

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТИТАРЕНКО МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРАСНОГО
ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА НА
ФОНЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

14.01.14 – стоматология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент О.Д. Байдик

Томск - 2019

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Современные аспекты эпидемиологии КПЛ СОПР	13
1.2 Современные представления об этиологии КПЛ СОПР.....	14
1.3 Роль нарушений иммунитета в развитии КПЛ СОПР.....	16
1.4 Нитрозилирующий стресс и его роль в развитии КПЛ СОПР	19
1.5 Проблемы диагностики, клинической манифестации пациентов с проявлениями КПЛ в ПР в сочетании с системной патологией	21
1.6 Современные представления о клинических проявлениях КПЛ в ПР	23
1.7 Особенности гигиены полости рта пациентов с проявлениями КПЛ в ПР	27
1.8 Проблемы комплексной диагностики проявлений КПЛ в ПР	28
1.9 Анализ состава и свойств ротовой жидкости для диагностики заболеваний слизистой оболочки полости рта.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1. Общая характеристика клинических исследований	45
2.2 Ретроспективный и динамический анализ качества диагностики КПЛ СОПР	49
2.3 Методы общеклинического обследования	50
2.4 Методы стоматологического обследования.....	51
2.5 Цитологическое исследование соскобов СОПР.....	53
2.6 ТГц спектроскопия с разрешением во времени, применяемая для анализа ротовой жидкости	55
2.7 Статистический анализ результатов исследования	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
3.1 Ретроспективный анализ частоты выявления КПЛ в структуре заболеваний СОПР (по данным специализированного лечебно-консультативного приёма)	62
3.2 Клиническая характеристика пациентов с проявлениями КПЛ в ПР в группах наблюдения	66
3.3 Цитологическое исследование очагов поражения в группах наблюдения	79

3.4 Терагерцовая спектроскопия с разрешением во времени, применяемая для анализа ротовой жидкости в исследуемых группах	82
3.5 Дискриминантный анализ показателей у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и нарушениями толерантности к углеводам	88
3.6 Динамический анализ результатов использования расширенной диагностики пациентов с КПЛ в полости рта	96
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120
Приложение 1	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Красный плоский лишай (КПЛ) – это один из самых распространенных дерматозов, при котором могут поражаться эпителии кожи слизистых [26, 28, 29, 141]. В структуре заболеваемости слизистой оболочки полости рта (СОПР) на долю проявлений КПЛ в полости рта (ПР) приходится от 34,0 до 50,0%. Изолированные проявления этого дерматоза в ПР отмечаются у 25,6-35,0% больных КПЛ и характеризуются осложнённым, рецидивирующим течением [21, 32, 63, 286]. В связи с вышеуказанным, проявления КПЛ в полости рта необходимо рассматривать, как важнейший, наиболее клинически манифестный и распространенный симптом данного дерматоза.

Сопутствующие состояния, такие как нарушения толерантности к углеводам, могут влиять на характер течения КПЛ СОПР [23, 134, 211, 234, 275]. В структуре нарушений углеводного обмена значимое место занимают метаболический синдром (МС) и сахарный диабет 2 типа (СД2). У 50% лиц, страдающих МС, со временем развивается СД2 [236]. В то время как СД2 составляет от 80 до 90% всех случаев сахарного диабета [87]. Данные об особенностях клинической манифестации и диагностических мероприятий у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и нарушениями толерантности к углеводам малочисленны и отражены, в основном, в зарубежной литературе.

В условиях отмечаемого роста заболеваемости КПЛ СОПР своевременная диагностика играет важную роль в профилактике заболевания [10]. Диагностика КПЛ СОПР в большинстве случаев проводится на основании лишь клинических данных из-за высокой стоимости дополнительного оборудования и необходимости квалифицированных специалистов для его использования. Несмотря на наличие достаточного числа дополнительных методов диагностики заболеваний СОПР, выявление КПЛ остается по-прежнему низким [47, 216].

Одним из перспективных направлений в распознавании проявлений и прогнозе течения поражений СОПР является изучение ротовой жидкости (РЖ) [7,

273]. Метаболиты РЖ весьма восприимчивы к различным изменениям физиологического и биохимического гомеостаза ПР [241, 249, 250]. Исследование РЖ является неинвазивным, безопасным, малозатратным методом исследования с возможностью проведения оценки эффективности лечения [101]. Анализ состава и свойств РЖ у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и сочетанными нарушениями толерантности к углеводам позволит повысить точность диагностики заболевания СОПР.

В связи с этим актуальным представляется изучение клинических особенностей проявлений КПЛ в ПР у пациентов с нарушениями толерантности к углеводам, выявление наиболее значимых факторов, влияющих на течение заболевания, и усовершенствование методических подходов к диагностике КПЛ СОПР.

Степень разработанности темы. До настоящего времени в научной литературе вопрос клинико-патогенетической взаимосвязи КПЛ с нарушениями толерантности к углеводам в контексте сочетано развивающихся проявлений на СОПР рассмотрен недостаточно. Данные о распространенности КПЛ СОПР у пациентов с МС и СД2 неоднозначны [251, 258]. Особый интерес представляет не до конца решенная проблематика особенностей клинического течения различных форм КПЛ СОПР у пациентов с нарушениями толерантности к углеводам. В литературе сведения о преобладании той или иной форм дерматоза у пациентов с нарушениями метаболизма углеводов единичны и противоречивы. Это можно объяснить низкой чувствительностью и специфичностью применяемых методов диагностики КПЛ СОПР. В специальной литературе рассматривается значимость и информативность различных дополнительных методов диагностики КПЛ СОПР. Данные разнообразны и противоречивы.

Во многих работах для диагностики КПЛ СОПР используются различные дополнительные методы: витальное окрашивание, аутофлуоресцентная и хемилюминесцентная визуализации, гистохимия, цитология, оптико-когерентная микроскопия очагов поражения. Однако данные методы инвазивны, не всегда

комфортны для пациента и не позволяют врачу оценить течение заболевания в динамике [142]. В течение последних лет внимание исследователей сосредоточено на изучении диагностических возможностей различных жидких биологических сред организма. Учитывая это, значимая роль отводится анализу состава и свойств РЖ как особого биотопа, непосредственно контактирующего с очагами поражения СОПР. Изучение РЖ является экономически оправданным, простым, неинвазивным методом оценки течения заболевания [241, 265]. Однако целесообразность использования анализа РЖ для диагностики КПЛ СОПР до конца не определена. Актуальность и недостаточная разработанность изучаемой проблемы определяют постановку цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования – изучить особенности клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у пациентов с нарушениями толерантности к углеводам и усовершенствовать методы диагностики заболевания.

Задачи исследования:

1. В ретроспективном исследовании определить частоту выявления красного плоского лишая и его отдельных форм в структуре заболеваний слизистой оболочки полости рта и оценить качество первичной диагностики.
2. Изучить особенности клинических проявлений красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у пациентов с нарушением толерантности к углеводам (метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа).
3. Проанализировать цитоморфологические признаки различных форм поражения слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае и нарушениях толерантности к углеводам (метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа).
4. Оценить роль терагерцовой спектроскопии ротовой жидкости с разрешением во времени в диагностике проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке полости рта.

5. Выявить наиболее значимые клинические признаки красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у пациентов с нарушением толерантности к углеводам (метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа) на основе построения дискриминантной модели заболевания.

6. Оценить эффективность применения расширенной диагностики (терагерцовой спектроскопии, цитологического исследования, дискриминантной модели) для повышения качества диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта при нарушениях толерантности к углеводам (метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа).

Научная новизна. По результатам ретроспективного анализа определены основные проблемы диагностики пациентов с проявлениями КПЛ в ПР (низкая точность и неполное формулирование диагноза, неудовлетворительное качество диагностики системной патологии).

Получены новые данные, характеризующие клинические и лабораторные особенности течения различных форм КПЛ СОПР у пациентов с сочетанными нарушениями толерантности к углеводам. Впервые установлено, что в структуре клинических форм КПЛ СОПР, сочетанным с СД2 доминирует эрозивно-язвенная форма с длительно незаживающими, устойчивыми к терапии язвами, склонными к рецидивированию, в то время сочетание КПЛ СОПР с МС чаще характеризуется манифестацией дерматоза в ПР в не осложнённом клиническом варианте с бессимптомным течением – типичной форме. Впервые установлена роль повышения уровня инсулина и С-пептида крови как прогностически неблагоприятных признаков, определяющих более длительное, рецидивирующее, протекающее, как правило, при эрозивно-язвенной форме КПЛ СОПР.

Впервые в комплексных диагностических мероприятиях КПЛ СОПР использовался метод терагерцовой спектроскопии (ТГцС-диагностика) с разрешением во времени. Разработан новый подход, основанный на анализе терагерцовых спектров (ТГц-спектров) поглощения РЖ, к диагностике КПЛ

СОПР, дифференциальной диагностике его осложнённых и не осложнённых форм, установлено отличие образцов РЖ от лиц без патологии СОПР.

Впервые обозначены наиболее информативные признаки осложнённого течения КПЛ СОПР у пациентов с нарушениями толерантности к углеводам: высокая степень тяжести КПЛ (эрозивно-язвенная форма КПЛ СОПР) в сочетании с низким уровнем инсулина крови и высоким содержанием С-пептида, что определяет необходимость совершенствования диагностических мероприятий.

Разработана и внедрена эффективная расширенная методика диагностики пациентов с проявлениями КПЛ СОПР при сочетанных нарушениях толерантности к углеводам, включающая ТГцС-диагностику, цитологическое исследование, построение дискриминантной модели.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты проведенного исследования указывают на необходимость усовершенствования методов диагностики осложнённых и неосложнённых форм КПЛ СОПР, а также на важность взаимодействия и совместного ведения пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и сочетанными нарушениями толерантности к углеводам врачом-стоматологом, дерматологом и эндокринологом.

По результатам клинико-лабораторных исследований получены новые данные о лабораторных особенностях и клиническом течении проявлений КПЛ в ПР при сочетанных нарушениях толерантности к углеводам, что обуславливает необходимость проведения комплексной диагностики.

Разработано оригинальное аппаратно-инструментальное обеспечение для проведения метода ТГц спектроскопии РЖ. Получены ТГц-спектры образцов РЖ здоровых пациентов и пациентов с различными формами КПЛ СОПР. ТГцС-диагностики с разрешением во времени позволяет определить характер клинического течения КПЛ СОПР.

Построена дискриминантная модель основанная на анализе клинико-лабораторных и анамнестических данных для выявления наиболее значимых клинических признаков, определяющих характер течения КПЛ СОПР у пациентов с сочетанными нарушениями толерантности к углеводам (МС и СД2).

Использование в комплексе диагностических мероприятий расширенной диагностики КПЛ СОПР у пациентов с сочетанными нарушениями толерантности к углеводам, основанная на проведении ТГц спектроскопии, цитологического исследования и построении дискриминантной модели, позволяет повысить качество и точность диагностики заболевания.

Методология и методы исследования. Методология работы обеспечена последовательным применением методов научного познания, специальных клинических, параклинических, цитологических методов, разработкой и адаптаций применительно к анализу состава и свойств РЖ метода ТГцС-диагностики с разрешением во времени и статистических методов исследования. Субъект исследования – пациенты с проявлениями КПЛ в ПР и сочетанными нарушениями толерантности к углеводам, состоящие на диспансерном учёте врача-стоматолога, ведущего специализированный приём пациентов с хроническими заболеваниями СОПР. Предмет исследования – клинические особенности и методы диагностики проявлений КПЛ в ПР при сочетанных нарушениях толерантности к углеводам (МС и СД2).

Положения, выносимые на защиту

1. Высокое выявление красного плоского лишая в структуре заболеваний слизистой оболочки полости рта (9,6%), сопровождающееся низким уровнем первичной диагностики, требует комплексного подхода нескольких специалистов – стоматолога, дерматолога и эндокринолога.
2. Форма нарушений толерантности к углеводам (метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа) определяет особенности, характер и тяжесть клинических проявлений красного плоского лишая в полости рта.

3. Использование метода терагерцовой спектроскопии ротовой жидкости с разрешением во времени, цитологического исследования соскобов очагов поражения слизистой оболочки полости рта в сочетании с построением дискриминантной модели позволяет повысить качество диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта при сочетанных нарушениях толерантности к углеводам до 87,5%.

Личный вклад соискателя. Планирование этапов диссертационного исследования, постановка цели и задач, определение темы исследования осуществлены совместно с научным руководителем. Подбор и анализ литературы, проведение клинических, цитологических методов исследования, ТГц-спектроскопии с разрешением во времени РЖ, ведение медицинской документации проводились непосредственно автором. Диссертантом самостоятельно осуществлен сбор исследуемого материала, проведены обследования исследуемых групп, составлен алгоритм посещений. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов исследования, обобщены полученные результаты, сформулированы практические рекомендации. Научные положения и выводы диссертации базируются на результатах собственных исследований автора. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России (протокол № 8 от 02.11.2018).

Степень достоверности определяется достоверным и репрезентативным объемом выборки, выбранным научным дизайном одноцентрового открытого когортного проспективного с элементами ретроспективного анализа параллельного контролируемого рандомизированного клинического исследования, применением соответствующих методов статистического анализа данных.

Внедрение результатов исследования. Работа выполнена на кафедрах стоматологии (и.о. зав. кафедрой – профессор кафедры стоматологии, д.м.н.,

доцент, О. Д. Байдик) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, эндокринологии и диабетологии (зав. кафедрой – д.м.н., проф. И. Н. Ворожцова) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., проф. О. С. Кобякова). Материалы исследования внедрены в лечебный процесс областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Стоматологическая поликлиника №1» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск) и сети стоматологических клиник “Твоя улыбка” (г. Новокузнецк), используются в учебном процессе на кафедре стоматологии и кафедре эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Сибирского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения России.

Апробация результатов. Основные положения работы доложены и обсуждены на: второй областной стоматологической научно-практической конференции “Актуальные вопросы современной стоматологии” (Томск, 2016); второй межрегиональной студенческой олимпиаде, посвященной 25-летию кафедры ортопедической стоматологии (Барнаул, 2016); Conference “Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XIV” (San Francisco, California, United States, 2017); XXIV Международной конференции «Математика. Компьютер. Образование». Симпозиум с международным участием. «Биофизика сложных систем. Молекулярное моделирование. Системная биология. Процессы самоорганизации» (Пушино, 2017); Всероссийских Итоговых 76-й и 77-й научных конференциях им. Н.И. Пирогова (Томск, 2017, 2018); научно-практической конференции “Актуальные вопросы современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии” (Томск, 2017); научно-практической конференции “Актуальные вопросы современной стоматологии” (Томск, 2018).

Публикации. Автор имеет 8 опубликованных работ по теме диссертации, из них 3 работы входят в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки России для опубликования основных научных результатов диссертации, и 2 научные статьи

входят в систему цитирования Scopus. Издано 1 учебное пособие “Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ”.

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения результатов и заключения, выводов. Библиографический указатель состоит из 289 источников, в том числе 80 отечественных и 209 иностранных. Работа иллюстрирована 23 рисунками и включает 19 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные аспекты эпидемиологии КПЛ СОПР

Число заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) у населения различных стран мира, и в том числе России, продолжает оставаться на высоком уровне [12, 58, 71, 120]. Прежде всего, это связано с увеличением числа больных с клинически неманифестным, бессимптомным, а также длительным рецидивирующим течением [54, 66].

Красный плоский лишай (КПЛ) относится к наиболее распространенным формам дерматозов, поражающих кожу и слизистые оболочки [217]. Сведения о точной частоте встречаемости и распространенности КПЛ СОПР разноречивы [105, 124]. В структуре заболеваемости СОПР на долю проявлений КПЛ в полости рта (ПР) приходится от 34,0 до 50,0%. В 1895 году Kaposi охарактеризовал это заболевание как «довольно частое» с ежегодным выявлением 25-30 новых случаев [169]. Распространенность КПЛ СОПР в различных странах варьируется от 0,06% до 3,2% [85]. Согласно исследованиям, проведенным в Соединенных Штатах Америки, заболеваемость КПЛ составляет около 1% от всех первичных пациентов, обращающихся за медицинской помощью [175]. В Малайзии распространенность заболевания достигает 0,38 %, в Японии - 0,5 %, в Швеции – 1,9 %. Особенно высокая заболеваемость отмечается в Индии (2,6 % населения) [298, 168].

Изолированные проявления КПЛ в ПР встречаются у 25,6-35,0% лиц с КПЛ. Для пациентов с проявлениями КПЛ в ПР характерно хроническое течение с частыми рецидивами, полиморфизм клинических проявлений, возможность злокачественной трансформации эрозивно-язвенной и гиперкератотической форм заболевания, устойчивость к проводимой терапии, что определяет значимость проблемы [21, 32, 33, 63, 102, 182, 212]. Такие особенности связаны со строением СОПР, специфичностью биологических и физико-химических процессов в ПР [141]. Проявления КПЛ в ПР могут оставаться в течение длительного времени

единственным признаком заболевания, что определяет необходимо рассматривать его, в качестве важнейшего клинического симптома этого дерматоза.

1.2 Современные представления об этиологии КПЛ СОПР

Несмотря на многочисленные исследования по изучению этиопатогенеза КПЛ СОПР, триггерный фактор остается неизвестным. Выделяют ряд предрасполагающих факторов: генетический, бактериальный, вирусный, неврогенный, интоксикационный и другие [64, 243]. Сопутствующие аутоиммунные, эндокринные заболевания, нарушения метаболизма углеводов, заболевания желудочно-кишечного тракта способствуют распространению воспалительного процесса, утяжелению течения заболевания [115, 241].

Учеными обсуждается генетическая предрасположенность к развитию КПЛ СОПР, подтверждаемая наличием семейных случаев заболевания, а также развитие дерматоза у монозиготных близнецов [96]. Отмечается также генетическая восприимчивость к идиопатическому КПЛ. Иммуногенетические исследования установили повышенный риск развития КПЛ СОПР у носителей антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA-3 и HLA-5, однако другие группы ученых не выявили этой связи. Ряд исследователей также установили ассоциацию с HLA-A11, HLA-A26, HLA-A28, HLA-B3, HLA-B5, HLA-B7, HLA-B8, HLA-DR1 и HLA-DRW9 [141]. Кроме того, полиморфизм локуса rs187238 гена IL-18 связан с риском развития КПЛ СОПР и возникновением рецидивов у индивидов русской этнической группы [14].

Отмечается взаимосвязь развития КПЛ СОПР при наличии у пациентов бактериальной инфекции. Среди них выделяют грам-отрицательные анаэробные бациллы, спирохеты. В этиологии КПЛ СОПР также отводится роль *Helicobacter pylori* [86]. Однако более поздние исследования отрицают эту взаимосвязь [193]. Обсуждается значение пародонтопатогенных микроорганизмов в патогенезе заболевания [226]. Кроме того, установлена ассоциация *Candida*-инфекции и КПЛ СОПР в развитии заболевания [230, 268]. *Candida albicans* выявлена у 37-50 % пациентов с КПЛ СОПР [220]. Зачастую кандидоз осложняет течение КПЛ СОПР,

особенно при включении глюкокортикоидов в схему лечения. Диапазон микробиологических нарушений проявлялся от дисбиотического сдвига до дисбактериоза IV степени [68, 69, 78, 173].

Различные исследовательские группы ранее установили взаимосвязь развития эрозивной формы КПЛ СОПР и вирусов простого герпеса, Эпштейн-Барра, папилломы человека, иммунодефицита, герпеса человека 6 типа и цитомегаловируса [52, 63, 77, 230]. Анализ периферической крови у таких пациентов показывает выраженную воспалительную реакцию организма, что сопровождается увеличением числа лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов [290].

Одним из широко распространенных этиологических факторов развития КПЛ СОПР является вирус гепатита С [104, 190]. ВГС приводит к повышению продукции цитокинов Th1, что приводит к формированию воспалительных процессов и формированию клинических проявлений, характерных для заболевания [160].

Ассоциация указанных заболеваний установлена в Японии, Соединенных Штатах Америки, среди Средиземноморской популяции [106, 171, 197, 201]. Тем не менее, такая закономерность не выявлена в других странах мира, как Франция, Великобритания, и в странах с высокой распространенностью ВГС, Египет и Нигерия [133, 144].

Психологический фактор, как предполагается, играет роль в патогенезе КПЛ СОПР [20, 240]. Случаи проявления КПЛ описаны на фоне физической травмы, психо-эмоционального стресса [107, 215, 279]. Пациенты с КПЛ СОПР имеют высокий уровень стресса, утомление, депрессии, повышенную ранимость при наличии психологических заболеваний по сравнению со здоровыми пациентами [73, 188]. Зачастую у таких пациентов определяется выраженный астено-невротический, ипохондрический, депрессивный синдромы [286]. Изменения уровня адреналина, ацетилхолина, серотонина указывают на изменения со стороны симпато-адреналовой системы организма на фоне КПЛ [272].

Воздействие лекарственных средств может провоцировать развитие КПЛ. Особенно подвержены данному фактору пациенты с патологией желудочно-кишечной системы. Среди препаратов, вызывающих развитие КПЛ СОПР, выделяют золото, мышьяк, йод, антибиотики, хлорохин, хинин, противомаларийные, нестероидные противовоспалительные препараты, антигипертензивные средства, диуретики, бета-блокаторы, сульфаниламиды, тетрациклины, препараты щитовидной железы [129, 168, 232, 257].

Многие стоматологические материалы, как серебряная амальгама, золото, никель, кобальт, палладий, хром, эпоксидная смола, также считаются триггерными факторами КПЛ СОПР [168, 257].

В ряде исследований при развитии КПЛ СОПР отводится роль курению табака и жеванию бетеля у жителей Индии [130]. Травма СОПР не является самостоятельным этиологическим фактором, но может оказывать сочетанное негативное воздействие с другими при развитии КПЛ СОПР [143].

1.3 Роль нарушений иммунитета в развитии КПЛ СОПР

Несмотря на многообразие теорий развития КПЛ, в настоящее время КПЛ рассматривается как многофакторное заболевание, преимущественно аутоиммунного генеза. Согласно иммунологической теории при КПЛ происходит разрушение базальных кератиноцитов СОПР активированными CD8⁺-лимфоцитами [90, 189, 276]. Изучение молекулярно-клеточных механизмов позволило определить закономерности патогенеза и выделить специфический и неспецифический механизмы развития КПЛ СОПР [213, 220].

Специфический Т-клеточный иммунный ответ включает три этапа: интраэпителиальную миграцию и активацию Т-лимфоцитов, апоптоз кератиноцитов [264].

Механизм КПЛ СОПР включает экспрессию антигена кератиноцита и распознавание антигена. В качестве антигена могут выступать экзо- и эндогенных пептиды организма или белки теплового шока [164]. Затем происходит миграция Т-клеток в эпителий (в основном CD8⁺-лимфоциты и CD4⁺-лимфоциты) в

результате случайной встречи аутоантигена во время рутинного наблюдения, либо благодаря хемокиновой миграции к базальным кератиноцитам [164].

Инициация иммунного ответа происходит за счет презентации антигена цитозольным (с помощью HLA I, расположенного на поверхности кератиноцитов базального слоя) или эндосомальным (с помощью HLA II типа на поверхности клеток Лангерганса или кератиноцитах) путями [264]. Оба механизма активируют цитотоксические Т-лимфоциты. В первом случае происходит непосредственное взаимодействие HLA I с Т-клеточным рецептором CD8⁺-лимфоцитов, во втором – HLA II с Т-клеточным рецептором CD4⁺-лимфоцитов. Показано преобладание CD4⁺-лимфоцитов Th1 типа при КПЛ СОПР. Кроме того, количество клеток Лангерганса в участках КПЛ СОПР увеличивается вместе с усилением экспрессии HLA II. Интерлейкин 12 (IL-12) активирует CD4⁺-лимфоциты Th1 типа, которые, в свою очередь, активируют CD8⁺-лимфоциты и способствуют выработке интерферона- γ (IFN γ) и IL-2 [159]. CD8⁺ Т-клетки вызывают гибель базальных кератиноцитов через фактор некроза опухолей- α (TNF- α), Fas-FasL-опосредованный или гранзим В, что запускает апоптоз [28, 219, 264].

Кератиноциты СОПР являются клетками-мишенями при КПЛ СОПР [264]. Апоптоз кератиноцитов приводит к нарушению целостности базальной мембраны с формированием Т-клеточного инфильтрата [177]. Хроническому течению заболевания способствует нарушение процесса репарации эпителия [114, 264]. Кроме того, поврежденные кератиноциты секретируют хемокины, которые также привлекают лимфоциты в очаг формирования КПЛ СОПР.

Особая роль в патогенезе КПЛ СОПР отводится регуляторным Т-лимфоцитам (T-reg) [249]. Функциональные свойства T-reg опосредованы активностью Fox P3 (forkhead box), который опосредовано способствует снижению синтеза IL-2, IL-4, IFN γ [161]. FoxP3⁺ T-reg определены в участках повреждения КПЛ СОПР и периферической крови. Установлена повышенная экспрессия IL-17 и IL-23, цитокинов Th17-клеток, при КПЛ СОПР в сравнении со здоровой СОПР [155, 224]. Соотношение поврежденных Th1/Th17-клеток и уровня IL-17 в сыворотке крови у пациентов с КПЛ СОПР значительно

превышают показатели группы сравнения, особенно при эрозивно-язвенной формах [242].

При длительном течении КПЛ наблюдается снижение общего уровня Т-лимфоцитов, за счёт цитотоксических Т-клеток, сопровождающиеся снижением их функциональной активности в периферической крови. Изменения уровня цитокинов в периферической крови и очагах поражения имеют клинко-диагностическое значение при оценке степени тяжести течения КПЛ. Установлено, что изменения цитокинового статуса пациентов коррелирует с тяжестью заболевания. У пациентов с эрозивно-язвенной формой определяется повышение уровня IL-1, IL-6 и снижение IL-4 [121].

Некоторым цитокинам отводится особая роль в патогенезе КПЛ СОПР: IL-4, IL-6, IL-8, IFN γ и TNF- α . При КПЛ СОПР IFN γ действует как постоянный переключатель «он» для МНС I и II и способствует иницированию и поддержанию активности течения КПЛ СОПР [105]. IL-8 рекрутирует воспалительные клетки и тем самым повышает оксидативный стресс при КПЛ СОПР [154]. IL-8 также повреждает кератиноциты, способствуя нарушению основной мембраны, что характерно для трансформации типичной в эрозивно-язвенную форму КПЛ СОПР [135].

Предполагается также, что IL-8 играет определенную роль при дисплазии КПЛ СОПР. IL-8 регулирует сосудистый эндотелий фактор роста, который усиливает ангиогенез и лимфоцитарную инфильтрацию, что, в свою очередь, приводит к формированию дисплазии [186].

Содержание IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN γ и TNF- α в слюне у пациентов с КПЛ СОПР выше по сравнению со здоровыми пациентами [9, 162]. В ряде исследований показано, что уровень IL-4, IL-6 и TNF- α слюны при эрозивно-язвенной форме КПЛ СОПР выше, чем при типичной форме [154, 162]. Высокий уровень IL-6 связывают с повышенной продукцией цитокина кератиноцитами, моноцитами, активированными Т-лимфоцитами, макрофагами и фибробластами ПР [251].

Неспецифические механизмы патогенеза КПЛ СОПР заключаются в дегрануляции тучных клеток и активации матриксной металлопротеиназы ММР-2, ММР-7, что усиливает накопление Т-клеток лимфоцитарного инфильтрата, приводит к нарушению целостности базальной мембраны протеазами тучных клеток и апоптозу кератиноцитов [187, 223, 261]. ММР разрушают матриксные протеины соединительной ткани [264]. В свою очередь, целостность базальной мембраны поддерживается базальными кератиноцитами за счет секреции коллагена IV и ламинина V. В свою очередь, для кератиноцитов необходим сигнал выживаемости клеток, полученный из базальной мембраны, чтобы предотвратить начало апоптоза. Апоптотические кератиноциты не способны выполнять эту функцию, что приводит к нарушению целостности эпителия. Поврежденная базальная мембрана не может посылать сигнал выживания клеткам, формируя порочный круг, который связан с хроническим течением КПЛ СОПР [114].

1.4 Нитрозилирующий стресс и его роль в развитии КПЛ СОПР

В последнее время важную роль в патогенезе КПЛ СОПР также отводится химическому стрессу и оценке уровня монооксида азота (II) (NO). NO – это короткоживущий (1–5 с), относительно стабильный газ, который при взаимодействии с кислородом, супероксид-радикалом, металлами с переходной валентностью способен формировать свободные радикалы [285].

Образование NO происходит под воздействием NO-синтазы (NOS) и ко-факторов из аминокислоты L-аргинина эндотелия сосудов и молекулярного кислорода [191]. Монооксид азота повреждает белки, липиды и ДНК клеток, а также индуцирует апоптоз атипичных клеток СОПР *in vitro* [267]. Аутоокисление NO мембран клеток приводит к формированию N_2O_3 , что приводит к образованию потенциально канцерогенных производных нитрозаминов и нитрозотиолов [95, 169].

NOS обладает генотоксичностью при избыточной экспрессии за счет продукции активных форм азота (RNS, reactive nitrogen species) [100, 169, 191]. Кроме того, при значительной концентрации NO (>1 мк) или взаимодействии NO с супероксидом или O₂ синтезируются RNS – триоксид азота (NO₃), диоксид азота (NO₂), триоксид диазота (N₂O₃), пероксинитрит (ONOO⁻) [194]. RNS способны индуцировать 2 типа химического стресса, нитрозилирующий и оксидативный, за счет повреждения клеток [95]. RNS способны поступать в организм человека извне при курении, употреблении алкоголя, некоторых продуктов питания [15].

Метаболизм нитрозаминов слюны начинается с поглощения нитратов в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. В слюнных железах метаболиты азота переходят из плазмы крови в слюну, а затем высвобождаются в полости рта в виде NO₂ [146]. Показано, что содержание NO₂ в подчелюстных и околоушных железах не отличается от содержания в смешанной слюне в здоровой группе пациентов [157].

Продукция RNS и уменьшение защиты антиоксидантной системы организма приводит к накоплению нитрозилирующего стресса, повреждению эпителиальных клеток, поддержанию воспалительного процесса в ПП [95]. Хроническое воспаление приводит к накоплению и активации лейкоцитов, увеличению продукции активных форм кислорода и RNS, что способствует формированию предопухолевых заболеваний, таких как КПЛ СОПР [93]. У пациентов с различными формами КПЛ СОПР отмечается повышение концентрации NO. Более высокий уровень NO отмечен у лиц с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР по сравнению с типичной формой [167]. Значительное увеличение экспрессии NO и индуцибельной NOS слюны наблюдается при КПЛ СОПР в отличие от здоровой группы [93].

Ohashi M. et al. в 1999 году изучали уровень NO слюны у пациентов с заболеваниями СОПР. Уровень NO слюны при КПЛ СОПР и хроническом рецидивирующем афтозном стоматите значительно превышали аналогичный показатель в группе сравнения. NO слюны при КПЛ СОПР значительно выше,

чем при хроническом рецидивирующим афтозном стоматите и в группе сравнения. Выявлено, что степень NO слюны наименьшая у здоровых пациентов, затем повышается при ретикулярной форме и наибольшая при эрозивной форме [200].

Дальнейшее эффектов NO и его активных метаболитов определяют необходимость дальнейшего изучения роли NO в качестве метода диагностики предраковых заболеваний, оценки риска трансформации в cancer *in situ*, повышения эффективности лечения и мониторинга состояния пациентов до и после лечения, составления прогноза течения заболевания.

1.5 Проблемы диагностики, клинической манифестации пациентов с проявлениями КПЛ в ПР в сочетании с системной патологией

Ряд российских и зарубежных исследователей отмечают возможность развития КПЛ на фоне системных заболеваний [145, 134, 216, 235, 240, 246, 268]. Сопутствующие КПЛ СОПР состояния предшествуют или развиваются на фоне дерматоза, а также могут влиять на характер течения основного заболевания [18, 26]. Метаболические изменения в организме приводят к неадекватным иммунным реакциям, что вызывает развитие КПЛ СОПР. Среди таких изменений рассматривают изменения функции печени, дислипидемию, нарушения углеводного обмена (МС и СД2) [115, 126, 131, 225].

МС характеризуется тканевой инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе, абдоминальным ожирением первичной артериальной гипертензией, дислипидемией, гиперлипидемией, абдоминальным ожирением, микроальбуминурией, гиперурикемией, повышением активности симпатической нервной системы. У 50% лиц, страдающих МС, развивается СД2, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, онкологических заболеваний, подагры и других [94, 106, 236].

Сахарный диабет (СД) - это метаболическое, хроническое расстройство, характеризующееся увеличением концентрация глюкозы в крови из-за дефекта секреции инсулина, действия инсулина или из-за сочетанных нарушений. По данным литературы в 2017 году распространенность СД в мире достигла 8,8% среди взрослого населения [254]. СД2 составляет от 80 до 90% всех случаев СД [87, 110]. Взаимосвязь между КПЛ СОПР и СД впервые описана Гришпаном в 1966 [180], что затем было подтверждено рядом исследований [233, 258].

Считается, что нарушения эндокринной системы при СД2 могут быть связаны с иммунологическими изменениями, что способствует развитию КПЛ СОПР [282]. Однако в дальнейших исследованиях эти данные не были подтверждены [134, 188]. Частое сочетанное течение КПЛ и СД2 определяется схожестью патогенеза и механизма течения заболеваний [19, 23, 187].

В последние годы исследования показали значимую связь между воспалительными заболеваниями СОПР и наличием у пациента МС или СД2 [23, 25, 122, 270, 250]. Исследование, проведенное Baykal et al. установили высокую распространенность МС у пациентов с КПЛ СОПР [234]. Распространенность СД2 среди пациентов с КПЛ СОПР варьируется от 1,6% до 37,7%. Анализ литературы показал, что риск развития СД2 у пациентов с КПЛ СОПР составляет 2,43. Однако зачастую пациенты с КПЛ СОПР имеют не выявленные нарушения метаболизма углеводов, что приводит к длительному, рецидивирующему течению дерматоза, плохо поддающемуся терапии [23].

Данные, касающиеся преобладания форм КПЛ СОПР на фоне нарушений толерантности к углеводам, неоднозначны. Наиболее часто атрофические и эрозивно-язвенные поражения КПЛ СОПР встречаются у пациентов с СД2 [210], что не согласуется с результатами других исследователей. Chung et al. описали высокую распространенность типичных формы КПЛ СОПР у лиц на фоне СД по сравнению с эрозивно-язвенной [91]. Другие же исследования не выявили клинически значимых различий по формам КПЛ СОПР у пациентов с нарушениями толерантности к углеводам [134, 258].

Наличие соматических заболеваний у пациентов спроявлениями КПЛ в ПР значительно усугубляет клиническое течение, снижает эффективность лечения [115, 241]. Ввиду этого диагностику и терапию КПЛ СОПР необходимо проводить с учетом влияния соматической патологии на течение основного заболевания [26, 137].

1.6 Современные представления о клинических проявлениях КПЛ вПР

В отечественной литературе наиболее распространена классификация А.Л. Машкиллейсона, Е.В. Боровского (1984), согласно которой КПЛ СОПР и красной каймы губ подразделяется на шесть форм [35]: типичная, экссудативно-гиперемическая, эрозивно-язвенная, буллезная, гиперкератотическая и атипичная формы.

Наиболее часто КПЛ СОПР проявляется как билатеральные, симметричные участки поражения на СО левой и правой щек, ретромолярной области [2, 168]. Кроме того, элементы поражения могут наблюдаться на СО языка, десны и/или альвеолярного отростка, губ. На СО нёба, дна полости рта и верхней губы КПЛ встречается редко [37]. Пациенты предъявляют жалобы на шероховатость, стянутость, уменьшение подвижности СО. Интенсивность симптомов у пациентов может варьироваться и проявляться, в некоторых случаях, только при приеме острой или кислой пищи [31].

Наиболее распространенной формой КПЛ СОПР является типичная форма. На бледно-розовой СОПР серовато-белые папулы, слегка приподняты над уровнем СО, размером от 0,2 до 2 мм, сливаясь, образуют причудливый рисунок в виде кружева или сетки (сетка Уикхема). Элементы поражения могут встречаться наСО щёк, губ, ретромолярной области, на боковой поверхности языка. На СОязыка образуются бляшки, размером от 0,5 до 2 см и более. На этих участках сосочки языка отсутствуют или атрофированы[156].

При экссудативно-гиперемической форме СО щёк, губ, дна полости рта, боковых поверхностях языка гиперемирована и отёчна, сетка Уикхема слабо различима. Пальпация СОПР слабо болезненная. Данная форма характеризуется

преобладанием таких субъективных явлений, как чувство жжения и дискомфорта в области высыпаний. Реже пациенты отмечают боль в покое и при жевании. Наиболее частая локализацией элементов КПЛ СОПР - это СО десны и щек по линии смыкания зубов, ретромолярная область [65].

Эрозивно-язвенная форма определяется как резко болезненные эрозии различных размеров, неправильной формы, покрытые фибриновым налётом, удаляющимся при поскабливании на фоне гиперемии и отека СОПР. Пальпация СОПР резко болезненная. По периферии очага эрозии сохраняется папулезный рисунок. Региональные лимфатические узлы мягкие, подвижные, могут быть несколько увеличены в размере. Наиболее часто данная форма поражает слизистую оболочку щёк, десен, красную кайму губ. Эрозивно-язвенная форма КПЛ СОПР сопровождается значительной болезненностью и торпидностью течения, полиморфизмом клинических проявлений и малой эффективностью лечения [76].

При буллёзной форме СОПР бледно-розового цвета или слабо гиперемирована. Определяются субэпителиальные пузыри с толстой покрывкой, диаметром от 5 до 20 мм с серозным или геморрагическим содержимым на фоне множественного папулезного рисунка. Пузыри существуют от нескольких часов до нескольких дней, затем вскрываются с формированием болезненной эрозии. Однако эпителизация участка поражения СО происходит значительно быстрее, чем при эрозивно-язвенной форме.

Гиперкератотическая форма - на бледно-розовой СОПР одиночные участки гиперкератоза различной формы, с четкими границами, определяется сетка Уикхема.

При атипичной форме КПЛ очаги поражения наблюдаются на альвеолярной части десны в области центральных зубов верхних челюстей, а также слизистой оболочке и коже верхней губы. Определяется гиперемия, отёчность, истончение эпителия слизистой оболочки полости рта, сетка Уикхема слабо различима [76].

В иностранной литературе и в клинической практике применяется классификация Andreassen J.O. (1968), которая основана только на определении морфологических элементов [89]. Согласно данной классификации выделяют следующие формы, которые могут проявляться самостоятельно или в сочетании друг с другом: ретикулярная, атрофическая, эрозивная, папулезная, бляшечная, буллезная формы.

Ретикулярная форма наиболее распространена, протекает бессимптомно. Для нее характерны множественные беловато-серые приподнятые папулы, которые сливаясь, образуют сетку Уикхема [199]. Папулы хорошо визуализируются на внутренней поверхности щек, маргинальной части десны или на губах. Ретикулярная форма поражает слизистую оболочку ретромолярной области и щек билатерально и симметрично. Кроме того, могут вовлекаться спинка и боковая поверхность языка, слизистая оболочка десен, твердого неба. На слизистой оболочке десен папулы располагаются параллельно десневому краю [189].

Атрофическая форма может проявляться как диффузно расположенные очаги гиперемии СОПР, изолированное поражение СО десен (десквамативный гингивит), а также как сочетание двух других клинических форм. Например, на СОПР выявляются множественные бело-серые папулы, характерные для ретикулярной формы, на фоне гиперемии и отека СО [209].

Эрозивная и ретикулярная формы считаются наиболее часто встречаемыми формами по сравнению с другими формами КПЛ СОПР [189]. Однако диагностика эрозивной формы особенно важна, ввиду болезненности течения заболевания [102, 131]. Симптоматика при эрозивной форме может варьироваться от дискомфорта до значительной болезненности и невозможности принятия пищи. При эрозивной форме выявляются эрозии и язвы различной формы и размеров на фоне гиперемии, отека СОПР, болезненные при пальпации. Кроме того, периферические участки повреждения окружены кератотическими полосами [168]. Участки эрозий могут распространяться или “мигрировать” по СОПР со временем и имеют тенденцию к формированию мультифокальных поражений.

Пациенты с эрозивной формой КПЛ СОПР часто представляют значительную проблемы при лечении пациентов, а также определяют необходимость сокращения сроков заболевания и повышение качества диагностики. Болезненность СО особенно характерны для атрофической и эрозивной форм КПЛ СОПР. Интересно, что большинство очагов КПЛ СОПР переходят в стадию ремиссии при нормализации диеты и при прекращении употребления раздражающей пищи. Такие поражения не требуют лечения. Напротив, обширные поражения СОПР нуждаются в своевременной диагностике и в соответствующем лечении [189].

Папулезная форма редко встречается в клинической практике. В ПР представлена белыми небольшими папулами размером 0,5-1,0 мм на фоне папулезного рисунка, расположенного по периферии. Эта форма сочетается с другими элементами поражения, характерными для КПЛ СОПР.

Бляшечная форма представлена белыми, гладкими, гомогенными, слегка возвышающимися, мультифокально располагающимися бляшками на СОПР. Белесоватый цвет бляшки обусловлен постоянным контактом со слюной. Чаше бляшки располагаются на СО щеки и спинке языка [168]. При этом высота сосочков языка снижается. Эта форма характерна для курящих пациентов. Очаги поражения сохраняются даже после отказа от употребления табака [199]. Врачам-стоматологам необходимо проводить точную дифференциальную диагностику между бляшечной формой КПЛ СОПР и веррукозной формой лейкоплакии ввиду схожести клинических проявлений.

При буллезной форме наряду с папулами выявляются пузыри размером от 2-3 мм до 1,0-1,5 см в диаметре с плотной покрывкой, которые вскрываются в течение суток с образованием болезненных, быстро эпителизирующихся эрозий. Буллезная и папулезная формы наблюдаются редко.

Отечественная классификация сочетает деление форм по морфологическим элементам, расположенным на СОПР, а также их локализацию в типичных или нетипичных участках ПР, что существенно осложняет верифицирование различных форм КПЛ СОПР специалистами. Классификация

Andreasen J.O. (1968), учитывающая морфологические элементы, на наш взгляд, значительно облегчает определение формы и диагностику КПЛ СОПР при клиническом осмотре пациента [89]. Однако наличие нескольких классификаций является основой возможных различий в диагностике дерматоза.

Несмотря на то, что первичным элементом при КПЛ СОПР является папула, клиническая картина в ПР при различных формах может варьировать, особенно при переходе одной формы заболевания в другую, что затрудняет постановку диагноза специалистами [173]. Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов может отягощать течение, снижать эффективность терапии, ухудшать прогноз и значительно затруднять диагностику дерматоза. В связи с этим возникает необходимость изучения особенностей клинического течения КПЛ СОПР на фоне сопутствующей патологии и применения точного и простого в использовании дополнительного метода исследования.

1.7 Особенности гигиены полости рта пациентов с проявлениями КПЛ в ПР

Наличие очагов КПЛ СОПР значительно затрудняет эффективность гигиены ПР у пациентов и негативно влияет на активность течения кариеса зубов, состояние здоровья пародонта, а также тяжесть течения КПЛ. Кроме того, ряд зубных паст могут выступать в качестве раздражающего фактора на СОПР, а также провоцировать трансформацию типичной формы в экссудативно-гиперемическую форму КПЛ СОПР [27].

При атипичной, экссудативно-гиперемической формах КПЛ СОПР состояние СОПР и качество гигиены ПР являются взаимосвязанными факторами. У таких пациентов затруднена процедура гигиены ПР из-за наличия выраженного болевого синдрома, что приводит к формированию биопленки на зубах [67, 77]. Наличие воспаления, гиперемии, болезненности СОПР вынуждают пациентов проводить более щадящую чистку зубов, что снижает уровень гигиены и провоцирует развитие кариеса и его осложнений, заболеваний пародонта, и как следствие, приводит к нарушению целостности зубных рядов [30, 36]. В свою

очередь, зубная бляшка отягощает клинические проявления заболевания в ПР [48].

Контролируемая и регулярная гигиена полости рта являются непреложной составляющей комплексного лечения заболеваний СОПР [27]. Отложения зубного налёта и зубного камня, конечно, не считаются экзогенными триггерными факторами при развитии КПЛ СОПР, но могут провоцировать вовлечение СО десны в течение болезни и стать фактором развития особых специфических форм КПЛ-ассоциированных поражений десны [50, 32]. Повышение качества гигиены ПР, основанное на рациональном выборе средств и методов гигиены полости рта, должно рассматриваться как важнейшая составляющая комплексного лечения КПЛ СОПР, обеспечивающая оптимальные условия её репаративной регенерации при деструктивных формах поражения и профилактику потенциального раздражающего, лихенизирующего и ульцерогенного влияния различных гигиенических продуктов на скомпроментированную СОПР и кожу.

Данные о состоянии гигиены полости рта у пациентов с КПЛ СОПР и сочетанными нарушениями толерантности к углеводам не многочисленны и требуют конкретизации как в клиническом, так и диагностическом аспектах.

1.8 Проблемы комплексной диагностики проявлений КПЛ в ПР

Наибольшие трудности при изучении патологии СОПР связаны с диагностикой предраковых заболеваний. Учитывая особенности течения и возможность озлокачествления КПЛ СОПР, необходимо проводить тщательное обследование пациентов [113]. Сочетание проявлений на СОПР и коже позволяет почти безошибочно сформулировать клинический диагноз [38]. Однако при изолированном поражении СОПР возможно поставить лишь предварительный диагноз, что отрицательно сказывается на определении тактики ведения пациента [202].

Вопрос дифференциальной диагностики также остается не решенным. Ранние стадии злокачественных поражений могут быть клинически неотличимы от доброкачественных или воспалительных заболеваний СОПР. Зачастую

стоматологи не могут оценить степень тяжести поражения, а также риск трансформации очага в cancer in situ, что приводит к поздней постановке диагноза [286]. Отсутствие клинических критериев обратимости процесса усугубляют данную проблему.

Диагностика заболеваний СОПР включает основные и дополнительные методы обследования. Визуальный осмотр позволяет определить морфологические элементы очагов поражения, но не способен дать оценку динамике течения заболевания [202].

Важность применения дополнительных методов исследования определяется необходимостью уточнения клинического диагноза, определения тактики ведения пациентов. Дополнительные методы диагностики предраковых заболеваний СОПР можно разделить на две группы. Первая группа включает методы выявления и определения границ очагов поражения СОПР: аутофлуоресцентная и хемилюминесцентная визуализации, витальное окрашивание. Вторая группа методов основана на оценке риска злокачественной трансформации предопухолевых заболеваний и включает биопсию, цитологию, витальное окрашивание, оптико-когерентную микроскопию [140].

Несмотря на такое многообразие методов, существует необходимость поиска и разработки неинвазивных, точных методов идентификации предраковых поражений с возможностью их использования для длительного мониторинга состояния здоровья СОПР у пациентов [142].

В большинстве случаев диагноз КПЛ ставится на основании клинических данных [70, 179]. Однако клиническое обследование не всегда позволяет в полной мере чётко разграничить неизменную и измененную СОПР [279]. При этом точность диагностики в значительной степени будет зависеть от клинического опыта врача-стоматолога его умения определить характерные морфологические элементы, провести дифференциальную диагностику, проявив знаниями, умениями и соответствующими действиями столь необходимую онкологическую настороженность [16, 113].

Достаточных данных эффективности визуального осмотра ПР при диагностике предраковых заболеваний нет, хотя значение целевого визуального осмотра СОПР для скрининга предраковых состояний и рака полости рта при посещении пациентом врача-стоматолога любой специальности непреложно и сомнения не вызывает. Использование только визуальной оценки состояния СОПР является ненадежным методом при обнаружении очагов повышенного риска, которые могут не сопровождаться типичными признаками озлокачествления, как изъязвление, кровотечение, появление инфильтрата в основании очага, цервикальная лимфаденопатия на ранних стадиях [80, 202, 286].

Высокий процент диагностических ошибок при гиперкератотической, типичной, экссудативно-язвенной и буллезной формах КПЛ СОПР указывают на недостаточную осведомленность врачей о клинических особенностях течения дерматоза [17, 71]. Низкий уровень онкологической настороженности, а также большая доля гиподиагностики определяют необходимость применения дополнительных методов диагностики [17, 22].

Гистоморфологическое исследование – золотой стандарт диагностики КПЛ и его проявлений на СОПР, который проводится, главным образом, для исключения атипии эпителиальных клеток и их злокачественной трансформации. При гистологическом исследовании в биоптате СОПР при КПЛ отмечают выраженную вакуольную дистрофию клеток базального слоя эпителия, лимфоцитарную инфильтрацию в субэпителиальном слое и отсутствие эпителиальной дисплазии. Явления гиперкератоза с неравномерным гранулёзом, акантоза, наличие переродившихся кератиноцитов на границе между эпителием и дермой также наблюдаются [148, 260]. Выраженность патоморфологических изменений в участках пораженных КПЛ СОПР будет меняться в зависимости от формы заболевания [45,147].

Патогистологический метод позволяет оценить морфологические изменения СОПР, характерные для каждого заболевания, однако обладает рядом

ограничений. К наиболее значимым следует отнести инвазивность, малоинформативность для пациентов, ошибку выбора участка биопсии [10, 90, 214].

Интерпретация результатов гистологического исследования биоптата во многом определяется опытом врача-морфолога, что не исключает возможность субъективного фактора [90]. Среди других ограничений следует отметить высокую стоимость процедуры и длительность получения результатов, низкую чувствительность и специфичность метода, а также невозможность проведения частых повторов биопсии [61]. Проведение биопсии СОПР сопряжено с риском развития осложнений. Наиболее частыми являются местное кровотечение и формирование послеоперационного рубца [290].

Важным моментом является обоснованность проведения биопсии при проведении консервативного лечения. Однако до сих пор не разработаны четкие морфологические критерии диагностики КПЛ СОПР, что приводит к различиям в интерпретации результатов и не позволяет провести точную оценку течения заболевания [39, 51]. Как правило, гистологическое исследование проводится наиболее подозрительных участков поражения, отнесенных при осмотре к злокачественным и диспластическим изменениям. Такой подход значительно снижает качество диагностики и оказания помощи этой группе пациентов [147, 286]. Динамическое течение КПЛ, мультифокальное расположение очагов поражения, неоднородные клинические изменения на разных участках СОПР, не позволяют провести точную оценку состояния всей СОПР на основании лишь небольшого фрагмента с помощью гистологического исследования. Однако биопсия остается важным методом диагностики КПЛ СОПР и может быть использована для оценки прогноза течения заболевания [39, 183].

В последние десятилетия для скрининга предрака/рака полости рта, подтверждения клинического диагноза заболевания СОПР, в том числе КПЛ, мониторинга течения патологии в процессе наблюдения или лечения пациента всё активнее используется метод эксфолиативной цитологии [264]. Это исследование

позволяет быстро и малоинвазивно получить образцы клеток СОПР и определить степень дифференцирования эпителиоцитов [111, 113]. Материал для цитологии получают с помощью соскоба СОПР шпателем или щеточкой.

Эксфолиативная цитология - это простой, недорогой метод исследования, который, при необходимости, может повторяться с минимальным дискомфортом для пациента [112]. Метод позволяет выявлять заболевание на ранней стадии, контролировать течение заболевания и оценить возможность злокачественной трансформации. При оценке потенциально злокачественных заболеваний СОПР чувствительность и специфичность цитологического метода варьируется от 55 до 100 % в сравнении с данными гистологического диагноза [98].

Диагностическая эффективность цитологического исследования повышается при проведении дополнительного анализа клеточных образцов, как цитоморфометрия, ДНК-цитометрия, иммуноцитохимия [116, 183, 238]. Так, Remmerbach et al. показали, что чувствительность и специфичность методов эксфолиативной цитологии в сочетании с ДНК-визуализирующей цитометрией составляют 98,2% и 100% соответственно [116, 128].

В участках поражения КПЛ СОПР при эрозивно-язвенной форме выявлены изменения диаметра, периметра, площади цитоплазмы и ядра, ядерно-цитоплазматического соотношения эпителиоцитов по сравнению со здоровой СО. При язвенно-воспалительных процессах СОПР индекс дифференцировки клеток (ИДК) достигает 250-300, при гиперкератотических процессах увеличивается до 600-650, тогда как в норме ИДК составляет 450-560 [6, 74]. Однако вышеуказанные процессы сопровождают и другие заболевания СОПР, что затрудняет проведение точной диагностики КПЛ СОПР на основании только цитологического исследования. Такие особенности помогают провести диагностику заболевания, но не позволяют установить точные различия между формами.

Таким образом, цитологический метод диагностики является мало специфическим. Однако малоинвазивность, простота исполнения позволяют в относительно короткие сроки определить степень дифференцировки

эпителиоцитов, а также создают возможность оценить течение заболевания в контексте поставленных задач.

Витальное окрашивание толуидиновым голубым (ТГ) – это метод диагностики, основанный на способности клеток СОПР прижизненно поглощать краситель. ТГ - это один из основных метахроматических красителей, окрашивающий кислотосодержащие компоненты клеток (сульфаты, карбоксилы, фосфатные радикалы, ДНК и РНК) [196]. Краситель преимущественно окрашивает участки дисплазии при предопухолевых и опухолевых заболеваниях за счет способности клеток к гиперхромии [2788]. Визуально неизменный эпителий будет слабо окрашиваться ТГ. Данный метод помогает четко разграничить измененные и неизменные ткани при осмотре СОПР, что необходимо для определения границ поражения для дальнейшего проведения биопсии [281]. Чувствительность метода варьируется от 78 % до 100 %, специфичность - от 31 % до 100 % [206].

Витальное окрашивание считают важным дополнительным методом диагностики при определении потенциально злокачественных заболеваний СОПР. Кроме того, сочетанное проведение окрашивания ТГ и эксфолиативной цитологии также улучшает диагностику предраковых заболеваний СОПР [196].

Однако среди недостатков данного метода необходимо отметить низкую специфичность при рутинном осмотре, что обусловлено способностью клеток удерживать краситель при воспалительных процессах, доброкачественной гиперплазии. Возможность получения ложноположительных результатов при проведении диагностики неопытным оператором также уменьшает диагностическую ценность метода [123].

Учитывая преимущества и недостатки описанных выше методов, для неинвазивной оценки состояния СОПР были разработаны методы оптической визуализации. Наиболее важным преимуществом этих методов является возможность проведения многократных неинвазивных исследований на различных стадиях развития заболевания [4, 58]. Кроме того, узкий спектр

противопоказаний к проведению диагностики определяет безопасность исследований для пациентов.

Оптические технологии нивелируют недостатки гисто- и цитологического исследований за счет оценки структуры и состояния СОПР *in vivo* из-за различия оптических свойств измененной и здоровой СОПР [194]. Морфологические и молекулярные изменения СОПР сопровождаются изменениями поглощения, отражения, рассеивания света тканями, а также метаболическими и структурными изменениями [261].

Среди оптических методов диагностики заболеваний СОПР выделяют такие методы как: аутофлуоресцентная и хемилюминесцентная спектроскопии, оптико-когерентная томография (ОКТ).

Аутофлуоресцентная визуализация является одним из перспективных оптических методов диагностики [194]. Метод основан на способности флюорофоров эпителиоцитов аутофлуоресцировать под воздействием возбуждающего излучения [136]. При воздействии света определённой длины волны происходит изменение цвета тканей и клеточных элементов за счет возбуждения источником света компонентов клеток, как триптофан, порфирины, никотинамидадениндинуклеотидфосфат, флавинадениндинуклеотид, коллаген-эластиновых сшивок, что проявляется как аутофлуоресценция тканей [151, 278].

Данный метод основан на различиях интенсивности спектрального диапазона аутофлуоресценции здоровых тканей и измененных участков СОПР при воздействии источником света в диапазоне 375–440 нм [5]. Метод позволяет определить границы патологического очага СОПР за счет различий свойств нативной аутофлуоресценции тканей [11, 83, 132]. Аутофлуоресценция здоровых тканей определяется в зеленой части спектра, а при развитии злокачественных новообразований определяется снижение интенсивности аутофлуоресценции [3]. Полученные данные можно записать для дальнейшего создания пространственного изображения измененных участков СОПР и оценки динамики течения заболевания.

Широкое распространение среди коммерческих аппаратов получили VELscore™, АФС-Д, основанные на аутофлюоресценции тканей. В современной литературе чувствительность и специфичность VELscore™ при обнаружении злокачественных новообразований и дисплазии варьируется от 30% до 100% и от 15,3% до 100%, соответственно [243]. Показана эффективность аппарата VELscore при диагностике лейкоплакии, эритроплакии и других заболеваний СОПР, однако с помощью данного устройства невозможно различить поражения с высоким и низким риском трансформации [151, 152]. Исследования, посвященные эффективности аутофлюоресцентной диагностики при КПЛ СОПР, немногочисленны.

Зачастую прямая флюоресцентная визуализация с помощью аппарата «VELscore Vx» проводится в случае наличия состояний, не укладывающихся в понятие физиологической нормы. Данный метод позволяет обнаружить доклинические изменения в ПР, определить истинные границы видимых патологических процессов, облегчает обнаружение патологических изменений, не видимых невооруженным глазом. Площадь очагов поражения, при их визуальной оценке, оказывается значительно меньшей, чем при оценке аппаратом «VELscore Vx» [11].

Метод аутофлюоресценции может использоваться в комплексе мероприятий по ранней диагностике рака полости рта, однако не позволяет провести дифференцировку стадий злокачественных заболеваний и спрогнозировать течение заболевания [43].

Однако высокая стоимость аппаратуры, невозможность проведения точной дифференциальной дифференцировки различных заболеваний и форм КПЛ СОПР, создает значительные ограничения для широкого применения данного метода в клинической практике.

Хемилюминесценция, как явление, это свечение, сопровождающее химические реакции. Метод хемилюминесценции предусматривает 60-секундное полоскание ПР 1% раствором уксусной кислоты с последующим визуальным контролем при сине-белом источнике света с длиной волны 430 нм, 540 нм или

580 нм [267]. Уксусная кислота способствует удалению поверхностного слоя гликопротеинов и вызывает дегидратацию клеток, что усиливает проникновение луча света в СОПР [151]. При воздействии источника света синего спектра визуально неизменная СОПР поглощает свет. СОПР с участками дисплазии наоборот свет отражает, что позволяет разграничить здоровую СО и измененные участки [271]. В клинической практике распространение получили устройства для хемилюминесценции СОПР как ViziLite®, ViziLite® Plus, MicroLux™/DL [92, 196].

ViziLite Plus с TBlue представляет собой двухкомпонентную систему диагностики, при которой участки СОПР маркируются ТГ с дальнейшим воздействием хемилюминесцентного излучения. Краситель позволяет разграничить измененные и неизменные участки СОПР [72]. Данная система позволяет изучить всю СОПР за счет воздействия на нее источника света небольших размеров.

По данным литературы, специфичность метода варьирует от 0 до 75,5%. Чувствительность хемилюминесценции при диагностике эритроплазии составляет 77, 3%, точность – 27,8% [113]. При выявлении легкой и умеренной степени дисплазии чувствительность метода достигает 58%, при тяжелой дисплазии и плоскоклеточной карциноме СОПР 100%. Однако диагностическая точность метода снижается при выявлении дисплазий, поражающих глубокие слои эпителия ПР, а также при заболеваниях сопровождающихся гиперкератозом [196]. Кроме того, значительное снижение хемилюминесценции может наблюдаться при отложении пигментов на СОПР, при наличии гингивита, язв, эрозий и высокой концентрации гемоглобина крови.

Ввиду вышеуказанного, хемилюминесцентная визуализация не позволяет четко разграничить воспалительные и предраковые заболевания СОПР, а также точно определить очаги поражения КПЛ СОПР. Однако отрицательными аспектами данного метода являются высокая стоимость и многошаговость исследования, что может привести к возникновению ошибок на каждом этапе диагностики [72].

Оптическая когерентная томография. ОКТ представляет собой инновационный оптический метод визуализации *in vivo* макро- и микроскопической структуры эпителия и субэпителиальных пространственных структур без применения химических агентов с разрешающей способностью, приближенной к клеточному уровню (около 10 мкм) [159].

ОКТ обладает пространственным разрешением от 5 до 20 мкм и глубиной проникновения 1-2 мм, что зависит от структуры ткани [118]. Механизм метода основан на воздействии низкокогерентного света ближнего инфракрасного диапазона на ткань. Построение двухмерного ОКТ-изображения происходит за счет обратного рассеивания сигнала от ткани назад к детектору [203]. Неинвазивный характер этого метода, глубина проникновения, высокое разрешение, просмотр изображений в режиме реального времени, возможность анализа поперечного сечения, создание 3D-изображения создает отличную перспективу для скрининга и диагностики заболеваний СОПР *in vivo* [203, 204]. ОКТ позволяют выявить очаги неоплазии за счет определения толщины эпителиального слоя, непрерывности базальной мембраны, изменений собственной пластинки СОПР [59, 158, 263]. ОКТ-изображения здоровой СОПР характеризуются слоистой структурой с четкими границами. Патологические процессы сопровождаются неоднородностью структур [41].

Ряд исследователей проводили ОКТ при диагностике КПЛ СОПР [44]. При КПЛ СОПР ОКТ образцы имеют слоистую структуру и отличаются от здоровой СОПР толщиной и яркостью эпителиального слоя. Заболевание характеризуется наличием двух горизонтально ориентированных слоев: эпителий и соединительную ткань. Однако сложность оценки непрерывности базальной мембраны связано с наличием лимфоцитарного инфильтрата, что затрудняет применение ОКТ [204].

Таким образом, несмотря на наличие неоспоримых преимуществ оптических методов визуализации, как неинвазивность, возможность проведения многократных исследования *in vivo*, простота и скорость получения результатов, необходимо отметить и существенные недостатки. Среди них низкая

чувствительность и специфичность методов при диагностике КПЛ СОПР, возможность изучения небольшого участка СОПР, высокая стоимость методов, а также необходимость наличия соответствующей аппаратуры в кабинете стоматолога, навыка интерпретации полученных результатов специалистом. В связи с этим возможность использования методов оптической диагностики в широкой практике является затруднительным.

1.9 Анализ состава и свойств ротовой жидкости для диагностики заболеваний слизистой оболочки полости рта

Клиническая картина и симптоматика заболеваний СОПР на ранних стадиях развития затрудняют постановку диагноза. Дополнительные методы исследований, как гистологическое и цитологическое исследование, витальное окрашивание ТГ, оптические методы диагностики, имеют ряд недостатков.

Современные методы диагностики должны нивелировать недостатки основных методов обследования пациентов с заболеваниями СОПР. Кроме того, они должны отвечать принципам безопасности, малоинвазивности, удобства проведения манипуляций для врача и пациента, высокой специфичности и чувствительности, а также позволять проводить диагностику заболевания в кратчайшие сроки. Отсутствие простого в использовании и недорогого метода исследования заболеваний СОПР является важной проблемой стоматологии.

В последние годы стремительно развивается наука метаболомика. Это комплексный метод выявления метаболитов, характерных для конкретного заболевания, в биологических образцах. Выделяют ряд преимуществ при сравнении с классическими методами: неинвазивность, чувствительность, специфичность, воспроизводимость результатов [184, 244].

Профиль экзогенных и эндогенных метаболитов рассматривают в качестве показателя физиологических и патологических состояний, что помогает выявить ранние и дифференциально значимые метаболические маркеры, а также способствует пониманию механизма возникновения и прогрессирования

заболевания на метаболическом уровне. Большое внимание сосредоточено на выявлении биомаркеров слюны [198].

Слюна – это слабокислая ($\text{pH} = 6,0-7,0$) биологическая жидкость, содержащая смесь секрета околоушных, подчелюстных, подъязычных и мелких слюнных желез СОПР. Слюна состоит из 99,5% воды и 0,5% ионов (калий, кальций, хлорид натрия, фосфаты) и органических микро- и макромолекул (аминокислоты, гистатины, цистатины, дефензины, статерины, лизоцим, пероксидазы, лактоферрин, муцин, секреторный иммуноглобулин, липиды). Метаболиты слюны включают белки, пептиды, мРНК, ДНК, ферменты, гормоны, антитела, цитокины, противомикробные компоненты, многочисленные летучие органические соединения, а также факторы роста и другие молекулы, которые связаны с фенотипом заболевания [84, 125]. Несмешанная слюна выполняет несколько физиологических функций, таких как пищеварение, глотание, антибактериальную и противовирусную защиту [125]. В дополнение к важной роли поддержание гомеостаза ПР, РЖ является идеальной средой для оценки состояния здоровья человека. Метаболиты слюны весьма восприимчивы к различным физиологическим и биохимическим процессам ПР, что позволяет использовать ее при ранней диагностике заболеваний [262].

Многие молекулы поступают в слюну из крови путем трансцеллюлярного или парацеллюлярного пути. Следовательно, большинство соединений крови также присутствуют и в слюне. В отличие от крови, слюна – это более динамичная среда, отражающая все изменения в организме [250]. Неинвазивный сбор слюны снижает беспокойство, дискомфорт, повышает готовность пациента к продолжительному мониторингу заболевания [260]. Анализ метаболитов слюны является дешевым, простым, неинвазивным методом диагностики, прогноза, оценки эффективности лечения пациентов [265].

За последние несколько лет область исследований РЖ активно развивается в связи с продвижением новых физических, химических и биологических технологий, создаваемых на основе этих технологий новых аналитических методов, которые определяют физико-химические характеристики слюны.

В литературе показано, что анализ метаболитов слюны возможно использовать для контроля состояния здоровья ПР, при заболеваниях пародонта, оценке риска развития кариеса, диагностике карцином ПР [176, 239, 252]. Поскольку белки являются одним из важных информативных компонентов слюны, для их исследования были применены новые технологии на основе лазерной десорбции ионизированных молекул с учетом времени пролета в сочетании с масс-спектрометрией, высокоэффективной жидкостной хроматографии, позволившие идентифицировать белковые компоненты слюны и ферментативные маркеры [99]. Также применялись методы лазерной индуцированной флуоресценции) в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией, жидкостная хроматография жидкостная хроматография с масс-спектрометрий и газовая хроматография-масс-спектрометрия, а также капиллярный электрофорез [149, 166, 174, 186, 227, 237, 283]. Большинство из этих анализов направлены на выявление специфических белков слюны. Кроме того, ранее были предприняты попытки по определению полного анализ белков и пептидов слюны с помощью протеомных технологий.

Жидкостная хроматография с масс-спектрометрий имеет большее преимущество над остальными методами за счет наличия хроматографических пиков высокого разрешения и чувствительность для анализа различных жидкостей. С помощью метода жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией выявляли нарушения регуляции метаболитов сыворотки крови для изучения патогенеза эрозивно-язвенной и типичной форм КПЛ СОПР и возможной ассоциации с другими заболеваниями, как СД, депрессия [88, 178]. Аналогичная комбинация методов позволила проанализировать участки СОПР пациентов с типичной, эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР. В данном исследовании установлен 21 метаболит, нарушение выработки которых влияют на 5 патологических процессов: воспаление, повреждение ДНК и нарушение репарации, апоптоз, окислительный стресс, ненормальные затраты энергии. Эти метаболиты могут участвовать в патогенезе заболевания [288].

Комплексный анализ и идентификация протеома слюны может быть необходим для полного понимания патофизиологии полости рта и возможности использования белков и пептидов слюны в качестве биомаркеров заболеваний [84]. Сочетание вышеперечисленных методов рассматривается как базовый набор инструментов, позволяющих идентифицировать различные оральные профили слюнных метаболитов пациентов с заболеваниями ПР [103].

Однако эти методы имеют ряд недостатков. Например, одной из проблем масс-спектрометрической детекции является то, что выявленная в эксперименте молекулярная масса белка может значительно отличаться от значений, указанных в протеомном атласе [24]. Следует отметить, что данные методы затратные по времени, средствам, требуют уникального оборудования, что значительно ограничивает применимость этих методов в широкой клинической практике. Метод лазерной десорбции, ионизационной масс-спектрометрии обладают высокой чувствительностью к большому диапазон масс исследуемых молекул [120]. Однако методы масс-спектропии не обладают достаточной специфичностью при диагностике заболеваний ПР, так как экспрессия одной идентифицированной молекулы может быть повышена или снижена при нескольких заболеваниях [119]. К этому же набору методов для исследований следует упомянуть и аналитические методы, основанные на ядерно-магнитном резонансе [82, 97, 289]. Однако перечисленные выше методы затратны по времени, средствам; требуют уникального оборудования, что значительно ограничивает применимость этих методов в широкой клинической практике.

В виду этого возрастает актуальность анализа свойств и состава РЖ для диагностики заболеваний СОПР на молекулярном уровне. Молекулярный профиль РЖ может быть освещен спектральным анализом.

Терагерцовая (ТГц) спектроскопия изучает частотный интервал, занимающий часть электромагнитного спектра между инфракрасным и микроволновым диапазонами. Терагерцовая область электромагнитных частот находится в пределах 0,3 до 10 ТГц. В последние годы системы терагерцовой

спектроскопии привлекают большой интерес в научных областях, так как большинство характерных спектральных особенностей различных конденсированных сред попадают в ТГц диапазон, что возможно использовать для специфической диагностики. Кроме того, терагерцовое излучение неинвазивно, т.е. не обладает вредными для биологических объектов свойствами [42].

ТГц лазерная спектроскопия с разрешением во времени, основанная на анализе спектров поглощения различных сред, позволяет анализировать внутри- и межмолекулярные взаимодействия. Эта область также содержит линии поглощения, связанные с вращательными и низкочастотными колебательными режимами биологических макромолекул, деформациями водородных связей. В ТГц частотном диапазоне лежат сильные линии поглощения многих молекул, что открывает возможность изучения молекул, линии поглощения которых в других диапазонах являются невыраженными. В настоящее время получены результаты исследования спектров поглощения в ТГц области пептидов, белков, практически всех аминокислот [55].

Метод ТГц спектроскопии обладает малыми затратами на эксплуатацию, высокой точностью и чувствительностью, информативностью спектроскопического сигнала, возможностью дистанционного неинвазивного контроля проб, простотой практического применения. Существенной особенностью метода является то, что он позволяет регистрировать спектры молекулярных компонентов в твердых, газообразных и жидких средах. Эти характеристики метода позволяют применить его к анализу проб РЖ. Процесс подготовки проб к измерениям не имеет особых технологических трудностей [55]. Кроме того, для высокочувствительного анализа, который можно проводить в режиме реального времени, достаточно малого количества исследуемого вещества, что значительно упрощает процедуру сбора РЖ, позволяет проводить исследование многократно и повышает готовность пациента к сотрудничеству.

В настоящее время проводятся исследования по применению излучения ТГц частотного диапазона для диагностических задач в области медицины, что связано с расположением сильных линий поглощения многих молекул в этом диапазоне. В литературе имеются сведения о применении метода спектроскопии ТГц диапазона частот выдыхаемого воздуха при диагностике ряда заболеваний, бронхо-легочной системы, желудочно-кишечного тракта, онкологических заболеваний, определен высокий диагностический потенциал метода [42]. Нами не было выявлено информации о возможности применения данного метода для анализа образцов РЖ. Анализ специальной литературы позволяет увидеть перспективы использования ТГц спектроскопии в стоматологической практики, обозначить необходимость адаптации метода к его использованию для диагностики заболеваний СОПР, на примере КПЛ СОПР.

Резюме. Красный плоский лишай – это наиболее распространенный кожно-слизистый дерматоз. Высокая заболеваемость КПЛ СОПР пациентов с нарушениями толерантности к углеводам, а также широкая распространенность метаболическим синдромом и сахарным диабета 2 типа, демонстрируют актуальность проблемы. На сегодняшний день не до конца разрешен вопрос качества диагностики различных форм КПЛ СОПР. Особенности клинического течения у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР на фоне нарушений углеводного обмена мало изучены. Не проведена оценка цитоморфологических признаков различных форм поражения СОПР при КПЛ в сочетании с нарушениями толерантности к углеводам: МС и СД2. Отсутствие единого подхода к диагностике определяет актуальность исследований по поиску неинвазивных, высокоспецифичных методов диагностики КПЛ СОПР. Для повышения качества диагностики КПЛ СОПР перспективным методом может оказаться метод ТГц спектроскопии, потенциальные возможности которого в медицине освещены в немногочисленных публикациях. Построение дискриминантной модели может обеспечить выявление наиболее значимых клинических признаков КПЛ СОПР при сочетанных нарушениях толерантности к углеводам, имеет перспективы

применения в клинической практике и требует дополнительного изучения. Исследования по повышению качества и усовершенствованию методических подходов к диагностике КПЛ СОПР у пациентов с различными нарушениями толерантности к углеводам также являются значимыми.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинических исследований

Для достижения поставленных цели и задач за период с 2015 по 2018 годы на базе кафедры стоматологии (и.о. зав. кафедрой - д.м.н., доцент О. Д. Байдик) и кафедры эндокринологии и диабетологии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор И.Н. Ворожцова) ФГБОУ ВО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, а также лаборатории биофотоники ФГАОУ ВО “Национальный исследовательский Томский государственный университет” (зав. лаборатории – д.физ.-мат.н., профессор Ю.В. Кистенёв) проведено комплексное обследование и динамическое наблюдение за пациентами с проявлениями КПЛ в ПР. Планирование и проведение научного исследования осуществлялось с соблюдением стандартнадлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) [40].

Дизайн исследования – одноцентровое открытое когортное проспективное элементами ретроспективного анализа параллельное контролируемое рандомизированное клиническое исследование, включающее следующие этапы:

Этап I – ретроспективный анализ данных медицинской документации пациентов с заболеваниями СОПР, анализ качества диагностики КПЛ СОПР):

Этап II – проспективное клиническое исследование, формирование клинических групп пациентов методом выборочной рандомизации по результатам общеклинического, стоматологического, эндокринологического обследования).

Этап III – разработка методов инструментально-лабораторной диагностики с адаптацией для исследования КПЛ СОПР, внедрение в лечебно-диагностический процесс.

Этап IV – разработка дискриминантной модели.

Этап V – динамический анализ эффективности использования расширенной диагностики (ТГц, цитологии, дискриминантной модели) у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР.

Всего в исследование включен 101 пациент (25 мужчин, 76 женщин в возрасте от 25 до 65 лет) (таблица 1). Методом выборочной рандомизации из 87 пациентов специализированного лечебно-консультативного приёма с проявлениями КПЛ в ПР было отобрано 40 лиц (3 мужчины, 37 женщин в возрасте от 25 до 70 лет) КПЛ СОПР на фоне нарушений толерантности к углеводам (основная группа). При детальном изучении жалоб, анамнеза, данных клинического осмотра и лабораторных анализов пациенты основной группы с проявлениями КПЛ на СОПР были разделены на две подгруппы. Первая подгруппа основной группы – 20 пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и МС (2 мужчины и 18 женщин). Вторая подгруппа – 20 пациентов (1 мужчина и 19 женщин) с КПЛ СОПР и сочетанным СД2. Группа сравнения была представлена 20 пациентами с КПЛ СОПР (2 мужчины и 18 женщин) на фоне сохранного системного здоровья и отсутствием декомпенсированных форм сочетанной системной патологии, ограничивающей его активность и составляющей угрозу жизни (ASA I-II). В проспективной части работы обобщены данные результатов расширенной диагностики (ТГц спектроскопии, цитологии, дискриминантной модели) у 40 пациентов (3 мужчины, 37 женщин в возрасте от 29 до 65 лет) с проявлениями КПЛ в ПР в сочетании с нарушениями толерантности к углеводам.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Группа	Пол			
	Мужчины		Женщины	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Первая подгруппа (n=20)	2	10	18	90
Вторая подгруппа (n=20)	1	5	19	95
Группа сравнения (n=20)	2	10	18	90
Группа контроля (n=41)	20	48,8	21	51,2

Примечание: n – число наблюдений.

Группу контроля составил 41 пациент с сохранным системным здоровьем и санированной полостью рта с интактной СОПР (20 мужчин и 21 женщина в возрасте от 29 до 61 лет). Комплексное стоматологическое обследование и динамическое наблюдение за пациентами с КПЛ СОПР осуществлялось консилиумом специалистов, ведущих специализированный прием пациентов с заболеваниями СОПР и пародонта.

Субъект исследования – пациенты с проявлениями КПЛ в ПР и сочетанными нарушениями углеводного обмена, состоящие на диспансерном учёте врача-стоматолога, ведущего специализированный прием пациентов с хроническими заболеваниями СОПР и пародонта.

Предмет исследования – клинические особенности и методы диагностики проявлений КПЛ в ПР на фоне нарушений углеводного обмена (МС и СД2).

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- Возрастная группа от 25 до 70 лет.
- Наличие у пациента КПЛ, диагноз которого подтвержден клинически и лабораторно.
- Отсутствие у пациента декомпенсированных форм сочетанной системной патологии, ограничивающей его активность и составляющей угрозу жизни (ASA I-II);
- Наличие информированного согласия на участие в клиническом исследовании и использование персональных данных в научных целях.

Критериями не включения для участия в проводимом исследовании являлись:

- Возрастная группа моложе 25 и старше 70 лет.
- Наличие тяжелой системной патологии, ограничивающей активность и составляющей угрозу жизни (ASA III-V);
- Отсутствие информированного согласия на участие в клиническом исследовании.
- Пациенты с лихеноидными кожно-слизистыми реакциями на прием лекарственных препаратов.

- Пациенты, имеющие амальгамовые пломбы.
- Пациенты с острыми воспалительными заболеваниями полости рта.
- Беременные или кормящие женщины.
- Пациенты с ВИЧ-инфекцией, а также наличие любых других активных воспалительных заболеваний.
- Пациенты, страдающие алкогольной и наркотической зависимостью.

В работе были определены следующие этапы исследования, соответствующие визитам пациентов:

Во время Визита 0 (первичное обращение пациента на кафедру стоматологии) получены следующие данные и проведены следующие процедуры:

1. Оценка соответствия пациентов критериям включения/исключения в исследование;
2. Подписание добровольного информированного согласия пациентами;
3. Сбор анамнеза жизни и заболевания пациентов;
4. Клинический осмотр пациента, осмотр ПР, регистрация стоматологического статуса и состояния здоровья пародонта ПР;
5. Соскоб СОПР;
6. Сбор РЖ для ТГц спектроскопии;
7. Назначение необходимых параклинических исследований;
8. Назначение консультаций узких специалистов (при необходимости);
9. Планирование даты и времени Визита 1.

Во время Визита 1 (изучение результатов параклинических методов исследования и консультаций узких специалистов, назначение медикаментозной терапии) получены следующие данные и проведены следующие процедуры:

1. Клинический осмотр пациента, осмотр ПР;
2. Изучение результатов проведенных параклинических исследований, данных медицинской документации после консультаций узких специалистов (при необходимости);
3. Назначение необходимой терапии лечащим врачом;

Во время Визита 2 получены следующие данные и проведены следующие процедуры:

1. Клинический осмотр пациента, осмотр ПР;

2. Причина досрочного выбывания.

Пациенты, которые досрочно были выведены из исследования, не были заменены. Основная причина досрочного выбывания записана в протокол исследования, и любые данные, собранные до момента досрочного выведения пациента из исследования, будут использованы для анализа.

Незапланированный визит (визит, не совпадающий по времени с визитами 0, 1, 2). В рамках данного исследования пациент может совершать любое количество подобных визитов. Эти визиты могли быть запланированы врачом-исследователем, лечащим врачом или быть инициированы самим пациентом. Данное исследование не предполагает каких-либо заранее определенных действий в таких ситуациях (включая заполнение протокола исследования).

Исследование одобрено решением этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Министерства здравоохранения России (протокол № 6915 от 06.11.2018).

2.2 Ретроспективный и динамический анализ качества диагностики КПЛ СОПР

Оценку качества первичной диагностики КПЛ с проявлениями в ПР в структуре заболеваний СОПР по данным лечебно-консультативного приёма проводили по выкопировкам из 656 медицинских карт стоматологического больного, направлениям врачей-стоматологов, данным анамнеза. Определяли точность постановки диагноза, полноту формулирования клинического диагноза, рассчитывали процент недообследованных пациентов, случаев гипердиагностики. Динамическую оценку результатов использования расширенной диагностики (ТГЦС-диагностики, цитологии, дискриминантной модели) пациентов с проявлениями КПЛ в ПР в сочетании с нарушениями толерантности к углеводам определяли по идентификации нозологической формы заболевания СОПР, полноте формулирования диагноза заболевания, проценту недообследованных лиц, проценту гипердиагностики заболевания врачом-исследователем при

участии экспертной группы врачей-стоматологов, ведущих специализированный приём по заболеваниям СОПР и пародонта.

2.3 Методы общеклинического обследования

Пациенты были консультированы терапевтом, дерматологом, эндокринологом, иммунологом, гастроэнтерологами подвергались тщательному клиническому обследованию, которое включало сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, изучение общесоматического статуса пациента. На этом этапе особое внимание уделяли стажу МС и СД2, возрасту дебюта, особенностям течения заболевания и проводимой терапии, уточняли сведения о состоянии здоровья родителей и других родственников, уточняли наличие сопутствующей патологии.

Диагноз СД2 и МС выставлен врачом-эндокринологом согласно диагностическим критериям СД и других нарушений углеводного обмена (Всемирной организацией здравоохранения, 1999 г.), а также согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятой Всемирной организацией здравоохранения в Женеве в 1995 году.

Диагноз МС устанавливался при наличии абдоминального ожирения (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин) в сочетании с любыми 2 из 4-х факторов: увеличение уровня триглицеридов: более 1,7ммоль/л, снижение содержания липопротеидов высокой плотности менее 1,03 ммоль/л* у мужчин и менее 1,29 ммоль/л* у женщин, повышение артериального давления: систолическое артериальное давление более 130 или диастолическое артериальное давление более 85мм рт.ст., повышение глюкозы натощак в плазме: более 5,6 ммоль/л. Диагноз СД2 верифицировался при наличии клинических симптомов (висцеральное ожирение, избыточная массы тела), при проведении стандартного теста толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы в венозной плазме.

Оценку физического развития пациентов осуществляли путем измерения антропометрических показателей: роста и массы тела, окружности талии (ОТ),

окружности бёдер (ОБ), соотношение окружности талии к окружности бёдер (ОТ/ОБ). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:
$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост}^2 (\text{м}^2)}$$
.

Пациентам назначали общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ и иммунограмму крови. Состояние углеводного обмена изучали по уровню глюкозы, инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина крови с расчетом индекса инсулинорезистентности HOMA-IR по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{инсулиннатошак} \left(\frac{\text{мкЕд}}{\text{мл}} \right)}{\text{глюкозанатошак} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)} / 22,5.$$

У всех пациентов оценивали (по заключениям терапевтов) состояние системного здоровья по классификационной схеме ASA, модифицированную M. Fehrenbach и J. Weiner для пациентов стоматологического профиля (ASA Physical Status Classification System – for Dental Patients Care 2017) [256].

2.4 Методы стоматологического обследования

Пациенты подвергались тщательному клиническому обследованию врачом-исследователем под руководством специалистов ведущих специализированный прием пациентов с заболеваниями СОПР и пародонта.

Проводили внешний осмотр – визуально оценивали конфигурацию лица, состояние кожного покрова и красной каймы губ, пальпаторное исследование региональных лимфатических узлов. Осмотр ПР начинали со стороны преддверия, определяли цвет, увлажненность, рельеф поверхности, наличие и выраженность отека, патологических элементов, конкретизируя их стадии развития, болезненность, количество, площадь, топографию и характер группирования, состояние границ, наличие и степень воспаления.

На основании жалоб, данных анамнеза, клинической картины, результатов цитологического исследования СОПР формулировали диагноз КПЛ СОПР, основываясь на классификации Е.В.Боровского, А.А.Машкиллейсона (1984), выделяя типичную, экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную и

атипичную форму верификацией клинической стадии. По характеру течения выделяли осложнённые (эрозивно-язвенная, экссудативно-гиперемическая) и не осложнённые (типичная, атипичная) формы КПЛ СОПР.

Диагноз КПЛ СОПР установлен на основании клинико-морфологических исследований в соответствии с МКБ-С (L 43.80 Папулезные проявления в полости рта, L 43.81 Ретикулярные проявления в полости рта, L 43.82 Атрофические и эрозивные проявления в полости рта, L 43.83 Типичные бляшки, L43.88 Проявления красного плоского лишая уточненные в полости рта, L43.89 Проявления красного плоского лишая неуточненные в полости рта).

Степень тяжести неосложнённых форм КПЛ СОПР определяли по площади ретикулярной сетки в баллах:

- 1 балл - ретикулярная сетка до 2 см²;
- 2 балла - ретикулярная сетка 2-5 см²;
- 3 балла - ретикулярная сетка более 5 см².

Оценка степени тяжести не осложнённых форм КПЛ СОПР Степень тяжести осложнённых форм КПЛ СОПР определяли по площади ретикулярной сетки, очага гиперемии, эрозированного участка в результате суммирования баллов по каждому морфологическому элементу (таблица 2).

Таблица 2

Оценка степени тяжести КПЛ СОПР

Элемент поражения	1 балл	2 балла	3 балла
Площадь ретикулярной сетки на СОПР	Ретикулярная сетка до 2 см ²	Ретикулярная сетка 2-5 см ²	Ретикулярная сетка более 5 см ²
Площадь гиперемии СОПР	Гиперемия СОПР до 2 см ²	Гиперемия СОПР 2-5 см ²	Гиперемия СОПР более 5 см ²
Площадь эрозии СОПР	Эрозия СОПР до 2 см ²	Эрозия СОПР 2-5 см ²	Эрозия СОПР более 5 см ²

Если 1 или 2 морфологических элемента не были определены, степень тяжести вычислялась по выявленному элементу поражения. Площадь ретикулярной сетки, очага гиперемии и эрозии определяли по формуле [79]:

$$S = \frac{\pi * d_1 * d_2}{4} \text{ (см}^2\text{)}, \text{ где: } d_1\text{- наименьший диаметр; } d_2\text{- наибольший диаметр,}$$

π – константа равная 3,14.

Регистрировали количество зубов, наличие и качество пломб, ортопедических конструкций. Для оценки стоматологического статуса определяли индекс интенсивности кариеса (КПУ), индекс гигиены полости рта ОНI-S (S.Green, J.Vermillion, 1964), индекс зубного налёта (Silness-Loe, 1962). Для выявления воспалительных процессов тканей пародонта проводили индекс гингивита РМА (Parma, 1960).

2.5 Цитологическое исследование соскобов СОПР

Материалом для цитологического исследования служили соскобы с основного элемента поражения СОПР. Соскобы производились стерильным стоматологическим металлическим шпателем. Мазок наносили на предварительно обезжиренное предметное стекло, высушивали в течение 1 часа, фиксировали 96 % спиртом в течение 10 минут, окрашивали по методу Романовского-Гимзе и изучали под световым микроскопом (Carl Zeiss, Германия).

В соскобах оценивали степени деструкции эпителиальных клеток в поле зрения. Эпителиальные клетки разделяли по следующим типам: тип 0-й – клетки с нормальной структурой ядра и цитоплазмы; 1-й тип – клетки с частичным (не более 1/2) деструктивным повреждением цитоплазмы и нормальной структурой ядра; 2-й тип – клетки со значительной, но не полной (более 1/2) деструкцией цитоплазмы и частичным повреждением ядра; 3-й тип – клетки с полной деструкцией цитоплазмы и со значительным, но не полным повреждением ядра; 4-й тип – клетки с полной деструкцией и распадом цитоплазмы и ядра.

На основании степени дифференцировки эпителиальных клеток в соскобах с помощью окуляр-линейки вычисляли ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) 100 эпителиальных клеток и индекс дифференцировки клеток (ИДК).

При ЯЦО от 0,50 до 0,49 эпителиальную клетку относили к I-й стадии дифференцировки, при ЯЦО от 0,40 до 0,49 – II-й стадии дифференцировки, при ЯЦО от 0,30 до 0,39 – III-й стадии дифференцировки, при ЯЦО от 0,20 до 0,29 – IV-й стадии дифференцировки, при ЯЦО от 0,10 до 0,19 – V-й стадии дифференцировки, при отсутствии ядра (ЯЦО = 0) – VI-й стадии дифференцировки (рисунок 1).

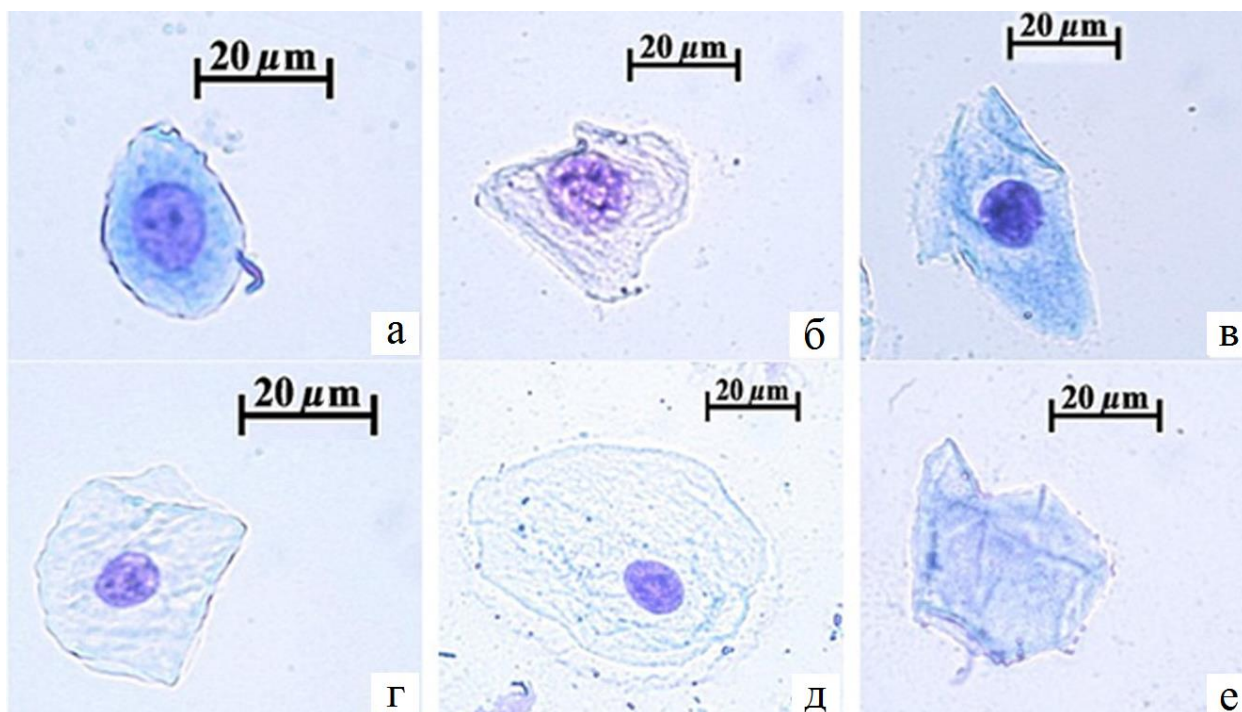


Рисунок 1. Стадии дифференцировки эпителиоцитов: а – клетка, достигшая I-й стадии дифференцировки, б – клетка II-й стадии дифференцировки, в – клетка III-й стадии дифференцировки, г – клетка IV-й стадии дифференцировки, д - клетка V-й стадии дифференцировки, е – клетка VI-й стадии дифференцировки.

Индекс дифференцировки клеток (ИДК) рассчитывали по формуле:

ИДК = 1a + 2b + 3c + 4d + 5e + 6f, где

цифры от 1 до 6 обозначают этапы дифференцировки эпителиоцитов,

a, b, c, d, e, f – процент клеток с соответствующей стадией дифференцировки

2.6 ТГц спектроскопия с разрешением во времени, применяемая для анализа ротовой жидкости

У пациентов с проявлениями КПЛ в ПР на фоне нарушений толерантности к углеводам и группы контроля проводили забор РЖ для проведения ТГц спектроскопии с помощью ТГц спектрометра T-SPEC с разрешением во времени (EKSPLA, Эстония) (рисунок 2). Основные оптические характеристики T-SPEC указаны в приложении 1. Для увеличения отношения сигнал/шум (SCR) проводилось усреднение по 1024 спектральным сканам с помощью программного обеспечения Teravil TRS-16, поставляемого со спектрометром T-SPEC (рисунок 3).

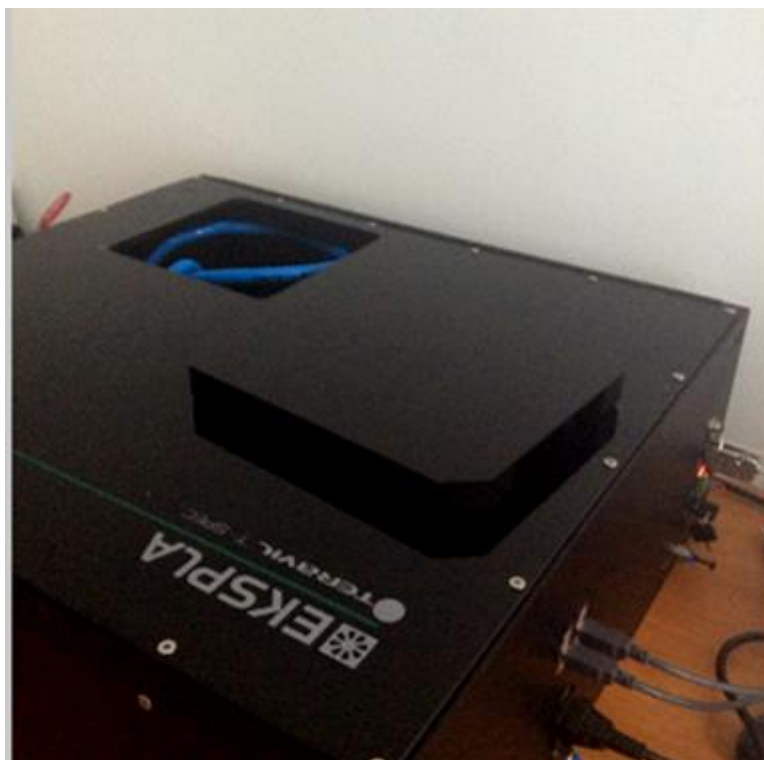


Рисунок 2. ТГц спектрометр T-SPEC с разрешением во времени (EKSPLA, Эстония)

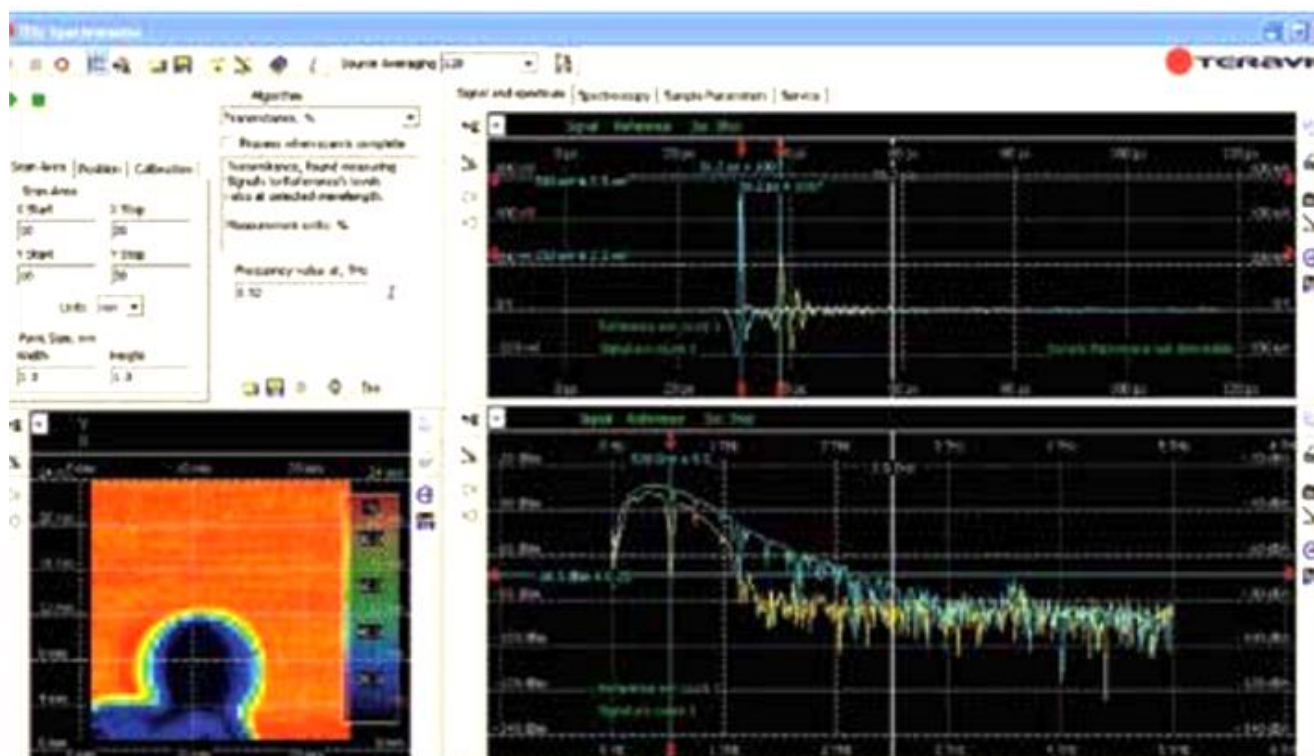


Рисунок 3. Регистрация ТГц сигнала

Пациенты заранее были ознакомлены с условиями сдачи биоматериала. Утром до забора РЖ исключалась чистка зубов, прием пищи, жидкости (даже воды), курения, приёма каких-либо лекарственных препаратов, использования жевательной резинки, средств гигиены полости рта. Пациент находился в спокойном состоянии. Накануне исследования вечером легкий ужин. За 12 часов до забора РЖ прием пищи и лекарственных препаратов, алкоголя. Сбор РЖ производится утром натощак с 8 до 12 часов в течение 5 мин в объеме 3-5 мл в стоматологическом кабинете непосредственно самими пациентами в специально спроектированные кюветы в количестве 1 мл (рисунок 4).

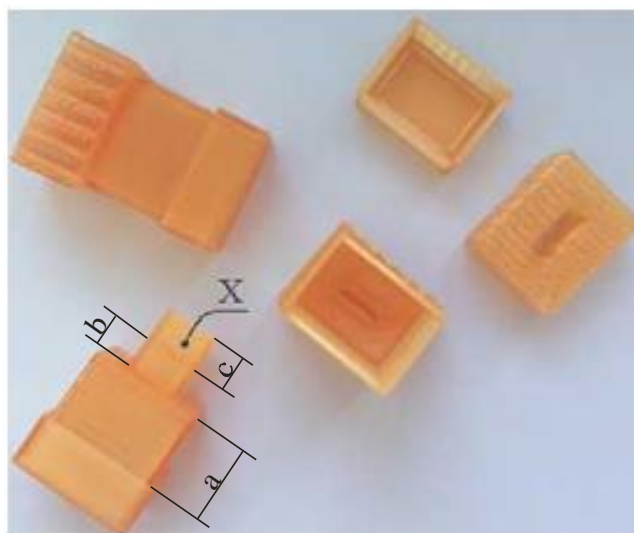


Рисунок 4. Кювета, спроектированная для сбора ротовой жидкости

Для получения свободно вытекающей РЖ обследованному пациенту предлагали наклонить подбородок вниз к груди, открыть рот, и РЖ стекала в приставленную к нижней губе кювету. Кювету закрывали плотной крышкой.

Анализ результатов проводится в течение первых 4-х часов после сбора. Каждой кювете присваивали шифр, номер которого дублировался в протоколе исследования пациента. Кювета поступала в лабораторию в обезличенном виде для анализа полученной пробы РЖ на спектрометре T-SPEC.

Предварительно нами была произведена экспериментальная оценка прозрачности, однородности, химической инертности материала стенок кювет по отношению к пробам РЖ. Испытания показали, что используемые кюветы в области частот от 0,3 до 1,5 ТГц являются достаточно прозрачными для проведения исследований на спектрометре T-SPEC. Для оценки прозрачности стенок кюветы была изучена интенсивность (I_p) ТГц-сигнала на выходе при прохождении через точку “X” (рисунок 5) и интенсивность (I_a) ТГц-сигнала, проходящего через воздух без кюветы.

На рисунке 5а показаны спектры интенсивности этих сигналов, а на рисунке 5б показан спектр соотношения интенсивностей ТГц-сигналов I_p/I_a .

Интенсивность ТГц-сигнала, проходящего через кювету, в диапазоне от 0,3 до 1,5 ТГц изменяется не значительно. Однако интенсивность ТГц-сигнала, проходящего через кювету, существенно ослабляется в области спектра больше 1,5 ТГц. Следовательно, рабочим диапазоном в нашем исследовании можно считать диапазон от 0,3 до 1,5 ТГц.

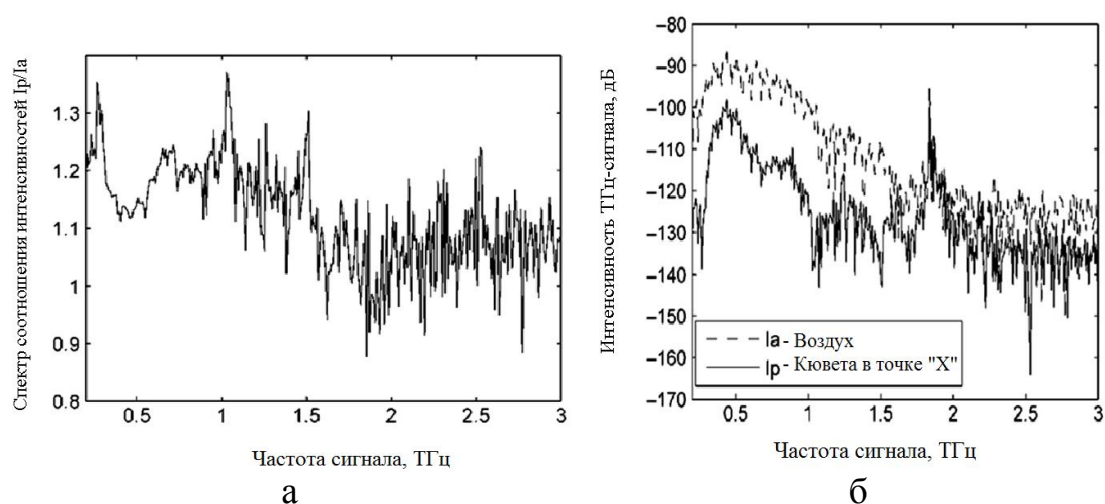


Рисунок 5. Интенсивность ТГц-сигнала на выходе при прохождении через точку “Х” кюветы и интенсивность ТГц-сигнала, проходящего через воздух без кюветы

Для проверки однородности стенок кювет были проведены измерения ТГц-сигнала на выходе в 5 точках на поверхности кюветы для 20 копий кювет. Проведено усреднение ТГц-сигналов, получена дисперсия (по 100 точкам) в рабочем диапазоне (рисунок 6,7).

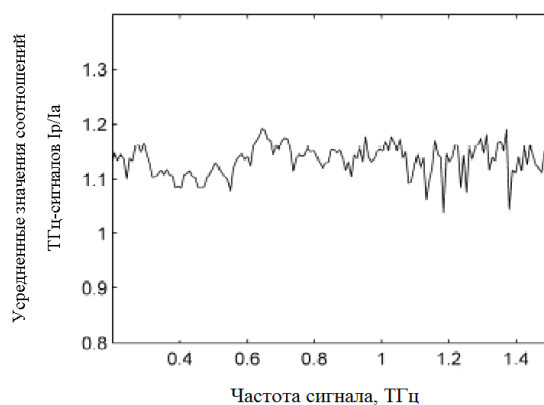


Рисунок 6. Усредненные значения соотношений сигналов I_p/I_a в зависимости от частоты ТГц-сигнала

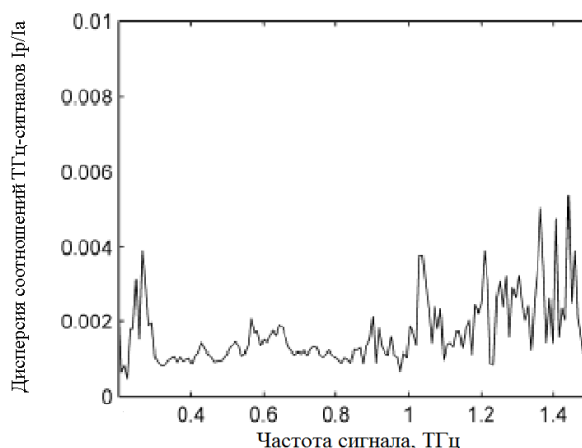


Рисунок 7. Дисперсия соотношений сигналов I_p / I_a в зависимости от частоты ТГц-сигнала

Для проверки влияния пластика кюветы на образцы РЖ, проводились следующие испытания:

1. РЖ помещалась в кювету. Регистрировался сигнал, усредненный по 500 точкам, через каждые 10 минут в течение 2 часов.
2. РЖ помещалась в медицинский полиэтилен. Регистрировался сигнал, усредненный по 500 точкам через каждые 10 минут в течение 2 часов (рисунок 8).

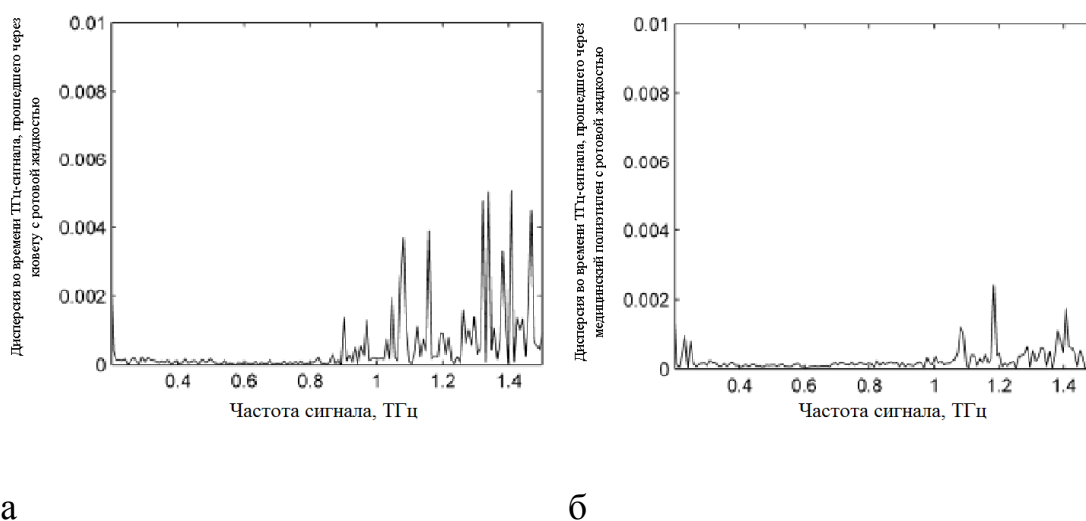


Рисунок 8. Дисперсии во времени ТГц-сигналов, прошедшего через кювету с РЖ (а) и через медицинский полиэтилен с РЖ (б)

В случае медицинского полиэтилена дисперсия сигналов РЖ меньше. Однако и в том, и в другом случае она составляет менее 1%. Поэтому влиянием пластика кюветы на процессы, протекающие в образцах РЖ, можно пренебречь. Полученные данные указывают на инертность кювет к пробам РЖ.

В кювете предусмотрена область для забора пробы РЖ (рисунок 4, область «а»), которая обладает достаточным объемом для выполнения этой процедуры. Кювета имеет область для измерения с зазором толщиной 1 мм (рисунок 4, область «b»). Ниже находится участок кюветы, предназначенный для получения референтного сигнала (рисунок 4, область «с»). ТГц-спектры образцов РЖ были проанализированы с помощью метода главных компонент (МГК) и метода опорных векторов (МОВ). В исследуемых группах применялся МГК для выбора наиболее информативных характеристик. Спектры ТГц-сигналов образцов РЖ рассматривались в качестве векторов. МГК преобразует векторное пространство данных в пространство главных компонент, уменьшая количество имеющихся характеристик объектов без потери существенной информации [53].

Проведен многократный выбор подмножества данных для обучения и проверки данных (200 раз). Часть исходных данных была использована для проверки точности работы классификаторов. Соотношение разделения исходных данных по подмножествам обучения и проверки варьировалось от 50% на 50% до 15% на 85%. Установлено, что значение подмножества данных близкое к 25% от исходных данных, отданных на обучение, было наиболее оптимальным для проведения классификации исследуемых групп. На основе полученных данных о главных компонентах с помощью МОВ строили многоклассовый классификатор. Для классификации исследуемых групп использовали принцип “Один против одного” МОВ с построением независимых попарных классификаторов. Каждый независимый попарный классификатор отделяет вектора одной исследуемой группы от другой. В качестве ядра МОВ применялся Гауссовый тип радиальной и полиномиальной базисных функций.

2.7 Статистический анализ результатов исследования

Анализ первичных данных проводили с применением методов статистического описания и проверки статистических гипотез. Все количественные показатели проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. При соблюдении закона нормального распределения количественных признаков, результаты исследований представляли в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистическую обработку результатов исследования и оценку существенных различий проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. При несоблюдении закона нормального распределения количественных признаков результаты исследований рассчитывали медиану (Me), интерквартильный размах ($Q1-Q3$). Для попарного анализа количественных признаков в независимых выборках использовали критерий Манна–Уитни. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах. Статистическую значимость различий частоты встречаемости качественных признаков в анализируемых группах проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Обработка полученных результатов также осуществлялась с помощью дискриминантного анализа с использованием алгоритма пошагового отбора информативных признаков. Статистическую значимость полученных дискриминантных функций оценивали с помощью λ -критерия Уилкса. Качество дискриминации проверяли по таблице классификации, отображающей результаты отдельных данных в сравниваемых группах на основе дискриминантных функций. Распределение групп по анализируемым признакам проводили с учетом значений координат центроидов на канонических осях. При проведении расчетов использовался пакет прикладных программ SPSS 15.0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Ретроспективный анализ частоты выявления КПЛ в структуре заболеваний СОПР (по данным специализированного лечебно-консультативного приёма)

В результате ретроспективного анализа записей 907 медицинских карт стоматологического больного за последние 4 года (2015-2018) оценена структура и распространенность пациентов с проявлениями КПЛ в ПР (таблица 3).

Таблица 3

Структура выявления КПЛ СОПР за 2015-2018 годы

Обследованные пациенты	Годы			
	2015	2016	2017	2018
Всего пациентов	225	215	228	239
Из них с КПЛ СОПР	16	20	24	27
%	7,1	9,3	10,5	11,3

Частота встречаемости проявлений КПЛ среди заболеваний СОПР за последние 4 года составляет 9,6% (87 пациентов). В 2015 году на консультативный приём кафедры стоматологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России были направлены 225 человека с патологией СОПР, из них проявления КПЛ в полости рта диагностированы у 16 человек (7,1%). В 2016 году за лечебно-консультативной помощью обратилось 215 человек, из которых 20 пациентов с проявлениями КПЛ в ПР (9,3%). В 2017 году – 228 человек с различными заболеваниями СОПР, из них КПЛ СОПР выявлен у 24 лиц, что составило 10,5%, тогда как в 2018 году проявления КПЛ в ПР диагностированы в 11,3% случаев (27 пациентов).

В структуре КПЛ доминировала эрозивно-язвенная (37,9%) и типичная (34,5%) формы заболевания, тогда как встречаемость атипичной и экссудативно-гиперемической форм составила 13,8 и 14,9%, соответственно. За последние 4 года прослеживается тенденция к увеличению пациентов с КПЛ СОПР в 1,6 раза. За этот период увеличилось и число лиц с эрозивно-язвенной и экссудативно-

гиперемической формами в 1,8 раза и уменьшилась частота встречаемости типичной формы в 1,9 раза (таблица 4). Однако обращаемость пациентов с атипичной формой за данный промежуток времени почти не изменилась.

Таблица 4

Структура и распространенность выявления различных форм КПЛ СОПР в период 2015- 2018 годов

Форма КПЛ СОПР	Год							
	2015		2016		2017		2018	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Типичная	8	50,0	8	40,0	7	29,2	7	25,9
Атипичная	2	12,5	3	15,0	4	16,7	3	11,1
Экссудативно-гиперемическая	2	12,5	2	10,0	3	13,6	6	22,2
Эрозивно-язвенная	4	25,0	7	35,0	10	41,7	12	44,4

Исходный (по данным специализированного лечебно-консультативного приёма) уровень диагностики различных форм КПЛ СОПР показал, что только в 36,3% случаев была верно идентифицирована нозологическая форма заболевания СОПР и его формы, тогда как корректный и развёрнутый диагноз заболевания был отражен только в 8,0% направлений (таблица 5).

В 63,7% случаев при первичной диагностике направляющим пациента на консультацию врачом-стоматологом не было сформулировано развернутого клинического диагноза с указанием формы, характера течения и степени тяжести, локализации элементов поражения.

Самый высокий процент расхождения диагнозов направившего учреждения и окончательных, выставленных у условиях специализированного приёма, был зафиксирован при типичной (58,8%) и эрозивно-язвенной (39,1%) формах КПЛ СОПР, что также сопровождалось неполной формулировкой диагноза при указанных формах в 80,6 и 74,3% случаев, соответственно.

Показатели, характеризующие исходный (по данным специализированного лечебно-консультативного приёма) уровень диагностики различных форм КПЛ СОПР (%)

Форма КПЛ СОПР	Неправильная диагностика КПЛ и его формы	Неполная формулировка диагноза	Процент (%) недообследованных лиц	Процент (%) гипердиагностики
Типичная	58,8	80,6	88,2	5,9
Экссудативно-гиперемическая	31,4	78,8	77,7	-
Эрозивно-язвенная	39,1	74,3	87,0	8,7
Атипичная	18,2	64,5	63,6	-

Неправильная диагностика формы также была характерна при диагностике экссудативно-гиперемической и атипичной форм (31,4 и 18,2% случаев, соответственно), что указывает на сложность верификации клинических форм КПЛ СОПР врачами-стоматологами.

Неполная формулировка диагноза у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР была отмечена в 76,3% случаев, при этом наибольший процент неточной постановки диагноза отмечен при типичной форме КПЛ СОПР (80,6%).

Показательно, что большинство лиц (81,3%) с различными проявлениями КПЛ в ПР были недообследованы, не проведены необходимые лабораторные исследования. Пациенты не были обследованы на предмет сопутствующих заболеваний, таких как нарушения толерантности к углеводам, заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринной и гастроинтестинальной патологией, онкозаболеваний и других, что отражает отсутствие комплексного подхода к диагностике и лечению пациентов с КПЛ. Так, только в 12,5% случаев у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР были диагностированы ранее СД2 или МС. Пациенты состояли на диспансерном учёте у эндокринолога в течение 1 года. Кроме того, в 7,9% случаев отмечены случаи гипердиагностики КПЛ СОПР.

Таким образом, результаты ретроспективного анализа за 4-летний период данных показали неуклонный рост числа пациентов с проявлениями КПЛ в общей структуре специализированного лечебно-консультативного приёма, а также увеличение числа пациентов с эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической формами и уменьшение обращаемости пациентов с типичной формой КПЛ СОПР. Высокий процент диагностических ошибок, расхождений в диагнозе и недообследованных пациентов указывает на необходимость разработки и внедрения современных методов диагностики заболевания, а также комплексного подхода специалистов разного профиля – стоматолога, дерматолога и эндокринолога.

3.2 Клиническая характеристика пациентов с проявлениями КПЛ в ПР в группах наблюдения

Всего в исследование был включен 60 пациент (10 (16,7%) мужчин и 50 (83,3%) женщин в возрасте от 25 до 65 лет) с проявлениями КПЛ в ПР. Превалирование женщин (соотношение мужчины/женщины 1:5) отражает типичные особенности генферного профиля среди лиц с проявлениями КПЛ в ПР (рисунок 9). Наиболее часто проявления КПЛ в ПР выявляли у лиц в возрасте 61-65 (27 человек, 45,0%) и лиц в возрасте от 51 до 60 лет (25 человек, 41,7%).

Гендерно-возрастная характеристика обследованных лиц

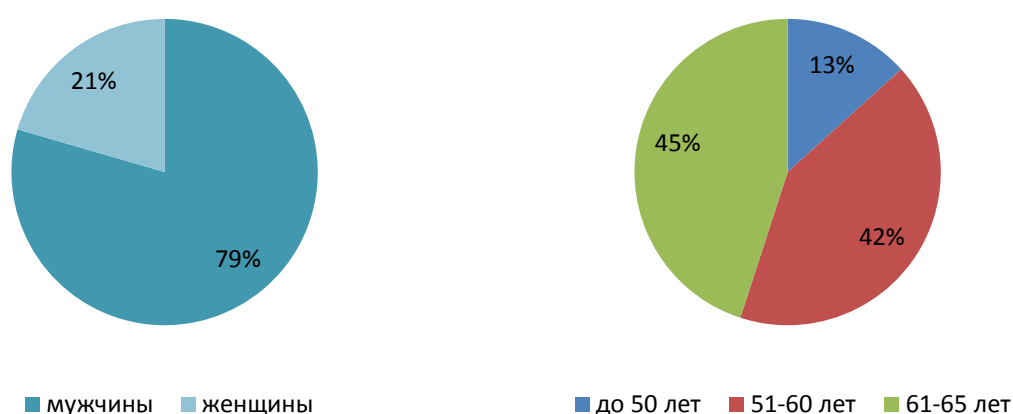


Рисунок 9. Гендерная и возрастная характеристика (%) лиц с проявлениями КПЛ в ПР

В качестве ключевых критериев нарушений метаболизма человека нами были проанализированы ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ (таблица 6). Среди пациентов 1-й подгруппы ИМТ был ниже, чем у лиц 2-й подгруппы основной группы ($p=0,018$, $t=2,497$). Аналогичные различия между подгруппами прослеживались при анализе ОТ ($p=0,0001$, $t=5,102$). Кроме того, отмечались различия между лицами 2-й подгруппы и группой сравнения при оценке данных показателей. При анализе ОБ наименьший показатель выявлен в подгруппе пациентов с МС, затем группа сравнения, наибольший показатель отмечался при СД2. Аналогичные различия выявлены и при оценке ОТ/ОБ. Значения ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ у пациентов группы контроля находились в пределах нормы. Среди лиц 1-й и 2-й подгрупп

определена прямая корреляционная связь показателей ОТ и ОБ ($r=0,8$, $p<0,01$ и $r=0,9$, $p<0,01$, соответственно).

Таблица 6

Антропометрические показатели обследуемых пациентов

Показатели	1-я подгруппа (n=20)	2-я подгруппа (n=20)	Группа сравнения (n=20)	p	t-критерий
ИМТ, кг/м ²	25,7±2,7	28,6±3,8	21,4±2,6	p₁₋₂=0,018, p₁₋₃=0,001, p₂₋₃=0,001	t₁₋₂=2,497, t₁₋₃=5,401, t₂₋₃=7,717
ОТ	77,5±7,3	93,4±10,5	77,5±6,6	p₁₋₂=0,001, p₁₋₃=0,982, p₂₋₃=0,001	t₁₋₂=5,102, t₁₋₃=0,022, t₂₋₃=26,435
ОБ	93,6±7,6	106,3±11,4	99,1±8,2	p₁₋₂=0,001, p₁₋₃=0,028, p₂₋₃=0,014	t₁₋₂=3,827, t₁₋₃=2,264, t₂₋₃=2,555
ОТ/ОБ	0,82±0,04	0,89±0,04	0,77±0,04	p₁₋₂=0,001, p₁₋₃=0,001, p₂₋₃=0,001	t₁₋₂=3,5555, t₁₋₃=4,653, t₂₋₃=9,261

Примечание: значения в формате $M \pm SD$, p_{1-2} - уровень статистической значимости отличия значений показателей между подгруппами пациентов с проявлениями КПЛ в ПР в сочетании с МС и СД2, p_{1-3} - уровень статистической значимости отличия значений показателей между подгруппой лиц с проявлениями КПЛ в ПР и МС и группой контроля, p_{2-3} - уровень статистической значимости отличия значений показателей между группой лиц с проявлениями КПЛ в ПР и СД2 и группой контроля;

n – число наблюдений.

Для пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и МС характерно нормальное содержание глюкозы крови или соответствие показателей верхней границы нормы (таблица 7). Уровень С-пептида также находится в пределах нормы. Концентрация инсулина крови значительно превышает показатели нормы. Кроме того, уровень HbA1c превышает показатели верхней границы нормы (6% - 6,5%) среди данных пациентов. Расчёт индекса НОМА-IR показал значительное превышение нормальных значений за счёт увеличения концентрации в крови

пациентов и глюкозы, и инсулина, что указывает на развитие инсулинорезистентности среди пациентов 1-й подгруппы.

Таблица 7

Показатели глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина, индекса инсулинорезистентности, С-пептида в исследуемых группах

Показатели биохимического анализа крови	Референсные значения	1-я подгруппа (n=20)	2-я подгруппа (n=20)	P	t-критерий
Глюкоза, ммоль/л	4,6-6,4	5,6±0,4	6,2±1,0	p=0,022	t=2,407
Инсулин, мкЕд/мл	2,6-24,9	30,0±8,9	10,2±2,8	p=0,0001	t=6,267
HbA1c, %	4,5-6,3	6,2±1,3	5,7±0,5	p=0,216	t=1,263
НОМА-IR	-	7,2±1,7	2,8±0,7	p=0,0001	t=5,650
С-пептид, нг/мл	0,5 - 2,9	1,0 [0,8; 1,2]	3,2 [1,5; 3,8]	p=0,0001	-

Примечание: значения в формате $M \pm SD$ или $Me [Q1; Q3]$; n – число наблюдений.

Уровень глюкозы и С-пептида крови у пациентов с СД2 повышен. Концентрация инсулина крови во 2-й подгруппе соответствовала нормальным значениям. Уровень HbA1c также соответствовал норме. Индекс НОМА-IR в данной подгруппе составил менее 2,8, что отражает отсутствие развития резистентности к инсулину среди пациентов [1].

При анализе уровня С-пептида крови были получены достоверные различия между обследованными подгруппами (p=0,001). Аналогичные статистически значимые различия между пациентами 1-й и 2-й подгрупп выявлены по таким показателям, как инсулин крови, индексу НОМА-IR (p=0,0001). По уровню глюкозы крови пациенты с МС также достоверно отличались от лиц с СД2 (t=2,407, p=0,022). Статистически значимых различий по уровню HbA1c не установлено (t=1,263, p=0,216) (таблица 7). Значения инсулина, глюкозы, С-пептида, HbA1c крови и индекса НОМА-IR у пациентов групп сравнения и контроля находились в пределах нормы.

В группе пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и МС уровень инсулина крови связан прямой корреляционной связью со следующими показателями:

уровень гликированного гемоглобина ($r=0,8$, $p=0,01$), индекс НОМА ($r=1,0$, $p=0,01$), содержание С-пептида ($r=0,5$, $p=0,05$). Прямая корреляция уровня гликированного гемоглобина наблюдалась с индексом НОМА ($r=0,8$, $p=0,01$) и уровнем С-пептида крови ($r=0,7$, $p=0,01$). У пациентов с проявлениями КПЛ в ПРи СД2 установлена прямая корреляционная взаимосвязь уровня инсулина крови и индекса НОМА ($r=1,0$, $p=0,01$). Прямая корреляция наблюдалась также между уровнями глюкозы и гликированного гемоглобина крови ($r=0,5$, $p=0,05$). Среди лиц с проявлениями КПЛ в ПР и нарушениями толерантности к углеводам (МС и СД2) прослеживается зависимость содержания инсулина крови с основными маркерами нарушений углеводного обмена.

Нами была оценена клиническая структура и распространенность различных клинических форм КПЛ СОПР в 1-й и 2-й подгруппах и в группе сравнения (таблица 8).

Таблица 8

Клиническая структура и распространенность различных клинических форм КПЛ СОПР в исследуемых группах

Форма КПЛ СОПР	1-я подгруппа (n=20)	2-я подгруппа (n=20)	Группа сравнения (n=20)	χ^2	P
	Абс. число	Абс. число	Абс. число		
Типичная	10	2	11	$\chi^2_{1-2}=7,619$ $\chi^2_{1-3}=0,100$ $\chi^2_{2-3}=9,231$	$P_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}<0,01$
Атипичная	5	2	4	$\chi^2_{1-2}=1,558$ $\chi^2_{1-3}=0,143$ $\chi^2_{2-3}=0,784$	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Экссудативно-гиперемическая	3	3	3	$\chi^2_{1-2}=0,001$ $\chi^2_{1-3}=0,001$ $\chi^2_{2-3}=0,001$	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Эрозивно-язвенная	2	13	2	$\chi^2_{1-2}=12,907$ $\chi^2_{1-3}=0,001$ $\chi^2_{2-3}=0,229$	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$

Примечания: статистически значимые различия между первой и второй группами выявлены при типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР ($p<0,01$) (критерий χ^2);

n - число наблюдений.

У пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и МС достоверно ($p < 0,01$) чаще (в 50,0% случаев) выявлена типичная форма; L43.80 заболевания по сравнению со 2-й подгруппой. Типичная форма проявлялась единичными папулами, которые, сливаясь, образовывали сетчатый рисунок на фоне неизменной СОПР. Наиболее часто папулезный узор выявлен на слизистой щек, в ретромолярной области, в области десны на альвеолярной части нижней челюсти, реже языка.

Атипичный вариант КПЛ СОПР; L43.81 на слизистой альвеолярных отростков верхних челюстей преимущественно с вестибулярной стороны в области центральных и боковых резцов отмечался у 25,0% пациентов, при этом папулезных элементов на слизистой и красной кайме верхней губы не было выявлено. У лиц с МС отмечался психовегетативный симптом. Зачастую типичная и атипичная формы КПЛ СОПР протекали бессимптомно (70,0 и 60,0%, соответственно). Часть пациентов предъявляли жалобы на дискомфорт, чувство стянутости, жжение в ПР (20,0 и 20,0% случаев, соответственно) и на наличие причудливого рисунка в ПР (10,0 и 20,0% случаев, соответственно).

Среди 15,0% пациентов 1-й подгруппы основной группы КПЛ проявлялся выраженной гиперемией и отеком слизистой десны в области всех групп зубов в сочетании с прерывистым папулезным рисунком и одиночными бляшками. При зондировании десен отмечалась незначительная болезненность и отсутствие кровоточивости (L 43.80 или L 43.83; экссудативно-гиперемическая форма КПЛ СОПР). Специфические КПЛ-ассоциированные поражения десны в 5,0% случаев проявлялись изолированным десквамативным гингивитом I степени тяжести. Основной жалобой при данной форме в 100% случаев было наличие причудливого узора на фоне воспаленной СОПР. Различий между подгруппами основной группы и группой сравнения при атипичной, экссудативно-гиперемической формами КПЛ СОПР не было ($p > 0,05$).

Проявления эрозивно-язвенной формы; L 43.82 наблюдались в 10,0% случаев, как малые эрозии на фоне гиперемированной и отечной слизистой оболочки щек, реже на альвеолярной части нижней челюсти, в сочетании с

одиночными папулами. Пациенты с эрозивно-язвенной формой отмечали слабо выраженный болевой синдром при приёме горячей, острой, пряной, грубой пищи.

У всех пациентов с проявлениями КПЛ в ПР в сочетании с МС отмечалось изолированные проявления КПЛ в ПР без поражений на коже, а также истончение, бледность, атрофия СОПР, очаговая неравномерная десквамация слизистой оболочки спинки языка.

Стоматологический статус пациентов с проявлениями КПЛ в ПР в сочетании с МС характеризует высокий уровень интенсивности кариеса (индекс КПУ 23,0 [16,5; 24,0]), значительные отложения зубного налёта (индекс Silness-Loe 2,2 [2,0; 2,9]), что сопровождается неудовлетворительной гигиеной ПР (индекс ОНI-S 2,0 [1,5; 2,0]) и средней интенсивностью воспалительных заболеваний пародонта (индекс РМА 32,3 [8,9; 47,4] (таблица 9).

Таблица 9

Стоматологический статус пациентов в исследуемых группах

Индекс	Группа сравнения (n=20)	1-я подгруппа (n=20)	2-я подгруппа (n=20)	p
Индекс КПУ	7 [4; 10]	23,0 [16,5; 24,0]	26,0 [21,0; 24,8]	p₁₋₂<0,001; p₁₋₃<0,001; p₂₋₃>0,05
Индекс ОНI-S	1,0 [1,0; 1,5]	2,0 [1,5; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	p₁₋₂=0,05; p₁₋₃>0,05; p₂₋₃>0,05
Индекс Silness-Loe	1,3 [1,0; 1,6]	2,2 [2,0; 2,9]	2,1 [1,4; 2,4]	p₁₋₂<0,001; p₁₋₃<0,001; p₂₋₃>0,05
Индекс РМА	4,8 [1,2; 9,5]	32,3 [8,9; 47,4]	34,9 [16,7; 59,1]	p₁₋₂<0,001; p₁₋₃<0,001; p₂₋₃=0,05

Примечание: значения в формате $Me [Q1; Q3]$; p_{1-2} - уровень статистической значимости отличия значений показателей между группой сравнения и пациентами 1-й подгруппы, p_{1-3} - уровень статистической значимости отличия значений показателей между группой сравнения и пациентами 2-й подгруппы, p_{2-3} - уровень статистической значимости отличия значений показателей между 1-й и 2-й подгрупп. n – число наблюдений.

Анализ клинической структуры КПЛ СОПР у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и СД2 показал, что среди пациентов 2-й подгруппы достоверно ($p < 0,01$) чаще встречалась эрозивно-язвенная форма КПЛ СОПР; L 43.82 (65,0% случаев) по сравнению с 1-й подгруппой. При осмотре ПР выявлены на фоне отёчной, гиперемизированной СОПР обширные эрозии или язвы на слизистой щёк, боковых поверхностях и спинке языка, сочетающиеся с папулезным рисунком преимущественно по периферии. При осмотре ПР слизистая оболочка выглядела истонченной, сухой, склонной к кровоточивости, значительно болезненной при пальпации. При данной форме отмечались резистентность к проводимой терапии, склонность эрозий и язв к рецидивированию и длительно незаживающему течению, то есть к хронизации процесса. Характерной особенностью явился генерализованный пародонтит, преимущественно средней и тяжелой степени тяжести, протекающий по типу КПЛ-ассоциированного пародонтита.

Для лиц с СД2 характерно изолированные проявления КПЛ в ПР без поражений на коже. Пациенты с данной формой отмечали болезненность слизистой оболочки при приёме острой, кислой, горячей, соленой, пряной пищи в 84,6% случаев, что приводило к её затрудненному приёму в период обострения. Пациенты замечали чувство дискомфорта, жжения, постоянную сухость ПР, губ и углов рта в 65,4% случаев. В структуре клинических симптомов у пациентов с СД2 на фоне тяжелого непрерывно рецидивирующего течения КПЛ СОПР отмечались выраженные отёчно-болевой и ксеростомические, дисгезический, парестетический, психовегетативные симптомы.

У пациентов 2-й подгруппы также выявлена типичная форма КПЛ СОПР; L43.80 (10,0% случаев), которая проявлялась множественными папулами на слизистой щёк, альвеолярной части нижней челюсти, реже дна полости рта. Атипичная форма; L 43.80 отмечена в 10,0% случаев и проявлялась папулами не только в области слизистой оболочки верхних челюстей, но и на слизистой оболочке и красной кайме верхней и нижней губ, реже на твердом нёбе. Экссудативно-гиперемическая форма КПЛ СОПР наблюдалась в 15,0% случаев у

пациентов с выраженной гиперемией, отёчностью слизистой оболочки щёк, альвеолярной части нижней челюсти и единичными папулами.

При экссудативно-гиперемической, атипичной формах пациенты предъявляли жалобы на неприятные ощущения в ПР, шероховатость слизистой в 100% случаев, при типичной форме – жалобы не выявлены.

Стоматологический статус пациентов с проявлениями КПЛ в ПР в сочетании с СД2 характеризует высокий уровень интенсивности кариеса (индекс КПУ 26,0 [21,0; 24,8]), выраженную толщину зубной бляшки (индекс Silness-Loe 2,1 [1,4; 2,4]) при неудовлетворительном уровне гигиены ПР (индекс ОНI-S 1,5 [1,0; 2,0]). Значение индекса РМА соответствующее гингивиту средней и тяжелой степени тяжести (34,9 [16,7; 59,1]) (таблица 9).

У 55,0% лиц (11 человек) группы сравнения достоверно ($p < 0,01$) чаще определяли типичную форму КПЛ СОПР; L43.80, которая характеризовалась наличием множественных, сливающихся серовато-белых папул, выступающих над поверхностью неизмененной слизистой оболочки полости рта. Наиболее частой локализацией папул явилась слизистая щёк, ретромолярной области, боковых поверхностях и спинке языка, на альвеолярной части нижней челюсти. Атипичная локализация папул при КПЛ на слизистой альвеолярных отростках верхних челюстей выявлена у 4 лиц (20,0%). Экссудативно-гиперемическая форма выявлена в 15,0% случаев, отмечена выраженным отёком и гиперемией слизистой оболочки, преимущественно щёк, реже боковых поверхностей языка. В сочетании с множественными папулами. На фоне гиперемированной и отёчной слизистой оболочке выявляли единичные эрозии со сливающимися папулами по периферии при эрозивно-язвенной форме в группе сравнения (15,0% пациентов).

Значение индекса КПУ в группе сравнения отражает среднюю интенсивность поражения кариесом зубов. Статистически значимые различия при анализе индекса КПУ между 1-й и 2-й подгруппами пациентов не выявлены ($p > 0,05$). При анализе данных установлено увеличение индексов КПУ, ОНI-S, Silness-Loe среди пациентов с КПЛ СОПР и МС по сравнению с группой

сравнения ($p < 0,001$, $p = 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно). Показатели индексов КПУ и Silness-Loe среди пациентов с КПЛ СОПР и СД2 по сравнению с группой сравнения также были увеличены ($p < 0,001$). При анализе показателей индекса РМА выявлены достоверные отличия между группой сравнения и изучаемыми подгруппами ($p < 0,001$). Статистические отличия между 1-й и 2-й подгруппами определены на уровне $p = 0,05$. Стоматологический статус группы контроля соответствовал нормальным значениям, изучаемых показателей.

Гиперкератотическая и буллезная формы КПЛ СОПР не наблюдались среди пациентов исследуемых групп.

Пациентам с проявлениями КПЛ в ПР введена оценка степени тяжести поражения СОПР красным плоским лишаем. Для пациентов с СД2 характерна наибольшая площадь поражения КПЛ СОПР ($6,5 \pm 1,8$). Степень тяжести поражения КПЛ СОПР у пациентов с МС была гораздо ниже и составила $3,5 \pm 0,8$ балла. Степень тяжести поражения КПЛ СОПР у пациентов группы сравнения составила $2,7 \pm 0,5$ балла. В результате исследования выявлены статистически значимые различия по степени тяжести КПЛ СОПР между исследуемыми подгруппами основной группы ($t = 4,336$, $p = 0,0001$).

Для иллюстрации приводим следующие клинические примеры.

Клинический пример 1. Пациентка М., 62 года, обратилась на консультативный приём. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на обложенность языка. Считает себя больной в течение одного года, когда впервые отметила наличие плотного бело-серого налёта на спинке языка. Обращалась на консультацию к оториноларингологу, где было проведено лечение, включающее в себя полоскание отварами ромашки. Пациентка отмечала некоторые улучшения, наступившие на фоне проводимого лечения. Однако через один месяц после окончания лечения обложенность языка стала более выражена. Обратилась на консультативный приём на кафедру стоматологии.

Состояние пациентки на момент первичного осмотра на рисунках 10, 11.

При поступлении пациентки Status localis: При внешнем осмотре конфигурация лица не изменена, кожный покров физиологической окраски, трети лица пропорциональны. Региональные лимфатические узлы не пальпируются. Красная кайма губ без особенностей. На слизистой оболочке спинки языка бледно-розового цвета определяются серовато-белые папулы, которые сливаются и образуют кружевной рисунок, не удаляющийся при поскабливании. Пальпация языка безболезненная.

Зубная формула:

О	О	О	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	О	О	О
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
О	П	П	П	П	П		С	С			П	П	П	П	О

Лабораторные показатели: уровень инсулина крови – 19,6 мкЕд/мл, уровень глюкозы – 5,3 ммоль/л, уровень HbA1c 5,3 %, уровень С-пептида 0,6 нг/мл, индекс НОМА – 4,6.

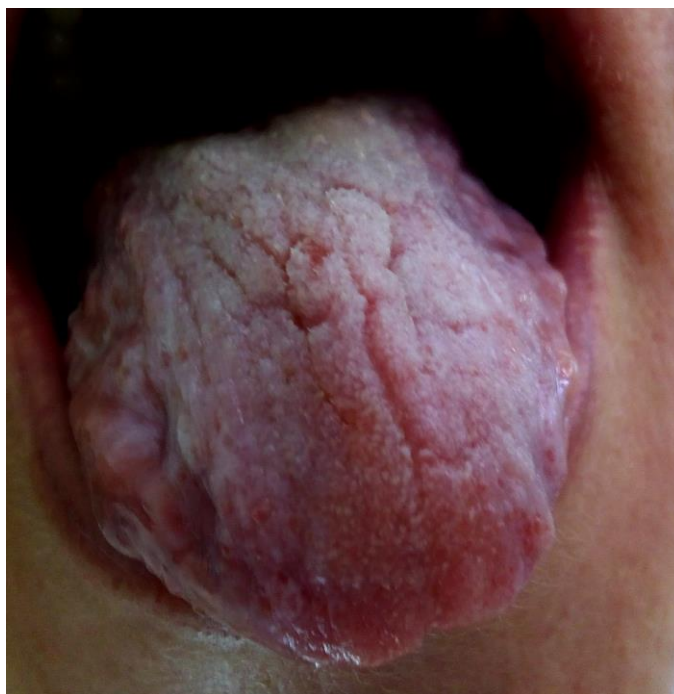


Рисунок 10. Пациентка М., 62 года с проявлениями КПЛ в полости рта; типичная форма КПЛ СОПР: множественные сливающиеся папулы (сетка Уикхема) на слизистой спинки языка (L43.80)



Рисунок 11. Пациентка М., 62 года с проявлениями КПЛ в полости рта; типичная форма КПЛ СОПР: множественные сливающиеся папулы (сетка Уикхема) на слизистой боковой поверхности языка справа (L43.80)

Клинический пример 2. Пациентка А., 58 лет. Обратилась на кафедру стоматологии ФГБОУ ВО Сибирского государственного медицинского университета на консультативный приём. На момент первичного обращения пациентка предъявляла жалобы на чувство дискомфорта и наличие белесоватых узоров в полости рта, "шероховатость" слизистой оболочки. Обратилась к стоматологу по месту жительства. Амбулаторное лечение не было назначено. Пациентка А. направлена на консультативный приём на кафедру стоматологии. В анамнезе хронический гастродуоденит. Состояние пациентки на момент первичного осмотра на рисунках 12, 13.

При поступлении пациентки Status localis: при внешнем осмотре конфигурация лица не изменена, кожный покров физиологической окраски, трети лица пропорциональны. Региональные лимфатические узлы не пальпируются. Красная кайма губ без особенностей. Слизистая оболочка полости рта бледно-розового цвета. На слизистой оболочке щёк, в ретромолярной области билатерально и симметрично определяются папулы серовато-белого цвета,

размером до 2 мм, сливаясь между собой, образуют рисунок в виде сетки, не удаляющийся при поскабливании. Пальпация папул безболезненная.

Зубная формула:

О	О	П	П	Р		П	П	П	П			П	С	С			
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28		
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38		
О	О	О	О	П								Р	П	О	О	О	О

Индекс КПУ=20. Гигиенический индекс ОНI-S по Green-Vermillione составляет 1,0 балл. Индекс зубного налёта по Silness-Loe 1,8 балла. Индекс тяжести гингивита РМА в модификации Parma 20,83 %.



Рисунок 12. Пациентка А., 58 лет с проявлениями КПЛ в полости рта; типичная форма КПЛ СОПР: множественные мелкие сливающиеся папулы (сетка Уикхема) на слизистой щеки слева (L43.80)



Рисунок 13. Пациентка А., 58 лет с проявлениями КШЛ в полости рта; типичная форма КШЛ СОПР: множественные мелкие сливающиеся папулы (сетка Уикхема) на слизистой щеки справа (L43.80)

3.3 Цитологическое исследование очагов поражения в группах наблюдения

Цитологическое исследование позволило оценить цитоморфологические признаки эпителиальных клеток различных форм поражения СОПР при КПЛ, развивающемся на фоне нарушений толерантности к углеводам, и у пациентов с КПЛ СОПР на фоне сохранного системного здоровья (таблица 10).

Таблица 10

Цитологическое исследование СОПР у пациентов с проявлениями КПЛ в ПРв сочетании с нарушениями толерантности к углеводам

Типы эпителиальных клеток	1-яподгруппа (n=20)	2-яподгруппа (n=20)	Группа контроля (n=41)	P
0 тип	50,0 [41,0;60,0]	29,0 [21,0; 53,0]	61,0 [59,0; 63,0]	p₁₋₂<0,05 p₁₋₃< 0,0001 p₂₋₃ < 0,0001
1 тип	17,0 [12,0; 20,0]	12,0 [10,0; 14,5]	19,0 [17,0; 21,0]	p₁₋₂<0,001 p ₁₋₃ > 0,05 p₂₋₃ < 0,0001
2 тип	8,0 [6,0; 11,0]	9,0 [4,5; 12,5]	7,0 [4,0; 11,0]	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
3 тип	12,0 [5,0; 15,0]	18,0 [11,0; 24,0]	6,0 [5,0; 8,0]	p₁₋₂<0,05 p₁₋₃<0,05 p₂₋₃ <0,0001
4 тип	13,0 [5,5; 22,5]	32,0 [9,0; 38,0]	6,0 [5,0; 8,0]	p₁₋₂<0,05 p₁₋₃<0,05 p₂₋₃ < 0,0001

Примечание: значения в формате Me [Q1; Q3]; n – число наблюдений.

В соскобах СО очагов поражения среди лиц с КПЛ СОПР и МС преобладали тип “0” и тип “1” эпителиальных клеток (50,0 % и 17,0 %, соответственно), что зачастую наблюдалось при типичной формы заболевания и в группе сравнения. У пациентов с КПЛ СОПР и СД2, особенно при эрозивно-язвенной форме, наиболее часто в полученных соскобах определены “0” тип и “4” тип эпителиоцитов, 29,0% и 32,0%, соответственно, что также выявлено при эрозивно-язвенной форме в группе сравнения. Для группы сравнения наиболее часто в полученных соскобах наблюдались “0” тип и “4” тип эпителиоцитов, 43,0% и 20,0%, соответственно. Тип “1”, тип “2” и тип “3” выявлены в 13,0, 10,0 и 14,0% случаев, соответственно.

Цитологические исследование атипичной и экссудативно-гиперемической форм КПЛ СОПР у пациентов с МС, СД2 и сохранным системным здоровьем не показало явных различий.

Для пациентов группы контроля характерны “0” тип и “1” тип клеток эпителия в мазках СОПР (61,0% и 19,0%, соответственно). Тип “0” эпителиальных клеток в группе контроля составил 61,0%, тогда как у пациентов 1-й и 2-й подгрупп этот показатель был значительно снижен до 50,0% и 29,0% соответственно. Уровень статистической значимости между 1-й и 2-й подгруппами составил $p < 0,05$, а между обеими исследуемыми группами и группой контроля $p < 0,0001$.

Эпителиоциты “1” типа в первой, второй подгруппах и группе контроля выявлены в 17,0 %, 12,0 % и 19,0 % случаев, соответственно. Установлены статистически значимые различия между пациентами с различными нарушениями углеводного обмена по данному показателю при уровне значимости $p < 0,001$.

Достоверных различий по типу “2” эпителиальных клеток между исследованными группами с нарушениями толерантности к углеводам, а также между подгруппами исследования и контроля не обнаружено ($p > 0,05$).

У лиц с КПЛ СОПР в обеих группах наблюдалось увеличение числа клеток эпителия “3” типа по сравнению с группой контроля. Так, данный показатель в группе здоровых добровольцев составил 6,0 %, в первой группе – 12,0 %, во второй – 18,0 %. Выявлены статистически значимые различия между обеими исследуемыми подгруппами по типу “3” эпителиальных клеток ($p < 0,05$).

Среди пациентов с КПЛ СОПР и СД2 наблюдалось увеличение числа эпителиоцитов “4” типа в сравнении с первой подгруппой и группой контроля ($p < 0,05$ и $p < 0,0001$, соответственно).

Значения ИДК в группе контроля составили 451,0 [439,0; 461,0], тогда как в группе пациентов с КПЛ СОПР и МС и в группе пациентов с КПЛ СОПР и СД2 составили 427,0 [414,5; 446,5] и 400,0 [378,0; 428,0], соответственно. Значение ИДК в группе сравнения составило 401,0 [427,0; 431,0]. Статистически значимые различия установлены между подгруппами с нарушениями толерантности к

углеводам ($p < 0,05$), а также между исследуемыми подгруппами и группой контроля ($p < 0,0001$).

При проведении цитологического исследования у всех исследуемых форм КПЛ СОПР выявлены нарушения нормального течения дифференциации клеток эпителия СОПР, проявляющиеся в преимущественном выявлении нормальных эпителиоцитов и клеток с незначительной деструкцией цитоплазмы среди лиц с типичной формой КПЛ СОПР у пациентов с МС и лиц с сохранным системным здоровьем. Наибольшее содержание эпителиоцитов с высокой степенью деструкции ядра и цитоплазмы и большим числом нормальных клеток установлено среди пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР в подгруппе с СД2 и у лиц с сохранным системным здоровьем. Наличие у пациентов различных нарушений углеводного обмена почти не оказывало значимого влияния на степень дифференцировки эпителиоцитов СОПР при КПЛ. Данный метод не позволил установить отличительные цитоморфологические признаки различных форм поражения СОПР при КПЛ в группах пациентов с МС, СД2 и сохранным системным здоровьем.

3.4 Терагерцовая спектроскопия с разрешением во времени, применяемая для анализа ротовой жидкости в исследуемых группах

ТГц спектроскопия с разрешением во времени пациентов с различными формами КПЛ СОПР была выполнена без разделения на группы исследования. Получены ТГц спектры образцов РЖ группы контроля и лиц с типичной, атипичной, экссудативно-гиперемической, эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР (рисунок 14, 15, 16). В силу того, что ТГц спектры типичной и атипичной форм, а также эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической форм КПЛ СОПР были схожими и существенно не отличались, нами проведено попарное объединение перечисленных групп с дальнейшей оценкой осложнённой и не осложнённой форм КПЛ СОПР.

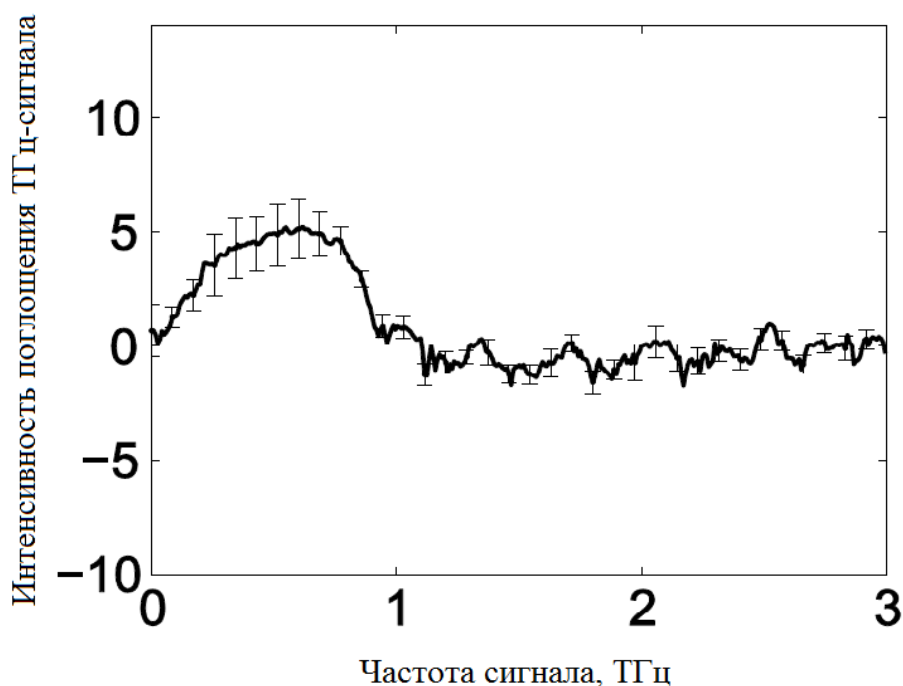


Рисунок 14. Зависимость относительных интенсивностей поглощения ТГц-сигнала от частоты на выходе для пациентов с типичной формой КПЛ СОПР

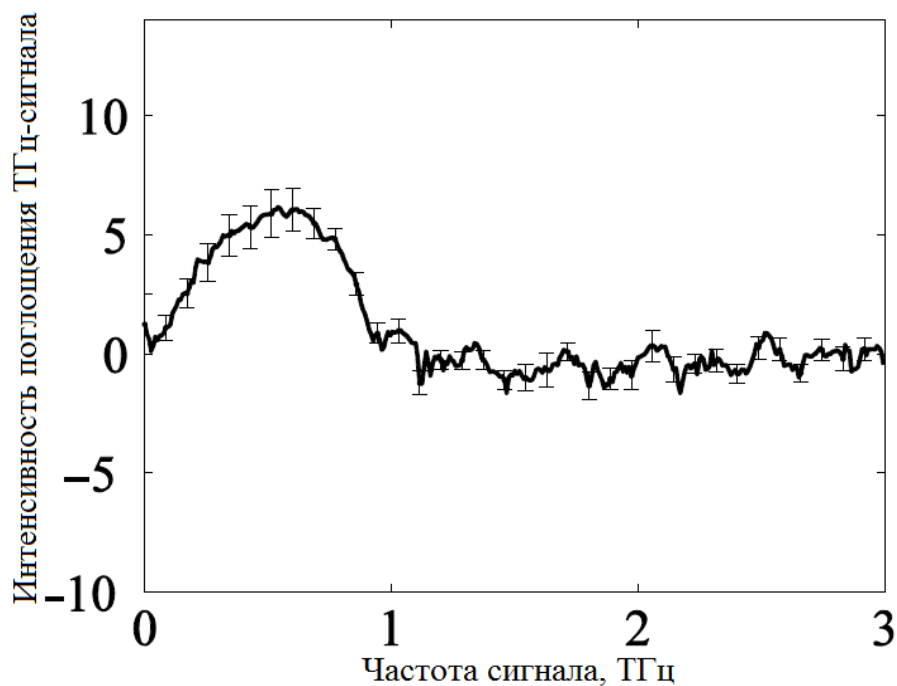


Рисунок 15. Зависимость относительных интенсивностей поглощения ТГц-сигнала от частоты на выходе для пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР

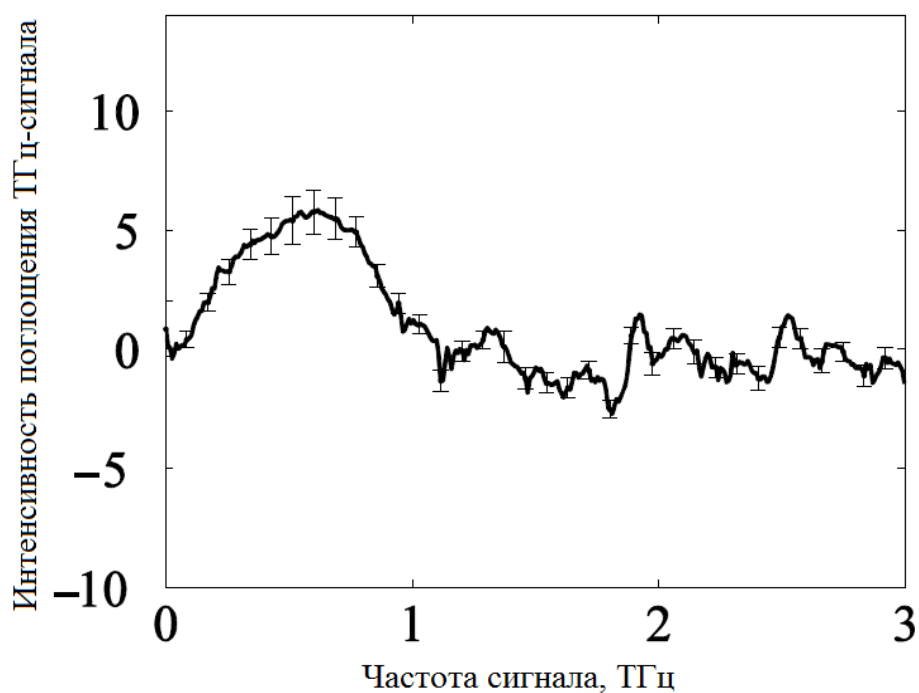


Рисунок 16. Зависимость относительных интенсивностей поглощения ТГц-сигнала от частоты на выходе для пациентов группы контроля

Графическое представление интенсивностей ТГц-сигнала в диапазоне от 0,3 до 1,5 ТГц не позволило установить явные различия ТГц спектров при анализе проб РЖ пациентов с осложнённой, не осложнённой формами КПЛ СОПР и группы контроля.

Для разделения исследуемых групп пациентов проводили перевод имеющихся данных в векторное пространство, а затем в пространство главных компонент. Значимыми главными компонентами были первые восемь. При проекции исследуемых объектов на подпространство второй и третьей главной компоненты оказалось, что практически вся группа сравнения пространственно отделена от групп пациентов с КПЛ СОПР (типичной и эрозивно-язвенной) (рисунок 17). Однако достоверное разделение пациентов с КПЛ СОПР по формам не произошло.

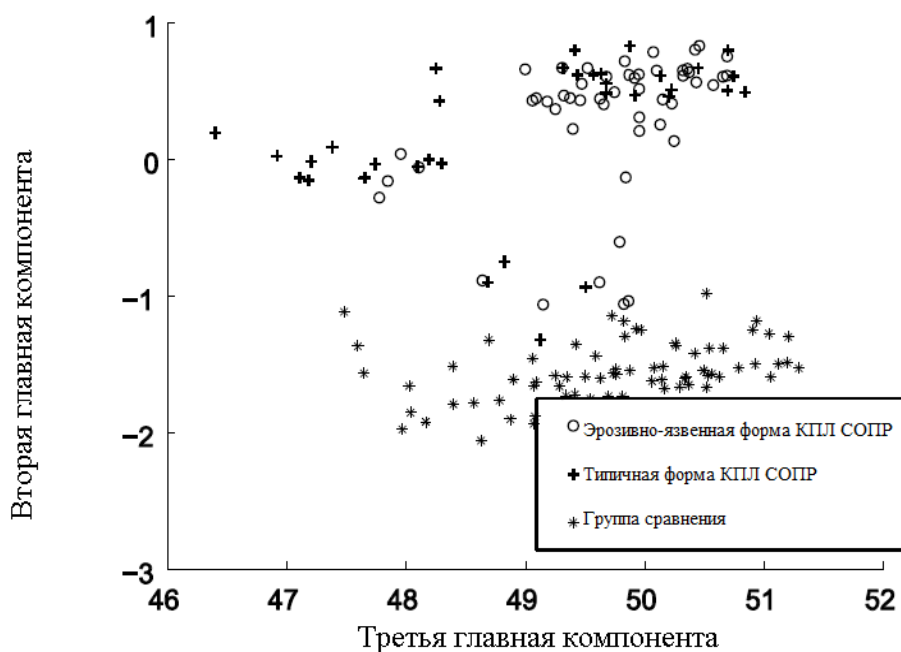


Рисунок 17. Проекция исследуемых объектов на подпространство 2-й и 3-й главных компонент

Дальнейшая оценка результатов диагностики на основе образцов ТГц-спектров поглощения РЖ проводилась с помощью МОВ. Оценка принадлежности

ТГц-спектра к исследуемой группе также проводилась с использованием объединенного подмножества тестируемых данных, включающих лиц с осложнённой и не осложнённой формами КПЛ СОПР и пациентов группы контроля.

На основе полученных данных о главных компонентах с помощью стратегии “Один против одного” МОВ были построены следующие попарные классификаторы:

1. “Группа пациентов с осложнённой формой КПЛ СОПР” против “группы пациентов с не осложнённой формой КПЛ СОПР”.
2. “Группа пациентов с осложнённой формой КПЛ СОПР” против “группы контроля”.
3. “Группа пациентов с не осложнённой формой КПЛ СОПР” против “группы контроля”.

На 1-м этапе диагностики каждый ТГц-спектр поглощения образца РЖ был проанализирован с помощью 3-х попарных классификаторов. С помощью стратегии “Один против одного” МОВ изучаемому образцу РЖ присваивалась исследуемая группа, если его отнесло к ней большинство попарных классификаторов.

Результаты попарных классификаторов МОВ ТГц-спектров поглощения образцов РЖ, чувствительность и специфичность результатов тестирования классификаторов для исследуемых групп представлены в таблице 11. Средние значения и дисперсии чувствительности и специфичности попарных классификаторов изменялись незначительно, что указывает на достаточность использования 25% выборки для обучения (таблица 11).

Попарные классификаторы МОВ ТГц-спектров поглощения образцов РЖ
исследуемых групп

Попарные классификаторы	Параметры Гаусова ядра	Чувствительность		Специфичность	
		Среднее значение	Дисперсия	Среднее значение	Дисперсия
“Группа пациентов с осложнённой формой КПЛ СОПР” и “Группа пациентов с не осложнённой формой КПЛ СОПР”	1,5	0,8028	0,1208	0,6992	0,1632
“Группа пациентов с осложнённой формой КПЛ СОПР” и “Группа контроля”	2,6	0,9463	0,1133	0,9653	0,1033
“Группа пациентов с не осложнённой формой КПЛ СОПР” и “Группа контроля”	2,4	0,9562	0,1141	0,9701	0,1026

На 2-м этапе диагностики проводили 4-кратное сканирование каждого ТГц спектра поглощения образца РЖ. Такой подход позволяет повысить точность разделения исследуемых групп при использовании нескольких главных компонент для изучения одного и того же объекта. Диагноз считался определенным, если он совпадал с более чем двумя спектральными сканами для конкретного исследуемого образца.

Результаты многоклассовой диагностики, основанной на анализе образцов ТГц-спектров поглощения РЖ и 3-х попарных классификаторов, представлены в таблице 12. Точность диагностики пациентов с осложнённым и не осложнённым течением КПЛ СОПР при проведении только 1-го этапа составила 80,0% и 88,2%, соответственно.

Двухэтапная классификация, основанная на использовании набора
классификаторов МОВ

Группа	Диагностика	
	Точность диагностики при проведении 1-го этапа, %	Точность диагностики при проведении 2-го этапа, %
Пациенты с осложнённой формой КПЛ СОПР	88,2	100,0
Пациентов с не осложнённой формой КПЛ СОПР	80,0	100,0
Группа контроля	94,7	100,0

Резюме. Точность ТГцС-диагностики пациентов с осложнённым и не осложнённым течением КПЛ СОПР при проведении только 1-го этапа составляет 80,0% и 88,2%, соответственно. ТГцС-диагностика, проводимая по 2-х этапному алгоритму, предполагающему анализ спектров поглощения ТГц-сигнала образцов РЖ и попарных классификаторов МОВ, обеспечивает 100% точность диагностики пациентов с различными формами КПЛ СОПР.

3.5 Дискриминантный анализ показателей у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и нарушениями толерантности к углеводам

Дискриминантная модель строилась с целью выделения наиболее значимых клинических признаков КПЛ у пациентов с сочетанными нарушениями толерантности к углеводам (МС и СД2) для обеспечения максимально высокого уровня диагностики. Проведен дискриминантный анализ данных: уровень глюкозы, инсулина, HbA1c, С-пептида крови, индекса НОМА, степень тяжести КПЛ СОПР. Показатели индексной оценки стоматологического статуса и состояния тканей пародонта намеренно не учитывались в дискриминантном анализе. Проведено разделение изучаемых признаков на качественные и количественные. Оцениваемые количественные признаки включали уровень глюкозы, инсулина, HbA1c и С-пептида крови, индекс НОМА. Количественные признаки характеризовались соответствующим числом: например, уровень глюкозы крови – 5,9 ммоль/л оценивалась числом “5,9”. К качественному показателю была отнесена степень тяжести КПЛ, которая была оценена в баллах.

Для построения модели использовалась обучающая выборка, включающая в себя 40 пациентов с диагнозом КПЛ СОПР (20 пациентов с КПЛ СОПР и МС и 20 пациентов с КПЛ СОПР и СД2), проведен пошаговый дискриминантный анализ с заданными критериями включения (F-критерий $>3,84$) и исключения (F-критерий $<2,71$). Значения толерантности, лямбда Уилкса и уровня значимости (p) также были учтены. При достижении третьего шага введения/удаления переменных анализ был остановлен в виду того, что характеристики дискриминантной модели значимо не изменялись.

Выявлены наиболее значимые признаки КПЛ у пациентов с сочетанными нарушениями углеводного обмена (МС и СД2) (таблица 13): степень тяжести КПЛ СОПР, уровень инсулина и С-пептида крови. Такие показатели как уровень глюкозы, HbA1c крови, индекс НОМА оказались не значимыми. Построенная модель является статистически значимой (критерий Лямбда Уилкса $p < 0,0001$), что указывает на состоятельность данной модели.

Пошаговый процесс составления дискриминантного уравнения (группирующий признак – КПЛ СОПР и СД2)

Шаг		Толерантность	F-критерий	Критерий λ -Уилкса	P
1	Уровень инсулина крови	1,000	39,279		0,001
2	Уровень инсулина крови	,989	27,943	0,630	0,001
	Степень тяжести КПЛ СОПР	0,989	11,007	0,449	
3	Уровень инсулина крови	0,980	17,760	0,464	0,001
	Степень тяжести КПЛ СОПР	0,944	5,579	0,346	
	Уровень С-пептида крови	0,950	4,071	0,331	

Учитывая абсолютные значения коэффициентов, наибольший вклад в значение дискриминантной функции несет показатель уровня С-пептида крови у лиц с КПЛ СОПР. Коэффициенты, соответствующие степени тяжести КПЛ СОПР и уровню инсулина крови, близки друг к другу по абсолютному значению (таблица 14).

Таблица 14

Коэффициенты стандартизованной канонической дискриминантной функции (группирующий признак – КПЛ СОПР и СД2)

Показатель	Коэффициент
Степень тяжести КПЛ СОПР	0,484
Уровень инсулина крови	0,421
Уровень С-пептида крови	-0,732

Чем больше значение χ^2 -квадрат, тем сильнее дискриминантная функция различает группы и лучше соответствует своему назначению (таблица 15).

Таблица 15

Качество полученной модели для разделения 2-х групп пациентов с КПЛ СОП на фоне МС и СД2

Функция	Критерий λ -Уилкса	χ^2	Df	P
1	0,292	37,575	3	0,001

Для группы пациентов с КПЛ СОПР и МС процент правильных решений составил 85,0 %, для группы с КПЛ СОПР и СД2 – 85,0 %. При этом точность диагностики по созданному решающему правилу (относительная частота правильного отнесения объектов обучающей матрицы наблюдений к своей группе) составила 92,5 %.

Чувствительность метода составила 85,0 %, специфичность – 85,0 %, безошибочность – 92,5 %. Высокий процент совпадений классификации показывает, что данная модель достоверно характеризует анализируемую выборку (таблица 16).

Таблица 16

Результаты классификации, рассчитанные по обучающей выборке

		Тип нарушения толерантности к углеводам	Прогнозируемый диагноз		Всего
			МС	СД 2 типа	
Наблюдаемый тип нарушения толерантности к углеводам	N	МС	17	3	20
		СД2	0	20	20
	%	МС	85,0	15,0	100,0
		СД2	15,0	85,0	100,0

Корреляционная матрица содержит корреляции между дискриминантной функцией и каждой из переменных (таблица 17). Коэффициенты показывают силу связи возможных признаков со стандартизованными значениями дискриминантной функции.

Таблица 17

Матрица структуры дискриминантной функции и отдельных переменных,
включенных в модель

Показатель	Функция
	1
Степень тяжести КПЛ СОПР	0,492
Уровень инсулина крови	-0,711
Уровень С-пептида крови	0,572
Уровень глюкозы крови	0,287
Уровень гликированного гемоглобина крови	0,138
Индекс НОМА-IR	-0,649

Установленное для каждого признака число умножали на соответствующий коэффициент дискриминантной функции. Полученные произведения суммировались поочередно с прибавлением рассчитанной константы (таблица 18).

Каноническое дискриминантное уравнение = $-0,147 + 0,204 \times$ Степень тяжести КПЛ СОПР- $0,084 \times$ Уровень инсулина крови + $0,001 \times$ Уровень С-пептида крови.

Таблица 18

Коэффициенты канонической дискриминантной функция для лиц с КПЛ СОПР и нарушениями толерантности к углеводам

Показатель	Функция
Степень тяжести КПЛ СОПР	0,204
Уровень инсулина крови	-0,084
Уровень С-пептида крови	0,001
Константа	-0,147

Центроид представляет собой значение функции, получаемое при подстановке в дискриминантное уравнение средних значений признаков в группе.

При расчете центроидов получены следующие значения: -1,512 – для пациентов с КПЛ СОПР и МС и 1,512 – для лиц с КПЛ СОПР и СД2. Для каждого нового объекта рассчитывается значение линейной классификационной функции и определяется соответствующая точка на координатной прямой. Принадлежность к группе пациентов определяется по близости расположения к центроиду.

Применение дискриминантного анализа при изучении клинических и анамнестических данных позволяет провести диагностику пациентов с КПЛ СОПР и сочетанными нарушениями толерантности к углеводам (МС и СД2). Выявленные наиболее значимые клинические признаки указывают, что при осложнённом течении КПЛ СОПР наблюдается высокая степень тяжести КПЛ (обширные эрозии и язвы на фоне выраженной гиперемии и отёка в сочетании с множественными папулами), повышение уровня С-пептида и снижение содержания инсулина крови. Описанная картина наиболее характерна для пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и СД2, тогда как у лиц с КПЛ СОПР и МС наблюдается не осложнённое течение в сочетании с низкой степенью тяжести КПЛ (папулезный рисунок на СОПР), повышением инсулина крови и снижением уровня С-пептида. Данная дискриминантная модель доступна в клинической практике и может применяться с учетом рассчитанных коэффициентов.

Для иллюстрации предлагаемого использования дискриминантного анализа в диагностике КПЛ СОПР в сочетании с нарушениями углеводного обмена приводим клинический случай.

Клинический пример 3. Пациентка С., 57 лет, обратилась на консультативный приём на кафедру стоматологии ФГБОУ ВО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на болезненность и жжение слизистой оболочки щеки справа. Состояние пациентки С. на момент первичного осмотра на рисунках 18, 19.

Status localis: При внешнем осмотре конфигурация лица не изменена, кожный покров физиологической окраски. На красной кайме губ множественные

серовато-белые папулы. На гиперемизированной и отёчной слизистой оболочке щеки слева эрозии неправильной формы с четкими контурами размером 2,5 см*1,5 см и 0,8*1,0 см, покрыты фибриновым налётом, болезненные при пальпации. СО щёк и ретромолярных областей справа, слева, языка, альвеолярного отростка нижней челюсти, красной каймы губ покрыта множественными папулами. Степень тяжести КПЛ СОПР составляет 6 баллов: площадь ретикулярной сетки 3 см², площадь очага гиперемии 4 см², площадь очага эрозии 2,5 см².

Зубная формула:

О	О	П	П	С	С	С					К	К	О	О	О	
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	
О	К	К	П										П	П	С	О

Индекс КПУ = 16. Гигиенический индекс ОНI-S по Green-Vermillione составляет 2,8 балла. Индекс зубного налёта 2,0 балла по Silness-Loe. Индекс тяжести гингивита РМА в модификации Parma 7,0 %.

Получены результаты дополнительных анализов и заключение врача-эндокринолога: Сахарный диабет 2 типа. Биохимическое исследование крови: Уровень инсулина крови – 9,7 мкЕд/мл, уровень глюкозы – 5,4 ммоль/л, уровень HbA1c 5,4%, уровень С-пептида 831 пмоль/л.

Каноническое дискриминантное уравнение = $-0,147 + 0,204 \times (6) - 0,084 \times (9,7) + 0,001 \times (831) = 1,152$

Диагноз: “Проявления КПЛ в полости рта. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта, эрозивно-язвенная форма; L43.82”.



Рисунок 18. Пациентка С., 57 лет с проявлениями КПЛ в полости рта; эрозивно-язвенная форма КПЛ СОПР (L43.82): крупные сливающиеся бляшки на спинке языка и крупные сливающиеся язвы и папулезные высыпания на гиперемизированной, отёчной слизистой оболочке щеки



Рисунок 19. Пациентка С., 57 лет с проявлениями КПЛ в полости рта; эрозивно-язвенная форма КПЛ СОПР (L43.82): папулы на гиперемизированной, отёчной слизистой оболочке щеки

Степень тяжести КПЛ СОПР, уровень инсулина и С-пептида крови оказывают существенное влияние на значение канонического дискриминантного уравнения функции и указывают на значимую роль СД2 на характер течение КПЛ СОПР.

3.6 Динамический анализ результатов использования расширенной диагностики пациентов с КПЛ в полости рта

В период 2018 года на специализированном приёме пациентов с хроническими заболеваниями СОПР и пародонта в диагностическом процессе была использована разработанная нами методика расширенной диагностики проявлений КПЛ в ПР, которая включала ТГЦС-диагностику, цитологическое исследование соскобов с очагов поражения, построение дискриминантной модели.

Динамический анализ результатов использования расширенной диагностики определяли по точности постановки диагноза заболевания врачом-исследователем при участии экспертной группы врачей-стоматологов, ведущих специализированный приём по заболеваниям СОПР и пародонта. Критерии оценки точности и качества диагностики включали: верность идентификации нозологической формы заболевания СОПР, неправильную диагностику формы КПЛ, процент недообследованных лиц, процент гипердиагностики заболевания.

Уровень диагностики различных форм КПЛ СОПР повысился до 87,5% в результате применения расширенной диагностики за счёт верной идентификации нозологической формы заболевания СОПР и его формы с описанием развернутого диагноза в 85,0% случаев, тогда как исходный уровень диагностики КПЛ СОПР составил 36,3% (таблица 19).

Таблица 19

Показатель, характеризующий уровень диагностики различных форм КПЛ СОПР с использованием расширенной методики обследования (%)

Форма КПЛ СОПР	Неправильная диагностика КПЛ и его формы	Неполная формулировка диагноза	Процент недообследованных лиц	Процент гипердиагностики
Типичная	10,0	8,3	-	-
Экссудативно-гиперемическая	5,0	6,0	-	-
Эрозивно-язвенная	7,5	6,7	-	-
Атипичная	2,5	14,3	-	-

Процент расхождения диагнозов, выставленных врачом-исследователем и экспертной группой, удалось снизить при эрозивно-язвенной до 7,5%, экссудативно-гиперемической до 5,0%, типичной - 10,0%, атипичной форме КПЛ СОПР – 2,5%, что значительно превышает исходные показатели по данным специализированного лечебно-консультативного приёма.

В 87,5% случаев врачом-исследователем была верно идентифицирована клиническая форма КПЛ СОПР с формированием развёрнутого диагноза заболевания по итогам комплексного стоматологического обследования с применением расширенной диагностики КПЛ СОПР. Самый высокий процент диагностических ошибок был зафиксирован при атипичной (14,3%) форме КПЛ СОПР. Неточная формулировка диагноза была характерна при диагностике типичной, экссудативно-гиперемической, эрозивно-язвенной форм (8,3 и 6,0, и 6,7% случаев, соответственно).

Все пациентов с различными проявлениями КПЛ в ПР были обследованы, проведён весь комплекс необходимых лабораторных исследований, пациенты были консультированы эндокринологом, дерматологом и другими специалистами по показаниям. Случаи гипердиагностики КПЛ СОПР при проведении расширенной диагностики нами отмечены не были.

Таким образом, применение расширенной диагностики КПЛ СОПР (ТГЦС-диагностики, цитологического исследования и построения дискриминантной модели) позволило усовершенствовать и повысить качество и точность диагностики (до 87,5%) в результате проведения комплексного стоматологического обследования пациентов.

Для иллюстрации приводим следующий клинический пример.

Клинический пример 4. Пациентка Ф., 68 лет. Обратилась на кафедру стоматологии ФГБОУ ВО Сибирского государственного медицинского университета на консультативный приём. На момент первичного обращения пациентка предъявляла жалобы на болезненность слизистой оболочки щёк при приеме горячей, острой, грубой пищи. Считает себя больной в течение трех лет,

когда впервые появилась болезненность при приёме пищи. Обратилась к стоматологу по месту жительства. Проведено амбулаторное лечение: аппликации Солкосерил дентальной адгезивной пасты на слизистую оболочку щёк два раза в день. Однако на фоне проводимой терапии отмечено увеличение болезненности, появление жжения слизистой оболочки полости рта. Направлена на консультативный приём на кафедру стоматологии. В анамнезе гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, язва желудка, хронический панкреатит, сахарный диабет 2 типа. Состояние пациентки Ф. на момент первичного осмотра на рисунках 20, 21, 22.



Рисунок 20. Пациентка Ф., 68 лет с проявлениями КПЛ в полости рта; эрозивно-язвенная форма КПЛ СОПР (L43.82): крупные сливающиеся язвы и папулёзные высыпания на гиперемированной, отёчной слизистой оболочке боковой поверхности языка



Рисунок 21. Пациентка Ф., 68 лет с проявлениями КПЛ в полости рта; эрозивно-язвенная форма КПЛ СОПР (L43.82): папулы на гиперемированной, отёчной слизистой оболочке альвеолярной части нижней челюсти



Рисунок 22. Пациентка Ф., 68 лет с проявлениями КПЛ в полости рта; эрозивно-язвенная форма КПЛ СОПР (L43.82): папулы на гиперемированной, отёчной слизистой оболочке боковой поверхности языка

При поступлении пациентки Status localis: при внешнем осмотре конфигурация лица не изменена, кожный покров физиологической окраски, трети лица пропорциональны. Региональные лимфатические узлы не пальпируются. Красная кайма губ без особенностей.

На боковой поверхности языка слева на гиперемизированном фоне резко болезненные при пальпации сливающиеся эрозии неправильной формы с чёткими контурами размером 2,5 см*1,5 см и 0,8*1,0 см покрытые фибриновым налётом. На слизистой оболочке щек и в ретромолярной области серые папулы, сливаются в причудливый рисунок. Размер папул до 2 мм, при покабливании не снимаются.

Status localis: На гиперемизированной и отёчной слизистой оболочке щеки слева эрозии неправильной формы с четкими контурами размером 1,0 см*3,5 см и 0,7*2,0 см, покрыты фибриновым налётом, болезненные при пальпации. СО щёк и ретромолярных областей справа, слева, языка, альвеолярного отростка нижней челюсти, красной каймы губ покрыта множественными папулами. Степень тяжести КПЛ СОПР составляет 8 баллов: площадь ретикулярной сетки 5 см², площадь очага гиперемии 5 см², площадь очага эрозии 4 см².

Зубная формула:

○	○	○				○	○	○	○	○	○		○	○	○	
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	
○	○	○	○	○									○	○	○	○

Индекс КПУ = 18. Гигиенический индекс ОНI-S по Green-Vermillione составляет 2,0 балла. Индекс зубного налёта по Silness-Loe 2,0 балла. Индекс тяжести гингивита РМА в модификации Parma 66,70 %.

Цитологическое исследование показало высокое содержание эпителиоцитов с высокой степенью деструкции ядра и цитоплазмы (тип

“4”эпителиоцитов) и большое число нормальных клеток (тип “0” эпителиоцитов). Индекс дифференцировки клеток составил 387.

Проведена терагерцовая спектроскопия ротовой жидкости пациентки Ф. с разрешением во времени (рисунок 23).

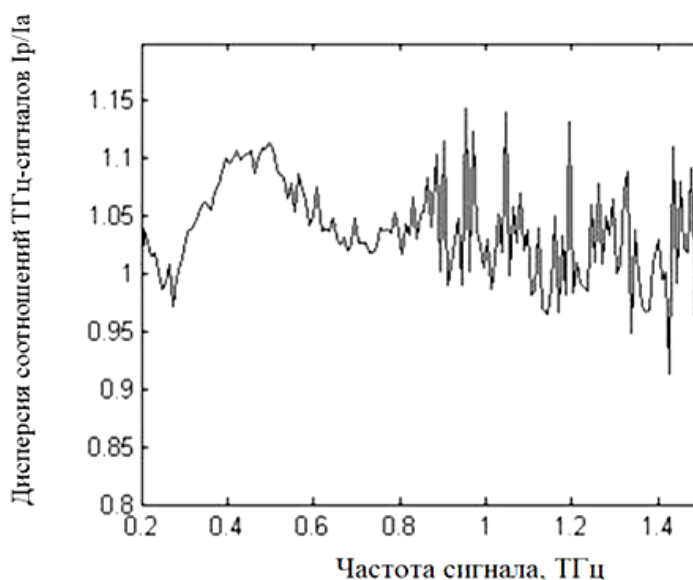


Рисунок 23. ТГц-спектр пациентки Ф. с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (L43.82)

Получены результаты дополнительных анализов и заключение врача-эндокринолога: Сахарный диабет 2 типа. Биохимическое исследование крови: Уровень инсулина крови – 16,7 мкЕд/мл, уровень глюкозы – 5,2 ммоль/л, уровень HbA1c 5,4%, уровень С-пептида 3841 пмоль/л.

Каноническое дискриминантное уравнение = $-0,147 + 0,204 \times (8) - 0,084 \times (16,7) + 0,001 \times (3841) = 3,923$

Диагноз: “Проявления КПЛ в полости рта. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта, эрозивно-язвенная форма; L43.82”.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Красный плоский лишай (КПЛ) – это самый распространенный дерматоз преимущественно аутоиммунного генеза, при котором могут поражаться кожа и её производные, слизистая оболочка полости рта, глотки, пищевода, желудка, половых органов [13, 26, 28, 29, 141]. В структуре заболеваемости СОПР на долю проявлений КПЛ в ПР приходится до 50,0% случаев [139]. Изолированные проявления в ПР отмечаются у 25,6-35,0% лиц с КПЛ и характеризуются частыми рецидивами, нестабильной ремиссией, устойчивостью к проводимой терапии [21, 32, 63, 182].

У пациентов с проявлениями КПЛ в ПР распространенное, рецидивирующее течение также может быть связано с наличием у пациента сопутствующих заболеваний [26, 137, 163]. Высокая распространенность КПЛ отмечается у пациентов с нарушениями толерантности к углеводам, как МС и СД2 [23, 134, 164, 179, 234, 278]. У 50% лиц, страдающих МС, со временем развивается СД2 [236, 273]. В то время как СД2 достигает 90% всех случаев сахарного диабета [87, 110]. Данные об особенностях клинических проявлений и диагностических мероприятий у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР на фоне нарушений толерантности к углеводам, в контексте сочетано развивающихся проявлений на СОПР, малочисленны и отражены, в основном, в зарубежной литературе.

В условиях отмечаемого роста заболеваемости КПЛ СОПР и нарушений толерантности к углеводам своевременная диагностика играет первостепенную роль в профилактике заболеваний [10]. В большинстве случаев диагноз КПЛ СОПР ставится на основании клинических данных [71, 179]. При этом точность диагностики в значительной степени будет зависеть от клинического опыта врача-стоматолога его умения определить характерные морфологические элементы, провести дифференциальную диагностику, проявив знаниями, умениями и соответствующими действиями столь необходимую онкологическую настороженность [70, 113]. Для многих практикующих врачей-стоматологов

составляет сложность идентификации ключевых морфологических элементов проявлений КПЛ в ПР, что нередко приводит к поздней постановке диагноза или озлокачествлению процесса [61]. Высокий процент диагностических ошибок при гиперкератотической, типичной, экссудативно-язвенной и буллезной формах КПЛ СОПР указывают на недостаточную осведомленность врачей о клинических особенностях течения заболевания [71].

Кроме того, зачастую пациенты с КПЛ СОПР обращаются за медицинской помощью в неспециализированные лечебно-профилактические учреждения, где нет возможности оказать весь спектр лечебно-диагностических процедур из-за отсутствия специалистов, обладающих компетенциями в области диагностики и лечения хронических заболеваний СОПР и пародонта, а также необходимого оборудования [166]. Несвоевременное обращение пациентов в специализированное медицинское учреждение способствует хронизации процесса, озлокачествлению КПЛ СОПР.

Несмотря на наличие достаточного числа дополнительных методов диагностики заболеваний СОПР (витальное окрашивание, аутофлуоресцентная и хемилюминесцентная визуализации, гистохимия, цитология, оптико-когерентная микроскопия очагов поражения), выявление КПЛ остается по-прежнему низким [11, 34, 54, 216]. Данные методы инвазивны, не всегда комфортны для пациента и не позволяют врачу оценить течение заболевания в динамике. Преимущественно хроническое течение КПЛ СОПР предопределяет необходимость проведения постоянного клинического мониторинга состояния СОПР у лиц с КПЛ с использованием неинвазивных методов [269].

В последние годы в качестве индикаторов системного и стоматологического здоровья пациентов обоснованно используются методы оценки состава и свойств РЖ, как особого биотопа, непосредственно контактирующего с очагами поражения СОПР [7, 8, 62]. Исследование РЖ является экономически оправданным, простым, неинвазивным, безопасным методом диагностики с возможностью проведения оценки эффективности

лечения [265]. Анализ состава и свойств РЖ у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и сочетанными нарушениями углеводного обмена позволит повысить точность диагностики заболевания СОПР.

Учитывая степень разработанности проблемы целью исследования явилось изучение особенностей клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у пациентов с нарушениями толерантности к углеводам и усовершенствование методов диагностики заболевания.

Для решения основных задач исследования на базе кафедры стоматологии (и.о. зав. кафедрой - д.м.н., доцент О. Д. Байдик) и кафедры эндокринологии и диабетологии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор И.Н. Ворожцова) ФГБОУ ВО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, а также лаборатории биофотоники ФГАОУ ВО “Национальный исследовательский Томский государственный университет” (зав. лаборатории – д.физ.-мат.н, профессор Ю.В. Кистенёв) проведено одноцентровое открытое когортное проспективное с элементами ретроспективного анализа параллельное контролируемое рандомизированное комплексное клиническое обследование и динамическое наблюдение за пациентами с проявлениями КПЛ в ПР.

Ретроспективную оценку качества первичной диагностики проявлений КПЛ в ПР в структуре заболеваний СОПР (по данным лечебно-консультативного приёма) проводили с определением правильности диагностики КПЛ и его формы, полноты формулирования клинического диагноза, рассчитывали процент недообследованных пациентов, случаев гипердиагностики.

Общеклиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, изучение общесоматического статуса пациента, уточняли наличие сопутствующей патологии. Для оценки ключевых критериев нарушений метаболизма проводили оценку физического развития. Пациентам назначали общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ и иммунограмму крови. Состояние углеводного обмена изучали по уровню глюкозы, инсулина, С-пептида, HbA1c крови с расчетом индекса HOMA-IR.

Комплексное стоматологическое обследование пациентов с проявлениями КПЛ на СОПР включало внешний осмотр и осмотр ПР с определением цвета, увлажненности, рельефа поверхности, наличия и выраженности отёка, патологических элементов, конкретизируя их стадии развития, болезненность, количество, площадь, топографию и характер группирования, состояние границ, наличие и степень воспаления. Для оценки степени тяжести неосложнённых и осложнённых форм КПЛ СОПР проводили расчёт по площади ретикулярной сетки, очага гиперемии и эрозии в результате суммирования баллов. Для оценки цитоморфологических особенностей проводили цитологическое исследование соскобов с основного элемента поражения СОПР.

У пациентов с проявлениями КПЛ в ПР на фоне нарушений углеводного обмена и группы контроля проводили забор РЖ по разработанной методике в специально спроектированные кюветы для проведения ТГцС-диагностике с помощью ТГц спектрометра T-SPEC с разрешением во времени (EKSPLA, Эстония). Полученные ТГц-спектры образцов РЖ были проанализированы с помощью МГК и МОВ с построением независимых попарных классификаторов.

Динамическую оценку результатов использования расширенной диагностики (ТГцС-диагностика, цитологическое исследование, построение дискриминантной модели) пациентов с проявлениями КПЛ в ПР в сочетании с нарушениями толерантности к углеводам определяли по точности постановки диагноза заболевания, проценту недообследованных лиц, проценту гипердиагностики заболевания врачом-исследователем при участии экспертной группы врачей-стоматологов, ведущих специализированный приём по заболеваниям СОПР и пародонта.

Для построения дискриминантной модели обрабатывали полученные результаты с использованием алгоритма пошагового отбора информативных признаков с оценкой статистической значимости по λ -критерия Уилкса.

Ретроспективный анализ записей 907 медицинских карт стоматологического больного за 2015–2018 (по данным лечебно-консультативного приёма) выявил тенденцию к увеличению числа пациентов с проявлениями КПЛ в

ПР в 1,6 раза. За этот же период увеличилось число лиц с эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической формами в 1,8 раза и уменьшилась частота встречаемости типичной формы в 1,9 раза. Обращаемость пациентов с атипичной формой за данный промежуток времени почти не изменилась.

В 36,3% случаев при первичной диагностике направляющим пациента на консультацию врачом-стоматологом была верно идентифицирована нозологическая форма заболевания СОПР с указанием развёрнутого диагноза только в 8,0% направлений.

Высокий процент диагностических ошибок допущен при выявлении типичной (58,8%) и эрозивно-язвенной (39,1%) форм КПЛ СОПР с неполной формулировкой диагноза в 70,6 и 78,3% случаев, соответственно, что указывает на сложность верификации клинических форм КПЛ СОПР врачами-стоматологами. Большинство пациентов с различными проявлениями КПЛ в ПР были недообследованы, что определяет необходимость повышения качества диагностики осложнённых и не осложнённых форм КПЛ СОПР за счет разработки и внедрения современных методов. При анализе специальной литературы выявлено, что высокий процент диагностических ошибок наблюдался при гиперкератотической, типичной, экссудативно-гиперемической и буллезной формах КПЛ СОПР. Кроме того, качество выявления КПЛ СОПР снижается за счет большого количества случаев гипо- и гипердиагностики среди специалистов [71]. Схожесть клинической картины с другими патологическими процессами в ПР значительно затрудняют диагностику, что определяет необходимость усовершенствования методов диагностики КПЛ СОПР.

В проспективное исследование был включен 60 пациент (10 (16,7%) мужчин и 50 (83,3%) женщин в возрасте от 25 до 65 лет) с проявлениями КПЛ в ПРс проявлениями КПЛ в ПР (на фоне сочетанных нарушений толерантности к углеводам (МС и СД2) и на фоне сохранного системного здоровья). При тщательно проведенном изучении данных клинических и лабораторных исследований пациентов с проявлениями КПЛ в ПР установлено, что для лиц с

МС характерно нормальное содержание глюкозы крови или соответствие показателей верхней границы нормы. Нарушение чувствительности рецепторов поджелудочной железы к инсулину приводит к усилению выработки последнего для обеспечения клеток глюкозой, что подтверждается увеличением концентрации инсулина крови. Однако эффекты инсулина на клетки организма оказываются недостаточными, глюкоза крови не усваивается инсулинзависимыми тканями, в дальнейшем развивается гипергликемия. Расчёт индекса НОМА-IR показал значительное превышение нормальных значений за счёт увеличения концентрации в крови пациентов и глюкозы, и инсулина, что указывает на развитие инсулинорезистентности среди пациентов с КПЛ СОПР и МС. Кроме того, уровень HbA1c превышает показатели верхней границы нормы (6% - 6,5%) среди данных пациентов. Уровень С-пептида находится в пределах нормы [1].

Повышение уровня инсулина приводит к усилению синтеза жиров, увеличению объёма жировых клеток, повышению содержания триглицеридов в крови, снижению инсулиновых рецепторов на поверхности клеток. Нарушение всасывания углеводов является фактором развития синдрома мальабсорбции у пациентов с проявлениями КПЛ и МС, что сопровождается низкой степенью тяжести КПЛ СОПР. В результате развиваются трофические нарушения слизистых оболочек, что объясняет появление бледно-розовой, атрофичной СОПР, сглаженности сосочков и очаговую десквамацию СО спинки языка преимущественно у пациентов с типичной формой КПЛ.

Со временем у пациентов происходит дисфункция β -клеток поджелудочной железы, которая сопровождается гиперинсулинемией, затем медленно прогрессирует падение секреции инсулина, что отмечается переходом МС в СД2.

Уровень глюкозы и С-пептида крови у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и СД2 был повышен на фоне нормальных показателей инсулина крови. Уровень HbA1c также соответствовал норме. Индекс НОМА-IR в данной группе

составил менее 2,8, что отражает отсутствие развития резистентности к инсулину среди пациентов.

Увеличение содержания глюкозы крови и разница концентраций глюкозы снаружи и внутри клеток ведет к повреждению клеточной оболочки, разрушению структуры и функции белков клеток и тканей, в том числе белков СОПР, что сопровождается наличием обширных рецидивирующих эрозий на СОПР, устойчивых к проводимой терапии, изменение микрофлоры полости рта и кишечника, развитием гастроинтестинальной патологии. Такие клинические проявления соотносятся со степенью тяжести КПЛ СОПР и наиболее характерны для эрозивно-язвенной формы КПЛ СОПР и СД2.

Зачастую тактика ведения лиц с эрозиями, не поддающимися терапии, сводится к уменьшению болевого симптома. Однако внимание специалистов необходимо сосредоточить на выявлении сопутствующих заболеваний, отягощающих течение дерматоза, и проведении регулярного гликемического контроля [247, 275].

Одним из неблагоприятных прогностических признаков рецидивирующего течения эрозивно-язвенной формы КПЛ СОПР может рассматриваться снижение уровня инсулина и повышение С-пептида у пациентов на фоне СД2.

У пациентов с проявлениями КПЛ в ПР в сочетании с МС клинические особенности сводятся к достоверно ($p < 0,01$) частому выявлению неосложнённого течения КПЛ СОПР (типичная форма) со слабо выраженной симптоматикой в 50,0% случаев, папулезным рисунком на слизистой щёк, в ретромолярной области, в области десны на альвеолярной части нижней челюсти, реже на языке, что соотносится с классической топографией КПЛ в ПР [218]. При атипичной форма у 25,0% пациентов папулы отмечались преимущественно на слизистой альвеолярных отростках верхних челюстей с вестибулярной стороны. При экссудативно-гиперемической форме (15,0% пациентов) отмечались выраженная гиперемия и отёк слизистой десны в области всех групп зубов в сочетании с

прерывистым папулезным рисунком и одиночными бляшками. Специфические КПЛ-ассоциированные поражения десны в 5,0% случаев проявлялись изолированным десквамативным гингивитом I степени тяжести. Проявления эрозивно-язвенной формы в 1-й подгруппе наблюдались в 10,0% случаев, как малые слабо болезненные эрозии на фоне гиперемированной и отёчной слизистой оболочки щёк, реже на альвеолярной части нижней челюсти, в сочетании с одиночными папулами.

У пациентов с СД2 достоверно ($p < 0,01$) чаще наблюдается осложнённая (эрозивно-язвенная) форма (65% случаев) КПЛ СОПР, что соотносится с данными проведенного ранее исследования [210], тогда как Chung et al. описали высокую распространенность типичной формы КПЛ СОПР у пациентов с СД2 по сравнению с эрозивно-язвенной [91]. При осмотре ПР на фоне отёчной, гиперемированной СОПР обширные, незаживающие эрозии или язвы с длительным, хроническим и рецидивирующим течением на слизистой щёк, боковых поверхностях и спинке языка (соотносится со степенью тяжести КПЛ СОПР), сочетающиеся с папулезным рисунком преимущественно по периферии. Хронизацию заболевания при наличии у пациентов сопутствующей патологии отмечают и другие авторы [1, 75]. СОПР выглядела истонченной, сухой, склонной к кровоточивости, значительно болезненной при пальпации в сочетании с генерализованным пародонтитом, преимущественно средней и тяжелой степени тяжести, протекающего по типу КПЛ-ассоциированного пародонтита. В структуре клинических симптомов у пациентов с СД2 отмечались выраженные отёчно-болевой и ксеростомические, дисгеузический, парестетический, психовегетативные симптомы, чувство дискомфорта, жжения, сухость ПР, губ и углов рта.

Типичная форма КПЛ СОПР (10,0% случаев) у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и СД2 проявлялась множественными папулами на слизистой щёк, альвеолярной части нижней челюсти, реже дна полости рта. Атипичная форма (10,0% случаев) проявлялась папулами не только в области СО верхних челюстей,

но и на СО и красной кайме верхней и нижней губ, реже на твердом нёбе; экссудативно-гиперемическая форма КПЛ СОПР (15,0% случаев) – выраженной гиперемией, отёчностью СО щёк, альвеолярной части нижней челюсти и единичными папулами. При атипичной и экссудативно-гиперемической формах отмечали чувство дискомфорта в ПР.

У 55,0% лиц (11 человек) с проявлениями КПЛ в ПР и сохранном здоровьи достоверно ($p < 0,01$) чаще определяли типичную форму КПЛ СОПР, которая характеризовалась наличием множественных, сливающихся серовато-белых папул, выступающих над поверхностью неизменной слизистой оболочки полости рта. Наиболее частой локализацией папул явилась слизистая щёк, ретромолярной области, боковых поверхностях и спинке языка, на альвеолярной части нижней челюсти. Атипичная локализация папул при КПЛ на слизистой альвеолярных отростках верхних челюстей выявлена у 4 лиц (20,0%). Экссудативно-гиперемическая форма выявлена в 15,0% случаев, отмечена выраженным отёком и гиперемией слизистой оболочки, преимущественно щёк, реже боковых поверхностей языка. В сочетании с множественными папулами. На фоне гиперемизированной и отёчной слизистой оболочки выявляли единичные эрозии со сливающимися папулами по периферии при эрозивно-язвенной форме в группе сравнения (15,0% пациентов).

На фоне метаболических нарушений у пациентов изменяется стоматологический статус, что, в свою очередь, также отягощает течение КПЛ СОПР [23]. Неудовлетворительный уровень гигиенического ухода за ПР характерен для обеих групп нарушений углеводного обмена. За счёт нарушения трофики тканей ПР у пациентов с МС развиваются заболевания пародонта. Интенсивность воспалительных заболеваний пародонта достоверно ($p = 0,05$) выше отмечена у лиц с проявлениями КПЛ в ПР и СД2, чем у лиц с МС, что, возможно, связано с невозможностью проведения качественной гигиены ПР в период обострения заболевания. Полученные сведения соотносятся с данными отечественной и зарубежной литературы [48, 56, 77, 181]. При СД2 нарушается

секреция слюны, что, в свою очередь, приводит к развитию кариеса и его осложнений, заболеваний тканей пародонта, патологий СОПР и функции слюнных желез, сухости ПР, что наблюдалось в данной группе пациентов [46, 49, 47, 57]. Ксеростомия отягощает течение воспалительных заболеваний пародонта и СОПР, а также заболеваний твердых тканей зубов, что, в свою очередь, отражается на общем здоровье [49, 70].

При проведении цитологического исследования у всех исследуемых форм КПЛ СОПР выявлены нарушения нормального течения дифференциации клеток эпителия СОПР, проявляющиеся в преимущественном выявлении нормальных эпителиоцитов и клеток с незначительной деструкцией цитоплазмы среди лиц с типичной формой КПЛ СОПР у пациентов с МС и лиц с сохранным системным здоровьем. Наибольшее содержание эпителиоцитов с высокой степенью деструкции ядра и цитоплазмы и большим числом нормальных клеток установлено среди пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР в подгруппе СД2 и у лиц с сохранным системным здоровьем. Наличие у пациентов различных нарушений углеводного обмена почти не оказывало значимого влияния на степень дифференцировки эпителиоцитов СОПР при КПЛ. Данный метод не позволил установить отличительные цитоморфологические признаки различных форм поражения СОПР при КПЛ в группах пациентов с МС, СД2 и сохранным системным здоровьем.

Малоинвазивность, простота исполнения метода в относительно короткие сроки определяют возможность использования цитологического исследования, в качестве дополнительного, на стоматологическом приёме [111,113].

ТГц спектроскопия с разрешением во времени пациентов с различными формами КПЛ СОПР была выполнена без деления на группы по нарушениям толерантности к углеводам. ТГц спектроскопия с разрешением во времени, применяемая для анализа проб, позволила получить ТГц-спектры образцов РЖ группы контроля и пациентов с различными формами КПЛ СОПР. Однако ТГц спектры типичной и атипичной форм, а также эрозивно-язвенной и экссудативно-

гиперемической форм КПЛ СОПР существенно не отличались, поэтому нами проведено попарное объединение выше указанных групп с дальнейшей диагностикой осложнённого и не осложнённого течения КПЛ СОПР. Такой подход находит отклик и в других исследованиях [288].

Точность ТГцС-диагностики пациентов с осложнённым и не осложнённым течением КПЛ СОПР при проведении только 1-го этапа составляет 80,0% и 88,2%, соответственно. ТГцС-диагностика, проводимая по 2-х этапному алгоритму, предполагающему анализ спектров поглощения ТГц-сигнала образцов РЖ и попарных классификаторов МОВ, обеспечивает 100% точность диагностики пациентов с различными формами КПЛ СОПР.

Дискриминантная модель, основанная на клинико-лабораторных и анамнестических данных, строилась с целью выделения наиболее значимых клинических признаков КПЛ у пациентов с сочетанными нарушениями толерантности к углеводам (МС и СД2) для обеспечения максимально высокого уровня диагностики. Среди наиболее значимых признаков значились степень тяжести КПЛ СОПР, уровень инсулина и С-пептида крови. Указанные показатели крови являются маркерами нарушений углеводного обмена и могут рассматриваться в качестве неблагоприятных прогностических признаков у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР.

Степень тяжести КПЛ СОПР, уровень инсулина и С-пептида крови составляют комплекс показателей, которые значимо влияют на течение КПЛ СОПР на фоне нарушений толерантности к углеводам. Применение дискриминантного анализа при изучении клинических и анамнестических данных позволяет провести диагностику пациентов с КПЛ СОПР и сочетанными нарушениями толерантности к углеводам (МС и СД2). Чувствительность метода составила 85,0 %, специфичность – 85,0 %, безошибочность – 92,5 %. Высокий процент совпадений классификации показывает, что данная модель достоверно характеризует анализируемую выборку.

Применение дискриминантного анализа при изучении клинических и анамнестических данных позволяет провести диагностику пациентов с КПЛ СОПР и сочетанными нарушениями углеводного обмена (МС и СД2). Выявленные наиболее значимые клинические признаки указывают, что при осложнённом течении КПЛ СОПР наблюдается высокая степень тяжести КПЛ (обширные эрозии и язвы на фоне выраженной гиперемии и отёка в сочетании с множественными папулами), повышение уровня С-пептида и снижение содержания инсулина крови. Описанная картина наиболее характерна для пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и СД2, тогда как у лиц с КПЛ СОПР и МС наблюдается не осложнённое течение в сочетании с низкой степенью тяжести КПЛ (папулёзный рисунок на СОПР), повышением инсулина крови и снижением уровня С-пептида. Данная дискриминантная модель доступна в клинической практике и может применяться с учетом рассчитанных коэффициентов.

Динамический анализ результатов использования расширенной диагностики с проведением ТГцС-диагностики, цитологического исследования соскобов с очагов поражения и построения дискриминантной модели на специализированном приёме пациентов с хроническими заболеваниями СОПР и красной каймы губ и пародонта показал повышение точности диагноза до 87,5%. Разработанная методика позволила усовершенствовать диагностику пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и сочетанными нарушениями толерантности к углеводам (МС и СД2).

Таким образом, выявленные диагностические ошибки, клинико-диагностические особенности, новое инструментально-технологическое обеспечение, применение расширенной диагностики на стоматологическом приёме обеспечили повышение качества и усовершенствование диагностики пациентов с проявлениями КПЛ в ПР при сочетанных нарушениях толерантности к углеводам. Полученные результаты исследования позволили считать, что поставленная в работе цель была реализована.

ВЫВОДЫ

1. По результатам ретроспективного анализа данных лечебно-консультативного приёма за 4-летний период частота КПЛ среди заболеваний СОПР составляет 9,6% случаев, прослеживается увеличение числа пациентов с эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической формами в 1,8 раз и уменьшение частоты встречаемости типичной формы в 1,9 раза. Обращаемость пациентов с атипичной формой за аналогичный период почти не изменилась. Отмечается высокий процент диагностических ошибок (63,7%), неполного формулирования диагноза (76,3%), недообследованных пациентов (81,3%) с КПЛ СОПР.
2. Не осложнённое течение КПЛ СОПР (типичная форма) со слабо выраженной симптоматикой развивается преимущественно у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР в сочетании с МС (50,0%), что проявляется папулезным рисунком на слизистой щёк, в ретромоллярной области, в области десны на альвеолярной части нижней челюсти, реже на языке, тогда как хроническое, рецидивирующее, осложненное течение заболевания с обширными, незаживающими эрозиями и язвами на гиперемированной и отёчной слизистой щёк, боковых поверхностях и спинке языка, сочетающихся с папулезным рисунком преимущественно по периферии характерно для лиц с проявлениями КПЛ в ПР и СД2 (65%), что сопровождалось выраженным отёчно-болевым, ксеростомическим, дисгеузическим, парестетическим, психовегетативным симптомами.
3. Анализ цитоморфологических признаков различных форм поражения СОПР красным плоским лишаем при нарушениях толерантности к углеводам (МС и СД2) не показал значимых различий ($p > 0,05$). Наличие у пациентов различных нарушений толерантности к углеводам почти не оказывали значимого влияния на степень дифференцировки эпителиоцитов СОПР при КПЛ.
4. Разработана методика ТГцС-диагностики различных форм КПЛ СОПР. Точность ТГцС-диагностики пациентов с КПЛ СОПР по 2-х этапному алгоритму

обеспечивает 100% точность диагностики пациентов с осложнённым и не осложнёнными формами КПЛ СОПР.

5. Наиболее значимыми клиническими признаками красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у пациентов с сочетанными нарушениями толерантности к углеводам (метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа) являются степень тяжести КПЛ, уровень инсулина и С-пептида крови.

6. Разработанная расширенная диагностика пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и сочетанными нарушениями толерантности к углеводам (МС и СД2) с проведением ТГцС-диагностики, цитологического исследования соскобов с очагов поражения и построения дискриминантной модели на специализированном приёме пациентов с хроническими заболеваниями СОПР и красной каймы губ и пародонта позволила повысить точность диагноза до 87,5% .

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наблюдении и ведении пациентов с проявлениями КПЛ в ПР необходимо уделять особое внимание общеклиническому обследованию, своевременно направлять пациентов на консультативный приём к дерматовенерологу и эндокринологу. Необходимо назначать биохимический анализ крови с определением уровня инсулина, глюкозы, гликированного гемоглобина, С-пептида крови для пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и МС 1 раз в 2 месяца, для пациентов с КПЛ СОПР и СД2 – 1 раз в 3 месяца.

2. Для стабилизации и профилактики развития осложнённого течения заболевания целесообразно учитывать выявленные клинические особенности проявлений КПЛ в ПР при нарушениях толерантности к углеводам (МС и СД2).

3. Применение ТГц-спектроскопии ротовой жидкости с разрешением во времени позволяет обеспечить точную идентификацию осложнённых и не осложнённых форм КПЛ СОПР.

4. Использование расширенной диагностики, включающей ТГц-спектроскопию ротовой жидкости, цитологическое исследование соскобов очагов поражения, построение дискриминантной модели, позволяет обеспечить высокую точность выявления КПЛ СОПР и усовершенствовать его диагностику у пациентов с сочетанными нарушениями толерантности к углеводам (МС и СД2).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CD – cluster of differentiation – кластер дифференцировки

HbA1c – гликированный гемоглобин A1c

HLA – human leucocyte antigens – антигены главного комплекса гистосовместимости

IL-1 – интерлейкин 1

IL-12 – интерлейкин 12

IL-17 – интерлейкин 17

IL-2 – интерлейкин 2

IL-23 – интерлейкин 23

IL-4 – интерлейкин 4

IL-6 – интерлейкин 6

INF- γ – интерферон γ

m – ошибка среднего

M – среднее значение

Me – медиана

n – число наблюдений

NO – монооксид азота (II)

NOS - NO-synthase - NO-синтаза

Q1 и Q3 – первый и третий квартили

r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

SD – стандартное отклонение

Th – T-helper – Т-хелпер

Th1 – CD3⁺ - хелперы 1

Treg – регуляторные CD3⁺ клетки

t-критерий - t-критерия Стьюдента

ВГС – вирус гепатита С

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИДК - индекс дифференцировки клеток

ИМТ – индекс массы тела

индекс НОМА-IR – homeostasis model assessment of insulinresistance – индекс инсулинорезистентности

Индекс ОНI-S – индекс гигиены полости рта

Индекс РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

КПЛ – красный плоский лишай

КПЛ СОПР – красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта

МГК – метод главных компонент

МОВ - метод опорных векторов

МС – метаболический синдром

ОБ – окружность бёдер

ОКТ - оптическая когерентная томография

ОТ – окружность талии

ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бёдер

ПР – полость рта

p – уровень статистической значимости

РЖ - ротовая жидкость

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СО – слизистая оболочка

СОПР – слизистая оболочка полости рта

ТГ - толуидиновый голубой

ТГц – терагерц

ТГцС-диагностика – диагностика с помощью терагерцовой спектроскопии

ХРАС – хронический рецидивирующий афтозный стоматит

ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2017. – 112 с.
2. Анисимова И. В. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ / И.В. Анисимова, В.Б. Недосеко, Л.М. Ломиашвили. – М: Медицинская книга, 2008 – С.191.
3. Аутофлуоресцентная стоматоскопия как новый метод онкоскрининга в стоматологии / Л. Н. Максимовская, А. А. Эрк, Н. Н. Булгакова, Б. В. Зубов //Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20. – №. 3. – С. 80-81.
4. Белева Н.С. Совершенствование диагностики и комплексного лечения в системе диспансеризации больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта: автореф. дисс. ... канд. мед.наук: 14.00.21 / Белева Наталья Сергеевна. – Пермь, 2010. – 23с.
5. Булгакова Н. Н. Аутофлуоресцентная стоматоскопия как метод онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки рта / Н. Н. Булгакова, Е. А. Волков, Т. И. Позднякова // Российский стоматологический журнал. – 2015. – Т. 19. – №. 1. – С. 27-30.
6. Бутов Ю. С. Клиническая и патогистоморфологическая характеристика некоторых форм красного плоского лишая в процессе лечения / Ю. С. Бутов, А. А. Фролов, В. Т. Смольяникова //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – Т. 3. – С. 11-18.
7. Вавилова Т. П. Оценка гомеостаза полости рта на фоне соматической патологии / Т. П. Вавилова, Н. Е. Духовская, И. Г. Островская // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов health, demography, ecology of finno-ugric peoples. – 2017. – С. 342.
8. Вавилова Т. П., Янушевич О. О., Островская И. Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы / Т. П. Вавилова, О. О. Янушевич, И. Г. Островская. — М.: БИНОМ. – 2014. – С. 312.

9. Взаимосвязь патологических проявлений в слизистой оболочке полости рта (СОПР) и заболеваний желудочно-кишечного тракта / Г. И. Оскольский, Л. М. Непомнящих, А. В. Юркевич, Е. Л. Лушникова, Н. В. Юркевич // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – №. 3. – С. 130-133.
10. Гажва С. И. Повышение эффективности ранней диагностики заболеваний слизистой оболочки рта / С. И. Гажва, Н. А. Котунова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №. 5. – С. 110-110
11. Гажва С. И. Распространенность стоматологических заболеваний слизистой оболочки полости рта и их диагностика / С. И. Гажва, Т. Б. Степанян, Т. П. Горячева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №. 5-1. – С. 41-44
12. Гажва С. И. Структура стоматологической заболеваемости слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ / С. И. Гажва, А. В. Дятел, С. В. Худошин // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №. 6. – С. 1097-1097.
13. Генерализованный красный плоский лишай с поражением слизистой оболочки полости рта, пищевода и среднего уха: клиническое наблюдение / Н. С. Потекаев, Л. Р. Плиева, С. В. Шкробец, Л. А. Шестакова // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – №. 4. – С. 15-18.
14. Герасимова Л. П., Чемикосова Т. С, Вильданов М. Н. Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта / Л. П. Герасимова, Т. С. Чемикосова, М. Н. Вильданов // Фундаментальные исследования. – 2015. - № 1-10. – 2027-2030.
15. Гилева О. С. Азотистые соединения пищи, алкогольных напитков и табака в биосинтезе канцерогенных нитрозаминов / О. С. Гилева, Ю. А. Петрович // Вопросы питания. – 1988. – №. 5. – С. 9-13.
16. Гилева О. С. Заболевания слизистой оболочки полости рта: основные тренды в современной стоматологии // Маэстро стоматологии. – 2015. – №. 4. – С. 17-35.

17. Гилева О. С. Консервативно-профилактическая стоматология: современные тренды развития //Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35. – №. 6. – С. 61-71.
18. Григорьев С. С.. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта. Обзор литературы / С. С. Григорьев, П. Б. Жовтяк, О. В. Летаева // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 8-15.
19. Григорьев С.С. Оценка соматической патологии у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / С.С. Григорьев, П.Б. Жовтяк // Проблемы стоматологии.- 2014. - №5. – С.15-17.
20. Дороженок И. Ю. Коморбидные психические расстройства у больных красным плоским лишаем / И. Ю. Дороженок, Е. С. Снарская, В. Г. Шенберг //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – Т. 18. – №. 5. – С. 38-42.
21. Жовтяк П.Б. Оценка влияния комплексной терапии на качество жизни больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / П.Б.Жовтяк, С.С.Григорьев // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. - №1. – С.75-77.
22. Золотарева О. В. Анализ диагностики гиперплазий слизистой оболочки полости рта в современных условиях / О. В. Золотарева, И. В. Духанина //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 3. – С. 185-185.
23. Изменения кожи и слизистой полости рта при сахарном диабете и их профилактика / А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова, С. А. Буракшаев, Е. В. Котельникова //Медицинский совет. – 2017. – №. 3. – С. 54-57.
24. Какурина Г. В. Характеристика протеома биологических жидкостей при плоскоклеточных карциномах головы и шеи / Г. В. Какурина, И. В. Кондакова, Е. Л. Чойнзонов //Молекулярная медицина. – 2013. – №. 2. – С. 33-37.
25. Клинические проявления сахарного диабета в полости рта / Г. М. Г. Муртузалиев, А. И. Абдурахманов, П. Г. М. Муртузалиева, А. М. Нурмагомедов, Г. Н. Магомедов, Г. Г. Абдурахманов // Известия

Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. – 2014. – Т. 29. - №. 4. – С. 49-52.

26. Коморбидность при красном плоском лишае / Н. А. Слесаренко, С. Р. Утц, Е. М. Артемина, Ю. М. Штода, Е. Н. Карпова // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – Т. 12. – №. 5. – С. 4-10.

27. Комплексная оценка влияния зубных паст на слизистую оболочку полости рта и красную кайму губ (клинико-социологическое исследование) (Часть I) / О. С. Гилева, Т. В. Либик, А. Б. Кобус, Е. А. Бондаренко, Н. С. Белева, Р. В. Подгорный // Институт стоматологии. – 2008. – Т. 1. – №. 38. – С. 26-28.

28. Красный плоский лишай в составе синдромов: случаи из практики / Н. Н. Потекаев, Л. С. Круглова, К. Ю. Федотова, Е. Н. Шарапова, М. А. Бобров // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15. – №. 3. – С. 17-23.

29. Красный плоский лишай: этиология, патогенез, клинические формы, гистологическая картина и основные принципы лечения / К. Ю. Федотова, О. В. Жукова, Л. С. Круглова, Р. И. Пташинский // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – Т. 12. – №. 6. – С. 9-20.

30. Куклина Е.А. Обоснование рациональных подходов к ортопедическому лечению при дефектах зубных рядов у пациентов с проявлениями красного плоского лишая в полости рта: Дис. ... канд. мед.наук : 14.01.14 / Куклина Елизавета Александровна. – Пермь, 2018. – 177 с.

31. Латышева С. В. Клинические проявления плоского лишая слизистой оболочки рта / С. В. Латышева, Т. В. Бudevская, М. В. Качук // Современная стоматология. – 2014. – Т. 58. - №. 1. – С. 26-29.

32. Либик Т.В. Клиника, диагностика и лечение заболеваний пародонта у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта: Дис. ... канд. мед.наук : 14.01.14 / Либик Татьяна Владимировна. – Пермь, 2010. – 222 с.

33. Локальный цитокиновый статус пациентов с хронической механической травмой слизистой оболочки рта, страдающих сахарным диабетом 1 типа / Жаркова И. В., М. Ф. Кабирова, Л. П. Герасимова, Э. Н. Когина // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14. - № 1. – С.16-20.

34. Лукиных Л. М., Тиунова Н. В. Эффективность «Имудона» в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л. М. Лукиных, Н. В. Тиунова // Пародонтология. – 2010. – Т. 15. – №. 3. – С. 62-63.
35. Машкиллейсон А. Л. Красный плоский лишай // Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. – М.: Медицина. – 1984. – С. 190-204.
36. Междисциплинарные подходы к комплексному лечению больных с распространенным красным плоским лишаем кожи и слизистой оболочки рта: роль протетического лечения / Е. А. Городилова, О. С. Гилева, С. В. Кошкин, И. Н. Халявина // Вятский медицинский вестник. – 2016. – Т. 52 - № 4. – С. 20 – 26.
37. Молочков В. А. Клинические особенности красного плоского лишая / В. А. Молочков, Т. Е. Сухова, Ю. В. Молочкова // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – Т. 11. – №. 4. – С. 34-43.
38. Молочкова Ю. В. Частота и особенности различных форм красного плоского лишая в Московской области / Ю. В. Молочкова, В. А. Молочков, Н. К. Гринева // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – №. 1. – С. 82-87.
39. Морфологический анализ красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Г. И. Оскольский, Е. Б. Загородняя, Е. Л. Лушникова, Л. М. Непомнящих, А. С. Загородний, А. В. Щеглов // Фундаментальные исследования. – 2011. – Т. 1. – №. 11. – С. 82-85.
40. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice, GCP), ГОСТ 3 52379-2005 (приказ №232-ст от 27.09.2005г.) – 39с.
41. Некоторые вопросы организации диагностики и лечения рака слизистой оболочки полости рта в городе Москве / А. М. Сдвижков, Л. Г. Кожанов, А. И. Пачес, Н. Х. Шацкая // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №. 3. – С. 81.
42. Нестационарная терагерцовая спектроскопия высокого разрешения для решения медико-биологических задач / В. Л. Вакс, Е. Г. Домрачева,

- Е. А. Собакинская, М. Б. Черняева, В. А. Анфертьев, А. В. Семенова, Ю. С. Шатрова // Журнал радиоэлектроники. – 2014. – №. 1. – С. 1-14.
43. Оптимизация ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта / О. В. Шкаредная, Т. П. Горячева, А. А. Чунихин, Э. А., Базилян, С. И. Гажва // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9. – №. 3. – С. 119-125.
44. Оптическая когерентная томография в исследовании слизистой оболочки полости рта (Сообщение II) / Н.Д. Гладкова, А. В. Цимбалистов, Ю. В. Фомина, А. А. Мураев, Е. Б. Киселева, М. М. Карабут, Н. С. Робакиндзе, С. Г. Раденска-Лоповок, А. В. Масленникова // Институт стоматологии. – 2011. – Т. 1. – № 50. – С. 75-76.
45. Оскольский Г. И. Аспекты морфологической диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Г. И. Оскольский, Е.Б. Загородняя // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2011. – №. 18. – С. 110-115.
46. Особенности диагностики и лечения ксеростомического синдрома при заболеваниях пародонта и слизистой оболочки полости рта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / О. С. Гилева, Е. Н. Смирнова, А. А. Позднякова, Т. В. Либик // Русский медицинский журнал. – 2016. – №. 20. – С. 1340-1345.
47. Особенности клинической симптоматиологии заболеваний слизистой оболочки полости рта и влияние ксеростомического симптома на стоматологические показатели качества жизни / А. А. Позднякова, О. С. Гилева, Т. В. Либик, Л. Я. Сатюкова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №. 2. – С. 77-77.
48. Особенности проведения профессиональной гигиены при заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Н. В. Тиунова, С. М. Толмачева, Л. И. Егорова, М. Л. Жданова // Стоматология для всех. – 2015. – №. 2. – С. 19-21.
49. Оценка болевого симптома у пациентов с воспалительными заболеваниями слизистой оболочки рта, паро-и эндодонта / О. С. Гилева, И. И. Задорина,

А. Ф. Исламова, В. А. Пленкина, А. А. Синтюрина, М. А. Чупраков // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №. 4. – С. 17-17.

50. Пародонтологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта: красный плоский лишай / О. С. Гилева, С. В. Кошкин, Т. В. Либик, Е. А. Городилова, И. Н. Халявина // Пародонтология. – 2017. – Т. 22. – №. 3. – С. 9-14.

51. Патоморфологический и иммуногистохимический анализ пролиферативной активности эпителия слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае / С. С. Тимошин, М. Ю. Флейшман, Е. Б. Загородняя, Г. И. Оскольский, А. С. Загородний, Е. Л. Лушникова, Л. М. Непомнящих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154. – №. 8. – С. 252-256.

52. Перламутров Ю. Н. Особенности течения различных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта при папилломавирусной инфекции / Ю. Н. Перламутров, В. А. Старшина // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15. – №. 5. – С. 77-80.

53. Померанцев А. Л. Метод главных компонент (РСА) / А. Л. Померанцев. – М.: Российское хемометрическое общество. – 2008.

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

55. Применение методов и средств нестационарной спектроскопии субТГц и ТГц диапазонов частот для неинвазивной медицинской диагностики / В. Л. Вакс, Е. Г. Домрачева, Е. А. Собакинская, М. Б. Черняева // Наносистемы: физика, химия, математика. – 2011. – Т. 2. – №. 1. – С. 16-22.

56. Прозорова Н. В. К оценке состояния полости рта у больных сахарным диабетом / Н. В. Прозорова, К. Е. Мамыкин, Р. А. Фадеев // Институт стоматологии. – 2015. – №. 4. – С. 69-69.

57. Прозорова Н. В. Оценка влияния гигиены полости рта на состояние тканей пародонта у больных сахарным диабетом / Н. В. Прозорова, К. Е. Мамыкин

//Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2015. – Т. 85. – №. 2. – С.86-88.

58. Прямая визуализация аутофлуоресценции тканей как метод ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта / С. И. Гажва, Т. П. Горячева, А. Г. Григорьев, А. Ю. Григорьева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №. 6. – С. 120.

59. Рабинович О.Ф. Патогенетическое лечение тяжелых форм плоского лишая слизистой оболочки рта / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, А.В. Гусева // Клиническая стоматология. – 2015. - № 1 (73). – С. 24-26.

60. Ранняя диагностика заболеваний слизистой оболочки полости рта с применением флуоресценции / О. В. Бондаренко, С. И. Токмакова, Л. Ю. Побединская, В. А. Сгибнева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – №. 6. – С. 26-28.

61. Редкий случай изолированного эрозивно-язвенного красного плоского лишая красной каймы губы / Ю. В. Молочкова, М. А. Амхадова, Ю. Н. Перламутров, М. А. Бобров // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 45. – №. 8. – С. 681-685.

62. Роль ферментов в механизме развития красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л. Д. Гожая, Т. П. Вавилова, Т. И. Арунов, Г. Ф. Мамедова //Стоматология для всех. – 2012. – № 3. – С. 52-54.

63. Ронь Г. И. Роль вирусной инфекции в развитии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Г. И. Ронь, Г. М. Акмалова //Пародонтология. – 2014. – Т. 19. – №. 1. – С. 24-26.

64. Ронь Г. И. Современные представления об этиологии и патогенезе красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Г. И. Ронь, А. А. Епишова // Проблемы стоматологии. – 2011. – №. 4. – С. 15-17.

65. Седова Л. А. Антиоксидантная терапия в сравнении с традиционными методами лечения при экссудативно-гиперемической форме красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л. А. Седова, Ю. Н. Перламутров, И. М. Корсунская // Стоматология для всех. – 2014. – №. 1. – С. 6-10.

66. Седова Л. А. Оптимизация терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л. А. Седова, И. М. Корсунская, Н. И. Сющ // Доктор. Ру. – 2013. – №. 4. – С. 65-68.
67. Силин Д. С. К вопросу состояния слизистой оболочки полости рта у больных красным плоским лишаем / Д. С. Силин, А. И. Конопля, Е. В. Письменная // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – №. 3. – С. 128-133.
68. Служаев И. Ф. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: клиника, лечение / И. Ф. Служаев, Г. И. Оскольский, Е. Б. Загородняя // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – №. 2. – С. 132-136.
69. Служаев И. Ф. Современные аспекты этиологии, патогенеза и лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / И. Ф. Служаев, Е. Б. Загородняя, В. В. Садовский // Маэстро стоматологии. – 2009. – Т. 36. – С. 70.
70. Стоматологическое здоровье в критериях качества жизни / О. С. Гилева, Т. В. Либик, Е. В. Халилаева, К. В. Данилов, И. Н. Халявина, Е. С. Гилева, В. А. Садилова, Ю. А. Пленкина, Д. В. Хохрин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6. – №. 3. – С. 6-11.
71. Структура, факторы риска и клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта (по данным лечебно-консультативного приёма) / О. С. Гилева, Е. Н. Смирнова, А. А. Позднякова, О. В. Поздеева, Т. В. Либик, Л. Я. Сатюкова, И. Н. Халявина, Е. А. Городилова, Т. Ю. Шилова, Н. В. Габадуллина, В. А. Садилова, Е. Д. Назукин // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т. 29. – №. 6. – С. 18-24.
72. Сулимов А. Ф. Скрининг атипичных поражений слизистой оболочки рта / А. Ф. Сулимов, А. Б. Демянчук // Стоматология. – 2015. – Т. 94. – №. 5. – С. 79-81.
73. Тиунова Н. В. Эффективность препарата «тенотен» в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Н. В. Тиунова, Л. М. Лукиных // Клиническая стоматология. – 2009. – №. 2. – С. 38-39.

74. Чемикосова Т. С. Метод ранней диагностики мутагенного и канцерогенного воздействия профессионального токсического фактора / Т. С. Чемикосова, О. А. Гуляева, А. А. Голубь // Институт стоматологии. – 2009. – Т. 4. – №. 45. – С. 70-71.
75. Чуйкин С. В. Влияние дипроспана на клиническое течение эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова, Н. Д. Чернышева // Проблемы стоматологии. – 2015. – №. 5-6. – С. 14-17.
76. Чуйкин С. В. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: клинические формы и лечение / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95. – №. 5. – С. 680-687.
77. Чуйкин С. В. Особенности клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки рта, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова, Н. Д. Чернышева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 2. – С. 80-80.
78. Чуйкин С. В. Характеристика микрофлоры полости рта у больных с красным плоским лишаем / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова, Н. Д. Чернышева // Пародонтология. – 2014. – №. 4. – С. 41-43.
79. Эффективность различных топических кортикостероидных препаратов при лечении эрозивных форм плоского лишая / А. В. Шакирова, Ю. Г. Тарасова, О. А. Злобина, Н. Р. Дмитракова, С. Н. Колесников // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 2. – С. 94-94.
80. Юсупова Л. А. Современный взгляд на проблему красного плоского лишая / Л. А. Юсупова, К. Ф. Хайретдинова // Лечащий врач. – 2015. – №. 7. – С. 61.
81. A mechanistic linkage between oral lichen planus and autoimmune thyroid disease / J. Robledo-Sierra, K. Landin-Wilhelmsen, H. Filipsson Nyström, R. Eggertsen, L. Larsson, A. Dafar, G. Warfvinge, U. Mattsson, M. Jontell // Oral diseases. – 2018. – Т. 24. – №. 6. – С. 1001-1011.
82. A new NMR-based metabolomics approach for the diagnosis of biliary tract cancer / H. Wen, S.S. Yoo, J. Kang, H.G. Kim, J.S. Park, S. Jeong, J. I.I Lee,

- H.N. Kwon, S. Kang, D.H. Lee //Journal of hepatology. – 2010. – T. 52. – №. 2. – C. 228-233.
83. Advances in optical adjunctive aids for visualisation and detection of oral malignant and potentially malignant lesions / N. Bhatia, Y. Lalla, A. N. Vu, C. S. Farah //International journal of dentistry. – 2013. – T. 2013. – C. 1-17.
84. Al Kawas S. Potential uses of human salivary protein and peptide analysis in the diagnosis of disease / S. Al Kawas, Z. H. A.Rahim, D. B. Ferguson //Archives of oral biology. – 2012. – T. 57. – №. 1. – C. 1-9.
85. Al-Nasser L. Oral lichen planus in Arab countries: a review / L. Al-Nasser, A. El-Metwally //Journal of Oral Pathology & Medicine. – 2014. – T. 43. – №. 10. – C. 723-727.
86. Alrashdan M. S. Oral lichen planus: a literature review and update / M. S. Alrashdan, N. Cirillo, M. McCullough //Archives of dermatological research. – 2016. – T. 308. – №. 8. – C. 539-551.
87. American Diabetes Association 2. Classification and diagnosis of diabetes //Diabetes care. – 2017. – T. 40. – №. Supplement 1. – C. S11-S24.
88. Analysis of human serum metabolome for potential biomarkers identification of erosive oral lichen planus / X. Y. Yang, S. N. Zhang, X. Z. Li, Y. Wang, X. D. Yin //Clinica Chimica Acta. – 2017. – T. 468. – C. 46-50.
89. Andreasen J. O. Oral lichen planus: I. A clinical evaluation of 115 cases / J.O. Andreasen //Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. – 1968. – T. 25. – №. 1. – C. 31-42.
90. Artefacts in oral incisional biopsies in general dental practice: a pathology audit / J.Seoane, P. I. Varela-Centelles, J. R. Ramírez, J.Cameselle-Teijeiro, M. A.Romero, //Oral diseases. – 2004. – T. 10. – №. 2. – C. 113-117.
91. Autoimmune comorbid diseases associated with lichen planus: a nationwide case–control study / P. I. Chung, C. Y. Hwang, Y.J. Chen, M.W. Lin, T.J. Chen, T.C. Hua, L.C. Wu, S.Y. Chu, C. C. Chen, D.D. Lee //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2015. – T. 29. – №. 8. – C. 1570-1575.

92. Awan K. H. Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses / K. H. Awan, P. R. Morgan, S. Warnakulasuriya //Journal of Oral Pathology & Medicine. – 2011. – T. 40. – №. 7. – C. 541-544.
93. Bansal S. K. Correlation between nitric oxide level and stress in Lichen Planus patients / S. K. Bansal, H. I. Gurgaon //Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research. – 2014. – T. 1. – №. 2. – C. 38-41.
94. Beck-Nielsen H. The metabolic syndrome. Pharmacology and Clinical Aspects / H. Beck-Nielsen. – Verlag Wien: Springer, 2013. – 229 c.
95. Beevi S. S. Evidence of oxidative and nitrosative stress in patients with cervical squamous cell carcinoma / S. S. Beevi, M. H. Rasheed, A. Geetha //Clinica Chimica Acta. – 2007. – T. 375. – №. 1-2. – C. 119-123.
96. Bermejo-Fenoll A. Familial oral lichen planus: presentation of six families / A. Bermejo-Fenoll, P. López-Jornet //Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. – 2006. – T. 102. – №. 2. – C. e12-e15.
97. Bertram H. C. Potential of human saliva for nuclear magnetic resonance-based metabolomics and for health-related biomarker identification / H. C. Bertram, N. Eggers, N. Eller //Analytical chemistry. – 2009. – T. 81. – №. 21. – C. 9188-9193.
98. Bhoopathi V. Low positive predictive value of the oral brush biopsy in detecting dysplastic oral lesions / V. Bhoopathi, S. Kabani, A. K. Mascarenhas //Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. – 2009. – T. 115. – №. 5. – C. 1036-1040.
99. Bigler L. R. Salivary biomarkers for the detection of malignant tumors that are remote from the oral cavity / L. R. Bigler, C. F. Streckfus, W. P. Dubinsky //Clinics in laboratory medicine. – 2009. – T. 29. – №. 1. – C. 71-85.
100. Brennan P. A. Expression of inducible nitric oxide synthase and p53 in oral epithelial dysplasia / P. A. Brennan, B. Conroy, A. V. Spedding //Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. – 2000. – T. 90. – №. 5. – C. 624-629.

101. Campuzano S. Electrochemical bioaffinity sensors for salivary biomarkers detection / S. Campuzano, P. Yáñez-Sedeño, J. M. Pingarrón //TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2017. – T. 86. – C. 14-24.
102. Candida in oral lichen planus / S. G.Shivanandappa, I. M. Ali, C.Sabarigirinathan, L. S. Mushannavar//Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology. – 2012. – T. 24. – №. 3. – C. 16.
103. Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles / M.Sugimoto, D. T.Wong, A. Hirayama, T.Soga, M.Tomita//Metabolomics. – 2010. – T. 6. – №. 1. – C. 78-95.
104. Carrozzo M. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an updated critical review / M. Carrozzo, R. Pellicano //Minerva gastroenterologica e dietologica. – 2008. – T. 54. – №. 1. – C. 65.
105. Carrozzo M. Understanding the pathobiology of oral lichen planus / M. Carrozzo //Current Oral Health Reports. – 2014. – T. 1. – №. 3. – C. 173-179.
106. Chainani-Wu N. Hepatitis C virus and lichen planus: a review / N. Chainani-Wu, F. Lozada-Nur, N. Terrault //Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. – 2004. – T. 98. – №. 2. – C. 171-183.
107. Chaudhary S. Psychosocial stressors in oral lichen planus / S. Chaudhary //Australian dental journal. – 2004. – T. 49. – №. 4. – C. 192-195.
108. Clinical evaluation of photodynamic therapy for the treatment of refractory oral Lichen planus—A case series / N. Rakesh, J. B. Clint, S.S. Reddy, R. Nagi, P. Chauhan, S. Sharma, P. Sharma, A. Kaur, B. Shetty, S. Ashwini //Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2018. – T. 24. – C. 280-285.
109. Comparative evaluation of 5–15-kDa salivary proteins from patients with different oral diseases by MALDI-TOF/TOF mass spectrometry / P. Chaiyarit, S. Taweechaisupapong, J. Jaresitthikunchai, N. Phaonakrop, S. Roytrakul //Clinical oral investigations. – 2015. – T. 19. – №. 3. – C. 729-737.
110. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus / I. Conget //Revista Española de cardiología. – 2002. – T. 55. – №. 5. – C. 528-535.

111. Cowpe J. G. Quantitative cytology of oral smears. A comparison of two methods of measurement / J. G. Cowpe, M. W. Green, G. R. Ogden //Analytical and quantitative cytology and histology. – 1991. – T. 13. – №. 1. – C. 11-15.
112. Cowpe J. G. Quantitative exfoliative cytology of abnormal oral mucosal smears /J. G. Cowpe, R. B. Longmore, M. W. Green //Journal of the Royal Society of Medicine. – 1988. – T. 81. – №. 9. – C. 509-513.
113. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer /M. W. Lingen, J. R. Kalmar, T. Karrison, P. M. Speight//Oral oncology. – 2008. – T. 44. – №. 1. – C. 10-22.
114. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis / G. Lodi, C. Scully, M. Carrozzo, M. Griffiths, P. B. Sugerman, K. Thongprasom //Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. – 2005. – T. 100. – №. 1. – C. 40-51.
115. Cutaneous, genital and oral lichen planus: A descriptive study of 274 patients /J. Cassol-Spanemberg, A. Blanco-Carrión, M. E. Rodríguez-de Rivera-Campillo, A. Estrugo-Devesa, E. Jané-Salas, J. López-López //Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. – 2019. – T. 24. – №. 1. – C. e1.
116. Cytologic and DNA-cytometric early diagnosis of oral cancer /T. W. Remmerbach, H. Weidenbach, N. Pomjanski, K. Knops, S. Mathes, A. Hemprich, A. Böcking //Analytical Cellular Pathology. – 2001. – T. 22. – №. 4. – C. 211-221.
117. Cytologic and DNA-cytometric examination of oral lesions in lichen planus /D. Maraki, S. Yalcinkaya, N. Pomjanski, M. Megahed, A. Boecking, J. Becker //Journal of oral pathology & medicine. – 2006. – T. 35. – №. 4. – C. 227-232.
118. DeCoro M. Potential of optical coherence tomography for early diagnosis of oral malignancies / M. DeCoro, P. Wilder-Smith //Expert review of anticancer therapy. – 2010. – T. 10. – №. 3. – C. 321-329.
119. Defining salivary biomarkers using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review / S. K. Al-Tarawneh, M. B. Border C. F. Dibble, S. Bencharit //Omics: a journal of integrative biology. – 2011. – T. 15. – №. 6. – C. 353-361.

120. Destruction of parotid glands affects nitrate and nitrite metabolism / D. S.Xia, D. J. Deng, S. L. Wang //Journal of dental research. – 2003. – T. 82. – №. 2. – C. 101-105.
121. Detection of T cells secreting type 1 and type 2 cytokines in the peripheral blood of patients with oral lichen planus / F. Kalogerakou, E. Albanidou-Farmaki, A. K. Markopoulos, D. Z. Antoniadis //Hippokratia. – 2008. – T. 12. – №. 4. – C. 230.
122. Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: prevalence and risk factors / A. de Souza Bastos, A. R. P. Leite, R. Spin-Neto, P. O. Nassar, E. M. S. Massucato, S. R. P. Orrico//Diabetes research and clinical practice. – 2011. – T. 92. – №. 1. – C. 100-105.
123. Diagnosis of oral squamous cell carcinoma and its precursor lesions / O. Driemel, M. Kunkel, M. Hullmann, F. V. Eggeling, U. Müller-Richter, H. Kosmehl, T. E. Reichert //JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2007. – T. 5. – №. 12. – C. 1095-1100.
124. Dissemond J. Oral lichen planus: an overview / J. Dissemond //Journal of dermatological treatment. – 2004. – T. 15. – №. 3. – C. 136-140.
125. Dodds M. W. J. Health benefits of saliva: a review / M. W. J. Dodds, D. A. Johnson, C. K. Yeh //Journal of dentistry. – 2005. – T. 33. – №. 3. – C. 223-233.
126. Dreier J. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study / J. Dreier, J. Shapiro, A. D. Cohen //British Journal of Dermatology. – 2009. – T. 161. – №. 3. – C. 626-629.
127. Drug-induced oral lichenoid reactions: A literature review. / P. Serrano Sánchez, J. V. Bagán Sebastián, Y. Jiménez Soriano, M. G Sarrión Pérez // Journal of Clinical and Experimental Dentistry. – 2010. ;-T. 2. - № 2. - e71-75.
128. Earliest detection of oral cancer using non-invasive brush biopsy including DNA-image-cytometry: report on four cases / T. W. Remmerbach, H. Weidenbach, A. Hemprich, A. Böcking //Analytical Cellular Pathology. – 2003. – T. 25. – №. 4. – C. 159-166.

129. Edwards P. C., Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management / P. C. Edwards, R. Kelsch // *Journal of Canada Dental Association.* – 2002. – T. 68. - № 8. – C. 494- 499.
130. Effect of Frequency and Duration of Tobacco Use on Oral Mucosal Lesions—A Cross-Sectional Study among Tobacco Users in Hyderabad, India / K. M. Aishwarya, M. P. Reddy, S. Kulkarni, D. Doshi, B. S. Reddy, D. Satyanarayana // *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP.* – 2017. – T. 18. – №. 8. – C. 2233.
131. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELScope) in the visualization of oral mucosal lesions / C. S. Farah, L. McIntosh, A. Georgiou, M. J. McCullough // *Head & neck.* – 2012. – T. 34. – №. 6. – C. 856-862.
132. Efficacy of topical Aloe vera in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study / N. Salazar-Sánchez, P.López-Jornet, F. Camacho-Alonso, M.Sánchez-Siles // *Journal of oral pathology & medicine.* – 2010. – T. 39. – №. 10. – C. 735-740
133. Estimating the scale of chronic hepatitis C virus infection in the EU/EEA: a focus on migrants from anti-HCV endemic countries / A. M. Falla, A. A. Ahmad, E. Duffell, T. Noori, I. K. Veldhuijzen // *BMC infectious diseases.* – 2018. – T. 18. – №. 1. – C. 42.
134. Factors associated with clinical characteristics and symptoms in a case series of oral lichen planus / N. G. Barbosa, E. J. Silveira, E. N. D. A. Lima, P. T. Oliveira, M. S. M. Soares, A. M. C. de Medeiros // *International journal of dermatology.* – 2015. – T. 54. – №. 1. – C. e1-e6.
135. Femiano F. Functions of the cytokines in relation oral lichen planus-hepatitis C / F. Femiano, C. Scully // *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal.* – 2005. – T. 10. – №. Suppl 1. – C. E40-E44.
136. Fluorescence spectroscopy for noninvasive early diagnosis of oral mucosal malignant and potentially malignant lesions / P. Chaturvedi, S. K. Majumder, H. Krishna, S. Muttagi, P.K. Gupta // *Journal of cancer research and therapeutics.* – 2010. – T. 6. – №. 4. – C. 497.

137. Fox L. P. Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know / L. P. Fox, C. J. Lightdale, M. E. Grossman // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2011. – T. 65. – №. 1. – C. 175-183.
138. FOXP3+ T regulatory cells in lesions of oral lichen planus correlated with disease activity / X. A. Tao, J. Xia, X. B. Chen, H. Wang, Y. H. Dai, N. L. Rhodus, B. Cheng // *Oral Diseases*. – 2010. – T. 16. – №. 1. – C. 76-82.
139. Gangeshetty N. Oral lichen planus: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and management / N. Gangeshetty, B. P. Kumar // *World Journal of Stomatology*. – 2015. – T. 4. – №. 1. – C. 12-21.
140. Gillenwater A. Oral premalignancy: new methods of detection and treatment / A. Gillenwater, V. Papadimitrakopoulou, R. Richards-Kortum // *Current oncology reports*. – 2006. – T. 8. – №. 2. – C. 146-154.
141. Gorouhi F. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis / F. Gorouhi, P. Davari, N. Fazel // *The Scientific World Journal*. – 2014. – T. 2014.
142. Güneri P. Late stage diagnosis of oral cancer: components and possible solutions / P. Güneri, J. B. Epstein // *Oral oncology*. – 2014. – T. 50. – №. 12. – C. 1131-1136.
143. Gupta S. Oral lichen planus: an update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management / S. Gupta, M. K. Jawanda // *Indian journal of dermatology*. – 2015. – T. 60. – №. 3. – C. 222.
144. Hepatitis C virus and lichen planus in Nigerians: any relationship? / O. O. Daramola, M. Fwacp, A. O. George, M. Fmcp, A. O. Ogunbiyi, M. F. FWACP // *International journal of dermatology*. – 2002. – T. 41. – №. 4. – C. 217-219.
145. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis / N. A. Alaizari, S. A. Al-Maweri, H. M. Al-Shamiri, B. Tarakji, B. Shugaa-Addin // *Australian dental journal*. – 2016. – T. 61. – №. 3. – C. 282-287.
146. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus / M. Seyhan, H. Özcan, I. Sahin, N. Bayram, Y. Karıncaoğlu // *Diabetes research and clinical practice*. – 2007. – T. 77. – №. 2. – C. 198-202.

147. Hiremath S. K. S. Clinico-Pathological Study to Evaluate Oral Lichen Planus for the Establishment of Clinical and Histopathological Diagnostic Criteria/Oral Liken Planusun Değerlendirilmesinde Geçerli Olan Klinik ve Histopatolojik Tanısal Kriterlerin Saptanmasına Yönelik Klinikopatolojik Çalışma / S. K. S. Hiremath, A. D. Kale, S. Hallikerimath //Turkish Journal of Pathology. – 2015. – T. 31. – №. 1. – C. 24-29.
148. Histopathological findings in oral lichen planus and their correlation with the clinical manifestations / F. Fernández-González, R. Vázquez-Álvarez, D. Reboiras-López, P. Gándara-Vila, A. García-García, J. M. Gándara-Rey //Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal. – 2011. – T. 16. – №. 5. – C. e641-646.
149. HPLC-LIF for early detection of oral cancer / K. Venkatakrishna, V.B. Kartha, K. M. Pai, C. M. Krishna, O. Ravikiran, J. Kurian, M. Alexander, G. Ullas //Current Science. – 2003. – T. 84. – №. 4. – C. 551-557.
150. Huang C. M. Comparative proteomic analysis of human whole saliva / C. M. //Huang Archives of Oral Biology. – 2004. – T. 49. – №. 12. – C. 951-962.
151. Huber M. A. Assessment of the VELscope as an adjunctive examination tool / M. A. Huber //Texas dental journal. – 2009. – T. 126. – №. 6. – C. 528-535.
152. Huff K. Sensitivity of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice / K. Huff, P. C. Stark, L. W. Solomon // Gen Dent. – 2009. – T. 57. – №. 1. – C. 34-38.
153. IFN-gamma and IL-4 in saliva of patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese population / W. Liu, H. Dan, Z. Wang, L. Jiang, Y. Zhou, M. Zhao, Q. Chen, X. Zeng //Inflammation. – 2009. – T. 32. – №. 3. – C. 176-181.
154. IL-8 and IL-1B sera's evaluation in patients with oral lichen planus / H. Eslami, F. Pakdel, R. Negahdari, A. P. Nasrollah, M. V. Pakdel, F. Pournalibaba, V. Fakhrzadeh //Social Behavior and Personality. – 2015. – T. 43. – C. 2.
155. Immunoexpression of Th17-related cytokines in oral lichen planus / B. V. D. B. Monteiro, J. D. S. Pereira, C. F. Nonaka, G. P. Godoy, É. J. da Silveira, M. C. D. C. Miguel//Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology. – 2015. – T. 23. – №. 6. – C. 409-415.

156. Implant-Retained Overdenture for a Patient With Severe Lichen Planus: A Case Report With 3 Years' Follow-Up and a Systematic Review / L.Fu, Y. Liu, J. Zhou, Y. Zhou //Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2019. – T. 77. – №. 1. – C. 59-69.
157. Implications of Th1 and Th17 cells in pathogenesis of oral lichen planus / S. Xie, L. Ding, Z. Xiong, S. Zhu //Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]. – 2012. – T. 32. – №. 3. – C. 451-457.
158. In vitro examination of suspicious oral lesions using optical coherence tomography / W. Jerjes, T. Upile, B. Conn, Z. Hamdoon, C.S. Betz, G. McKenzie, H. Radhi, M. Vourvachis, M. El Maaytah, A. Sandison //British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2010. – T. 48. – №. 1. – C. 18-25.
159. In vivo optical coherence tomography of the human oral cavity and oropharynx / J. M. Ridgway, W.B. Armstrong, S. Guo, U. Mahmood, J. Su, R.P. Jackson, T. Shibuya, R.L. Crumley, M. Gu, Z. Chen [et al.] //Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. – 2006. – T. 132. – №. 10. – C. 1074-1081.
160. Inflammation-related cytokines in oral lichen planus: An overview / R. Lu, J. Zhang, W. Sun, G. Du, G. Zhou//Journal of Oral Pathology & Medicine. – 2015. – T. 44. – №. 1. – C. 1-14.
161. Interferon- γ and interleukin-4 detected in serum and saliva from patients with oral lichen planus / W. Z. Liu, M.J. Ming-Jing L. Long, D.L. Mu, M.S. Xu, X. Xing, X. Zeng, G. Liao, H.X. Dan, Q.M. Chen //International journal of oral science. – 2014. – T. 6. – №. 1. – C. 22.
162. Interleukin-6 and neopterin levels in the serum and saliva of patients with Lichen Planus and oral Lichen Planus / A. Abdel-Haq, B. Kusnierz-Cabala, D. Darczuk, E. Sobuta, P. Dumnicka, A. Wojas-Pelc, M. Chomyszyn-Gajewska //Journal of Oral Pathology & Medicine. – 2014. – T. 43. – №. 10. – C. 734-739.
163. Interventions for treating oral lichen planus: a systematic review / G. Lodi, M. Carrozzo, S. Furness, K. Thongprasom //British Journal of Dermatology. – 2012. – T. 166. – №. 5. – C. 938-947.

164. Intra-epithelial CD8+ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus / X. J. Zhou, P. B. Sugerman, N. W. Savage, L. J. Walsh, G. J. Seymour // *Journal of oral pathology & medicine*. – 2002. – T. 31. – №. 1. – C. 23-27.
165. Investigation and identification of potential biomarkers in human saliva for the early diagnosis of oral squamous cell carcinoma / Q. Wang, P. Gao, X. Wang, Y. Duan // *Clinica Chimica Acta*. – 2014. – T. 427. – C. 79-85.
166. Investigation of human blood plasma sample preparation for performing metabolomics using ultrahigh performance liquid chromatography/mass spectrometry / S. J. Bruce, I. Tavazzi, V. Parisod, S. Rezzi, S. Kochhar, P.A. Guy // *Analytical chemistry*. – 2009. – T. 81. – №. 9. – C. 3285-3296.
167. Invited Review: Association of nitric oxide with oral lichen planus / Alamir A. W. H., G. Arakeri, S. Patil, K. H. Awan, O. Kujan, A. Aljabab, F. Fonseca, P. A. Brennan // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2019. – T. 48. – №. 5. – C. 345-335.
168. Ismail S. B. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation / S. B. Ismail, S. K. S. Kumar, R. B. Zain // *Journal of oral science*. – 2007. – T. 49. – №. 2. – C. 89-106.
169. Jaiswal M., LaRusso N. F., Gores G. J. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis / M. Jaiswal, N. F. LaRusso, G. J. Gores // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2001. – T. 281. – №. 3. – C. G626-G634.
170. Kaposi M. *Pathology and Treatment of Diseases of the Skin for Practitioners and Students* / M. Kaposi. - New York: William Wood and Company, 1895. – 684 c.
171. Konidena A. Hepatitis C virus infection in patients with oral lichen planus / A. Konidena, B. V. Pavani // *Nigerian journal of clinical practice*. – 2011. – T. 14. – №. 2. – C. 228-231.
172. Kragelund C. The oral microbiome in oral lichen planus during a one-year randomized clinical trial / C. Kragelund, M. K. Keller // *Oral diseases*. – 2019. – T. 25. – №. 1. – C. 327-338.

173. Kurago Z. B. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview / Z. B. Kurago // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. – 2016. – T. 122. – №. 1. – C. 72-80.
174. Large-scale identification of proteins in human salivary proteome by liquid chromatography/mass spectrometry and two-dimensional gel electrophoresis-mass spectrometry / S. Hu, Y. Xie, P. Ramachandran, R. R. Ogorzalek Loo, Y. Li, J. A Loo, D. T. Wong // *Proteomics*. – 2005. – T. 5. – №. 6. – C. 1714-1728.
175. Le Cleach L. Lichen planus / L. Le Cleach, O. Chosidow // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – T. 366. – №. 8. – C. 723-732.
176. Lee Y. H., Wong D. T. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases / Y. H. Lee, D. T. Wong // *American journal of dentistry*. – 2009. – T. 22. – №. 4. – C. 241.
177. Lehman J. S. Lichen planus / J. S. Lehman, M. M. Tollefson, L. E. Gibson // *International Journal of Dermatology*. – 2009. – T. 48. – C. 682-694.
178. Li X. Serum-based metabolomics characterization of patients with reticular oral lichen planus / X. Li, S. Zhang, X. Yang // *Archives of oral biology*. – 2019. – T. 99. – C. 183-189.
179. Lichen planus and diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis / E. M. Otero Rey, A. Yanez-Busto, I. F. Rosa Henriques, J. Lopez-Lopez, A. Blanco-Carrion // *Oral diseases*. – 2019. – T. 25. – №. 5. – C. 1253-1264.
180. Lichen ruber planus of the buccal mucosa. Its association with diabetes / D. Grinspan, J. Diaz, L. O. Villapol, J. Schneiderman, R. Berdichesky, D. Palese, J. Faerman // *Bulletin de la Societe francaise de dermatologie et de syphiligraphie*. – 1966. – T. 73. – №. 6. – C. 898-899.
181. Llambés F. Relationship between diabetes and periodontal infection / F. Llambés, S. Arias-Herrera, R. Caffesse // *World journal of diabetes*. – 2015. – T. 6. – №. 7. – C. 927.
182. López-Jornet P. Quality of life in patients with oral lichen planus / P. López-Jornet, F. Camacho-Alonso // *Journal of evaluation in clinical practice*. – 2010. – T. 16. – №. 1. – C. 111-113.

183. Maraki D. Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer / D. Maraki, J. Becker, A. Boecking // *Journal of oral pathology & medicine*. – 2004. – T. 33. – №. 7. – C. 398-404.
184. Metabonomic analysis of saliva reveals generalized chronic periodontitis signature / M. Aimetti, S. Cacciatore, A. Graziano, L. Tenori // *Metabolomics*. – 2012. – T. 8. – №. 3. – C. 465-474.
185. Metabonomics study of liver cancer based on ultra performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry with HILIC and RPLC separations / J. Chen, W. Wang, S. Lv, P. Yin, X. Zhao, X. Lu, F. Zhang, G. Xu // *Analytica Chimica Acta*. – 2009. – T. 650. – №. 1. – C. 3-9.
186. Mittal N. Role of angiogenesis in the pathogenesis of oral lichen planus / N. Mittal, G. S. M. Shankari, S. Palaskar // *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*. – 2012. – T. 16. – №. 1. – C. 45.
187. MMPs, TIMP-2, and TGF- β 1 in the cancerization of oral lichen planus / Y. Chen, W. Zhang, N. Geng, K. Tian, L. Jack Windsor // *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. – 2008. – T. 30. – №. 9. – C. 1237-1245.
188. Mostafa D. Photodynamic therapy in treatment of oral lichen planus / D. Mostafa, B. Tarakji // *Journal of clinical medicine research*. – 2015. – T. 7. – №. 6. – C. 393.
189. Multiple superficial mucoceles concomitant with oral lichen planus: a case series / K. Lv, J. Liu, W. Ye, G. Wang, H. Yao // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. – 2019. – T. 127. – №. 4. – C. e95-e101.
190. Neoplastic transformation of oral lichen: case report and review of the literature / G. Abbate, A. M. Foscolo, M. Gallotti, A. Lancella, F. Mingo // *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. – 2006. – T. 26. – №. 1. – C. 47.
191. Nitric oxide and oral cancer: A review / S. Korde, G. Sridharan, A. Gadbail, V. Poornima // *Oral oncology*. – 2012. – T. 48. – №. 6. – C. 475-483.
192. Nitric oxide as a unique bioactive signaling messenger in physiology and pathophysiology / N. Tuteja, M. Chandra, R. Tuteja, M. K. Misra // *BioMed Research International*. – 2004. – T. 2004. – №. 4. – C. 227-237.

193. No evidence for *Helicobacter pylori* in oral lichen planus / S. R. Hulimavu, L. Mohanty, N. V. Tondikulam, S. ShenoyJamadar, A. Bhadranna // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2014. – Т. 43. – №. 8. – С. 576-578.
194. Noninvasive diagnosis of oral neoplasia based on fluorescence spectroscopy and native tissue autofluorescence / A. Gillenwater, R. Jacob, R. Ganeshappa, B. Kemp, A.K. El-Naggar, J.L. Palmer, G. Clayman, M.F. Mitchell, R. Richards-Kortum // *Archives of otolaryngology–head & neck surgery*. – 1998. – Т. 124. – №. 11. – С. 1251-1258.
195. Noninvasive fluorescence excitation spectroscopy for the diagnosis of oral neoplasia in vivo / J. Ebenezar, S. Ganesan, P. Aruna, R. Muralinaidu, K. Renganathan, T. R. Saraswathy // *Journal of biomedical optics*. – 2012. – Т. 17. – №. 9. – С. 097007.
196. Non-invasive techniques for detection and diagnosis of oral potentially malignant disorders / D. Liu, X. Zhao, X. Zeng, H. Dan, Q. Chen // *The Tohoku journal of experimental medicine*. – 2016. – Т. 238. – №. 2. – С. 165-177.
197. Nosratzahi T. Lack of Association between Oral Lichen Planus and Hepatitis B and C Virus Infection-a Report from Southeast Iran / T.Nosratzahi, M.Raiesi, B.Shahryari // *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. – 2018. – Т. 19. – №. 6. – С. 1633.
198. NT-PROBNP в слюне и сыворотке крови в норме и при пародонтите / Д. Ю. Соснин, О. С. Гилева, Л. А. Мозговая, Е. Ю. Сивак, Н. С. Белева, А. В. Кривцов, Н. В. Поздин // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2018. – Т. 66. – № 3. – С. 164 – 168.
199. Number V Oral lichen planus: clinical features and management / D. Eisen, M. Carrozzo, J. V. Bagan Sebastian, K. Thongprasom // *Oral diseases*. – 2005. – Т. 11. – №. 6. – С. 338-349.
200. Ohashi M. Elevated production of salivary nitric oxide in oral mucosal diseases / M.Ohashi, M. Iwase, M. Nagumo // *Journal of oral pathology & medicine*. – 1999. – Т. 28. – №. 8. – С. 355-359.

201. Oliveira, M. A. Association between hepatitis C virus and oral lichen planus / M. A. Oliveira, J. D. Almeida, L. C. Guimarães // *Hepatitis monthly*. – 2011. – T. 2011. – №. 2, Feb. – C. 132-133.
202. Olson M. A. Oral lichen planus / M. A. Olson, III R. S. Rogers, A. J. Bruce // *Clinics in dermatology*. – 2016. – T. 34. – №. 4. – C. 495-504.
203. Optic coherent tomography in evaluation of the buccal mucosa status. Communication 1. Normal mucosa / I. V. Fomina, M.N. Urutina, V.K. Leont'ev, N.D. Gladkova, S.I. Gazhva, L.B. Snopova, G.V. Gelikonov, V.A. Kamenski // *Stomatologiya*. – 2004. – T. 83. – №. 3. – C. 15-21.
204. Optical coherence tomography in the assessment of suspicious oral lesions: an immediate ex vivo study / Z. Hamdoon, W. Jerjes, T. Upile, G. McKenzie, A. Jay, C. Hopper // *Photodiagnosis and Photodynamic therapy*. – 2013. – T. 10. – №. 1. – C. 17-27.
205. Optical coherence tomography in the evaluation of the oral cavity mucosa. Part II. Benign and malignant diseases / I. V. Fomina, N.D. Gladkova, V.K. Leont'ev, M.N. Urutina, S.I. Gazhva, L.B. Snopova, G.V. Gelikonov, V.A. Kamenski // *Stomatologiya*. – 2004. – T. 83. – №. 4. – C. 25-32.
206. Oral cytology revisited / R. Mehrotra, M. Hullmann, R. Smeets, T. E. Reichert, O. Driemel // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2009. – T. 38. – №. 2. – C. 161-166.
207. Oral health related Quality of Life in patients with non-specific ulcero-necrotic oral mucosal lesions / O. Gileva, T. Libik, E. Khalilaeva, Y. Gulyaeva, I. Khaliavina, R. Podgornii // *Oral Diseases*. – 2008. – T. 14. – №. S1. – C. 24.
208. Oral health status of diabetes mellitus patients in Southwest Cameroon / M. Bissong, C. C. Azodo, M. A. Agbor, T. Nkuo-Akenji, P. N. Fon // *Odontostomatologie Tropicale*. – 2015. – T. 38. – №. 150. – C. 49-57.
209. Oral lichen planus (OLP): clinical and complementary diagnosis / A. M. D. Canto, H. Müller, R. R. D. Freitas, P. S. D. S. Santos // *Anais brasileiros de dermatologia*. – 2010. – T. 85. – №. 5. – C. 669-675.

210. Oral lichen planus and diabetes mellitus. A clinico-pathological study / J. V. Bagan, J. S. Donat, M. Penarrocha, M. A. Milian, J. M. Sanchis // *Bulletin du Groupement international pour la recherche scientifique en stomatologie & odontologie*. – 1993. – T. 36. – №. 1-2. – C. 3-6.
211. Oral lichen planus and its relationship with systemic diseases. A review of evidence / J. Cassol-Spanemberg, M. E. Rodríguez-de Rivera-Campillo, E. M. Otero-Rey, A. Estrugo-Devesa, E. Jané-Salas, J. López-López // *Journal of clinical and experimental dentistry*. – 2018. – T. 10. – №. 9. – C. e938.
212. Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer / Y. Liu, D. V. Messadi, H. Wu, S. Hu // *Medical hypotheses*. – 2010. – T. 75. – №. 6. – C. 492-494.
213. Oral lichen planus to oral lichenoid lesions: Evolution or revolution / B. B. Dudhia, S. B. Dudhia, P. S. Patel, Y. V. Jani // *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*. – 2015. – T. 19. – №. 3. – C. 364.
214. Oral lichen planus: a clinical and morphometric study of oral lesions in relation to clinical presentation / J. Seoane, M. A. Romero, P. Varela-Centelles, P. Diz-Dios, M. J. Garcia-Pola // *Brazilian dental journal*. – 2004. – T. 15. – №. 1. – C. 9-12.
215. Oral lichen planus: A clinical study / D. R. Bajaj, N. A. Khoso, B. R. Devrajani, B. L. Matlani, P. Lohana // *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*. – 2010. – T. 20. – №. 3. – C. 154-157.
216. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies / M. Carrozzo, S. Porter, V. Mercadante, S. Fedele // *Periodontology 2000*. – 2019. – T. 80. – №. 1. – C. 105-125.
217. Oral lichen planus: a review of etiopathogenesis, clinical, histological and treatment aspects / R. T. Chitturi, A. S. Devy, R. M. Nirmal, P. M. Sunil // *Journal of Interdisciplinary Medicine and Dental Science*. – 2014. – T. 2. – №. 5. – C. 142.
218. Oral lichen planus: an overview / R. J. Krupaa, S. L. Sankari, K. M. K. Masthan, E. Rajesh, // *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. – 2015. – T. 7. – №. Suppl 1. – C. S158.

219. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment / N.Lavanya, P. Jayanthi, U. K. Rao, K. Ranganathan //Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP. – 2011. – T. 15. – №. 2. – C. 127.
220. Oral lichen planus: clinical features, etiology, treatment and management; a review of literature / M. Boorghani, N. Gholizadeh, A. T. Zenouz, M. Vatankhah, M. Mehdipour //Journal of dental research, dental clinics, dental prospects. – 2010. – T. 4. – №. 1. – C. 3.
221. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis / M. R. Payeras, K. Cherubini, M. A. Figueiredo, F. G. Salum//Archives of oral biology. – 2013. – T. 58. – №. 9. – C. 1057-1069.
222. Oral lichen planus-Review on etiopathogenesis / K. Srinivas, K.Aravinda, P. Ratnakar, N.Nigam, S.Gupta//National journal of maxillofacial surgery. – 2011. – T. 2. – №. 1. – C. 15.
223. Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions / R. Saini, S. A. Al-Maweri, D. Saini, N. M. Ismail, A. R. Ismail //Diabetes research and clinical practice. – 2010. – T. 89. – №. 3. – C. 320-326.
224. Overexpression and selectively regulatory roles of IL-23/IL-17 axis in the lesions of oral lichen planus / R. Lu, X. Zeng, Q. Han, M. Lin, L. Long, H. Dan, G. Zhou, Q. Chen //Mediators of inflammation. – 2014. – T. 2014.
225. Pathogenesis of oral lichen planus—a review / M. R. Roopashree, R. V.Gondhalekar, , M. C. Shashikanth, J. George, S. H.Thippeswamy, A. Shukla //Journal of Oral Pathology & Medicine. – 2010. – T. 39. – №. 10. – C. 729-734.
226. Periodontopathogen profile of healthy and oral lichen planus patients with gingivitis or periodontitis / A. S. Ertugrul, U. Arslan, R. Dursun, S.S. Hakki //International journal of oral science. – 2013. – T. 5. – №. 2. – C. 92.
227. Pindborg J. J. World health organization international histological classification of tumours / J. J. Pindborg //Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa. – 1997. – C. 24-27.

228. Poboży E. Determination of amino acids in saliva using capillary electrophoresis with fluorimetric detection / E.Poboży, W.Czarkowska, M. Trojanowicz //Journal of biochemical and biophysical methods. – 2006. – T. 67. – №. 1. – C. 37-47.
229. Porter S. R.Oral manifestations of systemic disease / S. R.Porter, V.Mercadante, S.Fedele //British dental journal. – 2017. – T. 223. – №. 9. – C. 683.
230. Prevalence and anatomical sites of human papillomavirus, Epstein-Barr virus and herpes simplex virus infections in men who have sex with men, Khon Kaen, Thailand / J. Chuerduangphui, K. Proyrungroj, C. Pientong, S. Hinkan, J. Budkaew, C. Pimson, B. Chumworathayi, P. Hanond, T. Ekalaksananan //BMC infectious diseases. – 2018. – T. 18. – №. 1. – C. 509.
231. Prevalence of Candida species in erosive oral lichen planus / M. Mehdipour, A. T. Zenouz, S. Hekmatfar, M. Adibpour, A. Bahramian, R. Khorshidi // Journal of dental research, dental clinics, dental prospects. – 2010. – T. 4. – №. 1. – C. 14.
232. Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological characteristics / M. A.Romero, J.Seoane, P.Varela-Centelles, P. Diz-Dios, M. J. Garcia-Pola //Medicina oral: organo oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patologia y Medicina Bucal. – 2002. – T. 7. – №. 2. – C. 121-129.
233. Prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting blood glucose in patients with Lichen Planus / N. Atefi, M. Majedi, S. Peyghambari, S. Ghourchian // Medical journal of the Islamic Republic of Iran. – 2012. – T. 26. – №. 1. – C. 22.
234. Prevalence of metabolic syndrome in patients with mucosal lichen planus: a case-control study / L. Baykal, D. A. Arıca, S. Yaylı, A. Örem, S. Bahadır, E. Altun, H. Yaman //American journal of clinical dermatology. – 2015. – T. 16. – №. 5. – C. 439-445.
235. Prevalence of oral lesions of autoimmune etiology in patients with primary Sjogren's syndrome / K. Likar-Manookin, C. Stewart, I. Al-Hashimi, W. Curtis, K. Berg, K. Cherian, P.B. Lockhart, M.T. Brennan //Oral diseases. – 2013. – T. 19. – №. 6. – C. 598-603.

236. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012 / M. Aguilar, T. Bhuket, S. Torres, B. Liu, R. J. Wong // *Jama*. – 2015. – T. 313. – №. 19. – C. 1973-1974.
237. Procedures for large-scale metabolic profiling of serum and plasma using gas chromatography and liquid chromatography coupled to mass spectrometry / W. B. Dunn, D. Broadhurst, P. Begley, E. Zelena, S. Francis-McIntyre, N. Anderson, M. Brown, J.D. Knowles, A. Halsall, J.N. Haselden // *Nature protocols*. – 2011. – T. 6. – №. 7. – C. 1060.
238. Prospective, blinded comparison of cytology and DNA-image cytometry of brush biopsies for early detection of oral malignancy / P. W. Kämmerer, F. P. Koch, M. Santoro, G. Babaryka, S. Biesterfeld, J. Brieger, M. Kunkel // *Oral oncology*. – 2013. – T. 49. – №. 5. – C. 420-426.
239. Proteomic identification of salivary transferrin as a biomarker for early detection of oral cancer / Y. J. Jou, C.D. Lin, C.H. Lai, C.H. Chen, J.Y. Kao, S.Y. Chen, M.H. Tsai, S.H. Huang, C.W. Lin // *Analytica chimica acta*. – 2010. – T. 681. – №. 1-2. – C. 41-48.
240. Psychological disorders and oral lichen planus: A systematic review / J. D. Cerqueira, J. R. Moura, F. Arsati, Y. B. D. O. Lima-Arsati, R. A. Bittencourt, V. S. Freitas // *Journal of investigative and clinical dentistry*. – 2018. – T. 9. – №. 4. – C. e12363.
241. Punyadeera C. Saliva as an emerging biofluid for clinical diagnosis and applications of MEMS/NEMS in salivary diagnostics / C. Punyadeera, P. D. Slowey // *Nanobiomaterials in Clinical Dentistry*. – Elsevier, 2019. – C. 543-565.
242. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases / R. Yahyapour, P. Amini, S. Rezapour, M. Cheki, A. Rezaeyan, B. Farhood, D. Shabeeb, A. Musa, E. Ahmed, H. Fallah, M. Najafi // *Military Medical Research*. – 2018. – T. 5. – №. 1. – C. 9.
243. Rashid A. The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: a systematic review

- / A.Rashid, S.Warnakulasuriya //Journal of Oral Pathology & Medicine. – 2015. – T. 44. – №. 5. – C. 307-328.
244. Rhee E. P. Metabolomics and cardiovascular biomarker discovery / E. P.Rhee, R. E. Gerszten //Clinical chemistry. – 2012. – T. 58. – №. 1. – C. 139-147.
245. Rhodus N. L. Th1/Th2 cytokine ratio in tissue transudates from patients with oral lichen planus / N. L.Rhodus, B.Cheng, F.Ondrey //Mediators of inflammation. – 2007. – T. 2007.
246. Robledo-Sierra J. Use of systemic medication in patients with oral lichen planus— a possible association with hypothyroidism / J.Robledo-Sierra, U.Mattsson, M.Jontell//Oral diseases. – 2013. – T. 19. – №. 3. – C. 313-319.
247. Saleh W. E. El nagdy S, Moustafa MD. Photodynamic therapy of oral erosive lichen planus in diabetic and hypertensive patients / W. E. Saleh, O. Khashaba //Mansoura Journal of Dentistry. – 2014. – T. 1. – №. 3. – C. 119-23.
248. Salian V. Estimation of salivary nitric oxide and uric acid levels in oral squamous cell carcinoma and healthy controls / V. Salian, F. Demeri, S. Kumari //Clinical Cancer Investigation Journal. – 2015. – T. 4. – №. 4. – C. 516.
249. Salivaomics for oral diseases biomarkers detection / J. Tasoulas, E. Patsouris, C. Giaginis, S. Theocharis //Expert review of molecular diagnostics. – 2016. – T. 16. – №. 3. – C. 285-295.
250. Salivary biomarkers for detection of oral squamous cell carcinoma: current state and recent advances / M. Yakob, L. Fuentes, M.B. Wang, E. Abemayor, D.T. Wong //Current oral health reports. – 2014. – T. 1. – №. 2. – C. 133-141.
251. Salivary Interleukin-6 and-8 in Patients With Oral Cancer and Patients With Chronic Oral Inflammatory Diseases / Y. S. Lisa Cheng, L. Jordan, L. M. Gorugantula, E. Schneiderman, H. S. Chen, T. Rees//Journal of periodontology. – 2014. – T. 85. – №. 7. – C. 956-965.
252. Salivary markers of oxidative stress in patients with oral premalignant lesions / B. Vlková, P. Stanko, G. Min'arik, L. T'othov'a, T. Szemes, L. Banasov'a, D. Novotvn'akov'a, J. Hodosy, P. Celec //Archives of oral biology. – 2012. – T. 57. – №. 12. – C. 1651-1656.

253. Salivary protein roles in oral health and as predictors of caries risk / G. Laputková, V. Schwartzová, J. Bánovčin, M. Alexovič, J. Sabo // *Open life sciences*. – 2018. – T. 13. – №. 1. – C. 174-200.
254. *Saunders Review of Dental Hygiene – 2nd ed.* / edited M.Fehrenbach and J.Weiner. – Saunders, 2008. – 640 p.
255. Schlosser B. J. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa / B. J.Schlosser // *Dermatologic therapy*. – 2010. – T. 23. – №. 3. – C. 251-267.
256. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology / M. Sanz, A. Ceriello, M. Buysschaert, I. Chapple, R.T. Demmer, F. Graziani, D. Herrera, S. Jepsen, L. Lione, P. Madianos // *Diabetes research and clinical practice*. – 2018. – T. 137. – C. 231-241.
257. Sessa W. C. Chronic exercise in dogs increase coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression / W. C. Sessa // *Circ Res*. – 1993. – T. 73. – C. 829-838.
258. Sharma S. Erosive oral lichen planus and its management: a case series / S. Sharma, C. S. Saimbi, B. Koirala // *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*. – 2008. – T. 47. – №. 170. – C. 86-90.
259. Sousa F. A. C. G. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations / F. A. C. G.Sousa, L. E. B. Rosa // *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. – 2008. – T. 74. – №. 2. – C. 284-292.
260. Spielmann N. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives / N. Spielmann, D. T.Wong // *Oral diseases*. – 2011. – T. 17. – №. 4. – C. 345-354.
261. Steele T. O. Early detection of premalignant lesions and oral cancer / T. O.Steele, A. Meyers // *Otolaryngologic Clinics of North America*. – 2011. – T. 44. – №. 1. – C. 221-229.
262. Streckfus C. F. Saliva as a diagnostic fluid / C. F.Streckfus, L. R.Bigler // *Oral diseases*. – 2002. – T. 8. – №. 2. – C. 69-76.

263. Structural validation of oral mucosal tissue using optical coherence tomography / Z. Hamdoon, W. Jerjes, R. Al-Delayme, G. McKenzie, A. Jay, C. Hopper // *Head & neck oncology*. – 2012. – T. 4. – №. 1. – C. 29.
264. Sugerma P. B. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management / P. B. Sugerma, N. W. Sabage // *Australian dental journal*. – 2002. – T. 47. – №. 4. – C. 290-297.
265. Sultana R. R. Utility of FTIR spectroscopic analysis of saliva of Diabetic pregnant women in each trimester / R. R. Sultana, S. N. Zafarullah, N. H. Kirubamani // *Indian Journal of Science and Technology*. – 2011. – T. 4. – №. 8. – C. 967-970.
266. Tawil M., Sediki N., Hassan H. Psychobiological aspects of patients with lichen planus / M. Tawil, N. Sediki, H. Hassan // *Current Psychiatry*. – 2009. – T. 16. – №. 4. – C. 370-380.
267. The application of vizilite in oral cancer / T. Sambandham, K. M. K. Masthan, M. S. Kumar, A. Jha // *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. – 2013. – T. 7. – №. 1. – C. 185.
268. The association between C-reactive protein, interleukin-6 and depression among older adults in the community: a systematic review and meta-analysis / K. J. Smith, B. Au, L. Ollis, N. Schmitz // *Experimental gerontology*. – 2018. – T. 102. – C. 109-132.
269. The dynamics of oral lichen planus: a retrospective clinicopathological study / I. Kaplan, Y. Ventura-Sharabi, G. Gal, S. Calderon, Y. Anavi // *Head and neck pathology*. – 2012. – T. 6. – №. 2. – C. 178-183.
270. The effect of insulin-induced hypoglycemia on inflammatory markers: a systematic review / J. B. Drummond, I. G. Barbosa, R. Dantzer, R., A. L. Teixeira // *Brain, behavior, and immunity*. – 2018. – T. 73. – C. 41-50.
271. The efficacy of oral lumenoscopy™ (ViziLite®) in visualizing oral mucosal lesions / J. B. Epstein, M. Gorsky, S. Lonky, S. Silverman Jr, J. D. Epstein, M. Bride // *Special Care in Dentistry*. – 2006. – T. 26. – №. 4. – C. 171-174.
272. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus M. Koray, O. Dülger, G. Ak, S. Horasanli, A. Ü çok, H. Tanyeri, S. Badur // *Oral diseases*. – 2003. – T. 9. – №. 6. – C. 298-301.

273. The metabolic syndrome / M. A. Cornier, D. Dabelea, T. Hernandez, R. Lindstrom, A.J. Steig, N.R. Stob, P. Van, E. Rachael E, H. Wang, R.H. Eckel //Endocrine reviews. – 2008. – T. 29. – №. 7. – C. 777-822.
274. The pathogenesis of oral lichen planus / P. B. Sugerman, N.W. Savage, L.I. Walsh, Z.Z. Zhao, X.J. Zhou, A. Khan, G.J. Seymour, M. Bigby //Critical Reviews in Oral Biology & Medicine. – 2002. – T. 13. – №. 4. – C. 350-365.
275. The reciprocal association between diabetes mellitus and erosive oral lichen planus / W. Zhao, Y. Yang, F. Wu, H. Zhou //Oral diseases. – 2019. – T. 25. – №. 4. – C. 1235-1236.
276. The roles of matrix metalloproteinases-2,-7,-10 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the pathogenesis of oral lichen planus / A. H. Rubaci, H. O. Kazancioglu, V.Olgac, G. Ak//Journal of Oral Pathology & Medicine. – 2012. – T. 41. – №. 9. – C. 689-696.
277. The status of in vivo autofluorescence spectroscopy and imaging for oral oncology / D. C. G. De Veld, M. J. H. Witjes, H. J. C. M. Sterenberg, J. L. N.Roodenburg, //Oral oncology. – 2005. – T. 41. – №. 2. – C. 117-131.
278. The use of toluidine blue in the diagnosis of neoplastic lesions of the oral cavity / P. Barrellier, E. Babin, M. Y. Louis, A. Meunier-Guttin //Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale. – 1993. – T. 94. – №. 1. – C. 51-54.
279. Thomson P. J. Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis? / P. J. Thomson //International journal of oral and maxillofacial surgery. – 2002. – T. 31. – №. 3. – C. 262-266.
280. Tiziani S. Early stage diagnosis of oral cancer using ¹H NMR-based metabolomics / S. Tiziani, V. Lopes, U. L. Günther //Neoplasia. – 2009. – T. 11. – №. 3. – C. 269-276.
281. Toluidine blue uptake in potentially malignant oral lesions in vivo: clinical and histological assessment / S. Gandolfo, M. Pentenero, R. Broccoletti, M. Pagano, M. Carrozzo, C. Scully //Oral oncology. – 2006. – T. 42. – №. 1. – C. 88-94.

282. Update on diabetes mellitus and related oral diseases / M. Manfredi, M. J. McCullough, P. Vescovi, Z. M. Al-Kaarawi, S. R. Porter // *Oral diseases*. – 2004. – T. 10. – №. 4. – C. 187-200.
283. UPLC-MS-based analysis of human plasma for metabonomics using solvent precipitation or solid phase extraction / F. Michopoulos, L. Lai, H. Gika, G. Theodoridis, I. Wilson // *Journal of proteome research*. – 2009. – T. 8. – №. 4. – C. 2114-2121.
284. Vallejo M. J. Anxiety as an etiologic factor in oral lichen planus (OLP) / M. J. Vallejo, G. H. Zarabozo // *Med Oral*. – 2000. – T. 5. – №. 1. – C. 7-13.
285. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management / I. Van der Waal // *Oral oncology*. – 2009. – T. 45. – №. 4-5. – C. 317-323.
286. World Workshop on Oral Medicine VI: Patient-reported outcome measures and oral mucosal disease: current status and future direction / R. Ní Ríordáin, P. Shirlaw, I. Alajbeg, G. Y. Al Zamel, P. L. Fung, A. D. Yuan, C. McCreary, E. T. Stoopler, S. S. De Rossi, G. Lodi, M. S. Greenberg, M. T. Brennan // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. – 2015. – T. 120. – №. 2. – C. 152-160.
287. Yang X. Metabolomics analysis of oral mucosa reveals profile perturbation in reticular oral lichen planus / X. Yang, X. Li, S. Zhang // *Clinica Chimica Acta*. – 2018. – T. 487. – C. 28-32.
288. Zaravinos A. Prevalence of human papilloma virus and human herpes virus types 1–7 in human nasal polyposis / A. Zaravinos, J. Bizakis, D. A. Spandidos // *Journal of medical virology*. – 2009. – T. 81. – №. 9. – C. 1613-1619.
289. Zegarelli D. J. Common problems in biopsy procedure / D. J. Zegarelli // *Journal of oral surgery (American Dental Association: 1965)*. – 1978. – T. 36. – №. 8. – C. 644.

Приложение 1

Основные оптические характеристики Т-спец

Требования к лазеру накачки:

Длина волны излучения:	1050 ± 40 нм
Частота следования импульсов:	30 – 100 МГц
Выходная мощность:	не более 100 мВт
Длительность импульса:	10 – 150 фс
Профиль пучка:	Гауссоида
Поляризация:	Линейная
Диаметр пучка:	2 – 4 мм

ТГц излучатель:

GaBiAs на основе фотопроводящего переключения

Размеры подложки:	5 Ч 1.5 Ч 0.5 мм – стандартно
Излучаемая мощность:	5 мкВт при накачке в 20 мВт
Длительность ТГц импульса:	см. рис. 4-3
Напряжение смещения:	макс. 40 В – стандартно
Длина волны накачки:	1050 ± 40 нм
Мощность накачки:	< 25 мВт ¹⁾
Встроенная собирающая линза:	Si (кремний)
Диапазон перемещений по осям X-Y:	± 3 мм

ТГц детектор:

GaBiAs на основе фотопроводящего переключения

Размеры подложки:	5 Ч 1.5 Ч 0.5 мм – стандартно
Длина волны накачки:	1050 ± 40 нм
Мощность накачки:	< 25 мВт ¹⁾
Встроенная собирающая линза:	Si (кремний)
Диапазон перемещений по осям X-Y:	± 3 мм