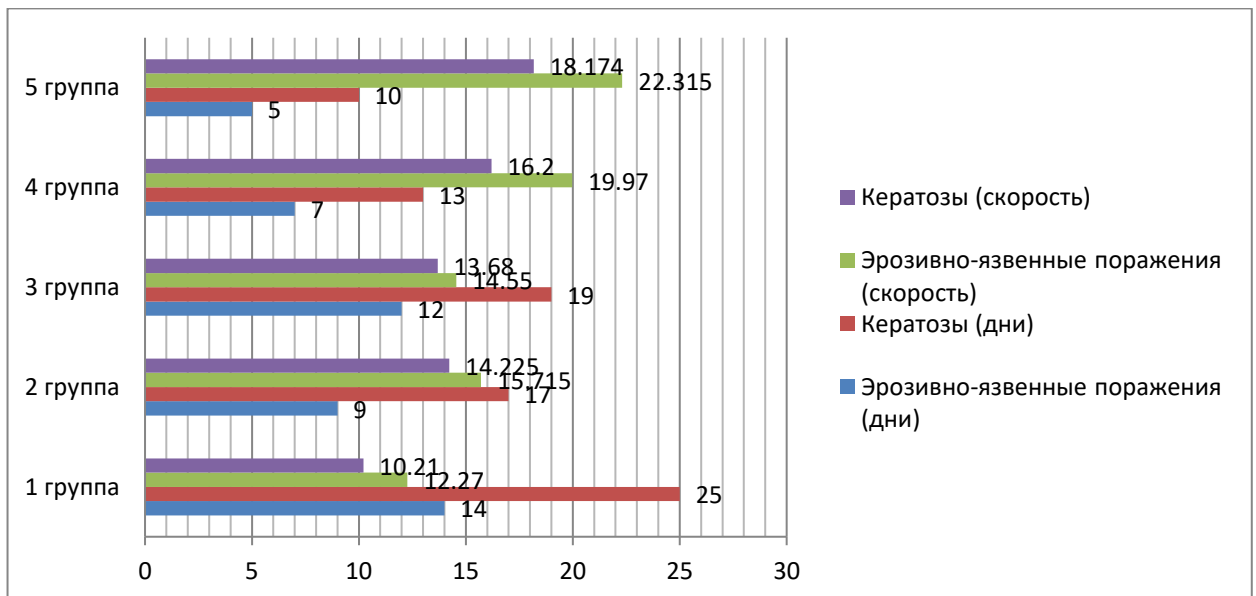


Рисунок 3 – Сравнение показателей скорости эпителизации при разных схемах лечения

При рассмотрении группы пациентов, которым проводилась комбинированная схема лечения с ФДТ 450 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» эпителизация наблюдалась на 7 день при наличии эрозивно-язвенных поражений, а при кератозах на 13 сутки, что существенно быстрее, чем ранее описанный метод, при скорости 19,97% и 16,2%.

Комбинированный метод с ФДТ 660 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» показал наиболее низкие сроки заживления, в отличие от предыдущих. Так, уже на 5 и 10 день соответственно достигнута полная ремиссия заболеваний, при скорости - 22,315% и 18,174%, что превышает значения предыдущих методов.

Комбинированные методы дают высокую скорость эпителизации патологического процесса, в более короткие сроки, что повышает их ценность использования в клинической практике. Отдельно используемый метод лекарственной терапии проявил себя в меньшей степени.

Эпителизация при использовании ФДТ 450 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» дает лучшие результаты, чем ФДТ 660 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин», что связано с более высокой поглощающей способностью данного спектра тканями. Но, данные методы показали наибольшую эффективность по сравнению с лекарственной терапией, но меньшую, чем при комбинированных методах лечения.

При ФДТ 450 нм сроки эпителизации на 9 (17 сутки) при скорости в 15,715%, а так же 14,225%, что превышает значения применения лекарственной терапии, но уступает показателям комбинированных методов. При ФДТ 660 нм – 12 (19 день), при значениях в 14,55% и 13,68%.

Самая высокая скорость эпителизации, в наиболее короткие сроки была достигнута у пациентов 5 группы (ЛС + ФДТ 660 нм), затем у пациентов на фоне ФДТ 450 нм и медикаментозной терапии (4 группа).

Так же мы видим тенденцию, что применение отдельно ФДТ метода показывает лучшие результаты по сравнению с лекарственной терапией, при которой были достигнуты самые низкие показатели.

Отдельное сравнение ФДТ методов с разной длиной волны, показывает не слишком высокие различия при лечении эрозивно-язвенных поражений (15,715% и 14,55%) и кератозов (14,225% и 13,68%). ФДТ с более глубоким проникновением (660 нм) показывает худшие результаты по сравнению с 450 нм, несмотря на то, что глубина проникновения данной длины волны меньше.

Для оценки качества жизни, каждый пациент заполнял специализированный опросник «Профиль стоматологического здоровья ОНП-14-RU».

При анализе ответов на вопросы здоровых пациентов (без видимых клинических поражений СОР) результаты составляли 14 баллов; в группе пациентов с поражениями, проявляющимися в виде нарушения процессов ороговения СОР (типичная форма КПЛ, типичная форма лейкоплакии) -  $36 \pm 4,5$  баллов; самые высокие показатели наблюдались в группе пациентов с эрозивно-язвенными поражениями -  $48,5 \pm 3,5$  баллов.

Полученные результаты позволяют полагать, что любые поражения СОР несут неблагоприятное влияние на трудовую и социальную жизнь индивидуума.

После проведенного осмотра, налаживания доверительных отношений с пациентом, проведения комплексной профессиональной гигиены и обучения данным мероприятиям, в группе пациентов с кератозами, показатели улучшились с  $36 \pm 4,5$  баллов до  $31,5 \pm 3,1$ . В группе с эрозивно-язвенными поражениями сдвиг в лучшую сторону произошел на  $4,3 \pm 2,5$  балла.

Следовательно, профессиональная гигиена полости рта, которая технически легко выполнима и доступна каждому пациенту, существенно отражается на качестве жизни пациентов, поскольку ведет к выравниванию дисбиотических нарушений и снижает риск развития многих стоматологических заболеваний и приводит к улучшению показателей уровня жизни.

Наиболее быстрое восстановление показателей привычного качества жизни наступает при применении комплекса ФДТ 660 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» и лекарственной терапии (9 и 11 день), при длине волны 450 нм – 11 и 13 день. Обособленное применение ФДТ 660 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» (13 и 19 день), ФДТ 450 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» (13 и 17 день) и самое долгое при применении отдельно лекарственной терапии (19 и 21 день).

При первичном знакомстве с пациентом еще перед началом лечения, оценивали его психологический статус, в связи с тем, что любые патологические изменения в организме могут приводить к его нарушению.

При проведении данного анализа, пациентам предоставлялось ответить лишь на 2 вопроса: «Зачем Вам нужно лечить зубы?» и «Будете ли Вы лечить зубы?». При ответе на эти нетрудные вопросы, кроме ответов на них, оценивали поведение человека, его эмоции в процессе прочтения, тем самым оценивая его психологический фон.

В результате, при ответе на первый вопрос, наиболее частый ответ – «не знаю» (80,99%) или давали всего несколько ответов (1 вариант – 12,43%, 2 варианта – 4,97%, 3 варианта – 1,61%), что показывает низкий уровень мотивации у пациентов.

На второй вопрос, наиболее частый ответ - «не знаю» (18,13%), затем, определялся ответ с «условием» (73,41%) и некоторые пациенты решили проигнорировать ответ на данный вопрос «молчанием» (8,46%), что показывает средне-низкий уровень мотивации у данной группы пациентов.

Кроме того, при интервьюировании оценивалась мимика и вербальная активность пациента. Так, большинство находилось в тревожном состоянии (52,2%), а 36,7% не подавали никаких проявлений и всего у 11,1% регистрировался позитивный настрой.

Данный тест был проведен на каждом приеме пациента, при этом, изменению подверглись лишь результаты мимики и вербальной активности, которые смещались при всех проводимых методах лечения в более благоприятную сторону: тревожное состояние определялось в 33,7%, отсутствие всех проявлений регистрировалось у 8,3%, а 58,4% пациентов находились в позитивном состоянии.

Кроме того, для определения эмоционального состояния нами был использован восьмицветовой тест Люшера. Данный анализ включал в себя 8 карточек разных цветов, в котором каждый цвет символизировал направленность и настроение испытуемого.

Каждому пациенту, рекомендовалось выбрать 2 карточки, которые образуют собой функциональную группу, интерпретирующую состояние пациента. Так, при первичном обращении в 100% случаях, пациенты чувствуют дискомфорт и находятся в негативном состоянии. На этапах проведенного лечения психологическая картина пациента претерпевала изменения в сторону улучшения ситуации - преобладание пациентов с благоприятным настроением к лечению, улучшением общего психосоматического фона (86,1%).

После проведенного лечения, 1,6% опрошенных подтвердили напряженность в своем состоянии, что связывают с возможными рецидивами данного заболевания, 98,4% испытывают чувство спокойствия и активное стремление к преодолению трудностей.

Анализ полученных данных подтверждает эффективность всех применяемых методов лечения, по возможности восстановления психоэмоционального статуса пациента, качества его жизни и повышения мотивационной способности к проводимой терапии.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Полученные данные в нашей работе позволяют рекомендовать внедрение ФДТ с длиной волны 660 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» для использования в практическом здравоохранении у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР, однако применение данной технологии при других формах заболевания СОР требуют дальнейшего исследования.

**Заключение.** Таким образом, проведенное клиническое исследование с элементами ретроспективного анализа, базирующееся на принципах доказательной медицины, позволяет проводить раннюю диагностику патологических изменений СОР на ранних стадиях их развития, с использованием метода аутофлуоресцентной стоматоскопии и проводить их лечение с помощью фотодинамической терапии. В результате проведенного исследования были теоретически обоснованы, клинически апробированы и внедрены в практику практические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с эрозивно-язвенными заболеваниями СОР.

## ВЫВОДЫ

1. Результаты социологического исследования объективизируют проблему онкоскрининга патологических состояний СОР среди специалистов стоматологического профиля, поскольку только 18,5% из них занимаются лечением пациентов с

заболеваниями СОР, 6% - владеют технологиями онкоскрининга, 94% имеют ограниченные знания и незакрепленные мануальные навыки.

Среди пациентов наблюдается низкая мотивационная активность к стоматологическим профилактическим осмотрам (1% - 1 раз в год, 7,8% - 1 раз в 6 месяцев) на фоне установленных факторов риска развития заболеваний СОР (15,2%) и патологических изменений СОР - 17,8%.

2. Ретроспективный анализ медицинской документации доказывает высокую распространенность заболеваний СОР в структуре стоматологической заболеваемости (17,92%) и подтверждает увеличение обращений пациентов за стоматологической помощью в 1,6 раза с 2015 по 2017 года. Зонами повышенного риска поражения СОР с нарушением целостности эпителия являются: слизистая оболочка щек и боковая поверхность языка (ТК ВОЗ 19, 20, 44, 45), где доминируют КПЛ (эрозивно-язвенная форма - 52,25%) и лейкоплакия (46,34%).

3. Флуоресцентная стоматоскопия – современная технология с высокой степенью чувствительности (98%), специфичности (75%), прогностичности отрицательного (96,15%) и положительного результатов (100%). Расшифровка полученных оптических образов с помощью стандартизированной программы Color Spatioplotter 2.46, основанной на регистрации спектра аутофлуоресценции и стандартизации его показателей, снижает вероятность диагностических ошибок и повышает эффективность ранней диагностики патологических изменений СОР.

4. Использование фотодинамической терапии с длиной волны 660 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» сокращает сроки эпителизации эрозивно-язвенных поражений в 2,8 раз на фоне средней скорости эпителизации - 22,315% и приводит к стойкой и длительной ремиссии (12 месяцев).

5. У пациентов с эрозивно-язвенными поражениями до лечения на фоне смещение рН ротовой жидкости в кислую сторону (рН = 5,5) наблюдается увеличение прооксидантной активности ( $I_{max} = 280 \pm 5,1$ ;  $a = 0,213 \pm 0,9$  и  $Z = 6,53 \pm 1,3$ ) и сдвиг микробного ландшафта в сторону увеличения микроорганизмов с деструктивным механизмом действия (*Prevotella intermedia* – 59%, *Tannerella forsythia* – 19% и *Fusobacterium nucleatum* – 8%). В результате проведенного лечения происходит нормализация кислотно-щелочного баланса, микрофлоры в области очага поражения и восстановление антиоксидантной активности.

6. Проведенное лечение нормализует качество жизни пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР с  $\sum \text{ОНIP-14-RU} = 48,5 \pm 3,5$  балла ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ ) до показателей нормы  $\sum \text{ОНIP-14-RU} = 14$  ( $p < 0,05$ ), определяемых на 9 день проводимой фотодинамической терапии длиной волны 660 нм.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам высокого и очень высокого риска возникновения онкопатологии необходимо, в обязательном порядке, проводить онкоскрининг, вне зависимости от патологических проявлений на СОР.

2. Для онкоскрининга использовать аутофлуоресцентную стоматоскопию с помощью отечественного аппарата АФС (ООО «Полироник», Москва).

3. Для реализации онкоскрининга необходимо соблюдать следующие условия: диагностику проводить при полностью выключенном источнике искусственного света и приглушенном естественном освещении, с защитой глаз врача и пациента очками со специальными светофильтрами предоставленными в наборе, источник света должен находиться на расстоянии приблизительно 10 см,

4. Для ведения фотопротокола пациента с целью мониторинга проводимого лечения необходимо использовать специальный желтый светофильтр, позволяющий фиксировать изменения спектра излучения.

5. Обработку полученных данных проводить с помощью стандартизированной программы Color Spatioplotter ver 2.46 для обработки оптических образов, которая позволяет объективно оценить степень выраженности изменений цветового кода и установить критерии оптических образов в норме и при патологии.

6. В рамках НМО и дополнительного образования организовать циклы занятий, цель которых – повышение знаний в области заболеваний СОР и освоения современных, малоинвазивных скрининговых программ.

7. При лечении пациентов с заболеваниями СОР использовать комбинированный метод лечения с внедрением ФДТ, реализованной с помощью отечественного аппарата АФС, длиной волны 660 нм, насадками С2 и С4 типа (ООО «Полироник», Москва) и фотосенсибилизатором «Фотодитазин».

8. Фотосенсибилизатор наносится на очаг поражения аппликационным методом, с заранее приглушенным естественным и искусственным светом, длительностью 20 минут, после чего, начать активацию источником света - АФС 660 нм в течении 10 минут. Количество сеансов 3-10, через день, в зависимости от объёма повреждения СОР.

9. С2 насадка применяется для элементов поражения в труднолокализованных областях, но при этом, проводя терапию, держать источник света не ближе 0,5 см, чтобы избежать перегревания. Насадка С4 позволяет подводить источник вплотную к облучаемой области и охватывать поражения значительные по распространенности.

10. Всем пациентам с поражениями СОР, как с нарушением целостности эпителия, так и с нарушением процессов ороговения, необходимо проводить регистрацию дисбиотических нарушений и определение уровня грибов рода Candida для коррекции назначенного лечения.

11. Все пациенты, с эрозивно-язвенными поражениями СОР, после проводимого лечения, должны быть поставлены на диспансерный учет и наблюдаться в сроки 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев, с целью предупреждения рецидивов заболевания.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ В ЖУРНАЛАХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВАК

1. Гажва, С. И. Стоматологический статус пациентов с диффузными поражениями печени / С. И. Гажва, **Н. А. Котунова**, Н. С. Касумов // Международный научно-практический журнал. - 2016. - № 12 (54). – С. 72-74.

2. Сравнение дополнительных методов диагностики дисфункции височно-нижнечелюстного сустава / С. И. Гажва, Д. М. Зызов, Т. В. Болотнова, **Н. А. Котунова** [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. - № 1(55). – С. 98-101.

3. Гажва, С. И. Повышение эффективности ранней диагностики заболеваний слизистой оболочки рта [Электронный ресурс] / С. И. Гажва, **Н. А. Котунова** // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - № 5. – Режим доступа: <http://science-education.ru/article/view?id=26913>.

4. Гажва, С. И. Применение фотодинамической терапии в алгоритме лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта [Электронный ресурс] / С. И. Гажва, **Н. А. Котунова**, А. С. Куликов // Современные проблемы науки и образования. – 2018. - №4. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27758>.

## В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ

1. Гажва, С. И. Повышение эффективности ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта с использованием метода аутофлуоресценции тканей / С. И. Гажва, **Н. А. Котунова**, С. Н. Гаража // Сборник XVIII форума «Стоматология Ставрополя». – 2017. – С. 173-175.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФС – аутофлуоресцентная стоматоскопия  
 БХЛ – биохемилюминометр  
 ВАК – высшая аттестационная комиссия  
 ВОЗ – всемирная организация здравоохранения  
 ИГР-У – упрощенный индекс гигиены полости рта  
 ККГ – красная кайма губ  
 КПЛ – красный плоский лишай  
 ЛС – лекарственное средство  
 ПИМУ – приволжский исследовательский медицинский университет  
 ПОЛ – перекисное окисление липидов  
 ПОР – прогностичность отрицательного результата  
 ППР – прогностичность положительного результата  
 ПЦР – полимеразная цепная реакция  
 РФ – Российская Федерация  
 СОР – слизистая оболочка рта  
 ТК – топографический код  
 ФДТ – фотодинамическая терапия  
 ФС – фотосенсибилизатор  
 ХРАС – хронический афтозный стоматит  
 ХЛ – хемилюминесценция  
 ЧЛХ – челюстно-лицевая хирургия  
 М – среднее арифметическое  
 m – стандартная ошибка среднего  
 ОНП-14-RU – опросник «Профиль влияния стоматологического здоровья»  
 LAV – цветовой формат  
 SPITN – индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта  
 p – статистическая значимость  
 PMA – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс  
 RAL – таблица цветов

Подписано в печать \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 2019 года.  
 Формат 60×90 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Печать офсетная. Бумага офсетная.  
 Физ. печ. л. 1,0. Усл. печ. Л. 0,9  
 Отпечатано на полиграфическом оборудовании  
 В ИП Барановский А. Э.  
 г. Симферополь, Республика Крым