

Клинические рекомендации

ЛЕЙКОПЛАКИЯ

Коды по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

K13.2 Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта, включая язык;

K13.20 Лейкоплакия идиопатическая

K13.21 Лейкоплакия, связанная с употреблением табака;

K13.24 Небо курильщика [никотиновый лейкокератоз неба] [никотиновый стоматит]

Возрастная категория: взрослые

Год утверждения (частота пересмотра): **2022 (не реже 1 в 3 г)**

Профессиональные некоммерческие медицинские организации-разработчики:

- • Стоматологическая Ассоциация России

Оглавление

Оглавление.....	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)6	
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. .7	
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	10
2.1 Жалобы и анамнез.....	11
2.2 Физикальное обследование.....	13
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	15
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	18
2.5 Иные диагностические исследования.....	18
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.19	
3.1 Консервативное лечение.....	19
3.2 Хирургическое лечение.....	24
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе на использовании природных лечебных факторов.....	26
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	26
6. Организация оказания медицинской помощи.....	27

7.Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	27
8.Критерии оценки качества медицинской помощи.....	27
Список литературы.....	31
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	47
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	47
Приложение А3. Справочные материалы,включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	50
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	51
Приложение Б1. Схема-топограмма СОПР (Roed-Petersen & Renstrup, 1969) для топографирования зон локализации элементов поражения в модификации Гилевой О.С. и соавт. (РП № 2436 от 22.02.08) с цветовой кодировкой зон поражения по ТК ВОЗ.....	52
Приложение В. Информация для пациентов.....	53
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	54
Приложение Г1.....	54
Приложение Г2.....	57

Список сокращений

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

МКБ 10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

МКБ-С - международная классификация стоматологических болезней на основе МКБ -10.

ПР – полость рта

ПО- патологический очаг

СОР – слизистая оболочка рта

СОПР – слизистая оболочка полости рта

СО - слизистая оболочка

КЖ – качество жизни

ИГХ - иммуногистохимическое исследование

ВПЧ/HPV – вирус папилломы человека

ПЦР – полимеразная цепная реакция

АФС – аутофлюоресцентная стоматоскопия

ФДТ - фотодинамическая терапия

Термины и определения

Гиперкератоз – это чрезмерное ороговение эпителия СОР, со значительным утолщением рогового слоя.

Паракератоз – это нарушение процесса ороговения, выражающееся в неполном ороговении поверхностных клеток шиповидного слоя.

Дискератоз – это форма неправильного ороговения, характеризующаяся патологической кератинизацией отдельных эпителиальных клеток с развитием в них признаков атипии.

Клеточная атипия – это комплекс отличительных признаков от нормальных клеток, включающий изменение размеров клеток и ядер (полиморфизм), цвета (гиперхромия).

Дисплазия эпителия – по определению экспертов ВОЗ (1972) – это триада, включающая клеточную атипию, нарушение дифференцировки клеток и архитектуру тканей.

Бактериоскопическое исследование – это микроскопическое исследование микрофлоры налета с поверхности слизистой оболочки рта в окрашенном препарате.

Цитологическое исследование – это микроскопическое исследование соскоба с поверхности эрозий или язв на клеточный состав в окрашенном препарате.

Реакция ПЦР - (PCR - полимеразная цепная реакция) – это методика современного диагностирования инфекционных и вирусных заболеваний, основанная на многократном увеличении молекул ДНК и РНК, характерных для того или иного патогенного микроорганизма.

УДД - уровень достоверности доказательств – это степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [1].

УУР – это уровень убедительности рекомендаций – степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [1].

Уровень GPP – сложившаяся клиническая практика

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лейкоплакия - это хроническое воспаление слизистой оболочки рта и губ, сопровождающееся гиперкератозом - повышенным ороговением слизистой оболочки рта в тех участках слизистой оболочки, где в норме она не ороговевает, проявляется на СОР белым пятном [2,3,4,9].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лейкоплакия СОР – это заболевание является проявлением ответной реакции слизистой на различные виды хронической экзогенной травмы – химическую (курение, жевание табака, бетеля, чрезмерный прием алкоголя, острая пища, профессиональный контакт с железорудной, силикатной, свинцовой пылью, каменноугольными смолами, анилиновыми красителями, фенолом, формальдегидом), физическую (горячий дым при курении, горячая пища, гальванизм, инсоляция), механическую (острые края зубов, некачественные протезы, патологический прикус, хроническое прикусывание СОР) [3,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,153,154,158,159,165]. Нарушению ороговения слизистой может способствовать воздействие вирусов папилломы человека (ВПЧ/HPV) [9,18,19,20,21,22,23,33,37,153,154,158,159,160]. Рассматривается также роль желудочно–кишечной патологии, приводящей к нарушению всасывания витаминов и, в частности витамина А, регулирующего процессы кератинизации, и снижающей резистентность СОР [9,24,25,26,27,158].

Лейкоплакия является профессиональным заболеванием для лиц, работающих на химических производствах и в горячих цехах [9,28,29,30,31,32]. Отмечается и вероятность генетической предрасположенности [9,34,35].

Лейкоплакия – это предраковое состояние полости рта [16,36,37,38,39,154,155]. Гистологические исследования показывают наличие картины гиперплазии эпителия, гиперкератоза, паракератоза, акантоза и субэпителиальную клеточную инфильтрацию. В клетках базального слоя эпителия могут наблюдаться признаки атипии (дисплазия, анизоцитоз, патологические митозы) [37,40,34,41,42,43]. Именно характер гистологических изменений в эпителии при лейкоплакии является основанием для характеристики данного заболевания как предрака. Озлокачествление начинается с изменений в нижних слоях эпителия в базальном и парабазальных слоях, где фиксируется цитологическая картина легкой дисплазии, далее распространяясь на нижнюю и среднюю часть клеток шиповатого слоя клеточная атипия переходит в среднюю степень дисплазии и далее в тяжелую [34,41]. Выявление при гистологическом исследовании средней и тяжелой форм

дисплазии эпителия является предраковым состоянием с высокой частотой озлокачествления. Если клеточная атипия обнаруживается по всей глубине эпителиальной выстилки до базальной мембраны, то это состояние рассматривается как рак *in situ*, а с момента прорыва базальной мембраны и выхода атипичных клеток в подслизистый слой считается развившимся раком. Разные формы лейкоплакии имеют разный потенциал злокачественности, но возможность озлокачествления у веррукозной и эрозивной форм лейкоплакии составляет 20-25,5%, соответственно [34].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным американских ученых распространенность лейкоплакии в популяции составляет от 0,5 до 3,46%, а частота озлокачествления 0,7-2,9%. Отмечается рост числа пациентов с лейкоплакией в структуре патологии СОР от 16% в 2009 году до 24% в 2013. [44]. В РФ лейкоплакия диагностирована в 46,0% наблюдений предраковых процессов СОР [40]. Болеют преимущественно активно курящие мужчины (70%) в возрасте 40-50 лет и старше [36,13,32], но неуклонно растет число больных молодого возраста [40]. Курение и злоупотребление алкоголем, ответственны за возникновение 80% наблюдений рака СОР, а при их синергистическом эффекте риск возрастает [40,13,45,15].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Согласно международной классификации болезней МКБ-10 подразделяют:

Класс XI: Болезни органов пищеварения

К13.2 Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта, включая язык

К13.20 Лейкоплакия идиопатическая*

К13.21 Лейкоплакия, связанная с употреблением табака

К13.24 Небо курильщика [никотиновый лейкокератоз неба], [никотиновый стоматит]

* Если развитие лейкоплакии не возможно связать с этиологическими факторами (курение, травма и др.), то ставится диагноз - лейкоплакия идеопатическая.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая классификация лейкоплакии [по экспертному мнению Машкиллейсона А.Л. 1970] [47].

- простая или плоская;

- веррукозная;
- эрозивная
- лейкоплакия Гаппейнера или небо курильщика.

Эти формы могут переходить одна в другую, причем у одного и того же больного возможно сочетание разных форм одновременно на разных участках СОР [34,40,46,].

Согласно принятой в 2005 году ВОЗ классификации заболеваний головы и шеи, для гистологической характеристики лейкоплакии было введено понятие «плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия» (Squamous Intraepithelial Neoplasia — SIN) [37,41].

Данная гистологическая классификация лейкоплакии ВОЗ включает очаговую эпителиальную гиперплазию (без атипии) - (SIN) и дисплазию низкой (SINI), средней (SINII) и высокой степени тяжести (SIN III).

Классификация SIN дает четкое отображение каждого этапа злокачественной трансформации эпителия при лейкоплакии СОР [37]. Для более точного определения степени дисплазии эпителия СОР используется иммуногистохимический метод (ИГХ) [19,48].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Плоская форма лейкоплакии. Клинически проявляется белым пятном на СОР, напоминающий наклеенный кусок папиросной бумаги, не снимающийся при поскабливании, обусловленный ограниченным участком равномерного ороговения. Поверхность участка лейкоплакии обычно безболезненная, слегка шероховатая и сухая. Очаг имеет неровные, неправильные, зубчатые очертания. Уплотнения и видимого воспаления в основании участков ороговения не наблюдается [9,41,44,158].

Очаги лейкоплакии локализуются на слизистой оболочке щек, в углах рта, по линии смыкания зубов, на дне полости рта, спинке и боковых поверхностях языка, на небе и гребнях альвеолярных отростков. При локализации на дне полости рта лейкоплакия имеет вид морщинистой серо-белой пленки или серовато-белой бляшки не возвышающейся над окружающей СОР. При локализации на красной кайме губ очаги лейкоплакии нередко захватывают зону Клейна [41,154,158].

Небо курильщика (никотиновый лейкокератоз неба, никотиновый стоматит или лейкоплакия Гаппейнера) является клинической разновидностью плоской лейкоплакии. Заболевание является формой ороговения слизистой оболочки твердого и мягкого неба, которое наблюдается у заядлых курильщиков (чаще трубки) в ответ на раздражающее действие табачного дыма [47,158].

Веррукозная форма лейкоплакии. Ведущим клиническим признаком веррукозной лейкоплакии являются возвышающиеся над окружающей слизистой очаги гиперкератоза

[4,41,49,34,50,51,52]. Заболевание может проявляться в полости рта в двух формах – бляшечной и бородавчатой [53,158]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) описывает веррукозную лейкоплакию как особую и агрессивную форму потенциально злокачественного заболевания полости рта. Она, имеет прогрессирующее течение, связана с высокой частотой рецидивов и злокачественной трансформацией [167].

При бляшечной форме поражение имеет вид молочно-белых, гладких, плотных, резко очерченных, неравномерно возвышающихся над окружающей слизистой оболочкой безболезненных бляшек неправильной формы с шероховатой, плотной поверхностью, не снимающихся при поскабливании.

При бородавчатой форме веррукозной лейкоплакии имеются плотные, бугристые, серовато-белого, иногда молочно-белого цвета ограниченные образования, возвышающиеся над поверхностью слизистой до 2-3 мм. Бугристая поверхность и ограниченные очертания этой формы лейкоплакии напоминают бородавки. По данным отечественных и зарубежных авторов именно эта форма лейкоплакии имеет потенциал трансформации в плоскоклеточный рак от 30 до 70% от всех предраковых состояний полости рта [4,41,54,55,56,57,52,51,53]. Клинические признаки озлокачествления лейкоплакии представлены в таблице 1.

Эрозивная форма лейкоплакии проявляется эрозией на слизистой оболочке рта или трещиной на красной кайме губы на фоне очагов плоской или веррукозной лейкоплакии (табл.1).

Эрозия в зоне лейкоплакии может быть следствием механической или термической травмы, присоединения вторичной инфекции (как правило, грибы *Candida*) или озлокачествления. Появление эрозии, трещины на участке гиперкератоза является грозным симптомом возможного озлокачествления. При этом может определяться также уплотнение в основании очага лейкоплакии [37,38,41] (табл.1).

Считается, что при сопутствующем хроническом кандидозе, риск малигнизации лейкоплакии возрастает [3,37,58,59,158,159]. Это связывают с образованием N-nitrosobenzylmethylamine (NBMA), вырабатываемого грибом *Candida* в процессе жизнедеятельности [60].

Озлокачествление эрозивной формы лейкоплакии составляет 25,5% [34].

Таблица 1 - Клинические симптомы лейкоплакии

Формы лейкоплакии	Контингент больных	Жалобы	Клинические признаки	Локализация	Признаки озлокачествления
Плоская	Активно курящие, преимущественно мужчины	<ul style="list-style-type: none"> ▪Отсутствуют •На шероховатость слизистой ▪На 	Белое пятно неправильной формы, не возвышается над слизистой,	Дно полости рта – 25-***%33 •Язык боковая	<ul style="list-style-type: none"> •Уплотнение в основании очага •Усиление ороговения

	старше 40 лет составляют 80% пациентов с лейкоплакией*	косметический дефект при локализации на красной кайме губ	не снимается при поскабливании	поверхность-26*%31-*** * •Слизистая щек по линии смыкания- 23-***%26-*** •мягкое небо, переходная складка – 8%**	•Внезапное эрозирование и кровоточивость****
Веррукозная		•Отсутствуют •На шероховатость слизистой	Белое пятно неправильной формы, возвышается над слизистой, не снимается при поскабливании		
Эрозивная		•Отсутствуют •Слабая болезненность от раздражающих факторов	Эрозия или трещина на фоне белого пятна плоской или веррукозной лейкоплакии		
Никотиновый стоматит (небо курильщика)	Развивается у курящих трубку, сигареты длительно и в большом количестве, преимущественно у мужчин.	-Отсутствуют	Помутнение СО твердого и мягкого неба с красными вкраплениями выводных протоков малых слюнных желез.	Твердое и мягкое небо	Не склонно к озлокачанию*****

Источники: [47]***** ;[41] *****;[56] *** ;[37] ** ;[49] *

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика лейкоплакии СОР основывается на данных клинического обследования (жалоб, анамнестических данных, объективного обследования). Для постановки окончательного диагноза и проведения дифференциальной диагностики рекомендуются дополнительные методы исследования (см. разделы 2.3., 2.4.), основополагающим из которых является метод патолого-анатомического исследования биопсийного материала, с целью оценки наличия и степени дисплазии, т.е. онкогенного потенциала очага лейкоплакии и прогноза заболевания, а также

определения показаний к выбору методов лечения с последующей стоматологической реабилитацией пациента [154,158].

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы пациентов с лейкоплакией СОР определяются формой заболевания (представлены в разделе 1.6. «Клиническая картина»).

- Лейкоплакия часто течет бессимптомно. Пациенты редко, но могут предъявлять жалобы на сухость во рту или ощущение шероховатости слизистой, на её необычный вид, чувство стянутости, нарушение вкуса (при обширных очагах гиперкератоза на языке). При эрозивной форме лейкоплакии могут быть жалобы на болезненность при приеме пищи, разговоре [9,37,34,154, 158].

GPP

Сбор анамнеза

- Рекомендуется при сборе анамнеза уточнить курит ли пациент, как долго и сколько сигарет или папирос в день, а также выяснить другие вредные привычки, связанные с применением бездымного табака (жевание табака, бетеля или снюс) и злоупотребление алкоголем, что является ведущими провоцирующими факторами в развитии лейкоплакии [5,13,28,37,40,41,45, 49,51, 154,158,159,165].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Рекомендуется выяснить профессию пациента на предмет выявления возможных профессиональных вредностей (работа на химических производствах, в горячих цехах) или работы в условиях повышенной инсоляции (строители, сельхозработники) [9,10,29,30,32,37].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется выявлять пищевые пристрастия пациентов, а именно регулярный прием горячей, острой пищи, что может провоцировать развитие гиперкератоза СО [9,33,34,37,41,42,43,44,96,154].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется собрать полный список перенесенных и сопутствующих заболеваний пациента, особенно наличие сахарного диабета (способствует развитию кандидоза) и желудочно-кишечной патологии (возможно развитие гиповитаминозов, нарушающих процессы ороговения СОР) [3,9,24,25,26,27,36,37,91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется собрать сведения об используемых пациентом средствах индивидуальной гигиены полости рта с последующим анализом жалоб на раздражающее действие в полости рта [9,11,62,145,149].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется выяснять наследственную (генетическую) предрасположенность в развитии лейкоплакии и рака полости рта у ближайших родственников [34,37,39,54,159,165].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется при сборе анамнеза выяснять длительность патологического процесса, лечился ли ранее (регулярно или от случая к случаю), выясняют характер проводимого лечения, его объем (со слов больного) и полученный результат (стойкое улучшение, временное улучшение, без улучшения или ухудшение) [44,64,128,129].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется учесть степень сохранности стоматологического здоровья с позиций составляющих качества жизни, исходя из результатов самооценки пациентом уровня КЖ по индексу «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-14-RU (Приложение Г1) [91,134,135].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется при сборе анамнестических данных и жалоб пациента обратить внимание на психо-эмоциональное состояние пациента, наличие канцерофобии [11,128,129]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется получить информированное согласие на обследование и лечение у врача-стоматолога в соответствии с этическими принципами предъявляемых Хельсенской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации [68] и приказа МЗ РФ от 12 ноября 2021 №1051н

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется проводить тщательный всесторонний осмотр полости рта в соответствии с рекомендациями ВОЗ по обследованию пациентов, с использованием схемы-топограммы слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ (Приложение Б1). Предлагается следующая последовательность обследования слизистой оболочки рта: СО щек, твердого и мягкого неба, зева и миндалин, подъязычной области и языка. При выявлении очага гиперкератоза определить его локализацию и отметить на схеме-топограмме, используя цветовое кодирование элементов (Приложение Б1). Результаты осмотра вносятся в медицинскую карту. [3,36,55,66,67,128,129,149,152,155].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется определить количество, размер, контур и вид (плоская, веррукозная или эрозивная), цвет очага поражения (гомогенный, негомогенный), определить состояние прилежащих участков СО (воспаление) [9,92,93,148,154,158,159,160,161,162]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: в систематических литературных обзорах приводятся данные, что негомогенный очаг лейкоплакии (с чередованием белых и красных участков) характеризуется более тяжелой формой дисплазии эпителия [159]. Научные факты указывают так же на статистическую корреляцию размера очага лейкоплакии со злокачественной трансформацией. Поражения, превышающие 200 мм² имели более высокий риск озлокачествления [161,162,163]

- Рекомендуется пальпировать очаг гиперкератоза с целью определения толщины и текстуры поражения, возможного уплотнения в основании и болезненности [8,41,92,93,143,154,159].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Пальпация текстуры очага позволяет дифференцировать плоскую форму лейкоплакии от веррукозной, возвышающейся над поверхностью слизистой.

Наличие уплотнения в основании очага поражения является признаком возможного озлокачествления [41]

- Рекомендуется тщательная пальпация регионарных подчелюстных, подбородочных, передних и задних шейных, надключичных лимфатических узлов у всех пациентов с лейкоплакией.[41,125,128,129,154,158,178]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется тщательное обследование ПР с целью выявления возможных травматических факторов (острые края кариозных зубов, нависающие края пломб, некачественные протезы, привычное прикусывание слизистой) или источники возможного гальванизма (ортопедические конструкции или реставрации из разнородных металлов) [6,9,37,41,42,61,62,63,64,65,91,92,93,95,154,158,167].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: научные исследования показывают, что у пациентов с выявленными очагами хронической травмы высокие риски развития злокачественных новообразований, особенно у лиц, злоупотребляющих алкоголем и курением [95].

- Рекомендуется выявление гигиенического состояния полости рта [122,125,167, 169, 170]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: плохая гигиена полости рта влияет на состояние слизистой, меняя микробиом полости рта, что может запускать процесс канцерогенеза [170].

- Рекомендуется при осмотре ПР особое внимание уделить увлажненности СО - при сопутствующей сухости СОР можно предположить наличие кандидоза, что потребует дополнительных лабораторных исследований (см. разд. 2.3) [55,92,93,128,129,156,157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется при наличии съемных пластиночных протезов в ПР оценить их гигиеническое состояние и провести дополнительные лабораторные исследования со слизистой протезного ложа и внутренней поверхности протеза с целью исключения развития кандидоза ПР, чему способствует наличие съемных пластиночных протезов (см. разд. 2.3) [3,66,67,136,137,157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: сбор анамнеза и тщательный осмотр полости рта является определяющим в диагностике лейкоплакии и в скрининге предраковых заболеваний полости рта.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

1. Люминесцентная диагностика (осмотр под лампой Вуда) рекомендуется в целях дифференциальной диагностики с гиперкератозом при красной волчанке [36,69,143]. При лейкоплакии очаг поражения дает серо-желтое свечение (при красной волчанке белоголубое). При озлокачествлении лейкоплакии не было выявлено изменений в характере свечения под лампой Вуда. Степень достоверности метода составляет 75,9%.

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: не все формы красной волчанки без выраженного гиперкератоза и атрофии дают информативное характерное свечение в лучах Вуда, что не решает проблемы диагностики.

2. Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови рекомендуются в целях дифференциальной диагностики плоской или веррукозной форм лейкоплакии с волосатой лейкоплакией, в случае локализации очага на боковой поверхности языка (типичное место для волосатой лейкоплакии у 98% пациентов со СПИДом [70,71].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: волосатая лейкоплакия является проявлением тяжелых иммунологических нарушений, характерных для СПИДа и обусловлена интенсивной репликацией вируса Эпштейна-Барр. В связи с чем, необходимость в дифференциальной диагностике на амбулаторном стоматологическом приеме очага лейкоплакии с волосатой лейкоплакией мало вероятна.

3. Витальное окрашивание очага красителем толуидиновым синим (ТВ-тест) [8,46,72,73,138,139] рекомендуется применять для оценки истинных размеров очага поражения и выявления зоны наибольшего прокрашивания очага лейкоплакии, что может быть связано с повышенным уровнем дискератоза или развившегося рака; это позволит уточнить место предполагаемой биопсии.

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: метод основан на сордстве толудиинового синего к ДНК и сульфатированным мукополисахаридам, количество которых в эпителии резко повышается при тяжелой дисплазии или раке. Точность метода составляет 50%-90% [46,73]. Метод рекомендуется как дополнение к другим методам исследования [139]. Метод используется также для контроля очага плоской лейкоплакии при диспансерном наблюдении, что позволяет определить момент для радикального лечения.

4. Взятие образца биологического материала с поверхности очага поражения на выявление возможной колонизации патологического гриба рода Кандида [3,20,37,58,59,60,74,142,154,156,157,158,159].

- рекомендуется брать биологический материал (соскоб) со СОР для бактериоскопического или микробиологического исследования натошак с целью получения объективной информации о наличии или отсутствии элементов патологического гриба рода Кандида;
- рекомендуется брать соскоб так же с внутренней поверхности съмных пластиночных протезов (при их наличии в ПР) [136,137].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: развитие гриба рода Кандида на поверхности очага лейкоплакии усугубляет клинику, способствуя развитию эрозии и малигнизации.

5. Цитологическое исследование микропрепарата тканей полости рта [72,75,91] рекомендуется проводить при эрозивной форме лейкоплакии, с целью получения клеток парабазального и базального слоев эпителия и их оценке на предмет атипии . Эксфолиативная цитология имеет большое значение в диагностике лейкоплакии [75] и предраковых поражений СОР [72].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: цитологический метод исследования информативен при взятии материала с участка повреждения эпителия (эрозия или трещина), что позволит получить клеточный материал глубоких слоев эпителия, где возможно выявление ранних симптомов атипии. При взятии материала с очага плоской или веррукозной лейкоплакии будут получены клетки поверхностного ороговевающего эпителия.

6. Оптическая когерентная томография (ОКТ) [20,33, 34, 41,42, 44,46,142,143, 144,180] рекомендуется с целью выявления возможных ранних признаков малигнизации очага лейкоплакии; метод ОКТ являются достоверным критерием оценки состояния СО у пациентов с различными формами лейкоплакии до, во время и после лечения; метод позволяет выбирать

наиболее информативное место для взятия биопсии. Чувствительность метода составляет 83%, специфичность -98% [46].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 5)

7. Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей полости рта рекомендуется как обязательный при веррукозной или эрозивной форме лейкоплакии с целью определения степени дисплазии и выбора метода лечения [37,40,41,42,46,47,49,57,72,78,79,80,81,82,143,165,168].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: патоморфологические признаки лейкоплакии характеризуются наличием дисплазии разной степени выраженности в клетках базального слоя эпителия, что соответствует предраковому состоянию [46,47]. Лейкоплакия с выявленными признаками средней и тяжелой форм дисплазии эпителия указывает на высокий риск озлокачествления.

8. Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей полости рта с применением иммуногистохимических методов рекомендуется проводить для определения маркеров злокачественной трансформации и более точной диагностики степени дисплазии СОР при лейкоплакии [37,41,42,43,44, 48,83,84,165].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: иммуногистохимическое исследование идентифицирует специфичные антигенные свойства злокачественной опухоли, что позволяет диагностировать начальные этапы озлокачествления при исследовании очагов лейкоплакии. [43]. В связи с этим рекомендуется сочетать метод ИГХ с патолого-анатомическим исследованием [44,48].

9. Молекулярно-биологическое исследование биопсийного (операционного) материала на вирус папилломы человека (Papilloma virus) высокого канцерогенного риска (16, 18 тип) рекомендуется для выявления ВПЧ с высоким онкогенным потенциалом - тип 16, 18. [18,19,21-23,37, 41,46,76, 77, 79,153,154,158-160,165].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: нахождение вируса папилломы человека типа 16,18 в очаге лейкоплакии повышают риск малигнизации очага лейкоплакии, что может повлиять на выбор способа лечения.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

1. Люминесцентная стоматоскопия (аутофлюоресцентная стоматоскопия- АФС, VELscore) рекомендуется применять при обследовании очага лейкоплакии для выявления аномального свечения, что может быть связано со злокачественной трансформацией заболевания [8,46,85,86,87,88,89,90,142,144,178].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: данный метод диагностики используется для целей массового онкологического скрининга. Аутофлюоресцентное свечение очагов лейкоплакии значительно отличается от свечения здоровой слизистой. Однако точность диагностики самых ранних предраковых изменений остается на низком уровне [144].

2. Хемилюминисцентная стоматоскопия с прижизненной окраской тканей СОР ядерными красителями (ВизиЛайт плюс) рекомендуется для диагностики истинных размеров очага лейкоплакии и для наблюдения его в динамике; степень кумуляции красителя позволяет предположить место возможного озлокачествления [8,9,14,30,66,143]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: данный метод используется для выявления предраковых состояний СОР при массовых осмотрах.

2.5. Иные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение первичной (диагностической) и мониторинговой фотосъемки очага лейкоплакии с использованием специальной фотосистемы высокого разрешения в режиме макросъемки, ретракторов и внутриротовых зеркал [182-188]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: стоматологическая фотосъемка требует соблюдения этических норм, проводится после получения добровольного информированного согласия пациента, в целях: клинико-планиметрического анализа очагов поражения и перифокальных зон СОПР; архивирования клинического материала; сравнительной оценки состояния СОПР в динамике наблюдения и лечения; проведения заочного онлайн консультирования пациентов экспертами по заболеваниям СОПР (теледентистрия).

- Рекомендуется врачу-стоматологу проявлять особую онконастороженность при осмотре СОР на амбулаторном приеме у пациентов группы высокого онкогенного риска развития лейкоплакии: курение, злоупотребление алкоголем, инфицирование вирусом папилломы человека 16 и 18 типов, генетическая предрасположенность, работа на химических, угледобывающих производствах, горячих цехах и пр., используя скрининговые тесты диагностики [66,67,95,122,151,152,153,158,163].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

- Рекомендуется врачу-стоматологу проявлять высокий уровень онконастороженности при клиническом обследовании пациента и выявлении веррукозной и/или эрозивной

формы лейкоплакии, уплотнения в основании очага поражения и при получении результатов цитологического и/или патолого-анатомического исследования биоптата с признаками дисплазии направлять к врачу-онкологу [46,66,67,82,122,163,164,167,168].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: клинический осмотр является ведущим методом выявления предраковых состояний СОР, имеющий достаточно высокую чувствительность (0,85) и специфичность (0,97)[46,163], что должен учитывать врач-стоматолог и проявлять бдительность при осмотре пациентов [167,168].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение лейкоплакии СОР реализуется врачом-стоматологом общей практики, врачом-стоматологом-терапевтом и врачом-стоматологом-хирургом в амбулаторных условиях в рамках основных профессиональных компетенций на принципах комплексного персонифицированного подхода. [44,46,91-93].

Лечение лейкоплакии включает консервативные и хирургические вмешательства

3.1 Консервативное лечение

Консервативное лечение лейкоплакии включает:

- лечебно – профилактические мероприятия;
- витаминотерапию - прием внутрь и местное применение витаминных препаратов;
- противогрибковую терапию;

1. Лечебно – профилактические мероприятия:

- Рекомендуется запрещение курения [5,15,17,20,28,37,45, 95,96,140,141,153,154,158,159]

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: данная рекомендация является обязательной при лечении любой формы лейкоплакии, т.к. направлена на устранение ведущего фактора, способствующего развитию и малигнизации лейкоплакии.

- Рекомендуется санация полости рта с устранением всех возможных местных травмирующих, раздражающих факторов и контроля гигиены [7,11,13,20,24,37,42, 62-64,91-

93,95,96,125,142,157,158,167]: лечение кариеса зубов и его осложнений; удаление зубов, не подлежащих восстановлению; удаление мягкого зубного налета, над- и поддесневых зубных отложений; сошлифовывание острых краев зубов; замену амальгамовых пломб, замену ортопедических конструкций, изготовленных из разнородных металлов, рациональное протезирование для восстановления целостности зубного ряда.

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: данные рекомендации являются обязательными при лечении любой формы лейкоплакии, т.к. направлены на устранение травмирующих факторов в полости рта, которые способствуют развитию и малигнизации лейкоплакии.

- Рекомендуется тщательный уход за съемным пластиночным протезом (при его наличии), где возможен рост патологического гриба рода Кандида [3,58-60,74,136,137].

Рекомендуется тщательное очищение его внутренней поверхности и помещение на ночь в растворы антисептического средства хлоргексидина биглюконата 0,05% или натрия гидробикарбоната, способствующие угнетению роста гриба рода Кандида.

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: данные рекомендации являются обязательными при лечении любой формы лейкоплакии, т.к. направлены на устранение и профилактику возможного развития гриба рода Кандида в полости рта, что может способствовать отягощению течения лейкоплакии и её малигнизации.

- Рекомендуется исключить раздражающее воздействие на СОР (горячую, острую пищу, резкие зубные пасты и эликсиры). Рекомендуется назначить для ухода за зубами детские зубные пасты, не имеющие в своем составе агрессивных добавок [13,20,37,42,91-93,96,145,154,183]..

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: данная рекомендация является обязательной при лечении любой формы лейкоплакии, т.к. направлена на устранение раздражающих факторов, ответственных за развитие лейкоплакии и способствующих её дальнейшей малигнизации.

- Рекомендуется при локализации очага лейкоплакии на красной кайме губы применять фотозащитные мази, кремы с высокой (SPF 50%) защитой от ультрафиолетовой солнечной инсоляции – солнцезащитный крем «Луч», «Щит» [9,146,147,153,166,183]

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: данная рекомендация является обязательной при лечении лейкоплакии красной каймы губ, т.к. направлена на защиту эпителия красной каймы от воздействия солнечной инсоляции, являющейся одним из патогенетических факторов развития лейкоплакии и её возможной малигнизации.

- Рекомендуется направление к врачу-гастроэнтерологу на обследование для выявления возможной патологии желудочно-кишечного тракта и лечения [9,24-27,37,55,91,142,143,153,158].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: данная рекомендация является обязательной при лечении любой формы лейкоплакии, т.к. направлена на выявление возможной патологии желудочно-кишечного тракта, что может негативно отразиться на процессах кератинизации слизистой оболочки рта, из-за нарушения усвоения витаминов, и, в частности, витамина А, регулирующего процессы кератенизации и других витаминов группы В и С.

2. Витаминотерапия, направлена на прием внутрь витаминов, нормализующих обменные процессы эпителия, его регенерацию и ороговение (кератопластики - витамины А, Е), метаболизм (витамины группы В) и иммунитет (витамин С)[20,42,46, 92,94,95,146]

- Рекомендуется прием Ретинола ацетата (витамин А) 3,44% масляный раствор по 6-8 капель 2 раза в день в течение 1 месяца. После перерыва проводят повторные курсы - 2-4 цикла в год (под контролем функции печени) или по 300 000 МЕ в неделю в течение 12 месяцев [9,46,92,93,127,171-175,180,181];

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Противопоказания для системного приема 3,44% масляного раствора ретинола ацетата (витамина А): алкоголизм, цирроз печени, сердечная недостаточность II-III ст., почечная недостаточность, вирусный гепатит.

Комментарии: витамин А способствует нормализации синтеза ДНК и РНК клеток эпителия, ускоряя пролиферацию и дифференциацию кератиноцитов [4]; системный прием витамина А показали небольшое улучшение клинических и гистологических характеристик. Однако проведенный мета-анализ не выявил положительного воздействия в предупреждении злокачественной трансформации и предотвращения рецидивов [174]. При длительном приеме возможно развитие побочных эффектов различной степени тяжести[173].

- Рекомендуется системный прием β-каротина (бета-каротина) по 360 мг в неделю в течение 12 месяцев или по 20 мг в день [4,27,42,46,94,127,171, 173,175,181].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Противопоказания для системного приема β-каротина: повышенная восприимчивость к продуктам содержащим каротин (морковь, брокколи, репа, томаты), алкоголизм, цирроз печени, вирусный гепатит, хроническая почечная недостаточность.

Комментарий: бета-каротин является провитамином А; системный прием бета-каротина показал слабое положительное действие на лейкоплакию СОПР по сравнению с контролем.

- Рекомендуется системный прием альфа-Токоферола ацетат (витамин Е) 100мг (100МЕ) в капсулах по 200 мг в сутки в течение 21 дня или альфа-Токоферола ацетат (30% масляный раствор) по 3-5 капель 3 раза в день в течение месяца или по 400 МЕ 2 раза в сутки в течение 24 дней [20,26,42-44, 92,93,96,97,127,175,181]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4).

Противопоказания для системного приема 30% масляного раствора альфа-Токоферола ацетата (витамина Е): перенесенный инфаркт миокарда, повышенная индивидуальная чувствительность к препарату, тяжелый кардиосклероз, повышенный риск развития тромбозов.

Комментарии: исследования здоровья полости рта не подтверждают гипотезу о том, что длительный прием альфа-токоферола или бета-каротина играет важную роль в предотвращении изменений слизистой оболочки полости рта у курильщиков [175].

- Рекомендуется системный прием аскорбиновой кислоты (витамин С) по 1.0-1,5 гр в сутки в течение 3-4 недель или 500 мг в течение года [4,20,43, 44,94,96,127,181].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5).

Противопоказания к системному приему аскорбиновой кислоты (витамина С): гиперчувствительность, тромбоз, склонность к тромбозам; с осторожностью при оксалозе, мочекаменной болезни.

Комментарии: витамин С, являясь природным антиоксидантом, регулирует окислительно-восстановительные процессы в тканях и клеточную пролиферацию. Исследования показали, что длительный прием витамина С не способствовал клинической ремиссии и защите от развития озлокачествления [94].

- Рекомендуется назначение Бенфотиамин + Пиридоксина (комбинация витаминов группы В – мильгамма композитум). в инъекциях по 2 мл в/м через день №5-10 [4,9,20,43,92,93,96,127]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5).

Противопоказания к инъекциям Бенфотиамин + Пиридоксина (мильгамма композитум): декомпенсированная сердечная недостаточность, повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

Комментарии: назначение витаминов группы В связано с их воздействием на окислительно-восстановительные реакции тканей, нормализующих и регулирующих процессы клеточной пролиферации [4]

- Рекомендуется местно назначать аппликации масляных растворов препаратов 3,44% ретинол-ацетата или 30% альфа-токоферол-ацетата или содержащих провитамины А и Е –

шиповника масло (Каротолин), масло семян тыквы обыкновенной (Тыквеол), облепихи крушиновидной плодов масло [9,20,26,27,42-44,92,94-96,127,142,170].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: местный курс кератопластиков является традиционным при лечении лейкоплакии. Считается, что витамин А модулирует рост и дифференцировку клеток эпителия. При его дефиците повышается восприимчивость к канцерогенезу. Местное применение позволило контролировать прогрессирование некоторых поражений, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить его потенциальную роль, при местном применении [170]

Аппликации витамина А способствуют заживлению эпителия и назначаются после хирургического лечения [173].

3. Противогрибковая терапия [4,20,42-44,58-60,74,142,143] рекомендуется в случае нахождения грибов рода Кандида в образцах биологического материала:

- противогрибковые препараты для местного применения: гели, растворы на основе клотримазола -клотримазол-гель 1% , раствор клотримазола - кандид 1% р-р наносить на очаг лейкоплакии на 2-3 минуты 3 раза в день в течение 14 дней [20;42-44]
- противогрибковые препараты для приема внутрь: дифлюкан по 100 – 150 мг/сут в течение 10 – 14 дней [20, 42-44] или в дозе от 50 до 100 мг/сут в течение 7-10 дней [4]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Противопоказания для приема внутрь препарата дифлюкан (действующее вещество флуконазол): повышенная чувствительность к флуконазолу.

Комментарии: Поскольку доказана роль патологических грибов рода Кандида в процессах малигнизации лейкоплакии [3], включение противогрибковой терапии является оправданным. Установлено, что успешная противогрибковая терапия уменьшает степень дисплазии[179]. Проведение противогрибкового лечения при эрозивной форме лейкоплакии не превышает 14 дней. [58].

3.2 Хирургическое лечение

1. Рекомендуется хирургическое иссечение патологического очага лейкоплакии [4,9,44,48,84, 98,99,101,106,142,143,167,168,176,177]

Оперативное вмешательство с иссечением патологического очага скальпелем при клинической картине веррукозной или эрозивной формы лейкоплакии (при неуспешной консервативной терапии продолжительностью не более 10-14 дней); полное хирургическое иссечение очага поражения в пределах здоровых тканей, (если его размеры и локализация

позволяют), с последующим обязательным патолого-анатомическим исследованием, которое рекомендуют сочетать с иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием тканей [44,48,84].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: хирургическое лечение лейкоплакии является оптимальным и радикальным, т.к. позволяет устранить очаг предракового поражения и провести патолого-анатомический и иммуногистохимический контроль всех участков иссеченного очага с целью выявления возможной малигнизации и предупреждения их распространения [99]. Однако хирургические методы лечения лейкоплакии не исключают развития рецидивов при не полном её удалении [106,171,172]

При невозможности хирургического иссечения показаны другие методы устранения патологического очага. [43,54,91,92,93,99,100,102,103].

2. Рекомендуются лазерная хирургия (лазерная абляция) [4,9,35,42-44,54,99,100-109,142,176,179]

Лазерная абляция показана при невозможности полного хирургического иссечения очага лейкоплакии. Для удаления очага лейкоплакии могут быть использованы различные современные лазерные технологии (СО₂-лазер, NdYAG-неодимовый лазер, КТР-лазеры, Ег:YAG - эрбиевый лазер). Применение лазерных технологий при лечении тяжелых форм лейкоплакии создает условия быстрого заживления раны без образования рубцовых изменений [43,44,176],

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: лазерная хирургия позволяет добиться качественных результатов в лечении тяжелых форм лейкоплакии (веррукозная и эрозивная). [96,99,107,108,109]. Однако на настоящий момент ни один из методов физического удаления лейкоплакии СОПР не может гарантировать долговременного избавления от рецидива [46,106,173].

Противовирусная терапия рекомендуется в сочетании с хирургическим лечением при наличии в полости рта высоко онкогенных вирусов ВПЧ-16,18, выявленных методом ПЦР или при иммуногистохимическом исследовании биоптата при хирургическом лечении эрозивной или веррукозной формы лейкоплакии [20,42-44,96,97].

- Гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин – Аллоферон (Аллокин-альфа) - 1,0 мг в разведении с 1мл 0,9% раствора натрия хлорида - инъекции п/к через день №6 [42-44,96]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Противопоказания к назначению препарата Аллокин-альфа: гиперчувствительность, выраженные аутоиммунные заболевания.

- Инозин-пранобекс (Изопринозин) по 2 табл 3 раза/сут в течение 10-14 дней [42-44,96]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Противопоказания к назначению препарата Инозин-пранобекс: подагра, мочекаменная болезнь, аритмия, хроническая почечная недостаточность.

Комментарии: эффективность комплексного хирургического лечения лейкоплакии с применением противовирусных препаратов заключалось в сокращении сроков эпителизации и рецидивов в течение года. Однако противовирусная терапия при лечении лейкоплакии имеет небольшое число наблюдений и не имеет отдаленных результатов.

4. Рекомендуется криохирургия [4,9,46,100,102-106,120] для удаления очага лейкоплакии при невозможности хирургического иссечения.

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: криохирургия не является оптимальным методом удаления патологического очага, возможны рецидивы [18,38, 106].

5. Рекомендуется фотодинамическая терапия [46,110-121,150,181] при лечении всех форм лейкоплакии СОР при невозможности провести полное хирургическое иссечение. Лечение ФДТ предраковых поражений представляется в настоящее время инновационным, не инвазивным, эффективным для предотвращения развития рака. Фотохимическая реакция, индуцированная лазерным светом и кислородом, приводит к быстрому и избирательному разрушению тканей патологического очага, на который был нанесен фотосенсибилизатор. Уровень рецидивов составляет от 0 до 20% [46].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: В настоящее время ФДТ одобрена онкологами как метод паллиативной терапии при начальных стадиях рака, при неудобных локализациях на лице, нижней губе, языке и может быть рекомендована при лечении всех форм лейкоплакии при невозможности провести полное хирургическое иссечение.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Рекомендуется комплексный подход в реабилитации пациентов после проведенного хирургического лечения, которое осуществляется врачом-хирургом-стоматологом, врачом-стоматологом-терапевтом и врачом-стоматологом-ортопедом, включающий: санацию полости рта, замену амальгамовых пломб (при их наличии), замену реставраций и ортопедических конструкций, травмирующих СОР [10,36,45,122].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 3)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Рекомендуется с целью профилактики развития лейкоплакии у населения проводить активную пропаганду борьбы с курением, приемом алкоголя, используя методы стоматологического просвещения, разъяснять вред регулярного приема горячей, острой пищи, пропагандировать здоровый образ жизни [17,30,31, 122,125,126,147]

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

- Рекомендуется диспансерное наблюдение пациентов группы риска (курящие, злоупотребляющие алкоголем, работники вредных производств, пациенты с плоской формой лейкоплакии с целью осмотра и мониторинга стоматологических заболеваний, выявления и устранения травматических факторов в ПР, а так же для своевременного обнаружения предраковых изменений на слизистой оболочке рта с использованием скрининговых методов диагностики [3,9,10,12,29,30-32,36,45,61,92,106,107,110,125,130-133,163,164].

Кратность диспансерных осмотров пациентов группы риска 2 раза в год;

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

- Рекомендуется диспансерное наблюдение за пациентами с лейкоплакией, прошедших курс лечения, в том числе хирургическое. [9,150]

Кратность диспансерных осмотров пациентов каждые 6 месяцев при плоской лейкоплакии; через 2, 4, 6 месяцев после лечения веррукозной и эрозивной формы лейкоплакии и в последующем 3 раза в год; при визитах к врачу-стоматологу используются дополнительные методы диагностики (исследования для исключения наличия гриба рода Кандида, эксфолиативная цитология, скрининг-тесты);

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

6. Организация медицинской помощи

Плановая госпитализация пациентов с лейкоплакией не показана.

Лечебно-профилактические мероприятия при лейкоплакии СОР проводятся в стоматологических медицинских организациях, в амбулаторно-поликлинических условиях, стоматологических кабинетах. Оказание помощи пациентам с лейкоплакией осуществляется врачами-стоматологами, врачами-стоматологами-терапевтами, врачами-стоматологами-хирургами.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Лейкоплакия – это предраковое заболевание слизистой оболочки рта, требующее обязательного комплексного радикального лечения. При отсутствии лечения веррукозной или эрозивной формы лейкоплакии прогноз не благоприятный (49).

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества медицинской помощи определены в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ №203 от 10.05.2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

№	Критерии качества диагностики	УДД	УУР
I	Проведен сбор анамнеза		
	Выявлены вредные привычки традиционного или бездымного курения, злоупотребления алкоголем	1	A
	Уточнено место работы пациента с целью выявления профессиональных вредностей	3	A
	Установлены пищевые пристрастия в употреблении острой, горячей, пищи	2	A
	Выявлены все сопутствующие заболевания	4	C
	Выявлены средства гигиены, традиционно используемые пациентом с возможным раздражающим действием	5	C
	Выявлена наследственная предрасположенность у ближайших родственников	5	C
	Установлена длительность заболевания и характер проводимого ранее лечения	5	A
	Определена степень сохранности стоматологического здоровья и качества жизни пациента исходя из результатов самооценки по индексу «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНIP-14-RU	2	B
	Установлено психо-эмоциональное состояние пациента	5	C
	Получено информированное согласие пациента на обследование и лечение у врача-стоматолога	1	A
II	Физикальное обследование		
	Проведен тщательный осмотр СОПР по алгоритму, предусмотренному медицинской амбулаторной картой, с заполнением схемы-топограммы с цветовым кодированием элементов поражения по локализации на СОПР и красной каймы губ. Результаты осмотра внесены в медицинскую карту	3	B
	Определен размер, контур, вид и цвет очага поражения (гомогенный, негомогенный)	2	A

	Проведена пальпация очага поражения, определена его толщина, текстура	2	A
	Проведена пальпация регионарных лимфатических узлов	3	A
	Проведено тщательное обследование ПР, с целью выявления возможных травматических факторов со стороны зубов, ортопедических конструкций	1	A
	Определено гигиеническое состояние полости рта	3	A
	Определено состояние увлаженности СОПР	5	C
	Определено гигиеническое состояние съемных пластиночных протезов (при их наличии)	5	C
III.	Лабораторные диагностические исследования		
	Проведена люминесцентная диагностика в лучах под лампой Вуда в целях дифференциальной диагностики с красной волчанкой	5	C
	Выполнен анализ крови на ВИЧ-инфекцию, с целью исключения волосатой лейкоплакии (при локализации очага на боковой поверхности языка).	5	C
	Проведено окрашивание очага красителем толуидиновым синим для уточнения границ очага поражения и выявления места предполагаемой биопсии в участке наибольшей интенсивности прокрашивания	5	C
	Взят образец биологического материала (соскоб) с поверхности очага поражения на выявление возможной колонизации патологического гриба рода Кандида	2	B
	Проведено цитологическое исследование микропрепарата тканей с очага поражения (при наличии эрозии)	5	C
	Проведена оптическая когерентная томография очага поражения	5	B
	Проведено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала элемента поражения (при веррукозной, эрозивной форме заболевания)	2	A
	Проведено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов.	4	C
	Выполнено молекулярно-биологическое исследование биопсийного (операционного) материала на вирус папилломы человека (Papilloma virus)	3	B
	Инструментальные диагностические исследования		

	Проведена люминесцентная стоматоскопия с помощью аппарата АФС (или VELscope)	4	С
	Проведена хемилюминисцентная стоматоскопия с помощью теста ВизиЛайт плюс	4	С
	Иные диагностические исследования		
	Проведена первичная (диагностическая) и мониторинговая фотосъемка очага лейкоплакии с использованием специальной фотосистемы.	2	В
	Проведена повышенная онконастороженность при осмотре СОР на амбулаторном приеме у пациентов группы высокого онкогенного риска	3	В
	Проявлен повышенный уровень онконастороженности при обследовании пациента с веррукозной и/или эрозивной формой лейкоплакии и выявлении уплотнения в основании очага поражения; пациент направлен к врачу-онкологу	3	В
	Консервативное лечение		
	Пациент принял решение о прекращении курения	1	А
	Проведена санация полости рта: устранены все местные травматические факторы (в том числе гальваноз), проведена профессиональная гигиена зубов и рациональное протезирование	1	А
	Налажена гигиена съемного пластиночного протеза, даны рекомендации по его уходу	3	В
	Исключены из рациона пациента прием горячей, острой пищи; рекомендованы нейтральные зубные пасты («Детские»)	2	В
	Назначены фотозащитные мази (при локализации очага на красной кайме губы)	3	В
	Выдано направление на консультацию к гастроэнтерологу	3	В
	Назначен курс ретинола ацетата (витамин А) 3,44% масляный	4	С

	раствор по 6-8 капель 2 раза в день в течение 1 месяца; или Бета-каротина по 20 мг /сут в течение месяца; или альфа-Токоферола ацетата (30% масляный раствор) по 3-5 капель 3 раза в день в течение месяца		
	Назначен прием аскорбиновой кислоты (витамин С) по 1.0-1,5 гр в сутки в течение 3-4 недель	5	С
	Назначен курс Бенфотиамин + Пиридоксина (мильгамма композитум). в инъекциях по 2 мл в/м через день №10	5	С
	Назначены аппликации масляных растворов содержащих провитамины А и Е – шиповника масло (Картолин) или масло семян тыквы обыкновенной (Тыквеол) или облепихи крушиновидной плодов масло	3	В
	Назначено противогрибковая терапия (в случае нахождения грибов рода Кандида в ПР): местно на очаг поражения аппликации геля клотримазола 1% в течение 3 недель и внутрь дифлюкан по 100 мг/сут в течение 7 дней.	5	С
	Хирургическое лечение		
	Проведено хирургическое иссечение или лазерная абляция очага веррукозной или эрозивной формы лейкоплакии в пределах здоровых тканей	2	А
	Назначена противовирусная терапия (после удаления очага поражения и выявления папилломавирусов типа 16,18): гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин – Аллоферон (Аллокин-альфа) - 1,0 мг в разведении с 1мл 0,9% раствора натрия хлорида - инъекции п/к через день №6 и Инозин-пранобекс (Изопринозин) по 2 табл 3 раза/сут в течение 10 дней	5	С
	Проведено удаление очага лейкоплакии методом криовоздействия (криохирургия)	5	С
	Проведена фотодинамическая терапия на очаг лейкоплакии (при невозможности хирургического его удаления)	3	С
5	Медицинская реабилитация (после хирургического лечения)		

	Выполнена санация зубов и назначено рациональное ортопедическое лечение	3	С
6	Профилактика и диспансерное наблюдение		
	Проведена работа по пропаганде среди населения здорового образа жизни (борьбы с курением, приемом алкоголя, горячей, острой пищи)	3	В
	Проведен осмотр полости рта у пациентов группы риска (курящие, работники вредных производств) 3 раза в год с использованием скрининговых методов диагностики	3	В
	Проведен осмотр полости рта у пациентов, прошедших курс лечения лейкоплакии каждые 6 месяцев у лиц с плоской лейкоплакией; 4-6 раз в год после хирургического лечения с использованием дополнительных скрининговых методов диагностики .	3	В

Список литературы

1. Андреева Н.С. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. /Реброва О.Ю., Зорин Н.А., Омельяновский В.В. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – №. 4. – С. 10-24.
2. Тактика врача-стоматолога: практическое руководство/ под ред. О.О. Янушевича .-Москва: ГЭОТАР- Медиа, 2022-240 с.
3. Александрова Л.Л. Белые поражения слизистой оболочки полости рта (плоский лишай, кандидоз, лейкоплакия). Тактика стоматолога / Л. Л. Александрова, К. А. Гедимин, М. Б. Зриг // Стоматолог. Минск. – 2016. – № 1 (20). – С. 68–70.
4. Рабинович О.Ф., Абрамова Е.С., Тогонидзе А.А. Клиника, диагностика и лечение различных форм лейкоплакии. Стоматология, 2014, 5, - с.75-80.
5. Алимский А.В. Влияние курения на общесоматический и стоматологический статус населения. / А.В. Алимский, М.В. Муратова // Стоматология. - 1996. - Т. 75. - № 2. - С. 70 - 79.
6. Гожая Л.Д. Заболевания слизистой оболочки полости рта, обусловленные реакцией на материалы зубных протезов (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение,

- профилактика). // Автореф. дисс. д-ра. мед. наук.: / Гожая Лидия Дмитриевна – М., 2001. –53 с.
7. Тимофеев А.А. Гальванизм как один из факторов развития злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта. Современная стоматология. / Ушко Н.А., Ярифа М.А., Рыбак В.А. - 2011- 2:103-107.
 8. Харитонова М.П. Актуальность проблемы раннего выявления онкостоматологической патологии на амбулаторном стоматологическом приеме./ Холилоева Е.В., Бузов Д.А. // Маэстро стоматологии.-2012 - №2(46)-С.36-39.
 9. Ронь Г.И., Костромская Н.Н., Чернышева Н.Д. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: аспекты клинической диагностики и лечения. Проблемы стоматологии. — 2006; 2: 3-7.
 10. Шацкая, Н. В. Вопросы профилактики стоматологических заболеваний среди работающих с вредными веществами. / Н. В. Шацкая, А. К. Мхитарян, Н. В. Агранович // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 458–460.
 11. Гилева О.С. Структура, факторы риска и клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта (по данным лечебно-консультативного приема). / Е.Н. Смирнова, А.А. Позднякова и соавт. // Пермский медицинский журнал. 2012. № 6. – С. 18-24.
 12. Элбасидзе А.З. Медико-социальные аспекты профилактики и лечения сочетанного проявления хронического пародонтита и лейкоплакии у шахтеров.: Автореф. дис. канд. мед. наук .- С-Пб., 2017. - 24с.
 13. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. Oral Oncology.- 2003 -39:8- 770-780. PMID: 13679200
 14. Mehrotra R. A crjss-sectional evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions./ Singh M., Thomas S., Nair P. //J.Am.Dent.Assoc. -2010.- Feb.-vol.141(2),-P.151-6. PMID: 20123872
 15. Blot W.J. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. / McLaughlin J.K., Winn D.M., Austin D.F.// Cancer Res.-1988.- 48:32 - 82-87. PMID: 3365707.
 16. Van der Wall J. Oral proliferative verrucous leukoplakia revisited./ Reichart PA. // Oral Oncol. – 2010- №44 – P. 719–21. PMID: 18061520
 17. Martin G.C. Oral leukoplakia status six weeks after cessation of smokeless tobacco use./J.P. Brown, G.D.Houston // The Journal of the American Dental Association. - 1999. - Vol. 130 (7). - P. 945 - 954. PMID: 10422398
 18. Солнышкина, А.Ф. Морфологические критерии вирусного генеза дисплазии эпителия слизистой оболочки полости рта. / А.Ф. Солнышкина // Лечебно-диагностические, морфо-

функциональные и гуманитарные аспекты медицины. -Тверь, издательство «Фактор». - 2007 - С. 75-76.

19. Бабиченко И.И., К вопросу о папилломавирусном генезе лейкоплакии слизистой оболочки рта./ Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Тогонидзе А.А. // Архив патологии. – 2014- №1 – С. 32-36.
20. Рабинович О.Ф. Оценка эффективности комплексного лечения тяжелых форм лейкоплакии слизистой оболочки рта. / И. И. Бабиченко, И. М. Рабинович // Клин. стоматология. – 2014. – № 2 (70). – С. 10–14.
21. Miller C.S. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982—1997. / Johnstone BM. // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology. – 2001- №91(6) – P. 622-635. PMID: 11402272
22. Acay R. Human papillomavirus as a risk factor in oral carcinogenesis: a study using in situ hybridization with signal amplification./ Rezende N., Fontes A., Aburad A. // Oral Microbiol Immunol.- 2008- №23(4) – P.271-274. PMID: 18582325
23. Hennessey P.T. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. Journal of Dental Research. 2009;88:4:300-306. PMID: 19407148
24. Стрюк Р.И. Взаимосвязь соматической патологии с заболеваниями слизистой оболочки полости рта и зубочелюстной области./ Westra WH, Califano JA. // Cathedra. Стоматологическое образование. – 2008- №7(2) – С.52-55.
25. Лукина Г.И. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки полости рта у больных с заболеваниями органов пищеварения: Автореф.дисс. д.м.н.- М., 2011- 47с.
26. Benner S.E. Regression of oral leukoplakia with alpha-tocopherol: a community clinical oncology program chemoprevention study. / Lippman SM // J. Natl. Cancer Inst.- 1993- №85 – P.44-47. PMID: 8416256.
27. Lippman S.M. Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. /Batsakis J.G., Toth B.B., Weber R.S. // The New England Journal of Medicine. – 1993- №328- P.15-20. PMID: 8416267.
28. Курицына И.Ю. Лейкоплакия слизистой полости рта у курильщиков табака. // В сб.: Актуальные проблемы пато- и морфогенеза. Системные аспекты патологии и вопросы преподавания патологической анатомии. – 1999 - 44-45.
29. Киселева Е. А. Клинико-организационные аспекты профилактики и лечения хронических воспалительных и неопластических стоматологических заболеваний: автореферат дисс... докт.мед.наук.Москва. 2012. -51с.

30. Лесков А.С. Анализ стоматологической заболеваемости рабочих химического производства : автореф. дис. канд. мед. наук.– М., 2012. – 24 с.
31. Молвинских В.С. Особенности профилактики основных стоматологических заболеваний у рабочих в металлургии меди:автореферат дисс...канд.мед.наук. Екатеринбург.-2017.-24с.
32. Napier S.S. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. / Speight P.M. // Journal of Oral Pathology and Medicine.- 2008-№ 37:1 – P. 1-10. PMID: 18154571
33. Kansy K., Thiele O., Freier K. The role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma: myth and reality. Oral Maxillofac Surg 2014 Jun;18(2):165-72. PMID: 23242943.
34. Рабинович О.Ф. Оптимизация диагностики различных форм лейкоплакии / И. И. Бабиченко, И. М. Рабинович // Стоматология. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 20–21.
35. Gautam A.P. Low level heliumneon laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients — a randomized controlled trial./ Fernandes D.J., Vidyasagar M.S., Maiya G.A.// Oral Oncology.- 2012- №48(9)- P. 893-897. PMID: 22502814.
36. Гилева О.С. Предраковые заболевания в структуре патологии слизистой оболочки полости рта./ Либик Т.В., Позднякова А.А., Сатюкова Л.Я.// Проблемы стоматологии.- 2013- №2- С.3-9.
37. Семкин В.А. Лейкоплакия: клинический и патоморфологический диагноз/ Рабинович О.Ф., Бабиченко И.И., Безова А.А. // Обзоры стоматологии.-2017.-№1.-с.73-76.
38. Neville B.W. Oral cancer and precancerous lesions./ Day T.A. //CA Cancer J. Clin. – 2002- № 52: 4 – P.195-215. PMID: 12139232
39. Greenspan D. The white lesion that kills—aneuploid dysplastic oral leukoplakia./Jordan R.C.// The NewEngland Journal of Medicine. - 2004.- vol. 350- no. 14 - pp. 1382–1384. PMID: 15070786
40. Солнышкина А.Ф. Морфогенез предраковых поражений слизистой оболочки полости рта в Тверской области: Автореф. дис. канд мед. наук: 14.03.02 / Солнышкина Анна Федоровна. – Тверь, 2010. – 99 с.
41. Рабинович О.Ф. Методы комплексной диагностики лейкоплакии слизистой оболочки рта / О. Ф. Рабинович, И. И. Бабиченко, И. М. Рабинович // Стоматология. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 19–22.
42. Рабинович О. Ф. Оптимизация комплексного лечения пациентов с тяжелыми формами лейкоплакии слизистой оболочки рта /И. М. Рабинович, Е.С. Абрамова // Стоматология. – 2015. – № 6. – С. 19–21.

43. Рабинович О.Ф. Оценка эффективности комплексного лечения пациентов с веррукозной формой лейкоплакии слизистой оболочки рта / И. М. Рабинович, В.А. Семкин // Клиническая стоматология. – 2016. – № 1 (77). – С. 32–35.
44. Тогонидзе А.А. Оптимизация диагностики и лечения лейкоплакии слизистой оболочки рта: Дис. канд. мед. наук. - М. 2015 -143с.
45. Lee C.H. The precancer risk of betel quid chewing, tobacco use and alcohol consumption in oral leukoplakia and oral submucous fibrosis in southern Taiwan. / Ko Y.C., Huang H.L., Chao Y.Y.// British Journal of Cancer – 2003- №88 – P.366-372. PMID: 12569378 PMCID: PMC2747536.
46. Скородумова Л.О. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: классификация, гистопатология, методы диагностики и лечения / А. А. Мураев, Е. В. Володина // Вопр. онкологии. – 2013. – № 5. – С. 548–554.
47. Машкиллейсон А.Л. Предрак красной каймы губ и слизистой оболочки рта./ А.Л. Машкиллейсон. Москва.1970.-272с.
48. Nasser W. Aberrant expression of p53, p16INK4a and Ki-67 as basic biomarker for malignant progression of oral leukoplakias. / Flechtenmacher C., Holzinger D., Hofele C. // J Oral Pathol Med. – 2011- №40(8) – P.629-635. PMID: 21435003.
49. Аксамит Л.А. Клинические проявления предраковых заболеваний на слизистой оболочке рта./ Лузина В.В., Цветкова А.А. // Клиническая стоматология.- 2016.-№4 (80).- с.22-24.
50. Bagan J. Proliferative verrucous leukoplakia: a coincide update. / Scully C., Jimenez Y., Martorell M. // Oral Disease. – 2010. - №16.- P.328–332. PMID: 20233330.
51. Bishen K.A. Proliferative Verrucous Leukoplakia — diagnostic pitfalls and suggestions. / A. Sethi // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2009. - vol.1. - № 14(6). - P.263-264. PMID: 19300373
52. Lindenmuller I.H. Proliferative verrucous leukoplakia. / J.T. Lambrecht // Schweiz. Monatsschr. Zahnmed. – 2006. - №116 (5). – P.508-520. PMID: 16792055
53. Gandolfo S. Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. / R.Castellani, M.Pentenero // J Periodontol. – 2009. - №80 (2). –P.274-281. PMID: 19186968
54. Джанаева У.Р. Клинико-морфологическое обоснование применения СО2-лазера при лечении предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта.: Автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 2000 – 12с.
55. Анисимова И.В. Сочетание болезней слизистой оболочки рта, красной каймы губ с соматической патологией и местными факторами полости рта геронтологических пациентов. / Л.М. Ломиашвили, И.Ю.Баркан, Л.А.Симонян // Проблемы стоматологии, 2020, т. 16, № 1, -С. 14—21.

56. Евграфова А.О. Исследование содержания белков-маркеров апоптоза в слизистой оболочке полости рта пациентов с веррукозной формой лейкоплакии. / Т.П.Вавилова, И.В.Тарасенко, С.В.Тарасенко // Российская стоматология. - 2011. - №5. - С.44-46.
57. Bouquot J.E. Laryngeal precancer — a review of the literature, commentary and comparison with oral leukoplakia. / D.R. Gnepp // Head Neck. - 1991. - №13. – P.488-497. PMID: 1791144
58. Garber G.E. Treatment of oral Candida mucositis infections. Drugs. – 1994. - №47 (5). – P.734-740. PMID: 7520855
59. Wu L. Candidal infection in oral leukoplakia: a clinicopathologic study of 396 patients from eastern China. / J. Feng, L. Shi, X. Shen //Annals of Diagnostic Pathology. -2013. - №17 (1). – P.37-40. PMID: 22683201
60. Gainza-Cirauqui M.L. Production of carcinogenic acetaldehyde by Candida albicans from patients with potentially malignant oral mucosal disorders. / M.T. Nieminen, L.Novak Frazer, J.M. Aguirre-Urizar// Oral Pathol Med. – 2013. – №42 (3). –P.243-249. PMID: 22909057
61. Сдвижагов А.М. Некоторые вопросы организации диагностики и лечения рака слизистой оболочки полости рта в городе Москве. / Л.Г. Кожанов, А.И. Пагес, И.Х. Шацкая // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №3 (39). – 81 с.
62. Зайцева А.Г. Диагностика и лечение гальванизма в полости рта: Автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб., 2004. –125 с.
63. Исакова Т.Г. Диагностика, лечение и профилактика гальваноза при хроническом гастрите у лиц пожилого и старческого возраста.: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2007. – 176 с.
64. Кириллова Л. А. Диагностика, профилактика и лечение гальваноза у пациентов с несъемными металлическими зубными протезами.: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Смоленск, 2004. – 92 с.
65. Сорокин Д.А. Аллергия к металлам, используемых для зубного протезирования, и методы ее диагностики. // Стоматология. – 2004. –№5. – С. 57-61.
66. Сулимов А. Ф. Скрининг атипичных поражений слизистой оболочки рта. / А. Б. Демянчук // Стоматология. – 2015. – № 5. – С. 79–81.
67. Зыкова, Е. А. Онкологическая настороженность при заболеваниях слизистой оболочки полости рта. // Здравоохран. Югры: опыт и инновации. – 2016. – № 3 (8). – С. 49–55.
68. World Medical Association (2013), Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, JAMA T. 310 (20): 2191–2194, PMID 24141714.
69. Редуто К.В., Казеко Л.А. Оптические методы исследований в стоматологии. Современная стоматология 2013, N1.-с.13-16.

70. Ющук Н.Д. Инфекция ВИЧ-СПИД в стоматологии. / М.М. Пожарицкая, Е.В. Руднева - М., 2001. - 50с.
71. Ющук Н.Д. Проблемы ВИЧ-инфекции в стоматологии / Ю.В. Мартынов – М: Веди, 2002. - 95с.
72. Rahman F. Study to evaluate the efficacy of toluidine blue and cetology in detecting oral cancer and dysplastic lesions. / S.R. Tippu, S. Khandelwal, K.L. // Quintessence Int. - 2012. - Vol.43 (1). - P.51-59. PMID: 22259809
73. Abbey L.M. Intraexaminer and interexaminer reliability in the difgnosis of oral epithelial dysplasia. / G.E. Kaugars, J.C.Gunsolley // Oral Surg. – 1995. - № 80. – P.188-91. PMID: 7552884
74. Cao J.The effect of oral candida to development of oral leukoplakia into cancer. / H. W. Liu, J. Q. Jin // Chinese journal of preventive medicine. – 2007. – Vol.41. – P.90-93. PMID: 17767868
75. Груздева, А. А. Роль эксфолиативной цитологии в диагностике лейкоплакии слизистой оболочки полости рта // Современная стоматология. – 2015. – № 2 (76). – 34с.
76. Ostwald C. Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. // Medical microbiology and immunology. – 2003. – Vol.192. – №3. – P.145-148. PMID: 12920590
77. Varnai A. D. The prevalence of distribution of human papillomavirus genotypes in oral epithelial hyperplasia: proposal of a concept. / M. Ballmann, A. Bankfalvi // J Oral Pathol Med. – 2009. - №38. – P.181-187. PMID: 19141061.
78. Feller L. Pre-malignant lesions of the oral mucosa in a South African sample-a clinicopathological study. / M. Altini, H. Slabbert // The Journal of the Dental Association of South Africa. – 1991. - №46 (5). – P.261-265. PMID: 1962315.
79. Feller L. Oral Leukoplakia as It Relates to HPV Infection.: A Review / Lemmer J. // Int J Dent. – 2012. – P.540-561. PMID: 22505902.
80. Balevi B. Evidence-based decision making: should the general dentist adopt the use of the VEL scope for routine screening for oral cancer? // J. of the Can. Dent. Ass. – 2007. – Vol.73. - №7. – P. 603–606. PMID: 17868507
81. Karabulut A. Observer variability in the histologic assessment of oral premalignant lesion. / J.Reibti, M.N. Therkildsen // J.Oral Pathol. Med. - 1995. – №24 (1). – P.198-200. PMID: 7616457
82. Gillenwater A.M. Proliferative Verrucous Leukoplakia (PVL): A Review of an Elusive Pathologic Entity / N. Vigneswaran, H. Fatani, P. Saintigny // Advances in Anatomic Pathology. – 2013. - №20 (6). – P.416-423. PMID: 24113312
83. Ковязин В.А. Особенности экспрессии белка Ki-67 при лейкоплакии и плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта. / А.С. Григорьян, А.А. Катушкина, И.И. Бабиченко // Стоматология. – 2010. - №6. – С.4-6.

84. Kiyosue T. Immunohistochemical location of the p75 neurotrophin receptor (p75NTR) in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. / T. Kiyosue, S. Kawano, R. Matsubara // International Journal of Clinical Oncology. - 2013. - Vol.18 (1). - P.154-63. PMID: 22170235
85. Янушевич О.О. Скрининговые методы диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. / Н.И. Крихели, Е.А. Волков, Т.И. Позднякова– М, 2017. - 68с.
86. Максимовская Л.Н. Применение аутофлуоресцентной стоматоскопии для онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки полости рта. / А.А. Эрк, Н.Н. Булгакова, Б.В. Зубов // Стоматология для всех. – 2016. - №4(77). - С.34-37.
87. Крихели Н.И. Результаты аутофлуоресцентной стоматоскопии плоского лишая как скринингового метода выявления предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта. / Т.И. Позднякова, Н.Н. Булгакова, Е.Ю. Прокудина // Клиническая стоматология. - 2016. - №4 (80). - С.13-17.
88. Булгакова Н.Н. Возможности аутофлуоресцентной спектроскопии в выявлении предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта. / Т.И. Позднякова, Ю.А. Смирнова, Е.А. Волков // Сборник трудов X Всероссийской конф. «Образование, наука и практика в стоматологии». - Москва, 2013. - С.46-47.
89. Булгакова Н.Н. Аутофлуоресцентная стоматоскопия как метод онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки рта. / Е.А. Волков, Т.И. Позднякова // Российский стоматологический журнал. – 2015. - № 19 (1). - С.27-30.
90. Волков Е.А. Клинический опыт применения аутофлуоресцентной визуализации для выявления заболеваний слизистой оболочки рта. / Т.И. Позднякова, Н.Н. Булгакова // Материалы Всероссийского стоматологического образовательного форума: Российская стоматология. – 2015. - №1 (8). - С.11-12.
91. Дурягина, Л. Х. Эффективная комплексная терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта – как основа профилактики рецидивов заболевания. / Л. Х. Дурягина, И. И. Андрианова, В. М. Колесник // Крымский журн. эксперим. и клин. медицины. – 2011. – № 1 (1). – 33с.
92. Киселева, Е. А. Оценка эффективности комплексного лечения и диспансеризации пациентов с лейкоплакией. / Е. А. Киселева, Е. А. Тё // Клиническая стоматология. – 2011. – № 3 (59). – С.66–68.
93. Киселева, Е. А. Патогенетическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. // Медицина в Кузбассе. – 2012. – № 4. – С.66–69.

94. Nagao T. Treatment of oral leukoplakia with a low-dose of beta-carotene and vitamin C supplements: A randomized controlled trial. / T. Nagao, S. Warnakulasuriya, T. Nakamura // *International Journal of Cancer*. - 2015. - Vol.136 (7) . - P.1708- 1717. PMID: 25156040
95. Eduardo David Piemonte E.D., Lazos J., et al. Chronic mechanical irritation enhances the effect of tobacco and alcohol on the risk of oral squamous cell carcinoma: a case-control study in Argentina *CLIN ORAL INVEST*..2022 okt.;26(10):6317-6326. PMID: 35727376
96. Рабинович О.Ф. Применение противовирусной терапии в комплексном лечении пациентов с веррукозной формой лейкоплакии. / И.М. Рабинович, А.А. Тогоидзе, Л.П. Агапитова // *Клиническая стоматология*. - 2017. - №1 (81). – С.16-19.
97. Brandt R.B. Evaluation of serum and tissue levels of alphotocopherol. // *Biochem Mol Medic*. – 1996. -№57. – С.64-66. PMID: 8812727.
98. Zhu L.K. A clinicopathological study on verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma of the oral mucosa. / Y.W. Ding, W. Liu, Y.M. Zhou // *Journal of Oral Patology & Medicine*. – 2012. - Vol.41 (2). – P.131-5. PMID: 21913992.
99. Каспаров А.С. Клинико-морфологическое обоснование применения диодного лазерного скальпеля в амбулаторной хирургической стоматологии : Автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 2006. - 24 с.
100. Токмакова С. И. Сравнительная оценка эффективности воздействия криохирургии и местной озонотерапии при лечении больных с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта. / О. В. Бондаренко, К. В. Зяблицкая // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2016. – Т. 18, № 8. – С.26–29.
101. Meltzer C. Surgical management of oral and mucosal dysplasias: The case for laser excision // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. - 2007. -Vol.65 (2). - P.293-295. PMID: 17236936.
102. Yu C.H. Cryotherapy for oral precancers and cancers / H.P. Lin, S.J. Cheng // *Journal of the Formosan Medical Association*. - 2014. - Vol.113. - P.272-277. PMID: 24560447
103. Lopez -Jornct P. Comparison of pain and swelling after removal of oral leukoplakia with CO2 laser and cold knife: a randomized clinical trial. / P. Lopez -Jomet, F. Camacho-Alonso // *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. - 2013. - Vol.18 (1). - P.38-44. PMID: 23229239.
104. Баштавой А.А. Применение низких температур при лечении заболеваний слизистой оболочки рта (часть I). / Ю.Н. Шилова, С.И. Токмакова // *Институт стоматологии*. - 2007. - № 3. – 114с.
105. Баштавой А.А. Применение низких температур при лечении заболеваний слизистой оболочки рта (часть II). / Ю.Н. Шилова, С.И. Токмакова // *Институт стоматологии*. - 2007. - № 3. – 86с.

106. Kuribayashi Y. Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. / F. Tsushima, M. Sato, K.I. Morita// J Oral Pathol Med. – 2012. - №41. –P.682–688. PMID: 22697318
107. Каспаров А.С. Использование отечественного диодного лазерного скальпеля ЛС-0,97-«ИРЭ-Полюс» с длиной волны 0,97мкм при лечении больных с заболеванием слизистой оболочки рта и пародонта / Л.А. Григорьянц, В.А. Бадалян, В.П. Минаев // Лазерная медицина. - 2005. - Т.9. -№3. - С.27-31.
108. Каспаров А.С. Возможности применения диодного лазерного скальпеля на амбулаторном хирургическом приеме. / Л.А. Григорьянц, В.А. Бадалян // Лазер информ. - 2005.- №9 (312). - С.6-8.
109. Каспаров А.С. Возможности применения диодного лазера ЛСП-«ИРЭ-Полюс» на амбулаторном хирургическом приеме. / Л.А. Григорьянц // Материалы международной науч. - практ. конф. «Лазерные технологии в медицинской науке и практическом здравоохранении». - М., 2004. - С.93-94.
110. Странадко Н.Ф. Основные механизмы фотодинамической терапии: обзор литературы. / Фотобиология и фотомедицина. - 1999. - № 1. - С.36—43.
111. Трушина О.И. Возможности фотодинамической терапии для вторичной профилактики вирус-ассоциированного предрака шейки матки. /О.И. Трушина, И.Г. Новикова // Сибирский онкологический журнал. - 2011. - № 3. - С.16-21.
112. Польшкин В.В. Фотодинамическая терапия при комплексном лечении рака слизистой оболочки полости рта. / М.А. Каплан, В.С. Медведев, Д.Ю. Семин // Радиация и риск. - 2011. –Т.20. - №1. - С.41-49.
113. Каплан М.А. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы. / В.Н. Капинус, В.В. Иопучиев // Радиация и риск. - 2013. - № 2 (22). - С.115-123.
114. Moan J. Photodynamic effects on cells in vitro exposed to hematoporphyrin derivative and light. / J. McGhie, P. В. Jacobsen // J. Photochem. Photobiol. - 1983. - Vol.37. - P.599–04. PMID: 6225133
115. Красновский А. А. Фотодинамическое действие и синглетный кислород. // Биофизика. -2004. - Т.49. - № 2. - С.305–321.
116. Romeo U. Oral proliferative verrucous leukoplakia treated with the photodynamic therapy: a case report. / N. Russo, G. Palaia, G. Tenore // Annali di Stomatologia. - 2014. - Vol.5 (2). - P.77 - 80. PMID: 25002922.
117. Истомин Ю.П. Многокурсовая фотодинамическая терапия веррукозной формы лейкоплакии слизистой оболочки тела языка: клиническое наблюдение. / Т.П. Артемьева, Д.А. Церковский // Biomedical Photonics. – 2016. – Т.5. - № 3. – С.41–42.

118. Shafirstein G. Using 5-aminolevulinic acid and pulsed dye laser for photodynamic treatment of oral leukoplakia. / A. Friedman, L. Siegel // *Formerly Archives of Otolaryngology: Head & Neck Surgery*. - 2011. - Vol.137 (11). - P.1117-1123. PMID: 22106236.
119. Салмин Р.М. Основные направления фотодинамической терапии в медицине. // *Новости хирургии*. - 2008. - № 3. - С.155–162.
120. Kawczyk-Krupka J. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia. / J. Waskowska, A. Raczowska-Siostrzonek, A. Kosciarz-Grzesiok // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. - 2012. - Vol.9 (2). - P.14-55. PMID: 22594985
121. Pietruska M. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia. / S. Sobaniec, P. Bernacyk, M. Cholewa // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. - 2014. - Vol. 11. - №1. - P.34-40. PMID: 24211597.
122. Lissoni, A.; Agliardi, E.; Peri, A.; Marchioni, R.; Abati, S. Oral microbiome and mucosal trauma as risk factors for oral cancer: Beyond alcohol and tobacco. A literature review. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 2020, 34, 11–18. PMID: 33386052.
123. Гилева О.С. Стоматологическое здоровье в критериях качества жизни. / Т.В. Либик, Е.В. Халилаева, К.В. Данилов // *Медицинский вестник Башкортостана*. - 2011. - Т.6. - № 3. - С.6-11.
124. Максимовский Ю.М. Качество жизни и поведенческие факторы риска пациентов с патологией полости рта и челюстно-лицевой области. / К.Г. Гуревич, Е.Г. Фабрикант, О.В. Федоткина // *Стоматология для всех*. - 2013. - № 4. - С.34-36.
125. Фирсова И.В., Михальченко В.Ф., Михальченко Д.В. Врачебная тактика при диагностике предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. *Вестник ВолГМУ*, Выпуск 1 (45). 2013.-С. 3-6.
126. Менин Е.Л. Показатели эффективности диспансеризации больных предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта и губ. // *Заболевания слизистой оболочки полости рта: доклады шестой городской конф. стоматологов и научной сессии стомат. факультета ВГМИ*. – Воронеж, 1972. - С.15-19
127. Григорян, М. Г. Профилактика лейкоплакии слизистой оболочки полости рта стоматологическими препаратами нового поколения. / М. Г. Григорян, А. М. Аванесов // *Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке*. – 2014. – Т.16. - №12. – С.12–14.
128. Терезхальми Г.Т., Хубер М.А., Джонс Э.К. Физикальное исследование в стоматологической практике. - М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013.-с.

129. Обследование стоматологического больного. Основные и дополнительные методы: учеб. пособие / А.И. Булгакова, А.Ш. Галикеева, И.В. Валеев, Ф.Р. Хисматуллина, Э.Р. Изгина др. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – 87с.
130. Булгакова А.И. Современный метод экспресс-диагностики предраковых заболеваний и злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта на примере системы онкоскрининга Vizilite Plus. / Г.Ш. Зубаирова, Г.Ф. Уразметова, В.И. Гончарова, Ф.В. Нуриахметова // Сб. материалов республиканской научно-практ. конф. стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии». – Уфа, 2014. – С.92-93.
131. Трохалин А.В. Экспресс-диагностика злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта / Э.И. Галиева, А.А. Саляхова // Сб. материалов республиканской научно-практ. конф. стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии». – Уфа, 2014. – С.177-179.
132. Позднякова Т.И. Скрининговые методы диагностики онкологических заболеваний слизистой оболочки полости рта. / Ю.А. Смирнова // Dental Форум. – 2013. - №1. – С.34-37.
133. Смирнова Ю.А. Сравнительная оценка скрининговых методов диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта: Дис. канд. мед. наук. – М., 2014.
134. Гилева О.С., Либик Т.В., Халилаева Е.В. и др. Стоматологическое здоровье в критериях качества жизни // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – №3. – С. 6-11.
135. Гилева О.С., Халилаева Е.В., Либик Т.В. и др. Многоступенчатая валидация международного опросника качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49-RU // Уральский медицинский журнал. – 2009. – №6 (82). – С. 106-111.
136. Панченко А.Д. Комплексная терапия кандидоза полости рта у пациентов со съёмными пластиночными протезами: автореферат дисс...к.м.н. Саратов, 2013.-22с.
137. Пакшин Н.И. Профилактика и лечение грибковых и смешанных бактериально-грибковых стоматитов у пациентов, использующих съёмные зубные протезы: автореферат дисс...к.м.н. Москва, 2017.-24с.
138. Thirunavukarasu S, Mathew P, Austin R D, Srivastava K C, Ramasamy S, Usha V. Efficacy of toluidine blue, lugol's iodine and acetic acid for detecting oral lesions of leukoplakia and erosive lichen planus - a cross-sectional study. J Ind Acad Oral Med Radiol 2020; 32: 253-258. DOI: 10.4103/jiaomr.jiaomr_22_20.
139. Mills S. How effective is toluidine blue for screening and diagnosis of oral cancer and premalignant lesions? и текст: Evid Based Dent 2022 Mar;23 (1):34-35. PMID: 35338328
140. Cogliano V, Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE. Smokeless tobacco and tobacco-related nitrosamines. Lancet Oncol. 2004;5:708. PMID: 15600001

141. Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Peidro EC, Preshaw PM, Walter C et al. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *International Dental Journal* 2010;60:7–30. PMID: 20361572.
142. Тиунова Н.В., Любомирский Г.Б. Клинико-диагностические аспекты и подходы к лечению лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ — *Клиническая стоматология*. — 2020; 3 (95): 24—31. DOI: 10.37988/1811-153X_2020_3_24
143. Ивина А.А., Родионова В.Э., Бабиченко И.И. Клинико-морфологические особенности лейкоплакии слизистой оболочки рта *Архив патологии* 2020, т. 82, №4, с. 79-83
144. Hamdoon Z, Jerjes W, Upile T, McKenzie G, Jay A, Hopper C. Optical coherence tomography in the assessment of suspicious oral lesions: an immediate ex vivo study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.*2013;10(1):17-27. PMID: 23465368
145. Гилева О.С., Либик Т.В., Кобус А.Б., Бондаренко Е.А., Белева Н.С., Подгорный Р.В. Комплексная оценка влияния зубных паст на слизистую оболочку полости рта и красную кайму губ (клинико-социологическое исследование) (часть II). *Институт стоматологии*. 2008. № 3 (40). С. 56-59.
146. Рабинович И.М., Рабинович О.Ф., Абрамова Е.С., Денисова М.А. Клинико-патогенетические аспекты различных форм хейлита. *СТОМАТОЛОГИЯ* 1, 2016.-с.67-71.
147. Каспина А.И. Проявление последствий табакокурения на красной кайме губ и слизистой рта. *Пародонтология*. 2005;3.
148. Гилева О.С., Либик Т.В. Методика оценки общей площади слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ и размеров ее отдельных топографических зон. *Материалы научной сессии 2010 года / ГОУ ВПО ПГМА им. акд. Е.А.Вагнера Росздрава. – Пермь, 2010. – С. 69-71.*
149. *Обследование стоматологического больного. Основные и дополнительные методы: уч. пособие / А. И. Булгакова, А. Ш. Галикеева, И. В. Валеев,– Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России, 2012.- 87 с.*
150. Герасимова Л.П., Чемикосова Т.С., Вильданов М.Н. Комплексное лечение плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта. *Проблемы стоатологии*,2017,Т.13,№1.- С.61-64.
151. Гилева О.С., Смирнова Е.Н., Позднякова А.А. Структура, факторы риска и клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта (по данным лечебно-консультативного приема). *Пермский медицинский журнал*. 2012. Т. 29. № 6. С. 18-24.
152. Терезхальми Г.Т. и др. Физикальное исследование в стоматологической практике / Г.Т. Терезхальми, М.А.Хубер,Э.К.Джонс /Пер. с англ. под ред. Л.Ю. Ореховой. М:Издательство Панфилова ; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. 250 с. нов-152/

153. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology* 45 (2009) 309–316. PMID: 18804401
154. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:582–590. PMID: 29673799
155. WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978;46:518-539
156. Казеко, Л.А. Грибковая инфекция полости рта. Часть 1 / Л.А. Казеко, Л.Л. Александрова, А.Г. Довнар // *Медицинский журнал.* - 2014. - № 1. - С. 21-025.
157. Казеко, Л.А. Грибковая инфекция полости рта. Часть 2 / Л.А. Казеко, Л.Л. Александрова, А.Г. Довнар // *Медицинский журнал.* - 2014. - № 2. - С. 15-21.
158. Nawaz W., Sahanawaz Alam S. LEUKOPLAKIA- A COMPREHENSIVE CLINICO-PATHOLOGICAL REVIEW. 2021. June, *International Journal of Current Research* Vol. 13, Issue, 06, pp.18047-18052/ DOI:10.24941/ijcr.41749.06.2021
159. Speight P.M., Khurram S.A., Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:612–627. PMID: 29396319
160. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2016;45:155-166. PMID: 26189354
161. Holmstrup PP, Vedtofte PP, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol.* 2006;42:461-474. PMID: 16316774
162. Napier SS, Cowan CG, Gregg TA, Stevenson M, Lamey PP-J, Toner PG. Potentially malignant lesions in Northern Ireland: size (extent) matters. *Oral Dis.* 2003;9:129-137. PMID: 12945594
163. Downer M. C., Moles D. R., Palmer S., Speight P. M. A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer // *Oral Oncol.* – 2004. –Vol. 40. – P. 264-73. PMID: 14747057.
164. Sankaranarayanan R., Ramadas K., Thomas G. et al. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial // *Lancet.* – 2005.– Vol. 365. – P. 1927-1933. PMID: 15936419
165. Dioguardi M, Spirito F, Sovereto D et al. Expression as a Prognostic Biomarker in Oral Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Mar 14;19(6):3396. PMID: 35329083 PMCID: PMC8948874.
166. Pietrobon G., Tagliabue M., Stringa L.M., Ansarin M. Leukoplakia in the Oral Cavity and Oral Microbiota: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)* Sep. 2021;13 (17):4439. PMID: 34503249 PMCID: PMC8431082.
167. Ghosh S., Rao R.S., et al. Proliferative Verrucous Leukoplakia Revisited: A Retrospective

- Clinicopathological Study. Clin. Prac 2021. 11 (2), 337-346; PMID: 34205902 PMCID: PMC8293104
168. Abadie , WM , Partington , EJ , Fowler , CB , Schmalbach , CE. Optimal management of proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review of the literature. Otolaryngol Head Neck Surg . 2015 ; 153 : 504 –511. PubMed PMID: 26044786
169. Hong W. K., Endicott J., Itri L. M. et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia // N. Engl. J. Med. –1986. – Vol. 315. – № 24. – P. 1501-5. PMID: 3537787
170. Gorsky M, Epstein JB. Gorsky M, et al. The effect of retinoids on premalignant oral lesions: focus on topical therapy. Cancer.2002 Sep 15;95(6):1258-64. doi: 10.1002/cncr.10874. PMID: 12216093
171. Sankaranarayanan R., Mathew B., Varghese C. et al. Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment // Oral Oncol. – 1997. – Vol. 33.– P. 231-236. PMID: 9307711.
172. Stich H. F., Hornby A. P., Mathew B. et al. Response of oral leukoplakias to the administration of vitamin A // Cancer Lett. – 1988. – Vol. 40. – № 1. – P. 93-101. PMID: 3370632.
173. Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S et al. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016 Jul 29;7(7):CD001829. PMID: 27471845 PMCID: PMC6457856
174. Spivakovsky S. Limited evidence for interventions to treat oral leukoplakia. Evid Based Dent. 2017 Oct 27;18(3):92-93. PMID: 29075031
175. Liede K, Hietanen J, Saxen L, Haukka J, Timonen T, Häyrynen-Immonen R, Heinonen OP. Long-term supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene and prevalence of oral mucosal lesions in smokers. Oral Dis. 1998 Jun;4(2):78-83. PMID: 9680894.
176. Евграфова А.О. Сравнительный анализ эффективности применения хирургических лазерных технологий для лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта:автореферат дисс...к.м.н. Москва. 2011.-24с.
177. Meltzer C. Surgical management of oral and mucosal dysplasias: The case for laser excision. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 2: 293—295. PMID: 17236936.
178. Пурсанова А.Е., Казарина Л.Н., Белозеров А.Е. b lh/ Совершенствование диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. Вятский медицинский вестник, № 2(62), 2019.-С.46-50.
179. Семкин В.А. Анализ хирургического лечения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта методом абляции /В.А.Семкин,О.Ф.Рабинович, А.С.Каспаров, Л.П.Агапитова, А.А.Безруков // Стоматология.- 2016.-№95(6).-С.33-34.

180. Семкин В.А. Диагностическая ценность метода оптической когерентной томографии у больных с лейкоплакией слизистой оболочки рта /В.А.Семкин,О.Ф.Рабинович, Л.П.Агапитова, А.А.Безруков,И.ИМ.Бабиченко // Стоматология.- 2018.-№97(01).-С.37-39.
181. Ribeiro A.S.,Salles P.R.,de Silva T.A., Mesquita R.A. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia. Int J Dent. 2010;2010:186018. PMID: 20339486.
182. Vinayagamoorthy K, Acharya S, Kumar M, Pentapati KC, Acharya S. Efficacy of a remote screening model for oral potentially malignant disorders using a free messaging application: A diagnostic test for accuracy study. Aust J Rural Health. 2019 Apr;27(2):170-176. PubMed PMID: 30942518.
183. Queyroux A, Saricassapian B, Herzog D, Müller K, Herafa I, Ducoux D, Marin B, Dantoine T, Preux PM, Tchalla A. Accuracy of Teledentistry for Diagnosing Dental Pathology Using Direct Examination as a Gold Standard: Results of the Tel-e-dent Study of Older Adults Living in Nursing Homes. J Am Med Dir Assoc. 2017 Jun 1;18(6):528-532. PubMed PMID: 28236609.
184. Daniel SJ, Kumar S. Teledentistry: a key component in access to care. J Evid Based Dent Pract. 2014 Jun;14 Suppl:201-8. PubMed PMID: 24929605.
185. Alabdullah JH, Daniel SJ. A Systematic Review on the Validity of Teledentistry. Telemed J E Health. 2018 Aug;24(8):639-648. PubMed PMID: 29303678.
186. Daniel SJ, Wu L, Kumar S. Teledentistry: a systematic review of clinical outcomes, utilization and costs. J Dent Hyg. 2013 Dec;87(6):345-52. Review. PubMed PMID: 24357563.
187. Irving M, Stewart R, Spallek H, Blinkhorn A. Using teledentistry in clinical practice as an enabler to improve access to clinical care: A qualitative systematic review. J Telemed Telecare. 2018 Apr;24(3):129-146. PubMed PMID: 28092220.
188. Estai M, Kanagasingham Y, Tennant M, Bunt S. A systematic review of the research evidence for the benefits of teledentistry. J Telemed Telecare. 2018 Apr;24(3):147-156. PubMed PMID: 28118778.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Волков Евгений Алексеевич, профессор кафедры пародонтологии МГМСУ имени А.И.Евдокимова, доктор медицинских наук.

Конфликт интересов: отсутствует

Аксамит Людмила Анатольевна, доцент кафедры обезболивания в стоматологии МГМСУ имени А.И.Евдокимова, кандидат медицинских наук.

Конфликт интересов: отсутствует.

Лукина Галина Ильхамовна, профессор кафедры терапевтической стоматологии и заболеваний слизистой оболочки полости рта МГМСУ имени А.И.Евдокимова, доктор медицинских наук.

Конфликт интересов: отсутствует.

Абрамова Марина Яковлевна, профессор кафедры терапевтической стоматологии и заболеваний слизистой оболочки полости рта МГМСУ имени А.И.Евдокимова, доктор медицинских наук.

Конфликт интересов: отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации разработаны специалистами-экспертами Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова.

Источниками современных обновлений клинических рекомендаций были журнальные публикации в авторитетных рецензируемых журналах, входящих в российские и зарубежные индексы научного цитирования.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи-стоматологи, врачи-стоматологи -терапевты, врачи- стоматологи- хирурги, врачи- стоматологи - ортопеды, врачи-ортодонты, врачи-стоматологи детские;
2. ординаторы и слушатели циклов повышения квалификации по указанным специальностям.

Таблица 1.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

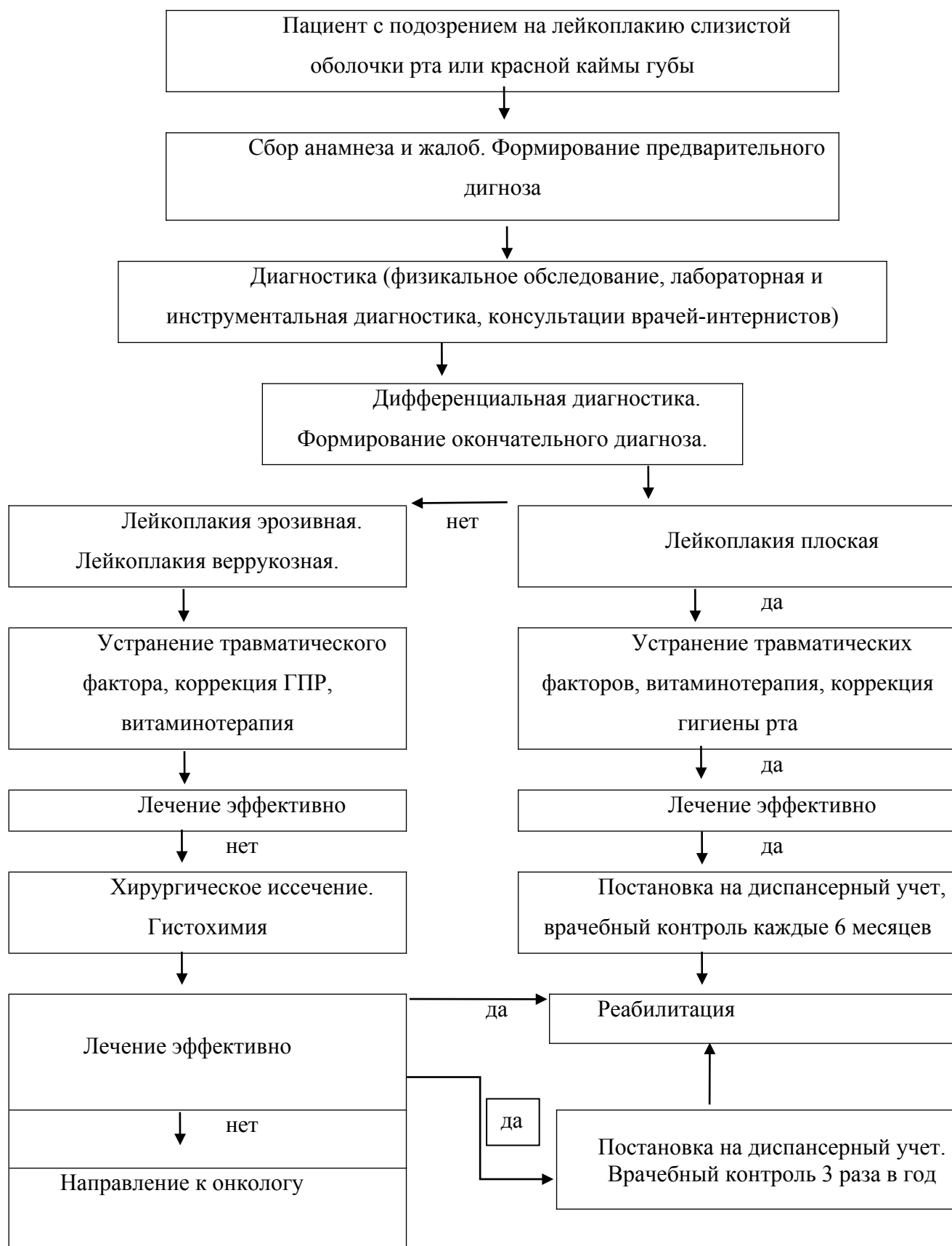
Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

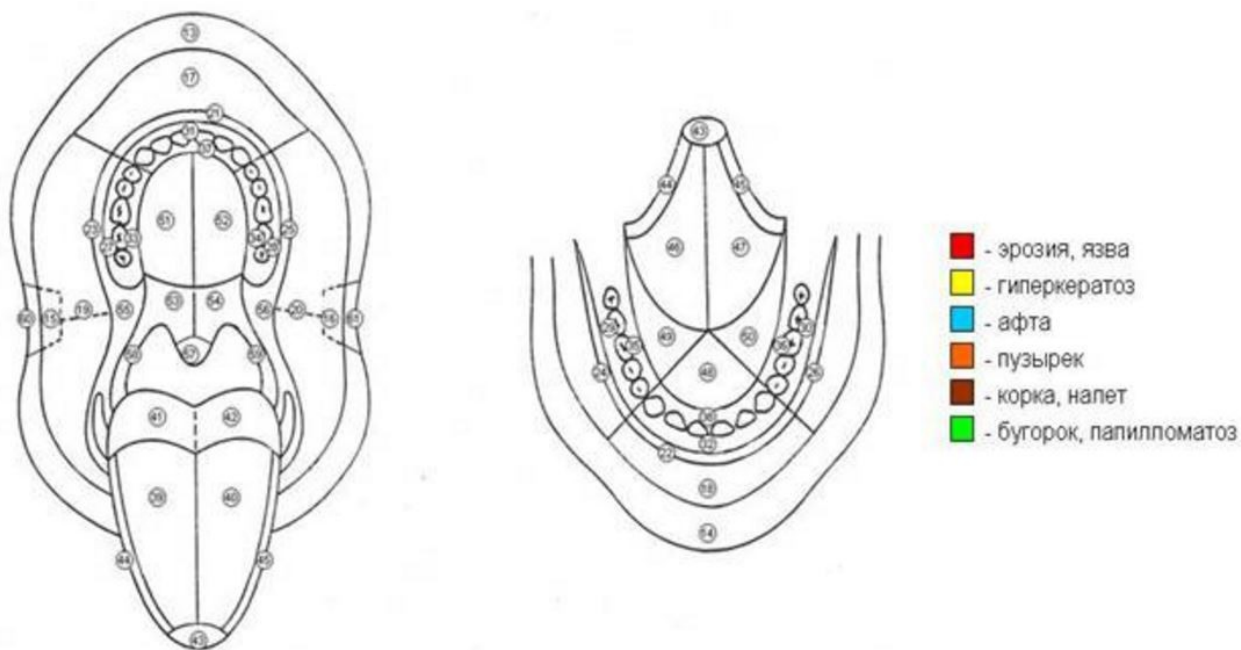
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при стоматологических заболеваниях, утвержденный Приказом N 786н от 31 июля 2020 года.
2. Приказом Министерства здравоохранения РФ №203н от 10.05.2017г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»
3. Наименование специальностей в соответствии с Приказом Минздрава России от 07.10.2015 №700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование».
102-врач-ортодонт, 103 - врач-стоматолог, 104 -врач-стоматолог детский,
105 - врач-стоматолог -терапевт, 106 -врач-стоматолог-хирург, врач-стоматолог- ортопед

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение Б1. Схема-топограмма СОПР (Roed-Petersen & Renstrup, 1969) для топографирования зон локализации элементов поражения в модификации Гилевой О.С. и соавт. (РП № 2436 от 22.02.08) с цветовой кодировкой зон поражения по ТК ВОЗ.



Очаг/очаги лейкоплакии на схеме топограмме обозначаются желтым цветом.

Типичная локализация на слизистой оболочке рта:

щеки, в углах рта, по линии смыкания зубов, дно полости рта, спинка и боковая поверхность языка, небо, гребни альвеолярных отростков.

Локализация на красной кайме губ.

Приложение В. Информация для пациентов

Что такое лейкоплакия?

Лейкоплакия слизистой оболочки рта или губ является предраковым состоянием, связанным с хронической травмой от действия различных раздражающих факторов (механических, физических, химических), вызывающих повышенное ороговение слизистой.

У кого развивается лейкоплакия?

Чаще лейкоплакия развивается у лиц активно, долго и много курящих. При этом на слизистую полости рта воздействует и высокая температура вдыхаемого дыма при курении, и высокоактивные химические соединения, содержащиеся в табаке. Такое же раздражение испытывает слизистая при приеме горячей, острой пищи. Лейкоплакия часто развивается в участках слизистой оболочки рта, подверженной длительной хронической механической травме острыми краями зубов или балансирующим протезом. Лейкоплакия слизистой рта или губ не редко наблюдается у лиц, работающих на вредных химических производствах или в горячих цехах, а также у работников долгое время пребывающих под воздействием ультрафиолетовых солнечных лучей (строители, сельхозработники и др.).

Чем опасна лейкоплакия?

Лейкоплакия – это предраковое заболевание слизистой оболочки рта или губ. При длительном воздействии факторов, провоцирующих ороговение, может развиваться злокачественное перерождение данного участка слизистой.

Как можно выявить лейкоплакию?

Очаг лейкоплакии на слизистой оболочке рта чаще всего определяет врач-стоматолог при осмотре полости рта или лечении зубов, т.к. участок лейкоплакии, как правило, не вызывает никаких жалоб со стороны пациента.

Можно ли предотвратить развитие лейкоплакии и её озлокачествление?

Для профилактики развития лейкоплакии необходимо соблюдать условия, исключая неблагоприятное воздействие на слизистую: не курить, исключить из рациона острую и горячую пищу. Регулярно посещать стоматолога для осмотра слизистой и санации зубов, что исключит хроническую травму слизистой разрушенными зубами или некачественным протезом. При работе на вредных химических производствах необходимо посещать стоматолога через каждые 6 месяцев.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.

Приложение Г1

Название на русском языке: «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНIP-14 RU (упрощенный вариант международного опросника ОНIP-49 RU).

Оригинальное название (если есть): Oral Health Impact Profile (ОНIP-14)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Slade, G. Development and evaluation of the Oral Health impact Profile Text. / G;Slade, J.Spencer // Community Dent. Health. 1994. - Vol 17 №1. - P.311;Locker, D. Comparison of the GOHAI and ОНIP-14 as measures of the oral health-related quality of life of the elderly Text. / D. Locker, D. Matear, M. Stephens, H. Lawrence, B. Payne // Community Dent Oral Epidemiol. 2001.- Vol.29.-P.373-381;

Смирнягина В.В. Возможность использования критерия качества жизни для оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита средней тяжести Текст. / Смирнягина В.В. // Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2007.-24с.

Гажва С.И., Гажва Ю.В., Гулуев Р.С. Качество жизни пациентов с заболеваниями полости рта (обзор литературы) // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4.- с.2-4;

Гажва С.И., Хахилева О.С., Горячева Т.П. Качество жизни пациентов с эрозивно-язвенными заболеваниями слизистой оболочки полости рта // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 7. – С. 44-46;

Тип (подчеркнуть): шкала, индекс, опросник, другое (уточнить): _____

Назначение: субъективная оценка пациентом влияния стоматологического здоровья на качество жизни, анализ индекса в динамике – оценка эффективности лечебных мероприятий через 6 месяцев после проведенного лечения.

Содержание (шаблон):

Уважаемый пациент, мы просим Вас ответить на вопросы анкеты. Это поможет нам в диагностике и сделает лечебный процесс более эффективным. На каждый из вопросов следует выбрать только один из вариантов ответа.

Ф.И.О.: _____

Дата: _____

№	Вопросы	Варианты
---	---------	----------

		ОТВЕТОВ
Функциональные ограничения		
1.	Как часто Вы испытываете трудности при приеме пищи в связи с проблемами со слизистой полости рта, с зубами или протезами?	Никогда Крайне редко Часто Очень часто Постоянно
2.	Как часто Вы испытываете трудности при произношении слов в связи с проблемами в полости рта?	Никогда Крайне редко Часто Очень часто Постоянно
3.	Как часто Вы обращаете внимание на то, что у Вас ухудшились вкусовые ощущения в связи с проблемами в полости рта?	Никогда Крайне редко Часто Очень часто Постоянно
4.	Как часто Вас беспокоит нарушение фиксации протеза и травма слизистой оболочки рта?	Никогда Крайне редко Часто Очень часто Постоянно
Физическая боль		
5.	Как часто Вы испытываете боль в полости рта?	Никогда Крайне редко Часто Очень часто Постоянно
6.	Как часто Вы отмечаете болезненность слизистой при приеме горячей, холодной, кислой или соленой пищи?	Никогда Крайне редко Часто Очень часто Постоянно
7.	Вы ощущаете болезненные участки на слизистой оболочке полости рта?	Никогда Крайне редко Часто Очень часто Постоянно
Психологический дискомфорт		
8.	Часто ли Вы испытываете психологический дискомфорт (неловкость) в связи с проблемами полости рта?	Никогда Крайне редко Часто Очень часто Постоянно
9.	Часто ли Вы испытываете дискомфорт в связи со своим внешним видом из-за проблем полости рта или губ?	Никогда Крайне редко Часто Очень часто

		Постоянно
Физическая недееспособность		
10.	Как часто в связи с проблемами в полости рта Вы отмечаете нарушение дикции?	Никогда Крайне редко Часто Очень часто Постоянно
11.	Как часто проблемы в полости рта ограничивают (делают невозможным) прием пищи?	Никогда Крайне редко Часто Очень часто Постоянно
Социальная недееспособность		
12.	Испытываете ли Вы затруднения в профессиональной деятельности из-за проблем в полости рта?	Никогда Крайне редко Часто Очень часто Постоянно
13.	Испытываете ли Вы проблемы в профессиональной деятельности или проблемы социальных контактов из-за проблем в полости рта?	Никогда Крайне редко Часто Очень часто Постоянно
Ущерб		
14.	Чувствуете ли Вы ухудшение состояния общего здоровья из-за проблем в полости рта?	Никогда Крайне редко Часто Очень часто Постоянно

Ключ (интерпретация):

Каждому из ответов присваивается количество баллов:

никогда – 0 баллов,

крайне редко – 1 балл,

часто – 2 балла,

очень часто – 3 балла,

постоянно – 4 балла.

Производится расчет интегрального показателя ОНП-14-RU путем суммирования баллов по всем вопросам.

Для оценки влияния стоматологического здоровья по 7 составляющим (шкалам) качества жизни (функциональные ограничения, физическая боль, психологический дискомфорт, физическая

недееспособность, психологическая недееспособность, социальная недееспособность, ущерб) рассчитывается сумма баллов по каждой из каждой шкал.

Приложение Г2

Название на русском языке: Клинические признаки, указывающие пациенту с лейкоплакией на возможное озлокачествление.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Заболевания слизистой оболочки полости рта. Связь с общей патологией. Диагностика. Лечение. (Oral mucosal diseases): /Л.А.Аксамит, А.А.Цветкова.- 3-е изд.- Москва.: МЕДпресс-информ, 2020.-288с.

Тип (подчеркнуть): шкала, индекс, опросник, другое (уточнить): перечень

Назначение: субъективная оценка пациентом / врачом признаков озлокачествления лейкоплакии в полости рта.

Содержание (шаблон):

Наиболее часто выявляемые клинические признаки, указывающие на возможное озлокачествление лейкоплакии полости рта

- Уплотнение основания очага поражения.
- Нарушение целостности очага поражения (появление трещин, эрозии).