

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-4-65-78

УДК 616.31

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА****Сапронов С. С.¹, Козьменко А. Н.¹, Ларионова В. С.¹, Маврицкая М. Д.¹, Плотников А. С.¹,
Спиридонова Е. Э.²**¹ Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия² Стоматологический центр «Линия улыбки», г. Екатеринбург, Россия**Аннотация**

Проблема гиперкератозов слизистой оболочки рта (СОР) требует пристального внимания и оценки. Из анализа литературы, проведенного в публичных источниках (www.pubmed.gov), (www.elibrary.ru), (Google Scholar), (www.cyberleninka.ru), следует, что заболеваемость СОР за последние десять лет увеличилась в РФ более чем на 30%. Ежегодно регистрируется более 9500 новых случаев онкологических заболеваний СОР в РФ, а их переход в стадию малигнизации достигает 62,8%. В структуре заболеваний СОР онкология занимает 18 место в РФ и 13 место в мире.

Целью данного исследования является оптимизация комплексной диагностики гиперкератозов слизистой полости рта для повышения эффективности лечения и динамического наблюдения за пациентами с различными формами лейкоплакии.

Материалы и методы. Нами была изучена специальная литература посвященная СОР, а именно 59 литературных источников из баз данных: PubMed, eLibrary, Google Scholar, Cyberleninka.

Результаты. В статье рассматривается анализ данных литературы об этиологии, клинике и современных методах лечения заболеваний СОР. В большинстве случаев применяется консервативное и хирургическое лечение лейкоплакии.

Выводы. Врач-стоматолог не располагает конкретным алгоритмом действий в ходе амбулаторного приема, которые включали бы методы исследования и дальнейшего ведения пациента консервативным или хирургическим путем. Применение стандартных методик при ранней диагностике противоречиво. Специалисты по слизистой указывают, что внедрение в практику аутофлуоресцентной стоматоскопии (АФС), как необходимого метода онкоскрининга СОР, нужно ввиду совпадения результатов биопсии с анализом оптического свечения. Однако АФС-метод не заменит гистологическое исследование СОР, так как может привести к гипердиагностике, применение возможно только опытными специалистами, так как они в первую очередь визуализируют предраковые поражения СОР для биопсии.

Ключевые слова: лейкоплакия, заболевания СОР, аутоиммунные заболевания, патология слизистой, онкологические патологии

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

Сергей Сергеевич САПРОНОВ ORCID ID 0009-0004-9290-6447ассистент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
sergius.sergiuson@gmail.com**Анастасия Николаевна КОЗЬМЕНКО** ORCID ID 0000-0003-2745-4240к.м.н., доцент, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
power2030@yandex.ru**Виктория Сергеевна ЛАРИОНОВА** ORCID ID 0009-0004-6953-9896ассистент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
viktorija415@mail.ru**Мария Дмитриевна МАВРИЦКАЯ** ORCID ID 0009-0000-4449-0177ассистент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
tsokur.maria@yandex.ru**Александр Сергеевич ПЛОТНИКОВ** ORCID ID 0000-0001-7055-0284ассистент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
alexplotnikov96@list.ru**Елизавета Эдуардовна СПИРИДОНОВА** ORCID ID 0009-0001-8368-5759врач-стоматолог-ортопед, Стоматологический центр «Линия улыбки», г. Екатеринбург, Россия
spiridonovaelizavetaeduardovna@gmail.com**Адрес для переписки: Сергей Сергеевич САПРОНОВ**

620109, г. Екатеринбург, ул. Токарей, 29а

+7 (925) 597-55-37

sergius.sergiuson@gmail.com

Образец цитирования:

Сапронов С. С., Козьменко А. Н., Ларионова В. С., Маврицкая М. Д., Плотников А. С., Спиридонова Е. Э.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА.

Проблемы стоматологии. 2025; 4: 65-78.

© Сапронов С. С. и др., 2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-4-65-78

Поступила 01.11.2025. Принята к печати 25.11.2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-4-65-78

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ORAL MUCOSA LEUCOPLAKIA (REVIEW)

Sapronov S.S.¹, Kozmenko A.N.¹, Larionova V.S.¹, Mavritskaya M.D.¹, Plotnikov A.S.¹, Spiridonova E.E.²

¹ Russia/Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Dental Center "Smile Line", Ekaterinburg, Russia

Abstract

The problem of oral mucosal hyperkeratosis (OMH) requires careful attention and evaluation. A literature review conducted in public sources (www.pubmed.gov), (www.elibrary.ru), (Google Scholar), and (www.cyberleninka.ru) reveals that the incidence of OMH has increased by more than 30% in the Russian Federation over the past ten years. More than 9,500 new cases of OMH are registered annually in the Russian Federation, and their malignancy rate reaches 62.8%. Among OMH cases, oncology ranks 18th in the Russian Federation and 13th globally.

The aim of this study is to optimize the comprehensive diagnosis of oral mucosal hyperkeratosis to improve treatment effectiveness and follow-up of patients with various forms of leukoplakia.

Materials and Methods. We reviewed specialized literature on oral mucosal leukemia, specifically 59 references from the following databases: PubMed, eLibrary, Google Scholar, and Cyberleninka.

Results. This article analyzes literature data on the etiology, clinical presentation, and current treatment methods for oral mucosal leukemia. In most cases, conservative and surgical treatment of leukoplakia is used.

Conclusions. Dentists do not have a specific procedure during outpatient visits that would include examination methods and subsequent patient management, whether conservative or surgical. The use of standard methods for early diagnosis is controversial. Mucosal specialists point out that autofluorescence stomatoscopy (AFS) should be implemented as a necessary method for oral mucosal cancer screening due to the similarity between biopsy results and optical fluorescence analysis. However, AFS is not a substitute for histological examination of oral mucosal cancer, as it can lead to overdiagnosis. Its use is only possible by experienced specialists, as they primarily visualize precancerous lesions of the oral mucosa for biopsy.

Keywords: leukoplakia, oral mucosal diseases, autoimmune diseases, mucosal pathology, oncological pathologies

The authors declare no conflict of interest

Sergey S. SAPRONOV ORCID ID 0009-0004-9290-6447

Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
sergius.sergiuson@gmail.com

Anastasia N. KOZMENKO ORCID ID 0000-0003-2745-4240

PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
power2030@yandex.ru

Victoria S. LARIONOVA ORCID ID 0009-0004-6953-9896

Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
viktoria415@mail.ru

Maria D. MAVRICKAYA ORCID ID: 0009-0000-4449-0177

Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
tsokur.maria@yandex.ru

Alexander S. PLOTNIKOV ORCID ID 0000-0001-7055-0284

Assistant of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
alexplotnikov96@list.ru

Elizaveta E. SPIRIDONOVA ORCID ID 0009-0001-8368-5759

Dentist-Orthopedist, Smile Line Dental Center LLC, Ekaterinburg, Russia
elizavetaspiridonova98@gmail.com

Correspondence address: Sergey Sergeevich SAPRONOV

29a Tokarei St., Ekaterinburg, 620109, Russia

+7 (925) 597-55-37

sergius.sergiuson@gmail.com

For citation:

Sapronov S.S., Kozmenko A.N., Larionova V.S., Mavritskaya M.D., Plotnikov A.S., Spiridonova E.E.

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ORAL MUCOSA LEUCOPLAKIA (REVIEW).

Actual problems in dentistry. 2025; 43: 65-78. (In Russ.)

© Sapronov S.S. et al., 2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-4-65-78

Received 01.11.2025. Accepted 25.11.2025

Введение

В структуре заболеваний СОР, на протяжении последнего десятилетия регистрируется отчетливая тенденция к росту случаев лейкоплакии (ЛП). По расположению ЛП можно выделить слизистую оболочку (СО) дна полости рта, твердого и мягкого неба, щек, губ, языка, альвеолярного отростка верхней и альвеолярной части нижней челюстей [32, 33, 47].

Данные изменения СОР обычно доброкачественные, но у них есть потенциал к малигнизации. Множество факторов приводит к их озлокачествлению. Согласно данным литературы изученной нами, частота развития злокачественных новообразований (ЗНО) СОР из предраковых заболеваний (ПЗ) может варьироваться от 61 до 85 %, а значит, в патогенетическом отношении к ПЗ СОР нужно относиться, как к промежуточной стадии между нормой и злокачественным новообразованием [1–8].

Целью данного исследования является оптимизация комплексной диагностики гиперкератозов слизистой полости рта с целью повышения эффективности лечения и динамического наблюдения за пациентами с различными формами лейкоплакии.

Материалы и методы. В процессе изучения заболевания ЛП, коллектив авторов использовал научную литературу в сети «Интернет», посвященную проблематике СОР, а именно 86 литературных источников из баз данных: PubMed, eLibrary, Google Scholar, Cyberleninka.

Диагностика предопухолевых состояний СОР. Диагностика осуществляется с помощью ряда современных инструментальных методик. Ключевыми из них являются: аутофлуоресцентная стоматоскопия (АФС), оптическая когерентная томография (ОКТ), лазерная флуоресцентная спектроскопия (ЛФС), инфракрасная спектрометрия и др. Эти технологии позволяют проводить детальную оценку состояния тканей СОР.

Отметим метод АФС, который выгоден с практической точки зрения, так как включен в систему обязательного медицинского страхования (ОМС) для обследования и лечения стоматологических пациентов [6, 29, 30].

Оптические методы. Визуальный осмотр служит отправной точкой в оценке состояния слизистой оболочки полости рта (СОР). Выбор системы визуализации для проведения первичного скрининга определяется комплексом факторов, ключевым среди которых является удобство применения в условиях скринингового обследования. [29, 30].

Стоматоскопия. Проведение стоматоскопии требует использования специального увеличительного оборудования, такого как лупы, микроскопы, бинокуляры или эндоскопы. В процессе осмотра врач-стоматолог анализирует ключевые характеристики слизистой оболочки: ее рельеф, цвет, степень блеска, а также особенности васкуляризации. Сочетание его с фотографической регистрацией получило название фотостоматоскопии. Данная методика атравматична и доступна в рутинной клинической практике, однако требует достаточного опыта исследователя [3, 4, 19, 36].

Для улучшения контура рисунка СОР, возможно ее изучение после витальной окраски медицинскими красителями (раствор Люголя, гематоксилин, метиленовый синий, толуидиновый голубой) — т. н. расширенная стоматоскопия [30].

Принцип аутофлуоресцентной стоматоскопии (АФС) основан на феномене флуоресценции тканей, возникающей при их облучении светом заданной длины волны λ . Характер преобразования света в биологических тканях зависит от их биохимического состава. Так, рассеивание света обусловлено разницей в коэффициентах преломления клеточных структур, тогда как поглощение излучения определяется их молекулярной организацией. Ключевую роль в этом процессе играют эндогенные флуорофоры, присутствующие в тканях в значительной концентрации: коллаген, эластин, порфирины, НАД и триптофан. Развитие патологии ассоциировано с молекулярными изменениями, такими как нарушение распределения флуорофоров и дезинтеграция коллаген-эластинового матрикса. Таким образом, метод АФС позволяет не только визуализировать патологические очаги на клеточном уровне, но и оценить метаболический статус тканей [3, 39, 44, 49].

Ранние стадии развития ЗНО характеризуются активацией ангиогенеза, что приводит к значительному увеличению плотности микрососудистой сети в неопластических тканях.

Указанные структурные изменения обуславливают повышение коэффициентов рассеивания и поглощения света, что может быть зафиксировано в ходе диагностики СОР. Исследование, проведенное I. Pavlova и соавт., демонстрирует, что интенсивность флуоресценции в участках диспластического эпителия может более чем в 12 раз превышать аналогичный показатель в норме. Сравнительный анализ биоптатов из зон с нормальным и измененным флуоресцентным свечением подтверждает, что атипичные клетки статистически значимо чаще выявляются именно в областях с нарушенной флуоресценцией.

Работа аппарата АФС основана на предположении о наличии в тканях СО морфологических изменений, которые изменяют характеристики светопоглощения и светоотражения. В нормальных условиях интенсивность аутофлуоресценции крайне незначительна. Этот феномен может быть зарегистрирован при воздействии лучей на СО ультрафиолетовым (УФ) или голубым светом с $\lambda = 400\text{--}460$ нм. в помещении без искусственного освещения и наблюдении через специальные красные, зеленые или желтые очки, которые фильтруют свет с величиной λ , отличающейся от таковой флуоресцирующих тканей [40, 45, 46, 50].

Патологические изменения СОР могут быть выявлены с использованием бесконтактных методов на основе аутофлуоресценции, например прямая визуализация аутофлуоресценции тканей [9].

Для проведения флуоресцентной диагностики разработаны различные приборы: «Identafi 3000 Ultra» (Trimira, LLC, Houston, Texas, США); осветитель для люми-

несцентной диагностики «VELScope» (Led dental, Inc. White Rock, BC, Canada); «АФС» (ООО «Полироник», Россия) и др [3, 6, 28, 42].

Принцип работы системы «VELScope» основан на возбуждении тканевой флуоресценции посредством голубого света с длиной волны 436 нм, что индуцирует свечение в зеленом диапазоне. Процедура визуализации осуществляется путем направления источника света на исследуемую зону СОР. Для оптимального восприятия флуоресцентного сигнала врач использует специальные очки, блокирующие фоновое освещение [51].

Аппарат «Identafi 3000 Ultra» предоставляет возможность мультимодальной визуализации в трех спектральных диапазонах: 1) Белый свет применяется для стандартного осмотра полости рта; 2) Зелено-янтарный свет (545 нм) обеспечивает контрастирование кератинизированных участков СОР и подслизистой сосудистой сети; 3) Ультрафиолетовый свет (405 нм) используется для оценки состояния аутофлуоресцирующих тканей. Как и в предыдущем случае, исследование требует использования защитных очков. Несмотря на то, что интенсивность флуоресценции, регистрируемая данной системой, несколько ниже по сравнению с «VELScope», ее ключевыми преимуществами являются компактность и улучшенная эргономика, обеспечивающая удобный доступ к труднодоступным участкам СОР [30].

Диагностический комплект АФС-Д, разработанный отечественными учеными, работает по аналогичному принципу, состоит из аппарата медицинского назначения АФС-400 и специально подобранных светофильтров [17].

Диагностические показатели метода АФС при выявлении малигнизации факультативных ПЗ СОР, таких как ЛП, эрозивно-язвенная форма КПЛ и начальная стадия ПРК (плоскоклеточного рака кожи), демонстрируют значительный разброс: чувствительность варьируется в пределах 22–100 %, а специфичность — от 16 до 100 % [16, 40].

Подобная вариабельность свидетельствует об отсутствии унифицированной, стандартизированной методики интерпретации результатов. Существующие подходы основываются преимущественно на качественной оценке изменения цвета флуоресценции, в то время как визуальная детекция и оценка его оттенков остаются субъективными. Отсутствие объективных количественных параметров препятствует созданию единой и воспроизводимой системы анализа [12].

Как показали исследования К. McNamara, Н. Hanken и соавт., хотя АФС не может заменить гистологическое исследование, она является высокоэффективным инструментом для скрининговой оценки состояния СОР и определения целесообразности проведения биопсии. Метод АФС позволяет точно визуализировать границы патологического очага, однако не обеспечивает оценки глубины инвазии, что ограничивает его возможности для своевременного выявления ранних стадий дисплазии [15].

Благодаря разработкам российских ученых для метода АФС были предложены четкие критерии дифференциальной диагностики различных поражений СОР. Тем

не менее, его изолированное применение недостаточно для постановки окончательного диагноза. В клинической практике АФС используется в комплексе с другими неинвазивными методиками, а окончательное заключение основывается на результатах инвазивных процедур [41].

Хемилюминесцентная (ХМЛ) диагностика, аналогично АФС, позволяет выявлять бессимптомные патологические изменения СОР у пациентов с факторами риска развития ПЗ, будь то отягощенная наследственность или другие формы патологии. ХМЛ представляет собой свечение тел, вызванное химическим воздействием, либо в ходе химической реакции с участием веществ люминофоров, которые и реагируют на свет [19].

В 2001 г. была разработана диагностическая система «ViziLite» (Визилайт) (Zila Pharmaceuticals, Inc. Phoenix, Arizona, США); при ее использовании окрашивали патологические элементы. Источник света получают в результате химической реакции путем смешивания 2 жидкостей, хранящихся в диагностическом картридже, который вставляют в одноразовый фонарь-рефрактор. После полоскания полости рта 1 % раствором уксусной кислоты (CH_3COOH) на СОР воздействуют ХМЛ светом с $\lambda = 430/540/580$ нм [11, 50, 51].

В 2005 году была представлена усовершенствованная система «ViziLite Plus & TBlue» (Zila Pharmaceuticals, Inc. Phoenix, Arizona, USA). Процедура исследования проводится в два этапа. После предварительной обработки подозрительного участка слизистой оболочки 1 % раствором уксусной кислоты на него наносят метаксеноматический синий краситель на 10–15 секунд с последующей ревизией в освещенном поле. Данный краситель, относящийся к ацидофильным тиазиновым, обладает способностью избирательно связываться с кислотными компонентами тканей, такими как сульфаты, карбоксилаты, фосфатные группы и нуклеиновые кислоты, что обеспечивает контрастное окрашивание диспластических клеток по сравнению с клетками в нормальной среде. Процесс визуализации улучшает окрашивание патологических очагов СОР до 60 % [5, 24, 37].

В 2009 году компанией Zila Pharmaceuticals, Inc. был разработан новый источник ХМЛ-освещения — система MicroLux™ DL, предназначенная для выявления патологических очагов СОР. Ключевым преимуществом данного аппарата является возможность его многократного применения [44].

По имеющимся данным, чувствительность теста на ПР ПКР варьируется от 77,1–100 %, по специфичности — от 0,0 до 27,8 % [11, 20].

Согласно данным ряда исследований, ХМЛ позволяет визуализировать различия между неизменной СОР и участками ЛП по таким параметрам, как интенсивность свечения и четкость границ очагов гиперкератоза [27, 30, 37].

Горбатова Е. А. в своей диссертации указывала, что: «Система «ViziLite Plus & TBlue» получила широкое распространение в российской и зарубежной практике благодаря своей неинвазивности и простоте в применении» [25].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) «представляет собой методику неинвазивного получения томографических срезов биологических тканей. В основе метода лежит регистрация света низкой когерентности, излучаемого суперлюминесцентным диодом в диапазоне видимого и ближнего инфракрасного света» [Горбатова Е. А., Современные подходы к ведению пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки и органов рта, Москва 2023].

Обработанные с помощью специального программного обеспечения сигналы позволяют реконструировать поперечное сечение тканевой структуры, создавая детализированную модель [25, 30].

Принцип работы ОКТ базируется на явлении световой интерферометрии. Излучение, проникая в биологические ткани на глубину с аксиальным разрешением около 1–2 мкм, отражается от подповерхностных слоев, имеющих различные оптические свойства [29].

Горбатова Е. А. в своем исследовании пишет: «Получаемые ОКТ-изображения обычно представлены в желто-коричневой цветовой гамме, где интенсивность сигнала определяет цвет: высокоинтенсивные сигналы кодируются желтыми оттенками, а низкоинтенсивные — коричневыми» [25].

Глубина визуализации может достигать 2 мм в твердых тканях зубов. Однако незначительная глубина проникновения оптического сигнала является ограничивающим фактором для диагностики многих патологических процессов СОР, которые часто характеризуются более обширными и глубокими структурными изменениями [27, 51–55].

При сравнении ОКТ и патоморфологического исследования при различных формах ЛП, большинство авторов признают результаты гистологии более весомыми, чем ОКТ [49–54].

В исследовании Z. Namdoon и соавт., проведен сравнительный анализ данных ОКТ подозрительных участков СОР у 78 пациентов с результатами гистологического исследования. Было установлено, что ОКТ-изображения демонстрировали сопоставимую с гистологическими срезами слоистую архитектуру тканей. Однако отсутствие возможности визуализации на клеточном уровне затрудняло достоверную верификацию дисплазии [47].

Горбатова Е. А. в своей работе, посвященной данной проблематике, пишет, что: «С. Lee и соавт. проводили сравнительное изучение структуры СОР у здоровых добровольцев (n = 54) и пациентов с гиперкератозом (n = 83). Компьютерный анализ ОКТ-данных позволил дифференцировать патологические элементы с чувствительностью 82 % и специфичностью 90 %» [Горбатова Е. А., Современные подходы к ведению пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки и органов рта, Москва 2023].

Горбатова Е. А. также указывает: «В. Davoudi и соавт. использовали комбинацию ОКТ и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) для детальной визуализации структуры СОР и оценки параметров микроциркуляции у здоровых лиц и пациентов с язвенными поражениями.

В результате исследования были получены трехмерные изображения, на которых архитектура тканей в зонах сканирования была идентичной, не демонстрируя статистически значимых различий в потенциале развития воспаления или дисплазии» [25].

Исходя из вышеперечисленного, следует вывод, что ОКТ является перспективным инструментом диагностики выявления ПЗ СОР и их последующей малигнизации [29, 30, 49].

Одним из существенных ограничений метода ОКТ является малая глубина проникновения излучения, что, в частности, затрудняет оценку состояния базальной мембраны. На достоверность визуализации также влияют наличие гиперкератотических наслоений и сопутствующие воспалительные процессы СОР, сопровождающиеся усилением регионарного кровотока, что создает артефакты на томограммах [28, 48].

Горбатова Е. А. в своей докторской диссертации пишет: «Вследствие этого, увеличение объема микроциркуляции как потенциальный симптом морфологической тканевой трансформации (МТТ) не может трактоваться однозначно. Указанные ограничения обуславливают дискуссионность применения ОКТ в рутинной клинической практике. Несмотря на отдельные исследования, демонстрирующие высокие значения чувствительности (до 84 %) и специфичности (до 96 %) метода, многие авторы сходятся во мнении, что ОКТ не обладает достаточной надежностью для установления нозологического диагноза, хотя и признается эффективным инструментом для динамического мониторинга течения заболеваний СОР» [25].

Таким образом, анализ рассмотренных методик выявляет их значительную субъективную составляющую. Отсутствие стандартизированных надежных критериев затрудняет точную идентификацию ранних стадий патологической трансформации тканей СОР. В связи с этим сохраняется актуальность поиска новых, в том числе количественных, методов анализа морфологических изменений, позволяющих с высокой достоверностью верифицировать малигнизацию предопухолевых заболеваний и дебют онкопатологии [32].

Методы лучевой диагностики патологических состояний СОР. Визуализация предраковых состояний ротовой полости при помощи методов лучевой диагностики имеет ряд недостатков: нет четких анатомических границ нужной области; костные структуры расположены близко друг с другом; рядом также находятся органы пищеварительных и дыхательных систем; от зубных протезов возникает засвечивание, что порождает артефакты на пленке и компьютерном изображении. Сложности процессу добавляет отсутствие конкретной локализации неопластического процесса на момент обследования [49].

С точки зрения диагностики заболеваний СОР лучевые методы во многом можно рассматривать как вспомогательные. На сегодняшний день большинство публикаций в доступной литературе посвящено исследованиям при ЗНО СОР [33].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) представляет собой один из доступных и неинвазивных методов диагностики патологических изменений тканей ЧЛО. Данная методика применяется для визуализации ЗНО, локализующихся в толще мягких тканей ротовой полости, с целью оценки их размеров и определения четких границ. При этом диагностика обычно осуществляется внеротовым доступом с использованием датчика частотой 15 МГц [27, 32, 33].

Горбатова Е. А. указывала в своем исследовании, что: «Наибольшая диагностическая точность при внутриротовом ультразвуковом исследовании достигается при локализации новообразования в передних отделах языка» [25].

Визуализация патологических очагов в области корня языка сопряжена с определенными трудностями. Это объясняется недостаточно компактными размерами датчика, что препятствует его плотному контакту с СОР. Тем не менее, крупные образования остаются доступными для визуализации [34].

Согласно данным ряда исследователей, УЗИ позволяет с более высокой точностью измерить толщину патологического очага, превосходя в этом отношении иные методы лучевой диагностики [35].

Заслуживают внимания работы М. Каберле и коллег, в которых проводился сравнительный анализ, направленный на выявление информативности методов высокочастотного УЗИ, компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) при выявлении рака языка и дна полости рта. По мнению авторов, диагностическая эффективность КТ и УЗ-метода оказалась практически эквивалентной (коэффициент корреляции $r = 0,98$), при этом УЗИ характеризуется отсутствием лучевого воздействия на пациента, а следовательно, снижает вероятность развития онкозаболеваний. Ценность полученных результатов была сопоставимой, однако степень соответствия данных УЗИ и гистологического исследования (ГИ) на 25,4 % превысила аналогичный показатель для МРТ [5].

Горбатова Е. А. сообщает в своей диссертационной работе: «К числу основных ограничений низкочастотного УЗ-сканирования относится затрудненная дифференциация границ опухолевого образования на фоне сопутствующего воспалительного процесса. Кроме того, воспроизводимость и точность результатов в значительной степени зависят от субъективного фактора, а именно — от уровня квалификации и клинического опыта врача-диагноста» [25].

N. Kumar et al. считают необходимым включить УЗ-исследование в протокол обследования пациентов с начальными стадиями рака языка. Данная методика позволяет определить вовлечение анатомических областей, но визуализация границ новообразования затруднена в том числе из-за недостаточной разрешающей способности датчика [41, 42].

Повышение диагностического потенциала ультразвукового исследования достигается за счет применения современных препаратов экспертного класса. Использо-

вание такого оборудования предоставляет специалисту более обширные данные, включая оценку эластичности тканей и визуализацию кровоснабжения, а также сосудистой архитектоники. Дополнительным резервом для расширения возможностей является комбинация различных ультразвуковых датчиков и методов сканирования [41, 42, 12].

Горбатова Е. А. сообщает в своей работе, что в зарубежной практике перспективным диагностическим подходом признано: «Высокочастотное трансоральное ультразвуковое сканирование (ВТУС) СОР. Диагностический метод предполагает использование УЗ-частот в диапазоне 20–50 (иногда до 70) МГц, что позволяет получить разрешение объектов размером ~30 мкм, расположенных в пределах 0,01–5,0 см от поверхности СОР. В диагностике ЗНО СОР большинство авторов отмечают высокую информативность КТ и МРТ» [26].

В диагностике ЗНО СОР большинство авторов отмечают высокую информативность КТ и МРТ. По разным данным, показатели чувствительности и специфичности МРТ и КТ при выявлении патологического очага и дифференциальной диагностике с неопухолевыми заболеваниями ПР находятся в пределах 75–96 % [51, 55].

КЛКТ применяется для оценки размеров и распространенности злокачественного новообразования (ЗНО), а также для выявления поражения регионарных лимфатических узлов. Согласно данным многих исследований, наблюдается значительная корреляция (до $r = 0,83$) между объемом опухоли, определенным гистологически и результатами полученными с помощью КЛКТ и МРТ, однако в работах приводится низкое значение этого показателя [54].

МСКТ или мультиспиральная компьютерная томография позволяет получить объемные данные о патологических образованиях языка или СОР, для сбалансированного изображения применяют мягкотканое окно шириной 250–350 HU (единицы Хатчинсона, Hutchinson units) при уровне +40, +60 HU. На МСКТ-снимках ЗНО интерпретируется в виде области пониженной плотности без отчетливых контуров, с нарушенной дифференцировкой структур, признаками инфильтрации жировой клетчатки, подлежащих и окружающих тканей [52, 53].

МРТ характеризуется в первую очередь отсутствием артефактов от костных тканей и металлических имплантатов, благодаря чему получается четкое изображение ПР [51].

Тесное анатомическое соседство и плотное прилегание органов в ПР создают существенные препятствия для лучевой диагностики. Визуализация новообразования небольшого размера, а также точное определение границ патологического процесса часто оказываются затруднены. Данная проблема особенно актуальна при локализации очага на СО, что характерно для предопухолевых состояний [50].

Исходя из вышеперечисленных методов исследования ПЗ СОР, мы можем сделать вывод, что не все они достаточно отражают полную клиническую картину, в частности мы могли бы подумать о более детальных методах

исследования, которые способствовали бы более точному алгоритму постановки диагноза на основании своевременной и правильной маршрутизации пациентов в зависимости от выбранной нами тактики ведения данной патологии и дальнейшего наблюдения [32].

Биомаркеры ротовой жидкости при диагностике патологии СОР

Перспективным направлением в диагностике патологий СОР является анализ биомаркеров, определяемых в биологических жидкостях, таких как сыворотка крови и слюна. Смешанная слюна, являющаяся комплексным биохимическим субстратом комбинирует секрет крупных и мелких слюнных желез и по своему физиологическому составу считается ультрафильтратом плазмы крови [43].

Саливарная диагностика относится к значимым достижениям современной медицины. Исследование биомаркеров в ротовой жидкости отличается высокой доступностью, поскольку СО постоянно омывается слюной, содержащей продукты жизнедеятельности и фрагменты патологически измененных клеток. Простота получения образцов делает этот метод удобным для клинического применения. Анализ смешанной слюны демонстрирует не только высокую диагностическую эффективность, но и значимую прогностическую ценность при широком спектре патологических состояний. Изучение ее биохимического состава рассматривается как перспективное направление для мониторинга эффективности терапии и прогнозирования течения болезней пародонта и СОР [42, 43, 45].

Матриксные металлопротеиназы (ММП). Существенную роль в механизмах малигнизации патологических очагов СОР играют эндогенные факторы, среди которых выделяют семейство ММП. Эти (кальций- и цинк-) созависимые эндопептидазы (около 30 видов) способны расщеплять практически все компоненты матрикса и базальных мембран, которые служат первым барьером на пути инвазии диспластических клеток. От состояния внеклеточного матрикса зависят ключевые процессы, включая ангиогенез и скорость репарации при повреждении тканей [48].

Наибольшую клиническую значимость имеют матриксные металлопротеиназы (ММП) типов 1, 3, 8, 9. Особого внимания заслуживают ММП-8 (нейтрофильная коллагеназа), играющая ключевую роль в репаративных процессах при язвенных поражениях СОР. Ее считают одним из факторов патогенеза хронических воспалительных процессов СОР, поскольку она расщепляет коллаген I типа, а ее концентрация при этом значительно возрастает. Нередко наблюдается каскадный механизм активации нескольких ММП одновременно, интенсивность которого значительно возрастает на фоне воспалительных процессов или ЗНО. Повышение экспрессии ММП происходит как на транскрипционном уровне (мРНК), так и на уровне трансляции при синтезе белка. Гиперэкспрессия этих ферментов потенцирует инвазивные свойства опухолевых клеток, способствуя трансклеточной инвазии и оказывая влияние на ключевые

клеточные процессы: пролиферацию, миграцию, апоптоз и ангиогенез [12, 16, 29].

Исследование роли ММП в патогенезе ПЗ плоского лишая (ПЛ) СОР установило, что ключевое значение имеет активизация изоформ ММП-2 и ММП-7. Это приводит к инфильтрации Т-лимфоцитами, дегенерации базальной мембраны протеазами тучных клеток и апоптозу кератиноцитов, что в конечном итоге нарушает целостность эпителиального пласта. Длительное течение патологического процесса вызывает нарушения регуляции клеточного цикла, отложение кератотических масс, развитие эпителиальной дисплазии и может привести к плоскоклеточному раку (ПКР). Риск неопластической трансформации при ПЛ послужил основанием для включения данной нозологии в группу ПЗ СОР [26].

В исследовании Кочуровой Е. В. и Николенко В. Н. проводилось сравнение концентраций ММП-2, ММП-8, ММП-9, а также их тканевых ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 в ротовой жидкости у пациентов с ПЗ ЧЛЮ и у здоровых лиц. В группе пациентов экспрессия ММП статистически значимо отличалась от контрольных значений. Была зафиксирована достоверная тенденция к смещению баланса TIMP в сторону, характерную для патологии. Авторы пришли к выводу, что характер корреляций между уровнем ММП-2 и стоматологическим статусом может рассматриваться в качестве маркера для раннего выявления предопухолевых изменений. Данный феномен предлагается использовать для мониторинга и скрининга пациентов группы риска по ПЗ [42].

Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP). Горбатова Е. А. сообщает в своей работе: «Функциональная активность ММП, ответственных за ремоделирование внеклеточного матрикса, находится под контролем их естественных антагонистов — тканевых ингибиторов металлопротеиназ (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMP)» [25].

TIMP-1 и -2 существуют в растворимой форме, тогда как TIMP-3 нерастворим и находится исключительно в связи с внеклеточным матриксом, при этом любой белок данного семейства, вероятно, способен ингибировать ММП-1, -2, -3 и -9 [28].

Развитие ЗНО СОР ассоциировано в первую очередь с экспрессией ММП-2 и -9, а также TIMP-1 и -2 в сыворотке крови. R. C. Jordan с соавт. (2004) продемонстрировали выраженную гиперэкспрессию м-РНК ММП-1 и -9 в измененных тканях при наличии ПКР СОР по сравнению с ПЗ без малигнизации [15, 16, 17, 38].

Дисбаланс в системе ММП/TIMP, вызывающий структурные изменения в клетках, может способствовать инициации опухолевого роста и формированию отдаленных метастазов [12, 14].

Горбатова Е. А. в своей диссертационной работе сообщает: «Согласно данным ряда исследований, повышение коллагенолитической активности ММП-8 коррелирует со снижением концентрации ее тканевого ингибитора TIMP-1. Данный ингибитор играет ключевую роль в поддержании тканевого гомеостаза, что определяет его диагностическую значимость при оценке различных

патологических процессов. Многофункциональное влияние TIMP-1 на клеточную активность объясняется структурной гетерогенностью молекулы, содержащей как ингибирующий MMP домен, так и участок, связывающий цитокины. Благодаря этой особенности TIMP-1 способен взаимодействовать с множеством мембранных белков, инициируя различные биологические процессы и приводя к разнонаправленным эффектам» [25].

Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC). Важное место среди биомаркеров злокачественных новообразований занимает антиген плоскоклеточной карциномы (squamous cell carcinoma antigen; SCC-Ag, SCCA). Этот гликопротеин представляет собой подтип опухолевоассоциированного антигена ТА-4, продуцируемого неопластическими клетками различных тканей, включая СОР, и определяется в сыворотке крови [12].

В плазме крови присутствуют 2 изоформы — SCC-Ag1 (SERPINB3) и SCC-Ag2 (SERPINB4). Уровень SCC коррелирует с концентрацией интерлейкинов (IL) 4 и 13 в ротовой жидкости. Активация SCC — Ag1 обусловлена повышением уровня IL-4, который взаимодействует с тучными клетками, стимулируя секрецию фактора некроза опухоли альфа (TNF-α). Это запускает каскад патологических реакций, приводящих к деструкции базальных мембран и развитию воспалительной реакции. В свою очередь, SCC-Ag2 индуцируется IL-13, обладающим сходной с IL-4 биологической активностью и продуцируемым дифференцированными цитотоксическими Т-лимфоцитами, активированными В-лимфоцитами и тучными клетками [26, 28, 31].

Мониторинг концентрации данного белка применяется в диагностике рака СОР со специфичностью более 80 %, а также для оценки эффективности терапии и дальнейшего жизненного прогноза [27].

Ряд исследований подтверждает диагностическую ценность SCC-Ag, демонстрируя статистически значимую связь между его повышенными уровнями и риском рецидива, а также возможностью своевременного выявления метастазов в процессе лечения [28].

Многофакторный анализ выявил, что повышение концентрации SCC-Ag ≥ 4 нг/мл ассоциировано с рецидивом и снижением выживаемости у пациентов при ЗНО СОР и гортани [55].

Установлено, что комбинация повышенных уровней SCC-Ag ($\geq 2,0$ нг/мл) и С-реактивного белка (СРБ) ($\geq 5,0$ мг/л) служит статистически значимым прогностическим маркером, указывающим на наличие опухоли, отдаленных метастазов и определяющим выживаемость на момент диагностики рецидива [27, 28, 31, 41].

В исследовании Y.-H. Wu и соавт. были обнаружены статистически значимо более высокие средние уровни карциноэмбрионального антигена (СЕА), SCC-Ag и ферритина в сыворотке крови у 232 пациентов с ПЗ СОР по сравнению с 187 здоровыми лицами контрольной группы. Зафиксирована достоверно более высокая частота положительных результатов по СЕА (47,4 %), SCC-Ag (13,8 %) и ферритину (52,2 %) в сыворотке крови пациентов по сравнению с контролем.

Отслеживание параметра SCC в полости рта представляет потенциал для использования этого биомаркера в прогнозировании терапии ПЗ СОР [27].

В научном сообществе постоянно идет поиск новых биомолекул на роль биомаркеров ПЗ и ЗНО СОР. Имеющиеся у нас данные, как правило, берутся из зарубежных источников, что дает потенциал для написания работ и статей для дальнейшей систематизации, а впоследствии разработки отечественных систем оценок возможности малигнизирования того или иного очага [37].

Лечение лейкоплакии СОР

Лечение ПЗ СОР разделяется на общую и местную терапию. Общая терапия включает применение лекарственных средств, а также такие прогрессивные методики, как системную энзимотерапию, трансфузии обогащенной тромбоцитарными факторами роста аутоплазмы. В зависимости от клинической ситуации назначают последовательное применение или сочетание локальных и общих лечебных схем [9].

Перед назначением средств общего действия целесообразны консультации смежных специалистов: терапевта, гастроэнтеролога, онколога, дерматолога, эндокринолога и других профилей при необходимости [7, 8, 30].

Лекарственные средства (ЛС) для местной терапии ПЗ к настоящему времени пополнились комбинированными биоматериалами на основе коллагена, метилцеллюлозы, полиэтиленоксида, содержащими протеолитические ферменты, эмоксипин, солкосерил, даларгин, шиконин, пармидин. Выбор препарата базируется на оценке соотношения большей целесообразности [21, 22].

Параллельно совершенствуются хирургические подходы, при этом все более широкое распространение получают такие методы, как лазерная хирургия и система робот-ассистент [54].

Важным компонентом лечения ПЗ СОР является рациональное протезирование с использованием электрохимически инертных и гомогенных металлических сплавов. При изготовлении частичных съемных протезов необходима высокая точность конструкции кламмеров для предотвращения хронической травматизации очагов ЛП. Все поверхности протезов требуют тщательной полировки для минимизации механического воздействия на слизистую оболочку [14, 52, 54].

Особо значимым в профилактике возникновения и рецидивов ПЗ считается отказ от вредных привычек (курение, употребление жевательного табака, алкоголя и др.) либо сведение их к минимуму [1, 5, 10].

Кроме того, необходимо обращать внимание пациентов с ПЗ на соблюдение диеты, из рациона исключают раздражающую, кислую и соленую, а также острую (включая жгучие специи) и горячую пищу. Дополнительно рекомендуется воздержаться от употребления консервированных продуктов, сыра, меда, шоколада, цитрусовых [17].

Среди методов локальной терапии наибольшее распространение получила аппликационная техника, которая, однако, имеет существенные ограничения.

К ним относятся низкая адгезивная способность покрытий, приводящая к быстрому вымыванию активного компонента ротовой жидкостью, снижению его терапевтической концентрации и, как следствие, недостаточной клинической эффективности [29].

В данной связи в клиническую практику внедряются не только традиционные препараты, но и лекарственные формы с контролируемым высвобождением действующего вещества. Их применение обеспечивает поддержание стабильной концентрации препарата и пролонгирование фармакологического действия [31, 33].

Современный стандарт лечения предполагает обязательное мультидисциплинарное сотрудничество между стоматологами разных профилей и врачами-интернистами, с привлечением при необходимости узких специалистов [1, 7, 20].

Лечебная тактика при ЛП СОР определяется ее клинической формой. При диагностике плоской формы ЛП, основой терапии является консервативный подход. Главной задачей выступает полное устранение действия раздражающих факторов, что создает условия для возможной убыли очагов поражения СОР [38].

Общее лечение предполагает витаминотерапию (витамины А, В₂, С, Е), назначение таких препаратов, как успокоительные сборы Фитоседан № 2, Фитоседан № 3, тенотен, нейромультивит, настойка пиона с целью уменьшения нервной возбудимости, стабилизации интракортикальных связей в центральной нервной системе (ЦНС), а также антигистаминных ЛС (фексофенадин, кетотифен, диментиден). Патогенетически обосновано применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с учетом их блокирующей активности в отношении циклооксигеназ (ЦОГ) 1 и 2, в результате действия которых меняются характер синтеза простагландинов (ПГ), участвующих в том числе в процессах канцерогенеза. Традиционно местно используют производные и комбинации ретиноидов (витамина А, β-каротина) и токоферолов (α-токоферол, витамин Е) — «Аевит», «Витаон», «Каротоллин» для аппликаций на морфологические элементы и полоскания полости рта [1, 7, 8].

Стандартной схемой считается обработка полости рта антисептическими препаратами («Асепта», «Листерин», «Мирамистин»), с последующей аппликациями на очаги масляного раствора витамина А длительностью до 30 суток [6, 7, 19].

В зарубежной клинической практике достаточно распространено применение противоопухолевого антибиотика блеомицина (блеомицетина), воздействующего на возникающие опухолевые клеточные элементы, хотя данные о его эффективности неоднозначны. Fou J. P. и соавт. на протяжении 7 лет наблюдений за пациентами с ЛП, которым назначался блеомицин, в 25 % случаев установили возникновение ПКР, тем не менее статистическая достоверность полученных результатов оказалась недостаточно высокой [19].

Ряд авторов настаивает на необходимости проведения комплексной санации полости рта при каждом

повторном визите пациента, включая обязательные консультации стоматолога-ортопеда и ортодонта [38].

Горбатова Е. А. в своей докторской диссертации утверждает: «Согласно сложившемуся мнению, консервативная терапия ЛП с применением ретиноидов демонстрирует эффективность в стимуляции репаративных процессов измененной СОР. Эти средства влияют на пролиферацию эпителиоцитов, способствуют обновлению клеточных популяций с нормальными характеристиками и ингибированию механизмов терминальной дифференцировки» [25].

Однако рядом авторов зафиксированы последующие рецидивы лейкоплакических изменений у пациентов с первоначальной положительной динамикой на фоне назначения масляного раствора витамина А. В других исследованиях также продемонстрировано, что ремиссия сохраняется лишь при применении ЛС, после отмены которых очаги гиперкератоза возникают вновь [47].

Экспериментальные исследования подтверждают обоснованность применения витаминов групп Е, С для снижения риска малигнизации при ПЗ СОР [39].

Наряду с этим в опубликованном в 2016 г. обширном Кокрейновском обзоре по консервативной терапии лейкоплакии проанализировано применение различных средств: витамина А, ретиноевой кислоты, β-каротина, ликопина, НПВП, растительных экстрактов, блеомицина и ингибитора протеаз Баумана–Бирка. Ни в одном исследовании не продемонстрировано статистически достоверного уменьшения риска малигнизации по сравнению с плацебо [39, 41].

Пациентам с *веррукозной и эрозивной формами* лейкоплакии в дополнение к перечисленным средствам назначается системная противогрибковая терапия (флюконазол, кетоконазол, итраконазол) [34].

Согласно данным ряда исследований, начало местного и системного лечения веррукозной формы ЛП может стимулировать ускоренную кератинизацию. В связи с этим рекомендуется отсрочить назначение терапии на 1 месяц после устранения или коррекции локальных раздражающих факторов [35].

При веррукозной ЛП показано использование кератолитических средств, таких как «Солковагин» и «Солкодерм», в состав которых входят комбинации органических и неорганических кислот. Механизм действия данных препаратов заключается в локальной девитализации патологического очага путем химической фиксации *in vivo*, что сохраняет гистоархитектонику тканей и исключает системное резорбтивное воздействие. Важно отметить, что девитализированный эпителиальный слой не подвергается немедленному удалению, а формирует защитный барьер, который естественным образом элиминируется в течение 3–5 суток благодаря процессам регенерации подлежащих эпителиоцитов [12].

В научной литературе описаны случаи применения фитоадаптогенов, иммуностимуляторов и гидроколлоидных покрытий для лечения и профилактики рецидивов ЛП. Однако следует отметить, что показатели неэффек-

тивности терапии и развития терапевтической резистентности при данной патологии остаются значительными, что актуализирует необходимость разработки новых подходов с инновационными механизмами действия [7, 8, 10].

Таким образом, проблема эффективности фармакотерапии ЛП СОР в контексте профилактики плоскоклеточного рака требует дальнейшего изучения и не может считаться окончательно решенной [8, 11].

Физические методы. Находят все большее применение технологии лазерной абляции в терапии различных кератозов, в т. ч. лейкоплакии СОР. В частности, значительное место отводится фотодинамической терапии (ФДТ). ФДТ, в основе которой лежит инактивация клеток/молекул или микроорганизмов посредством светового воздействия, — двухкомпонентный метод. Одним из его составляющих является светочувствительное вещество — фотосенсибилизатор (ФС), накапливающийся преимущественно в патологически измененных (целевых) тканях и задерживающийся в них дольше, чем в нормальных структурах. Другим компонентом служит световое излучение высокой интенсивности с определенным значением λ [44, 53].

Фотосенсибилизатор (ФС) может вводиться в организм внутривенно, перорально или локально (аппликационно). После введения патологические ткани облучают светом с длиной волны (λ), соответствующей пику поглощения применяемого ФС. Поглощение световой энергии молекулами ФС в присутствии кислорода инициирует фотохимическую реакцию, в ходе которой молекулярный кислород (O_2) переходит в синглетное состояние (1O_2). Параллельно происходит генерация значительного количества высокоактивных свободных радикалов. Совместное цитотоксическое действие синглетного кислорода и свободных радикалов индуцирует в клетках процессы некроза и апоптоза, что, в свою очередь, запускает каскад иммунных реакций, которые опосредуют активацию иммунного ответа. 1O_2 оказывает также выраженное антисептическое воздействие. ФДТ основана на нарушении микроциркуляторного русла в патологически измененных тканях, что вызывает их девитализацию вследствие расстройства трофики и разрушения сосудистой архитектоники [18].

Основным источником излучения при проведении ФДТ традиционно служат лазерные системы. В отечественной клинической практике широкое применение нашли прибор «Лахта Милон» (РФ) и комплекс «Алод-01» (РФ), а также светодиодный источник АФС-450, излучающий свет с $\lambda = 450$ нм (видимое синее свечение). Преимущество этого аппарата состоит в отсутствии необходимости использовать ФС (фотосенсибилизатор) [28].

Горбатова Е. А. сообщает в своем диссертационном исследовании: «К преимуществам ФДТ относятся минимальная инвазивность, селективность воздействия на патологические ткани, возможность многократного применения, а также отсутствие системных токсических и иммуносупрессивных реакций. К недостаткам

метода относится отсутствие стандартизации ввиду значительного количества систем для его проведения, имеющих различные характеристики. Среди значимых нежелательных явлений — развитие фоточувствительности на фоне внутривенного введения ФС (фотосенсибилизатор). К возможным нежелательным реакциям относятся умеренная болезненность, гиперемия, отек, а также образование эрозий и изъязвлений, сопровождающихся кровоточивостью. Указанные явления в большинстве случаев либо не требуют специальной терапии, либо купируются применением местных анестетиков, антисептиков, топических глюкокортикостероидов (ГКС) и антигистаминных препаратов» [25].

В период с 2013 по 2017 гг. Церковский Д. А. и Артемьева Т. П. проводили наблюдение за 88 пациентами с морфологически подтвержденной плоской ЛП, проходившими курс ФДТ. Количество лечебных сеансов составляло от 2 до 9 на одного пациента. Полное заживление тканей отмечалось в период от 3 до 6 недель после завершения лечения. При проведении контрольного обследования через 1–3 месяца у всех пациентов с плоской формой ЛП была выявлена полная регрессия патологических очагов [17].

В исследовании Рабинович О. Ф. и соавторов, включившем 90 пациентов с гистологически и иммуногистохимически верифицированным диагнозом веррукозной и эрозивно-язвенной лейкоплакии, применялся 0,5 % фотодитазин. Результаты показали ускорение процессов эпителизации: положительная динамика отмечена у 92 % пациентов с веррукозной формой и у 83 % — с эрозивно-язвенной формой патологии [47].

Методы лазерной абляции. В основе этого вида терапии лежит тепловое деструктивное воздействие лазерного излучения на ткани. К настоящему времени созданы различные типы лазеров (карбондиоксидный) — CO₂ лазер; эрбиевый — Er: YAG-лазер; эрбиевый, хромовый — Er, Cr: YSGG-лазер; неодимовый — Nd: YAG-лазер; аргоновый (Ar) и гелий-неоновый (He-Ne); диодные (полупроводниковые) лазеры. Современные стоматологические аппараты способны генерировать световое излучение с определенным значением λ в узкой части спектра, соответствующим линии поглощения основных хромофоров (меланин, гемоглобин, вода). Кроме того, имеется возможность подбора оптимальной мощности излучения и регулировки длительности импульсов [46].

Лазерная абляция имеет много преимуществ перед иссечением скальпелем: отсутствие контакта излучателя с тканями, точность выполнения разреза, надежность гемостаза, отсутствие грубого рубцевания раны, меньшая выраженность болевого синдрома и отека в послеоперационном периоде. Недостатком методики является отсутствие тактильной обратной связи, характерной для работы с хирургическим скальпелем, а также сложности в точной оценке глубины воздействия и дифференциации типов обрабатываемых тканей. Данные ограничения повышают риск ятрогенного повреждения магистральных кровеносных сосудов и нервных стволов [45].

Горбатова Е. А. сообщает в своей работе: «В исследовании Тиуновой Н. В. и Любомирского Г. Б. была применена методика селективного фототермолиза. Принцип метода основан на селективном термическом повреждении целевой ткани за счет точного подбора параметров лазерного импульса (мощности и длительности воздействия). Авторы провели обследование и лечение 28 пациентов с веррукозной формой ЛП СОР и красной каймы губ методом лазерной абляции. В послеоперационном периоде на раневую поверхность наносили коллагенсодержащий гель, обладающий комплексным действием: местноанестезирующим, противовоспалительным и фунгицидным» [25].

Методы хирургического иссечения лейкоплакии СОР

Хирургическое вмешательство показано при трансформации плоской формы ЛП в веррукозную или эрозивно-язвенную, а также при отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 14–21 суток при указанных формах. В таких случаях применяют хирургическое иссечение патологического очага с последующим гистологическим исследованием, используя методы электро- или криокоагуляции, либо лазерной абляции [43].

При веррукозной форме, если она не регрессирует либо не переходит в плоскую форму, через 2–3 мес необходимо принять решение о необходимости иссечения измененного участка СОР [50].

При эрозивно-язвенной ЛП, в отсутствие эффективности лечения в течение 3 недель, необходимо иссечение элементов поражения с обязательным предварительным патоморфологическим исследованием. При подтверждении малигнизации показано радикальное оперативное вмешательство в специализированном онкоцентре [49].

При эпителизации эрозивно-язвенного элемента и переходе заболевания в плоскую или веррукозную формы вопрос об иссечении патологического участка решается после диспансерного наблюдения в течение 1 мес в случае отсутствия тенденции к рецидиву [48, 50].

Горбатова Е. А. сообщает: «Иссечение при помощи скальпеля остается наиболее распространенным хирургическим методом оперативного лечения. При удалении небольших участков с последующим наложением швов без натяжения краев наблюдается быстрое заживление с формированием малозаметного рубца» [25].

При обширных поражениях, когда сведение краев раны невозможно, регенерация происходит путем вторичного натяжения. Это приводит к образованию грубой рубцовой ткани, способной ограничивать подвижность слизистой оболочки и языка, а также склонной к изъязвлению [19].

Горбатова Е. А. также уточняет: «Хирургическое вмешательство не всегда возможно, могут возникать противопоказания по локализации и размерам патологического очага. По имеющимся данным, после хирургического иссечения отмечаются рецидивы заболевания» [25].

Лечение ЛП в комплексе предполагает криодеструкцию при помощи жидкого азота. Данная методика характеризуется меньшей травматичностью и реже вызывает осложнения. У пациентов с отягощенным соматическим статусом криодеструкция служит методом

выбора. При ее проведении осуществляют контактное локальное замораживание тканей с оптимальной температурой –160; –190 °С и продолжительностью воздействия 1,0–1,5 мин. Оттаивание происходит в течение 2–3 мин, сроки заживления — от 6 до 10 сут [41].

Метод криодеструкции обладает рядом ограничений. Его применение оказывается малоэффективным при значительной толщине рогового слоя, а также при локализации патологических очагов в труднодоступных анатомических областях полости рта. Дополнительным недостатком является невозможность проведения последующего морфологического анализа удаленных тканей. Несмотря на удовлетворительную переносимость пациентами и эпителизацию с незначительно выраженным фиброзным рубцом, в ряде случаев оказывается затруднительным точно регулировать глубину промораживания тканей, что может явиться причиной рецидива заболевания [16].

Из диссертационной работы Горбатовой Е. А. «По данным Токмаковой С. И. и соавт. которая проводила комплексное лечение 33 больных с веррукозной формой ЛП СОР в возрасте 30–75 лет. Использовали криодеструкцию очага автономными криоаппликаторами из пористого никелида титана (TiNi) экспозицией в 90 с. Все участники исследования были распределены на две группы в соответствии с тактикой послеоперационного ведения. В контрольную группу вошли 17 пациентов. В послеоперационном периоде данной категории больных проводились аппликации стандартизированным озонированным маслом «ОТРИ 6000» с установленным пероксидным числом. Процедуры выполнялись 5 раз в сутки продолжительностью 15 минут в течение 10 дней. Группу сравнения составили 16 пациентов, получавших терапию по традиционной схеме, включавшей криодеструкцию и местную противовоспалительную терапию. В контрольной группе на третьи сутки после проведения криодеструкции свыше 50 % пациентов отметили полное купирование болевого синдрома. Оценка состояния СОР в перифокальной зоне также подтвердила преимущества применения озонированного масла. На 3–5-е сут. у большинства пациентов контрольной группы имели место незначительная/умеренная гиперемия окружающей СОР, отсутствие цианоза краев раны. В этой группе зарегистрирована наиболее высокая интенсивность эпителизации» [25].

Результаты

В статье рассматривается анализ данных литературы об этиологии, клинике и современных методах лечения заболеваний СОР. В большинстве случаев применяется консервативный подход лечения лейкоплакии в сочетании с хирургией.

Выводы

1. Врач-стоматолог не располагает конкретным алгоритмом действия в ходе своего амбулаторного приема, который включал бы в себя методы исследования и дальнейшего ведения пациента консервативным или хирургическим

гическим путем исходя из его анамнеза, а также дальнейшего динамического наблюдения.

2. Вопрос применения стандартных методов ранней диагностики предраковых поражений слизистой оболочки рта остается дискуссионным. Ряд специалистов утверждает, что внедрение аутофлуоресцентной стоматоскопии в качестве обязательного скринингового метода оправдано в связи с высокой корреляцией данных оптического свечения с результатами гистологического анализа.

3. Другие авторы указывают, что АФС-метод не может заменить гистологическое исследование как «золотой стандарт» в связи с недостаточной специфичностью, что создает риск гипердиагностики. Они допускают его применение лишь опытными клиницистами для определения границ поражения с целью прицельной биопсии.

Заключение

Обобщение данных литературы позволяет заключить, что современные дополнительные диагностические тесты, в частности оптические методы, предоставляют возможности для первичного выявления патологии СОР и раннего suspicion канцерогенеза. Однако эти методики имеют существенные ограничения, связанные с субъективностью интерпретации результатов и необходимостью обязательного гистологического подтверждения диагноза, что увеличивает временные затраты.

Перспективным направлением многие отечественные и зарубежные исследователи считают ультразвуковое сканирование СО с использованием высокочастотных датчиков. Анализ литературы также подтверждает диа-

гностическую значимость определения циркулирующих биомаркеров в плазме крови и смешанной слюне для выявления клинически значимых предикторов при заболеваниях СОР, включая начальные стадии опухолевого процесса [36].

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует унифицированный подход к диагностике предраковых заболеваний СОР.

Исследователи единодушны во мнении о необходимости постоянного динамического наблюдения за пациентами с предраковой патологией, на основании результатов которого определяется дальнейшая тактика ведения данной категории больных [44–46].

Значительное внимание уделяется разработке хирургических методов лечения, включая малоинвазивные технологии, и комбинированных лекарственных схем, обеспечивающих выздоровление или достижение стойкой ремиссии ЗНО, в частности ЛП СОР. Существующие протоколы лечения позволяют уменьшить выраженность клинических проявлений, сократить сроки эпителизации элементов, продлить ремиссию и предотвратить рецидивы. Однако эти методы не решают проблему ранней диагностики ЛП СОР и не содержат регламентированных алгоритмов динамического наблюдения.

В этой связи продолжается активный поиск новых методов ранней диагностики и терапии, соответствующих запросам клинической практики. Разрабатываются различные терапевтические модели ведения пациентов с ЛП СОР и другими предраковыми состояниями СОР [21, 53].

Литература/References

1. Караков К. Г., Власова Т. Н., Оганян А. В., Хачатурян А. Э., Каракова С. Н., Арутюнян М. Л. и др. Нозогенные депрессии у пациентов с патологией слизистой полости рта. Проблемы стоматологии. 2019;15(4):50–54. [Karakov K. G., Vlasova T. N., Oganyan A. V., Khachatryan A. E., Karakova S. N., Harutyunyan M. L. et al. Nosogenic depression in patients with pathology of the mucous oral cavity. Actual problems in dentistry. 2019;15(4):50–54. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-4-50-54>
2. Беленова И. А., Копбаева М. Т., Попова О. Б., Смажко О. А. Ксеростомия как идиопатический симптом в стоматологии. Прикладные информационные аспекты медицины. 2023;26(1):36–41. [Belenova I. A., Kopbaeva M. T., Popova O. B., Smazhko O. A. Xerostomia as an idiopathic symptom in dentistry. Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informatsionnye aspekty mediciny). 2023;26(1):36–41. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18499/2070-9277-2023-26-1-36-41>
3. Шухорова Ю. А., Ткач Т. М., Буракшаев С. А., Постников М. А. Онкостороженность в практике врача-стоматолога на амбулаторном приеме. Институт стоматологии. 2020;(3):20–22. [Shukhorova Yu. A., Tkach T. M., Burakshaev S. A., Postnikov M. A. Cancer awareness in the practice of a dentist at an outpatient appointment. Institut stomatologii. 2020;(3):20–22. (In Russ.).] <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2021.005>
4. Лобачева Е. В., Горбатова Е. А., Козлова М. В. Ранние методы установления опухолевой трансформации заболеваний слизистой оболочки рта. Материалы Всероссийского стоматологического форума, 11–13.02.2021, Москва, Россия. Российская стоматология. 2021;14(1):51–53. [Lobacheva E. V., Gorbatoeva E. A., Kozlova M. V. Early methods for establishing tumor transformation of diseases of the oral mucosa. Proceedings of the All-Russian Dental Forum, 11–13.02.2021, Moscow, Russia. Russian Journal of Stomatology. 2021;14(1):51–53. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/rossstomat20211401131>
5. Постников М. А., Трунин Д. А., Габриелян А. Г., Потапов В. П., Кириллова В. П. Диагностические возможности врача-стоматолога при выявлении новообразований слизистой оболочки полости рта. Клиническая стоматология. 2020;(4):32–36. [Postnikov M. A., Trunin D. A., Gabrielyan A. G., Potapov V. P., Kirillova V. P. Diagnostic capabilities of a dentist in identifying neoplasms of the oral mucosa. Clinical dentistry. 2020;(4):32–36. (In Russ.).] https://doi.org/10.37988/1811-153X_2020_4_32
6. Метелица К. И., Манак Т. Н. Ксеростомия и ее осложнения в полости рта. Современная стоматология. 2021;(2):6–10. [Metelitsa C. H., Manak T. Xerostomia and its complications in the oral cavity. Sovremennaya stomatologiya. 2021;(2):6–10. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46500743>
7. Ронь Г. И., Акмалова Г. М., Чернышева Н. Д., Хонина Т. Г. Особенности локальной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки рта. В: Материалы тринадцатого сибирского конгресса «Стоматология и челюстно-лицевая хирургия с международным участием», Всероссийского симпозиума «Новые технологии в стоматологии»; Новосибирск; 10–12 октября 2018 года. Новосибирск: Изд-во НГМУ; 2018. С. 209–213. [Ron G. I., Akmalova G. M., Chernysheva N. D., Khonina T. G. Features of local therapy of lichen planus of the oral mucosa. In: Proceedings of the 13th Siberian Congress “Dentistry and Maxillofacial Surgery”, of the All-Russian Symposium “New Technologies in Dentistry”; Novosibirsk; October 10–12, 2018. Novosibirsk: Publishing House of NGMU; 2018. Pp. 209–213. (In Russ.).]
8. Пурсанова А. Е., Казарина Л. Н., Белозеров А. Е., Серкхель Е. В., Казарин А. С., Гулян У. Г. Совершенствование диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. Вятский медицинский вестник. 2019;(2):46–50. [Pursanova A. E., Kazarina L. N., Belozеров A. E., Serkhel E. V., Kazarin A. S., Gulyan U. G. Improving the diagnosis and treatment of precancerous diseases of the oral mucosa. Vatskiy medicinskij vestnik. 2019;(2):46–50. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38213967>
9. Джурбаева Ш. Ф., Чистенко Г. Н., Терехова Т. Н., Иконникова А. В. Рак полости рта: факторы риска и скрининг. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2020;(2):7–17. [Dzhurbaeva S. F., Chistenko G. N., Terekhova T. N., Ikonnikova A. V. Oral cancer: risk factors and screening. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e. 2020;(2):7–17. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44582992>
10. Семкин В. А., Рабинович О. Ф., Кузин А. В., Безруков А. А., Агапитова Л. П. Опыт применения гидроколлоидной раневой повязки Granuflex при хирургическом лечении веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки рта. Клиническая стоматология. 2016;3(79):50–54. [Semkin V. A., Rabinovich O. F., Kuzin A. V., Bezrukov A. A., Agapitova L. P. Experience in the use of hydrocolloid wound dressing Granuflex the surgical treatment of verrucous leukoplakia of the oral mucosa. Clinical Dentistry (Russia). 2016;3(79):50–54. (In Russ.).] <https://www.kstom.ru/ks/article/view/0079-11/pdf>
11. Гажва С. И., Котунова Н. А. Повышение эффективности ранней диагностики заболеваний слизистой оболочки рта. Современные проблемы науки и образования. 2017;(5):110. [Gazhva S. I., Kotunova N. A. Improving the efficiency of early diagnosis of diseases of the oral mucosa. Modern problems of science and education. 2017;(5):110. (In Russ.).] <https://s.science-education.ru/pdf/2017/5/26913.pdf>

12. Аллахвердиева Г. Ф., Синюкова Г. Т., Шолохов В. Н., Данзанова Т. Ю., Лепедату П. И., Гудилина Е. А. и др. Современные проблемы диагностики опухолей головы и шеи. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(3):13–34. [Allakhverdieva G. F., Sinyukova G. T., Sholokhov V. N., Danzanova T. Yu., Lepedatu P. I., Gudilina E. A. et al. Current Problems in the Diagnosis of Head and Neck Tumors. Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy. 2020;3(3):13–34. (In Russ.)]. <https://www.oncoradjournal.ru/jour/article/view/128/114>
13. Соихер М. И., Амхадов И. С., Шуайпова А. Р., Сардиянов А. И. Принципы онкологической настороженности на амбулаторном приеме у врача-стоматолога. Современная медицина. 2019;3(3):107–112. [Soiher M. I., Amkhadov I. S., Shuaypova A. R., Sardiyonov A. I. Principles of oncological alertness at an outpatient appointment with a dentist. Sovremennaya meditsina. 2019;3(3):107–112. (In Russ.)]. <http://infocompany-sovmmed.ru/?p=1552>
14. Ларинская А. В., Юркевич А. В., Ушницкий И. Д., Кравченко В. А., Михальченко В. Ф., Михальченко А. В. и др. Клиническая характеристика механизмов воздействия световых методов физиотерапии в стоматологии. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2020;5(5):43–46. [Larinskaya A. V., Yurkevich A. V., Ushnitsky I. D., Kravchenko V. A., Mikhachenko V. F., Mikhachenko A. V. et al. Clinical characteristic of clinical influence mechanism of light physiotherapy methods in odontology. International journal of applied and fundamental research. 2020;5(5):43–46. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43130105>
15. Васильев А. Ю., Дулицкая Т. К., Викулова Ю. В. Сравнительный анализ возможностей мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в диагностике опухолей полости рта и ротоглотки. Радиология — практика. 2013;1(1):4–10. [Vasiliev A. Yu., Duditskaya T. K., Vikulova Yu. V. Comparative analysis of opportunities multislice computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of tumors oral cavity and oropharynx. Radiology — practice. 2013;1(1):4–10. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18965753>
16. Аветисов С. Э., Кац М. В. Использование оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний сетчатки (обзор литературы). Universum: медицина и фармакология. 2017;4(4):15–26. [Avetisov S., Kats M. V. Using optical coherent tomography in diagnosis of retinal diseases. (review of literature). Universum: medicina i farmakologiya. 2017;4(4):15–26. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28928265>
17. Аллахвердиева Г. Ф., Синюкова Г. Т., Данзанова Т. Ю., Ковалева Е. В., Саприна О. А., Гудилина Е. А. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике плоскоклеточных опухолей головы и шеи. Опухоли головы и шеи. 2019;9(1):12–19. [Allakhverdieva G. F., Sinyukova G. T., Danzanova T. Y., Kovaleva E. V., Saprina O. A., Gudilina E. A. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma. Head and Neck Tumors. 2019;9(1):12–19. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2019-9-1-12-19>
18. Киселева Е. А. Патогенетическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. Медицина в Кузбассе. 2012;11(4):66–69. [Kiseleva E. A. Pathogenetic therapy of leucoplasia of mucous membrane of oral cavity. Medicine in Kuzbass. 2012;11(4):66–69. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18775656>
19. Филимонова Л. В., Межевикина Г. С., Маршуба Л. О. Использование аутофлуоресцентной стоматоскопии как скринингового метода диагностики предраковых состояний и онкологических заболеваний слизистой оболочки рта на стоматологическом приеме. Наука молодых (Eruditio Juvenum). 2020;8(1):80–85. [Filimonova L. B., Mezhevnikina G. S., Marshuba L. O. The use of autofluorescent stomatoscopy as a screening method of diagnosis of precancer states and oncological diseases of mucous membrane of the mouth at a stomatological attendance. Science of the Young (Eruditio Juvenum). 2020;8(1):80–85. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23888/HMJ20208180-85>
20. Вилова Т. В., Есипова А. А., Вилова К. Г. Характеристика структуры обращаемости взрослого населения при заболеваниях слизистой оболочки рта и кожи. Международный научно-исследовательский журнал. 2018;1(2):42–45. [Vilova T. V., Esipova A. A., Vilova K. G. Characteristics of structure of adult population treatment seeking with diseases of mucosal lining of mouth and skin. International Research Journal. 2018;1(2):42–45. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2018.67.033>
21. Гилева О. С., Либик Т. В., Позднякова А. А., Гибадуллина Н. В., Сюткина Е. С., Коротин С. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта: методы диагностики и лечения. Dental Forum. 2019;1(1):27–36. [Gileva O. S., Libik T. V., Pozdnyakova A. A., Gibadullina N. V., Syutkina E. S., Korotin S. V. Oral mucosal diseases: methods of diagnosis and treatment. Dental Forum. 2019;1(1):27–36. (In Russ.)]. http://den7208516.nichost.ru/DF_2019/Dental_Forum_№1_2019.pdf
22. Чистенко Г. Н., Терехова Т. Н., Иконникова А. В., Джурова Ш. Ф., Колчанов В. М. Эпидемиологические и диагностические аспекты рака дна полости рта. Медицинский журнал. 2020;1(1):128–132. [Chistenko G. N., Terekhova T. N., Ikonnikova A. V., Juraeva Sh. F., Kolchanov V. M. Epidemiological and diagnostic aspects cancer of the bottom of the oral cavity. Medical journal. 2020;1(1):129–132. (In Russ.)]. <https://medmag.bsmu.by/vypuski/2020-1/epidemiologicheskie-i-dagnosticheskie-aspekty-raka-dna-polosti-rta>
23. Муханов А. А. Профилактика злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта. Научный электронный журнал «Меридиан». 2020;2(2):153–155. [Mukhanov A. A. Prevention of malignant tumors of the mucous membrane of the oral cavity. Nauchnyi elektronnyi zhurnal «Meridian». 2020;2(2):153–155. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41803656>
24. Галченко В. М., Ильтибаев О. М., Ильтибаева М. О. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ (литературный обзор). В: Теоретические и практические основы научного прогресса в современном обществе: сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф.; 10 июля 2020 г.; г. Калуга. Уфа: Аэтерна; 2020. С. 162–171. [Galchenko V. M., Iltibaev O. M., Iltibaeva M. O. Precancerous diseases of the oral mucosa and red border of the lips (literature review). In: Theoretical and practical foundations of scientific progress in modern society: collection of articles Int. scientific and practical conf.; July 10, 2020; Kaluga. Ufa: Aeterna; 2020. Pp. 162–171. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43111045>
25. Горбатова Е. А. Современные подходы ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки и органов рта: диссертация на соискание ученой степени д-ра мед. наук. Москва; 2023. 319 с. [Gorbatova E. A. Modern approaches to the management of patients with precancerous conditions of the oral mucosa and organs: dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2023. 319 p.]. https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_012570076
26. Пурсанова А. Е. Совершенствование стратегии и тактики ранней диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта: диссертация на соискание ученой степени д-ра мед. наук. Н. Новгород; 2022. 309 с. [Pursanova A. E. Improving the strategy and tactics of early diagnosis and treatment of precancerous diseases of the oral mucosa: dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. N. Novgorod; 2022. 309 p.]. <https://vrmgu.ru/upload/iblock/98a/98a34a0ccc6276ccc127621f7bdf7e86.pdf>
27. Izzetti R., Vitali S., Aringhieri G., Nisi M., Oranges T., Dini V. et al. Ultra-High Frequency Ultrasound, A Promising Diagnostic Technique: Review of the Literature and Single-Center Experience. Canadian Association of Radiologists journal. 2021;72(3):418–431. <https://doi.org/10.1177/0846537120940684>
28. Wu Y.-H., Lin P.-Y., Yang J.-H., Kuo Y.-S., Wu Y.-C. Serum levels and positive rates of tumor biomarkers in oral precancer patients. Journal of the Formosan Medical Association. 2021;120:1324–1331. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.12.013>
29. Chu H.-W., Chang K.-P., Hsu C.-W., Chang I. Y.-F., Liu H.-P., Chen Y.-T. et al. Identification of Salivary Biomarkers for Oral Cancer Detection with Untargeted and Targeted Quantitative Proteomics Approaches. Molecular & cellular proteomics. 2019;18(9):1796–1806. <https://doi.org/10.1074/mcp.RA119.001530>
30. Liu Z., Shi H. Prognostic role of squamous cell carcinoma antigen in cervical cancer: a meta-analysis. Disease markers. 2019;2019:6710352. <https://doi.org/10.1155/2019/6710352>
31. Travassos D. C., Fernandes D., Massucato E. M. S., Navarro C. M., Bufalino A. Squamous cell carcinoma antigen as a prognostic marker and its correlation with clinicopathological features in head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. Journal of oral pathology & medicine. 2018;47(1):3–10. <https://doi.org/10.1111/jop.12600>
32. Aggarwal N., Bhatnagar S. Leukoplakia — Potentially Malignant Disorder of Oral Cavity — A Review. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research. 2018;4(5):4219–4226. <http://dx.doi.org/10.26717/BJSTR.2018.04.001126>
33. Babiuch K., Chomyszyn-Gajewska M., Vyshinskaya-Pavelets G. The use of VELscope® for detection of oral potentially malignant disorders and cancers — a pilot study. Medical and Biological Sciences. 2012;26(4):11–16. <https://doi.org/10.12775/v10251-012-0069-8>
34. Tiwari L., Kujan O., Farah C. S. Optical fluorescence imaging in oral cancer and potentially malignant disorders: A systematic review. Oral diseases. 2019;26(3):491–510. <https://doi.org/10.1111/odi.13071>
35. Meleti M., Giovannacci I., Vescovi P., Pedrazzi G., Govoni P., Magnoni C. Histopathological determinants of autofluorescence patterns in oral carcinoma. Oral diseases. 2020;26(6):1185–1189. <https://doi.org/10.1111/odi.13304>
36. Aguirre-Urizar J. M., Lafuente-Ibáñez de Mendoza I., Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and meta-analysis of the last 5 years. Oral diseases. 2021;27(8):1881–1895. <https://doi.org/10.1111/odi.13810>
37. Kumar N., Patel M. D. Pattern of lymphatic metastasis in relation to the depth of tumor in oral tongue cancers: a clinic pathological correlation. Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery. 2013;65(Suppl. 1):59–63. <https://doi.org/10.1007/s12070-012-0504-y>
38. Li K., Tay F. R., Yiu C. K. Y. The past, present and future perspectives of matrix metalloproteinase inhibitors. Pharmacology & therapeutics. 2020;207:107465. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107465>
39. Fitzpatrick S. G., Cohen D. M., Clark A. N. Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review. Head and neck pathology. 2019;13(1):91–102. <https://doi.org/10.1007/s12105-018-0981-8>
40. Giuliani M., Troiano G., Cordaro M., Corsalini M., Gioco G., Lo Muzio L. et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. Oral diseases. 2019;25(3):693–709. <https://doi.org/10.1111/odi.12885>
41. Gutiérrez-Corrales A., Campano-Cuevas E., Castillo-Dalí G., Torres-Lagares D., Gutiérrez-Pérez J. L. Ability of salivary biomarkers in the prognostic of systemic and buccal inflammation. Journal of clinical and experimental dentistry. 2017;9(5): e716–e722. <https://doi.org/10.4317/jced.53776>
42. G D., Nandan S. R. K., Kulkarni P. G. Salivary Tumour Necrosis Factor-alpha as a Biomarker in Oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma. Asian Pacific journal of cancer prevention. 2019;20(7):2087–2093. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.7.2087>
43. Aittiwaraipoj A., Juengsomjit R., Kitkumthorn N., Lapthanasukul P. Oral Potentially Malignant Disorders and Squamous Cell Carcinoma at the Tongue: Clinicopathological Analysis in a Thai Population. European journal of dentistry. 2019;13(3):376–382. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698368>
44. Tampa M., Caruntu C., Mitran M., Mitran C., Sarbu L., Rusu L. C. et al. Markers of Oral Lichen Planus Malignant Transformation. Disease markers. 2018;2018:1959506. <https://doi.org/10.1155/2018/1959506>

45. Nosratzahi T. Oral lichen planus: an overview of potential risk factors, biomarkers and treatments. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 2018;19(5):1161–1167. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.5.1161>
46. Gupta R. K., Rani N., Joshi B. Proliferative verrucous leukoplakia misdiagnosed as oral leukoplakia. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2017;21(6):499–502. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_189_17
47. Chen Q., Dan H., Tang F., Wang J., Li X., Cheng J. et al. Photodynamic therapy guidelines for the management of oral leucoplakia. *International journal of oral science*. 2019;11(2):14. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0047-0>
48. Jagtap B., Bhate K., Santhoshkumar S. N. Low level laser therapy reduces oral leukoplakia lesion size: Results from a preliminary study. *Oral oncology*. 2018;85:108–109. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.08.002>
49. Matulić N., Bago I., Sušić M., Gjorgievska E., Knežević A. K., Gabrić D. Comparison of Er: YAG and Er, Cr: YSGG laser in the treatment of oral leukoplakia lesions refractory to the local retinoid therapy. Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery. 2019;37(6):362–368. <https://doi.org/10.1089/photob.2018.4560>
50. Cănjău S., Todea D. C. M., Sinescu C., Pricop M. O., Duma V. F. Fluorescence influence on screening decisions for oral malignant lesions. *Romanian journal of morphology and embryology*. 2018;59(1):203–209.
51. Warnakulasuriya S., Kujan O., Aguirre-Urizar J. M., Bagan J. V., González-Moles M. Á., Kerr A. R. et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral diseases*. 2021;27(8):1862–1880. <https://doi.org/10.1111/odi.13704>
52. Villa A., Gohel A. Oral potentially malignant disorders in a large dental population. *Journal of applied oral science*. 2014;22(6):473–476. <https://doi.org/10.1590/1678-775720140254>
53. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2018;125(6):582–590. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.011>
54. Awan K., Morgan P., Warnakulasuriya S. Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign 335 keratoses. *Journal of oral pathology & medicine*. 2011;40(7):541–544. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01048.x>
55. Sarodea G. S., Sarodea S. C., Maniyara N., Sam Regi R., Aruna A., Patil S. Malignant transformation rate based stratification model for oral potentially malignant disorders: a potential idea. *Journal of oral biology and craniofacial research*. 2020;10(4):490–491. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2020.07.017>