

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М.КИРОВА

*На правах рукописи*

Исаева Людмила Ивановна

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ  
ХЕЙЛИТОВ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

Научная специальность 3.1.7. Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Борисова Э.Г.

Санкт-Петербург

2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА I. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГУБ. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА (обзор литературы) .....	15
1.1. Анатомо – гистологическое строение губ.....	15
1.2. Классификация и этиопатогенетическая характеристика.....	17
различных форм хейлитов .....	17
1.3. Территориальные границы региона Крайнего Севера применительно к теме исследования.....	19
1.4. Клинические проявления и онкологическая настороженность врачей стоматологов при заболеваниях губ.....	21
1.5. Влияние климатогеографических факторов Крайнего Севера на течение хейлита .....	32
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	40
2.1. Объекты исследования .....	40
2.2. Клинические методы исследования.....	44
2.2.1. Опрос, осмотр, сбор анамнеза .....	44
2.2.2. Анкетирование пациентов .....	49
2.2.3. Систематизация выборки основной и контрольных групп обследуемых .....	51
2.3. Лабораторные методы исследования.....	53
2.3.1. Определение уровня витаминов Е и D в сыворотке крови, определение антиоксидантного статуса пациентов .....	54
2.3.2. Бактериологическое и микроскопическое исследование мазка хронической трещины губы.....	58
2.4. Методы лечения и профилактики .....	61
2.4.1. Препараты, применяемые для местного лечения .....	63
2.4.2. Препараты, применяемые для общей витаминной и антиоксидантной терапии .....	66
2.4.3. Физиотерапевтическое лечение .....	69
2.4.4. Методы, используемые для профилактики хейлитов в условиях Крайнего Севера.....	72
2.5. Статистическое исследование .....	75

2.6. Резюме к материально-методологической базе исследования .....	77
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	79
3.1. Результаты лабораторных анализов .....	79
3.2. Результаты микробиологического и бактериологического исследований .....	91
3.3. Результаты анкетирования пациентов .....	100
3.4. Результаты статистического исследования заболеваемости различными формами хейлитов в условиях Крайнего Севера.....	102
3.5. Оценка результатов лечения и профилактики различных форм хейлита в условиях Крайнего Севера .....	105
3.6. Обзор клинических случаев исследования .....	110
3.7. Диагностический протокол ведения пациентов с воспалительными заболеваниями губ в условиях Крайнего Севера.....	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	128
ВЫВОДЫ.....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Хейлит – общий термин, описывающий воспаление губ. Заболевание может проявляться как самостоятельная нозология или как симптом определенных системных острых или хронических заболеваний (Галченко В.М., Лихтарникова Е.А., 2021; Шарапкина А.М., Зыкова О.С., 2022; Рашворт Б., Канатас А., 2023; Борисова Э.Г., 2023).

Губы являются эстетически значимым компонентом и центральной определяющей чертой нижней части лица. Красная кайма отличается от окружающей кожи благодаря розовому оттенку, внешний вид губ оказывает большое влияние на эстетическое восприятие внешности. Заболевания губ доставляют неприятные и болевые ощущения при приеме пищи, улыбке, разговоре, могут влиять на самооценку пациента, приносить не только физический, но и психологический дискомфорт, так же некоторые воспалительные заболевания губ являются предраками и имеют риск малигнизации (Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б. 2022, Пономарев В.В., 2021, Ульяновская С.А., Баженов Д.В., Шестакова В.Г., Калинин М.Н., 2019)

Регион Крайнего Севера, располагающийся севернее Полярного круга, относится к Арктической зоне Российской Федерации, которая обеспечивает национальную безопасность страны. Актуальность исследований по улучшению качества жизни и здоровья населения Крайнего Севера Российской Федерации с каждым годом увеличивается, так как регион имеет важное геополитическое и геоэкономическое значение для страны. Развитие территорий Крайнего Севера поддерживает экономическую стабильность, охрану государственных границ, является источником природных ресурсов. Согласно Указу Президента Российской Федерации от 26 октября 2020 года № 645 «О Стратегии развития Арктической зоны Российской Федерации и обеспечения национальной безопасности на период до 2035 года» обеспечение утверждения стандартов и совершенствование оказания медицинской помощи

населению Крайнего Севера является одним из основных направлений социально-экономического развития Арктической зоны Российской Федерации (Бардин М.Ю., Липка О.Н., 2021, Лышко А.С., Медведев С.О., Зырянов М.А., 2021, Гусейнова Э.Д., 2022).

Из-за плохой барьерной функции и низкой влагоудерживающей способности губы очень чувствительны к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды. Климатогеографические особенности севера отрицательно влияют не только на витаминный статус и метаболизм, сопровождающийся процессами свободно-радикального окисления и перестройкой нейроэндокринного звена (Ульяновская С.А., Баженов Д.В., Шестакова В.Г., Калинин М.Н., 2020), но и на состояние кожи в том числе самой уязвимой – кожи губ.

К наиболее часто встречающимся формам хейлитов в условиях Крайнего Севера относятся прежде всего метеорологический хейлит и хроническая рецидивирующая трещина губы, которые являются факультативными предраковыми заболеваниями. В структуре эпидемиологии так же с высокой частотой наблюдаются контактные, атопические формы хейлитов (Борисова Э.Г., 2023, Балашова С.Н., Самодова А. В., Белишева Н. К., 2020, Зырянов Б.Н., 2021).

### **Степень разработанности темы исследования**

По данным отечественной и зарубежной литературы исследованию методов диагностики и лечения различных форм хейлитов уделяется малое внимание. В основном в литературе наибольшее количество научных работ посвящено актиническому, эксфолиативному и glandулярному хейлитам. Кроме того в настоящее время отсутствуют клинические рекомендации для врачей по диагностике, лечению и профилактике различных форм хейлитов, несмотря на то, что некоторые формы являются предраками и имеют риск малигнизации. Чаще всего врачи ограничиваются лишь местным симптоматическим лечением, не уделяя внимание общесоматической терапии,

исследованию иммунного и витаминного статуса пациента, бактериоскопическому исследованию пораженных тканей. Так же в литературе практически отсутствуют данные по метеорологическому хейлиту, наиболее характерному для холодного климата. Не разработан принцип классификации хронической рецидивирующей трещины губы, на основании которого были бы предложены лечебно-профилактические мероприятия в соответствии с тяжестью течения. Проблематика, посвященная особенностям лечения и профилактики различных форм хейлитов в условиях Крайнего Севера, в том числе Арктической зоны, не затронута ранее в исследованиях. Исходя из вышеизложенного, были сформированы цели и задачи данного исследования.

### **Цель исследования**

Выявить клинико-функциональные особенности течения хейлитов и оптимизировать лечение и профилактику различных форм данного заболевания в условиях Арктической зоны Крайнего Севера.

### **Задачи исследования**

- 1) Провести анализ структуры заболеваемости различными формами хейлитов у жителей регионов Арктической зоны Крайнего Севера.
- 2) На основе клинических и лабораторных методов исследований оценить влияние неблагоприятных факторов Арктической зоны Крайнего Севера на антиоксидантный и витаминный статус пациентов с различными формами хейлита для оптимизации диагностики.
- 3) Сформировать алгоритм комплексного лечения наиболее часто встречающихся форм хейлитов в условиях заполярного региона Крайнего Севера.
- 4) Усовершенствовать методы профилактики наиболее часто встречающихся форм хейлитов в условиях заполярного региона Крайнего Севера.

### **Научная новизна диссертационного исследования**

- Впервые проанализирована структура заболеваемости различных форм хейлитов у населения заполярного региона Крайнего Севера.
- Разработан опросник заинтересованности в лечении пациентов с хронической трещиной губы.
- Разработана классификация хронической рецидивирующей трещины губы по степеням тяжести, на основании степеней тяжести предложен алгоритм лечения данной нозологии.
- Предложен алгоритм этиопатогенетического лечения и профилактики воспалительных заболеваний губ в условиях Арктической зоны Крайнего Севера.

**Теоретическая значимость.** На основании клинических и лабораторных методов исследований установлена зависимость тяжести течения различных форм хейлитов от неблагоприятных факторов окружающей среды у жителей субарктического климата, определена провоцирующая роль высоких широт в развитии и/или течении хейлитов.

Разработанный опросник заинтересованности пациентов и предложенная классификация в лечении хронической трещины губы может определить тактику лечения конкретного пациента в зависимости от степени клинической картины и его результатов тестирования. В рамках данного исследования разработана классификация хронической трещины губы по ее локализации.

**Практическая значимость.** На базе проведенного исследования обоснована необходимость применения комплексных глюкокортикоидных препаратов и фотобиомодуляции в лечении воспалительных заболеваний губ на Крайнем Севере. Обоснована необходимость применения витамина E, D и препаратов антиоксидантной группы в комплексном лечении хейлитов в условиях Крайнего Севера.

Разработанный и предложенный алгоритм лечения наиболее часто встречающихся форм воспалительных заболеваний губ на Крайнем Севере помогает уменьшить сроки лечения пациентов и определить направления

повышения эффективности профилактических мероприятий с целью увеличения продолжительности срока ремиссии.

Комплексная стоматологическая реабилитация пациентов с воспалительными заболеваниями губ должна проходить в рамках междисциплинарного сотрудничества врачей-стоматологов с врачами-интернистами.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Основой методологии данной диссертационной работы является использование эмпирических и теоретических методов научного познания. Диссертация выполнена в дизайне статистического и рандомизированного открытого контролируемого исследования с использованием клинических и лабораторных методов.

Объектами данного исследования являлись 117 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет, проживающие в Мурманской области более трёх лет, с диагнозами: хроническая рецидивирующая трещина губы (34 человека, 29,6%), метеорологический хейлит (39 человек, 33,33%), ангулярный хейлит (14 человек, 11,97%), атопический хейлит (7 человек, 5,98%), эксфолиативный хейлит (7 человек, 5,98%), 16 человек, 13,68%, имели клиническую картину хронической трещины губы, осложненную метеорологическим хейлитом. Все обследуемые были соматически здоровы или практически здоровы, без признаков острых инфекционных и неинфекционных заболеваний, не имели в анамнезе тяжелых хронических заболеваний.

Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 55 лет, эндокринные заболевания, заболевания сердечно-сосудистой и кроветворной систем, психиатрически и наркологически отягощенный анамнез, сахарный диабет 1 и 2 типов, ВИЧ-инфекция, гепатит В, С, злокачественные новообразования, беременность и период лактации, применение препаратов: гормональные контрацептивы, анаболические стероиды, лекарственных препараты или биологически-активные добавки витамина D3. Критериями исключения так же

являлись: пациенты с риском гиперкальциемии (почечная недостаточность, саркоидоз и др.), использование местных ретиноидов, пациенты, участвующие в других исследованиях. На основании статьи 20 Федерального Закона №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а так же приказа Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2021 г. № 1051н «Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства, формы информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и формы отказа от медицинского вмешательства» до начала исследования все пациенты подписали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство, включающее участие в исследовании. Испытуемые были ознакомлены со всеми аспектами исследования, им были разъяснены цель и задачи исследования, методы исследования, подробно было изложено о медицинских препаратах общего и местного применения, пациенты проинформированы о схеме лечения, альтернативных вариантах, предполагаемых рисках. В критериях безопасности и отчетности о неблагоприятных/побочных явлениях отражены все нежелательные явления, которые могли возникнуть во время исследования. Все результаты документировались в записях исследования, включая подробности лечения, список назначенных препаратов и их кратность применения, характер побочных явлений, дату и время начала нежелательной реакции, продолжительность, тяжесть, результат и связь с назначенными препаратами в процессе исследования. О любых нежелательных явлениях, требующих медицинской помощи, пациентам было рекомендовано обращаться незамедлительно к исследователям.

В течение всего времени не было ни одного письменного или устного отказа пациента от участия в диссертационном исследовании, не наблюдалось развитие нежелательных явлений и побочных реакций на лечение, в процессе всего исследования не установлены случаи несоответствия критериям включения/исключения.

В процессе диссертационного исследования проводились: опрос, сбор анамнеза, стоматологический осмотр, анкетирование пациентов, изучение медицинских карт, процедура взятия биологического материала, мазка из глубины трещины губы и крови из вены, лабораторная диагностика и анализ витаминного статуса пациентов, показателей антиоксидантной системы защиты. У пациентов с хронической рецидивирующей трещиной губы дополнительно проведено бактериологическое и микроскопическое исследование мазка пораженных тканей губ. Назначено общее и местное лечение, определена тактика превентивных мероприятий. Клинические методы исследований проводились в поликлинике филиала №3 ФГКУ «1469 ВМКГ» МО РФ (г. Мурманск).

### **Основные научные результаты**

1. Воспалительные заболевания губ в условиях субарктического климата имеют высокую распространенность среди населения и требуют индивидуального комплексного подхода в составлении плана этиопатогенетического лечения [47, стр. 62]. Результаты опубликованы в [47]. Личное участие автора в получении данных результатов: сбор материала, интерпретация результатов, написание статьи.

2. На основании литературных источников изучения экзогенных факторов Крайнего Севера, негативно влияющих на здоровье человека, было установлено воздействие не только низких температур, травмирующего аэродинамического режима, дефицита ультрафиолетового излучения, но и напряжения геомагнитного поля, микроэлементного сдвига, колебаний уровня атмосферного давления, являются отягчающими факторами в течении воспалительных заболеваний губ [20,49, стр. 34]. Наилучшие показатели в лечении хейлитов были достигнуты назначением комбинированных мазей на основе глюкокортикоидов и антибактериальных/противогрибковых компонентов в сочетании с физиотерапевтическими процедурами. Результаты

опубликованы в [20,49]. Личное участие автора в получении данных результатов: сбор материала, интерпретация результатов, написание статьи.

3. Дефицит витамина D является широко распространенной проблемой среди населения Арктической зоны Крайнего Севера в исследовании установлено, что в условиях Крайнего Севера одним из обязательных компонентов профилактики и патогенетической терапии хейлитов должна являться витаминотерапия препаратами колекальциферола [17, стр. 67]. Результаты опубликованы в [17]. Личное участие автора в получении данных результатов: клиническое исследование, интерпретация результатов, написание статьи.

Материалы диссертации доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Теоретические и практические вопросы клинической стоматологии» (Санкт-Петербург, 2021 г.), «Теоретические и практические вопросы клинической стоматологии» (Санкт-Петербург, 2023 г.), IV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии» (Санкт-Петербург, 2023 г.). Основные положения диссертации доложены и обсуждены на совместном заседании кафедр общей стоматологии, челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, физической и реабилитационной медицины Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, 2024 г.).

Результаты диссертационного исследования используются в учебно-научном и лечебном процессе кафедры и клиники общей стоматологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, а также в лечебной работе стоматологических отделений и кабинетов структурных подразделений ФГКУ «1469 ВМКГ» МО РФ.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 – в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Поданы заявки на

изобретения: № 2024107922 «Опросник заинтересованности пациентов в лечении хронической трещиной губы (ОЗЛ-ХТГ)», № 2024107917 «Косметическое средство для губ, бальзам «Элабиум».

Основные результаты и положения диссертационного исследования представлены в публикациях:

1. Борисова, Э.Г., Исаева, Л.И. Этиопатогенетические аспекты метеорологического хейлита в условиях Крайнего Севера // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2022. Т. 24. № 12. С. 111–116.

2. Исаева, Л. И., Борисова, Э.Г. Этиопатогенетическое лечение хронической срединной трещины нижней губы в условиях субарктического климата// Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2023. Т. 25. № 1. С. 5–11.

3. Борисова, Э.Г., Исаева, Л.И., Хрусталева, Ю. А. Зависимость частоты рецидивирования хейлитов от уровня витамина D // Прикладные информационные аспекты медицины. 2023. Т. 26. № 3. С. 60–66.

4. Борисова, Э.Г., Исаева, Л.И. Методика диагностики контактного хейлита у населения Крайнего Севера // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2023. Т. 25. № 9. С. 4–9.

5. Исаева, Л. И., Борисова, Э.Г., Хрусталева, Ю.А. Методологические принципы лечения хейлитов на Крайнем Севере // Проблемы стоматологии. 2023. Т. 19. № 3. С. 53–57.

6. Никитенко, В.В., Ковалевский, А.М., Исаева, Л.И. Влияние оксидативного стресса на состояние тканей пародонта у жителей Крайнего Севера // Теоретические и практические вопросы клинической стоматологии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 07–08 октября 2021 года /под редакцией В.В. Никитенко, В.А. Железняк. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2021. С. 123–126.

7. Исаева, Л.И., Борисова Э.Г. Хронические трещины губ: современный подход к диагностике и лечению // Актуальные проблемы стоматологии:

сборник статей IV Международной научно-практической конференции, Санкт - Петербург, 24 ноября 2023 года. – Санкт-Петербург: СПбГУ, 2023.

8. Исаева, Л. И., Борисова, Э.Г., Потоцкая, А.В. Усовершенствование методик диагностики контактного хейлита // Теоретические и практические вопросы клинической стоматологии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 05–06 октября 2023 года. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2023. С. 19-21.

По теме исследования диссертантом проведен анализ зарубежных и отечественных источников специализированной литературы. В ходе работы автором лично проведено клиническое стоматологическое обследование 117 пациентов. Проанализированы результаты лабораторных и микробиологических исследований, на основании которых произведена статистическая обработка данных. Разработан алгоритм лечения и программа профилактики пациентов с воспалительными заболеваниями губ в условиях субарктического климата Крайнего Севера. Сформулированы выводы исследования и даны практические рекомендации для врачей-стоматологов. В проведении сбора анамнеза и статистических исследованиях доля участия диссертанта составила 100%, в лабораторных исследованиях доля участия диссертанта составила 85%, в клинических исследованиях 100%, статистической обработке данных 95%.

Сформулированные в диссертационной работе положения и выводы достоверны, обоснованы и непосредственно вытекают из результатов исследований и статистической обработки материалов. Теория построена на известных проверяемых данных и фактах с использованием 195 научных литературных источников, с которыми согласуются результаты диссертационного исследования. Все данные были введены в электронную таблицу Excel и выполнен статистический анализ. Данные отражались как среднее  $\pm$  стандартное отклонение для непрерывных переменных, как медиана, как доля в процентах при определении доли рецидивов в группах. Для

статистической проверки гипотезы использовался t-критерий Стьюдента. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. На основании полученных результатов был разработан алгоритм этиопатогенетического лечения и профилактики различных форм хейлитов у людей, проживающих в условиях Арктической зоны Крайнего Севера.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Разработанная классификация тяжести течения хронической рецидивирующей трещины губы и результаты опросника заинтересованности определяют выбор алгоритма лечения в условиях субарктического климата заполярного региона Крайнего Севера.

2. Этиопатогенетическое комплексное лечение воспалительных заболеваний губ в условиях Крайнего Севера заключается в ослаблении действия неблагоприятных факторов окружающей среды с применением средств, воздействующих на тканевой обмен и обладающих антигипоксическим и мембранопротекторным действием в сочетании с местной терапией, что приводит к нормализации клинико-функциональных и лабораторных показателей.

3. Применение витамина D в комплексной терапии и профилактике воспалительных заболеваний губ в условиях Арктической зоны Крайнего Севера способствует быстрому заживлению и сокращению случаев рецидивов метеорологического хейлита и хронической рецидивирующей трещины губы.

4. Система разработанных профилактических мероприятий поможет снизить заболеваемость такими предраковыми нозологиями губ, как хроническая трещина губы и метеорологический хейлит.

## ГЛАВА I. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГУБ. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА (обзор литературы)

### 1.1. Анатомио – гистологическое строение губ

С точки зрения эстетики губы анатомическим компонентом улыбки и внешнего вида лица в целом [61]. Если обобщить сведения о строении губ, то можно сделать вывод, что в первую очередь это две кожно-мышечные складки, которые являются горизонтально расположенным входом в преддверие полости. Под кожно – мышечными складками имеется в виду соединенные в уголках ротового отверстия посредством комиссур верхняя и нижняя губы. Основу анатомического строения губ образует круговая мышца рта. Кожные покровы губ состоят из 3 частей в зависимости от гистологического строения эпителия. Кожная часть – это многослойный плоский ороговевающий эпителий, происходящий из эктодермы, и характерный кожным покровам эпидермиса. Промежуточная часть (красная кайма губ) – это многослойный плоский неороговевающий эпителий. И слизистая часть губ – это эктодермальный эпителий, который характерен для слизистой оболочки полости рта [60,63,164]. Таким образом, губы состоят из: кожной части, промежуточной части (красная кайма) и слизистой части. Анатомически кожная часть верхней губы по срединной линии образует губной желобок, который примыкает к бугорку верхней губы. Со стороны полости рта в месте соединения верхней или нижней губы с переходным отделом десны имеется сагиттально – срединная складка – уздечка верхней или нижней губы, латерально губ располагаются щеки, образуя переднюю поверхность преддверия рта подковообразной формы. Преддверие ротовой полости ограничено сзади вестибулярной поверхностью зубов и слизистой оболочкой альвеолярных отростков верхней и нижней челюстей. С наружной стороны губы граничат со щечной и подбородочной областью. От щечной области губы ограничены носогубной бороздой. А от подбородочной области губы

ограничены подбородочно-губной бороздой. Форму и подвижность губ определяет поперечно – полосатая скелетная мышечная ткань круговой мышцы рта, которая находится в толще губ [21,44,88].

Губа кожной части по строению аналогична коже многослойного плоского ороговевающего эпителия, содержащая сальные, потовые железы и волосяные фолликулы [18]. Мышечные пучки круговой мышцы рта вплетаются в кожу у комиссуры, волокна мышц, опускающих и поднимающих угол рта, прикрепляются права и слева к коже комиссуры губ. Мимические мышечные волокна заходят в дерму, участвуя в мимической активности лица [96].

Красная кайма губ составляет промежуточную часть в анатомическом строении губы и является переходом кожного покрова в слизистую оболочку. В строении красной каймы губ при наличии сальных желез отсутствуют потовые железы, волосяные фолликулы. На поверхности многослойного плоского ороговевающего эпителия красной каймы губ открываются выводные протоки единичных сальных желез. Эпителий имеет тонкий роговой слой, хорошо выраженный зернистый слой и большое количество свободных и инкапсулированных рецепторных нервных окончаний, так же механорецепторы (тельца Мейснера, имеющие самую высокую чувствительность), колбы Краузе (холодовые рецепторы) [20]. Слой дермы имеет переход в собственную пластинку слизистой оболочки, содержащую клеточную популяцию и волокна рыхлой соединительной ткани. Красная кайма губ лишена рогового слоя и сети желёз, обеспечивающих увлажнение, на всей площади переходной части поверхностно расположена сосудистая сеть, которая обуславливает яркий цвет [88,96,150].

Со стороны полости рта, в области преддверия, слизистая часть губы покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием, под которым находится собственная пластинка слизистой оболочки. В литературных источниках зона перехода красной каймы губ в слизистую имеет название Клейна [18]. Зона Клейна, согласно анатомическому строению, переходит в слизистую оболочку дёсен. В области резцов верхней и нижней челюсти

находятся срединные вертикальные складки, уздечки. В толще губ находятся мышечные пучки, рыхлая соединительная ткань. Под многослойным плоским неороговевающим эпителием определяется собственная соединительнотканная пластинка, в которой образуются разнообразные по размеру сосочки. Характерной особенностью слизистой оболочки является наличие подслизистого слоя [47,55,63]. При гистологическом исследовании в нём визуализируются: обилие сосудов, жировая ткань с концевыми отделами губных желёз. Гистологическое строение губных желёз определяет два типа секреторных отделов: сложные альвеолярно-трубчатые с удлинёнными слизистыми канальцами и округлые смешанно- белковые, в клетках которых имеется много секреторных гранул. В области концевых отделов губных желёз находится рыхлая волокнистая соединительная ткань с нервно – лимфо – сосудистой сетью и характерной популяцией клеток [62,63,96].

## **1.2. Классификация и этиопатогенетическая характеристика различных форм хейлитов**

Хейлиты – это общий термин для различных типов воспалительных заболеваний всех частей губы: кожной, переходной и слизистой. В отечественной и зарубежной литературе исследовано и описано больше десятка заболеваний губ различной этиологии, многообразных клинических проявлений и патологических особенностей. Воспалению губ могут быть подвержены люди мужского и женского пола, всех возрастов, образа жизни, а в развитии некоторых нозологий играет роль характер работы, наследственность, сопутствующие заболевания [20,116]. Данная нозология представляет сложности в клинической практике, как при дифференциальной диагностики, так и при лечении и является одним из сложных разделов терапевтической стоматологии. Особенностью патологии является её полиэтиологичность, характеризующаяся периодами ремиссии и обострения. Воспалительные заболевания губ включают в себя множество клинических форм, хейлиты могут

являться как самостоятельными заболеваниями губ (эксфолиативный, glandулярный, актинический, контактный и метеорологический хейлиты), так же могут проявляться одним из симптомов системного заболевания (экзематозный, хейлит, вызванный гиповитаминозами, атопический, плазмоклеточный макрохейлит). Данная классификация широко используется в отечественной литературе [18].

Согласно Международной классификация болезней (МКБ-10) заболеваниям губ присвоен код K13 — другие болезни губ и слизистой оболочки полости рта [29,180]:

K13.0 — болезни губ

K13.00 — ангулярный хейлит, трещина спайки губ (заеда)

K13.01 — хейлит гранулярный апостематозный

K13.02 — хейлит эксфолиативный

K13 03 — хейлит без дополнительных уточнений

K13.04 — хейлодиния

K13.08 — другие уточнённые болезни губ

K13.09 — болезнь губ неуточненная

K13.1 — прикусывание щеки и губ

Классификация хейлитов по системе МКБ довольно абстрактна, а в практической деятельности врача неинформативна.

Некоторые формы хейлитов имеют риск малигнизации, причиной возникновения предраков могут быть неблагоприятные воздействия окружающих факторов или состояния организма, отсутствие лечения хронически протекающих форм хейлитов. В 1970 г. А.Л. Машкиллейсоном была разработана классификация предраковых заболеваний губ и слизистой оболочки полости рта [16,60,104]. В связи с актуальностью исследования и непосредственной связи хейлитов с предраковыми заболеваниями губ ниже приведена классификация по теме исследовательской работы.

Классификация предраковых заболеваний губ

(Машкиллейсон А. Л., 1970)

1. Облигатные предраковые заболевания:
  - абразивный преканцерозный хейлит Манганотти,
  - ограниченный предраковый гиперкератоз.
2. Факультативные предраковые заболевания:
  - плоская, веррукозная и эрозивная лейкоплакия,
  - кожный рог,
  - кератоакантома,
  - хронические язвы слизистой оболочки рта,
  - хронические трещины губ,
  - пострентгеновский хейлит,
  - метеорологический и актинический хейлиты.

Однако в изложенных выше классификациях есть недостаток: в классификацию хейлитов как самостоятельное заболевание не включён гранулематозный хейлит Мишера.

### **1.3. Территориальные границы региона Крайнего Севера применительно к теме исследования**

Установленный законодательством перечень районов Крайнего Севера закреплён в целях предоставления гарантий и компенсаций работающим и проживающим на этих территориях и имеет значение для социально-экономического развития отдалённых от европейской части России регионов, обеспечения освоения месторождения природных ископаемых, совершенствования нефтегазодобывающих комплексов и предприятий по добыче, обеспечении безопасности страны благодаря базированию военных стратегических объектов и организации пограничной службы, проживание на данных территориях не проходит бесследно для здоровья человека [11,36, 78,110]. Несмотря на всестороннее воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды Крайний Север – стратегически важная территория Российской Федерации, где проходит Северный морской путь, располагаются

нефтедобывающие предприятия, крупные месторождения природных ископаемых. Междисциплинарные исследования Арктики, основанные на концепции сопряженных человеческих и природных систем, проводились отечественными авторами в разное время, однако эти исследования имели изолированный характер в относительно небольших масштабах [40,66,68]. При более глубоком изучении территориальных особенностей Крайнего Севера согласно Перечня определяется не только крайне большой разброс территорий и несоответствие географической локализации с переходом к более южным широтам (до 50° северной широты), но и неоднородность природно-климатических условий [111]. Проблемно-ориентированный подход понимания термина «Крайний Север» в области медицины соответствует физико-географическому и климатическим критериям Арктической области (Арктической зоны Российской Федерации). С точки зрения физической географии, ландшафтным, геоботаническим критериям единственной логически правильной областью, относящейся к районам Крайнего Севера, относятся территории в широтах севернее Полярного круга или от 66°33'44" северной широты и выше [10,31,32,121]. Применительно к данному исследованию термин «Крайний Север» имеет интерпретацию исключительно из области географии и соответствует территориям, расположенным выше Полярного круга, а именно стратегически важной Арктической зоны Российской Федерации.

Около четверти территории Российской Федерации расположены за Полярным кругом в Арктической зоне, по характеристике климат на большей части территории находится в субарктическом поясе. В условиях перепадов атмосферного давления [53], дефицита кислорода [90], высокой влажности, сильных ветров, экстремально низких температур [54,66], нестабильности магнитного поля [114], продолжительной морозной зимы, десинхронозов из-за полярных дней и ночей [91,125] у людей, проживающих в северных широтах, формируется «полярный метаболический тип» [82,103,126].

#### **1.4. Клинические проявления и онкологическая настороженность врачей стоматологов при заболеваниях губ**

Применительно к теме исследования к экзогенным факторам относятся метеорологические условия Крайнего Севера [35,81,113], к эндогенным – результат влияниями климатогеографических особенностей на организм человека, кроме это к эндогенным факторам относятся склонность кожи губ к гиперкератозам [16,83].

Эпителий губ постоянно контактирует факторами окружающей среды и подвергается воздействию эндогенных факторов организма. Хейлит может быть диагностическим признаком или признаком манифестации общих и местных инфекционных и аллергических заболеваний [135,156] или симптомом при синдромах Мелькерссона-Розенталя [107], Пламмера-Винсона, Мишера [187], Мейжа, ВИЧ-инфекции, туберкулёзе [69,162], атопическом дерматите [59,149,192], эритематозе [148], псориазе [39,69], воспалительных заболеваниях кишечника [28,130,160,170], COVID-19 [85,155], аутоиммунных заболеваниях [183], анемиях и гиповитаминозах [132], эндокринных [191], неврологических и нервно-психических заболеваниях [106,108]. Изменения воспалительного характера эпителия губ часто бывают вызваны приёмом лекарственных препаратов (изотретиноин, имиквимод, метотрексат, селуметиниб и др.) [51] и связанных с ними осложнений, например, DRESS-синдром после курса фенобарбитала, ламотриджина, аллопуринола, цефтриаксона [134] и других препаратов, способных у некоторых пациентов активировать супрессию Т-лимфоцитов с последующим «цитокиновым штормом». К экзогенным факторам, определяющим манифестацию хейлитов и хронических рецидивирующих трещин губ, относятся метеорологические, химические, в том числе фармакологические, биологические вещества, которые могут выступать как в роли аллергена [135,156,188] с каскадом иммунологических реакций, так в роли факторов, травмирующих эпителий губ. Действие определенных веществ определяет характер клинических проявлений, возможные осложнения

и исход заболевания. Низкие температуры, тяжелый аэродинамический режим, повышенная или пониженная влажность воздуха или запыленность, избыточная инсоляция способствуют развитию хейлитов и трещин губ [19,20,43,122].

Актинический хейлит представляет собой предраковый кератоз губ, вызванный хроническим воздействием солнечных лучей (ультрафиолетовым излучением). Чаще всего встречается в географических районах с жарким и сухим климатом, продолжительном нахождении вне помещений или у людей с фототипом I по шкале Фитцпатрика, немалую роль играет генетическая предрасположенность восприимчивости к повреждению ультрафиолетовым излучением. По статистике актинический хейлит встречается у мужчин старшего или среднего возраста, преимущественно на нижней губе [133,182].

Тонкий эпителий красной каймы губ содержит небольшое количество сальных желез и меланина, что опосредует слабые защитные свойства и высокую восприимчивость к воздействию ультрафиолетового излучения. Избыточная инсоляция повреждает ген-супрессор опухолей p53, белок, регулирующий клеточный цикл, что приводит к неконтролируемой репликации повреждённых клеток эпителия, вызывая при этом мутацию на генном уровне. Последствием этого повреждения является злокачественная трансформация в плоскоклеточную карциному [164,182,194].

Клинические проявления: наличие белых очагов, шелушение, изъязвления, незначительный отёк на красной кайме губ, стёртость границ между красной каймой и кожной части губы, актинический хейлит встречается в сухой или экссудативной форме в связи с этим в некоторых случаях наблюдаются эрозии или пузырьки на застойной, гиперемированной коже губ [120]. Дифференцировать актинический хейлит необходимо с эксфолиативным, гранулематозным хейлитом, плоскоклеточным хейлитом, glandулярным хейлитом, абразивным преканцерозным хейлитом Манганотти [67,133,159]. Заболевание не встречается в регионах северных широт даже в полярный день по причине слабой активности ультрафиолетового излучения на Крайнем Севере [24].

Контактный хейлит представляет собой воспалительную реакцию губ, вызванную раздражающим или аллергическим действием различных веществ, непосредственно контактирующих с губами: декоративная косметика для губ, средства гигиены полости рта, пищевые продукты, крема и мазевые основы, ароматизаторы, консерванты, красители, стоматологические материалы, профессиональные изделия, контактирующие с губами, предметы, которые ежедневно кладут в рот в процессе работы или при вредных привычках, неврозах (например, гвозди, иглы, ручки) [18,48,162,181,188]. Клинически контактный хейлит проявляется сухостью и жжением губ, шелушением, покраснением, при длительном течении образуются трещины. Контактный хейлит чаще всего диагностируется на красной кайме губ, распространяющийся на кожную часть вокруг красной каймы. Красная кайма губ более склонна к развитию контактного дерматита, чем слизистая оболочка полости рта. Аллергены, которые контактируют как со слизистой оболочкой полости рта, так и с губами, часто вызывают только контактный хейлит. Это связано с особенностями гистологического строения слизистой, которое обеспечивает быстрое всасывание и выведение аллергена, коротким периодом контакта из-за разбавления вещества-аллергена и удаления слюной, глубоким расположением базального слоя эпителия, в котором находятся клетки Лангерганса. Слизистая оболочка полости рта, в том числе слизистая часть губы, обладает высокой регенераторной способностью и устойчива к действию различных механических, химических и термических раздражителей, в самом глубоком слое эпителия находятся клетки Лангерганса, захватывающие антигены, которые проникают в эпителий. В основе патогенеза контактного хейлита лежит механизм аллергической реакции IV типа (гиперчувствительности замедленного типа). Клетки Лангерганса продуцируют интерлейкины, активизирующие Т-лимфоциты. Патофизиологический механизм контактного хейлита идёт по контактной форме гиперчувствительности замедленного типа в течение 48-72 часов и обусловлен только макрофагами и Т-лимфоцитами, которые отвечают за стимуляцию клеточного иммунитета, активируют и

запускают воспалительную реакцию в месте контакта с аллергеном (фаза индукции), что приводит к развитию характерным симптомов и признаков контактного хейлита. Пациенты при этом чувствуют жжения, неприятные ощущения, клинически определяется гиперемия различной степени, в тяжелых случаях папулы, везикулы, инфильтративные процессы. У пациента контактный хейлит необходимо дифференцировать от, собственно, хейлитов (сухих форм эксфолиативного и актинического хейлитов, метеорологического), а также от одного из проявлений atopического дерматита - atopического хейлита [18,48].

Метеорологический хейлит – травматическое поражение, относящееся одновременно к собственно хейлитам и к предраковым заболеваниям губ [16,20,60,104]. Заболевание связано с неблагоприятными метеорологическими условиями. Воздействия повышенной или низкой влажности, усиленного ветра и низких температур, атмосферных осадков при отрицательных температурах приводят к воспалению красной каймы губ, неприятным и даже болезненным ощущениям и эстетическому дискомфорту. Прямое механическое воздействие сильного ветра, атмосферных осадков зимнего времени года нарушает эпидермальный барьер, клетки многослойного плоского эпителия запускают выработку цитокинов, которые оказывают значительное влияние на восстановление рогового слоя. Тонкий роговой слой красной каймы губ не успевает восстанавливаться при длительном воздействии метеоусловий, в которых живут люди на Крайнем Севере, запускается каскад воспалительных реакций под избыточной продукцией цитокинов. Уменьшается выработка липидов на поверхности тканей, трансэпидермальная потеря воды увеличивается, следствием этого является ксероз и отторжение рогового слоя, на поверхности красной каймы губ визуализируются чешуйки. Нарушение кожного барьера снижает защитную функцию эпителия, к процессу могут присоединиться условнопатогенные микроорганизмы, что отягощает течение заболевания. Пациенты испытывают дискомфорт, боль и чувство жжения, для облегчения состояния они неосознанно облизывают губы, происходит

повышение испарения влаги, патологический процесс отягчается появлением инфильтрации и трещин. Выходя из помещений на улицу, они снова сталкиваются с «метеорогической травматизацией» и ещё большим поражением тканей, возникает замкнутый круг. Симптомы могут выходить за пределы красной каймы губ на кожную часть. Метеорологический хейлит прежде всего необходимо дифференцировать с сухой формой эксфолиативного и актинического хейлита, аллергическим контактным хейлитом, атопическим хейлитом. Заболевание имеет потенциальную малигнизацию при длительном течении и может перейти в облигатные формы предрака в форме ограниченного гиперкератоза или абразивного преинвазивного хейлита Манганотти [20].

Атопический хейлит – хроническое воспалительные рецидивирующие заболевания губ, являющееся симптомом атопического дерматита и относится к дополнительным диагностическим критериями генетически детерминированного заболевания по разработке J.M. Hanifin и G. Rajka (1980) [59,76]. По данным литературных источников атопический хейлит встречается у 2-10% взрослого населения, уровень заболеваемости за последние 30 лет в развитых странах выросла в 2-3 раза. Патогенез этого заболевания до сих пор до конца не изучен, но ведущую роль играет нарушение барьерной функции эпителия губ в сочетании с иммунной дисфункцией и факторами – триггерами [5,22,192]. Нарушение эпителиального барьера приводит потере трансэпителиальной жидкости, повышению чувствительности определенным агентам [138]. В большинстве случаев атопический хейлит характеризуется повышением IgE и нарушением цитокинового обмена и регуляции соотношения Th1/Th2 –лимфоцитов, при иммуногистохимических исследованиях определяется дефицит супрессоров Т-лимфоцитов, а так же нарушение процессов апоптоза. Клиническая симптоматика вызывается аллергическим воспалением с инфильтрацией Т-лимфоцитов и эозинофилов. Активация иммунной клеточной цепи в каскаде взаимодействия между клетками воспалительного инфильтрата, капиллярами и кератиноцитами –

ключевой фактор в развитии повреждения эпителия губ [22,76,154,192]. При осмотре определяется эритематозно-сквамозное воспаления красной каймы губ и комиссур, чешуйки, при длительном течении возникает лихенификация [120,149]. Для заболевания характерна осенне-зимняя сезонность, поэтому атопический хейлит кроме сухой формы эксфолиативного хейлита и контактного (аллергического) хейлита следует дифференцировать с метеорологическим хейлитом.

Эксфолиативный хейлит – это заболевание, чаще всего встречающееся у молодых женщин с тревожными расстройствами в анамнезе и перенесённым ранее психосоциальным стрессом [7,93,139]. Он проявляется в виде непрерывного ороговевшего нароста, образования корочек и шелушения губ сухой или экссудативной форм. Заболевание приобретает более тяжёлое течение при присоединении вторичной инфекции. В литературе отечественных и зарубежных авторов заболевание описывается как патология, характеризующаяся циклическим и непрерывным отшелушиванием эпителия верхней и нижней губ из-а избытка кератина по причине хронической травматизации губ (облизывания, сосания, кусания и ковыряния) [67,97,163]. При гистологическом исследовании определяется гиперкератоз [120]. У пациентов наблюдаются сухие и шелушащиеся губы, корочки, трещины из-за циклических навязчивых действий самоповреждающего характера. Пациенты, как правило, имеют сопутствующие нервно-психические заболевания: тревожные расстройства, депрессия, поведение, направленное на привлечение внимания, обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрения и шизотипические расстройства (бред, галлюцинации, связанные с кожей), диссоциативное расстройство, расстройство личности, которые либо не диагностируются, либо не имеют тенденции к выздоровлению при прохождении пациентами терапевтического курса у специалиста соответствующего профиля. Дифференциальную диагностику с другими формами хейлитов проводится посредством снятия корок- при эксфолиативном хейлите нет участков изъязвления, кожа красной каймы губ розовая, без

кровоточивости, эрозий и каких-либо других патологических элементов [7,29,93,139,161].

Гландулярный хейлит — редкое воспалительное заболевание, которое преимущественно поражает малые слюнные железы, находящиеся в толще слизистой оболочки губ. По статистике заболевание характерно для взрослых мужчин старше 40 лет. На сегодняшний день не выявлено какого-либо конкретного фактора или причины, связанной с возникновением заболевания, некоторые авторы выделяют значение вредных привычек, хронической травматизацию губ в сочетании с особенностями анатомического строения губ [67,128]. Клинические особенности течения glandулярного хейлита позволяют поставить диагноз [55,163]. На слизистой оболочке губ наблюдается расширение устьев малых слюнных желез вследствие гипертрофии, через которые наблюдается отделение густой, богатой муцином слюны из-за воспалительного процесса внутри железистой паренхимы (симптом росы). Высохшее со временем отделяемое образует жёлтые корочки (бляшки), которые покрывают поверхность слизистой оболочки губ. Эти бляшки легко удаляются, но образуются вновь, в основном в ночное время. Сопутствующими признаками заболевания является отёк губ и их деформация (выворот). Красная кайма губ, как правило, не затрагивается [62,147,190]. При присоединении вторичной инфекции glandулярный хейлит переходит в гнойную форму с соответствующим отделяемым. Гистологическая картина характеризуется очаговой инфильтрацией лимфоцитов и плазматических клеток в междольковой области в гипертрофированной железе. В виду отёка glandулярный хейлит необходимо дифференцировать с неосложнёнными формами эксфолиативного хейлита, контактным хейлитом, с учётом наличия сухости губ и чешуек при данной патологии должна быть проведена дифференциальная диагностика с метеорологическим хейлитом [29,55,64,123].

Гранулематозное воспаление губ - редкая форма хейлита, характеризующаяся наличием отёка одной или обеих губ (внешне напоминает ангионевротический отёк). В литературе описано две клинические формы:

хейлит Мишера как местная изолированная нозология и симптом при синдроме Мелькерссона-Розенталя при наличии классической триады орофациального гранулематоза, складчатого языка и рецидивирующего паралича лицевого нерва. Этиология до сих пор неизвестна [107,187]. Было предложено несколько этиологий различных порядков, включая генетическую, воспалительную, аллергическую и инфекционную. Четкого этиологического фактора и патогенетического механизма до настоящего времени не определено. Диагноз подтверждается лабораторными методами исследования, определяется характерная гистопатология, при которой в слоях дермы гранулематозная воспалительная клеточная инфильтрация. Дифференциальная диагностика должна проводиться с периоститом, приобретенным или наследственным ангионевротическим отёком, железистым хейлитом, дерматологическими проявлениями различных гранулематозных заболеваний [161,171,177].

Экзематозный хейлит обычно наблюдается на фоне контактного дерматита, вызванного реакцией гиперчувствительности или при атопическом дерматите. Таким образом, экзематозное поражение на губах развивается из-за комплексного воздействия нейроаллергических, эндокринных, метаболических и экзогенных факторов. Чаще всего поражается кожная часть и красная кайма губ (в тяжелых случаях с распространением на кожу лица), при осмотре определяется гиперемия, незначительный отёк, образуются чешуйки и трещины, сопровождаемые сухостью губ. Атопический хейлит отличается преобладанием лихенизации кожи комиссур губ и длительностью течения, контактный хейлит отличается более мономорфным течением и прекращается после прекращения действия аллергена [161,163,185].

Плазмоклеточный хейлит – это доброкачественное пролиферативное заболевание плазмоцитарной и эозинофильной инфильтрации в сосочковом слое дермы неизвестной этиологии, которое обычно проявляется на губе, характерной особенностью данного заболевания является отсутствие ремиссий [159]. Этиопатогенез на данном этапе плохо исследован, однако большинство авторов склонны считать травматический фактор ведущим в возникновении

патологии. Клинически заболевание проявляется в виде мелко выраженной эритемы или темно-красных или коричневатых пятен (бляшек) с относительно четкими краями, преимущественно в нижней губе у пожилых людей. Это заболевание сопровождается эрозией, изъязвлением, трещинами, кровотечением или корочками, что может быть интерпретировано как карцинома. Дифференциально заболевание можно подтвердить гистологическим исследованием в том числе явлениями акантоза, спонгиоза, пара- и гиперкератоза без атипии клеток [164,173,194,195].

Ангулярный хейлит – воспалительное поражение комиссур губ, который начинается с двух сторон от слизисто-кожного перехода и распространяется на кожу угла губ. Ангулярный хейлит имеет относительно высокое распространение среди всех возрастов и характеризуется клинически трещиной(ами), эритемой, мацерацией тканей, изъязвлением и образованием корок в углах рта [9,174,175]. По данным эпидемиологической статистики ангулярный хейлит наблюдается у 0,7-3,8% населения [128]. Сложность в лечении ангулярных хейлитов состоит в создании трещинами условий хронической, благоприятной среды для роста микроорганизмов. Угловой хейлит может быть как односторонним, так и двусторонним. Симптоматически заболевание характеризуется ощущением боли, зуда или даже жжения [61,69,163].

Этиология ангулярного хейлита многофакторна от местных причин до системных нарушений. К местным факторам относят анатомические особенности, механическую травму и аллергические, химические и инфекционные воздействия. Местные факторы могут действовать самостоятельно или сочетаться друг с другом в развитии данного заболевания. К системным причинам относятся дефицит витаминов (дефицит витаминов группы В, особенно цианокобаламина, фолиевой кислоты, рибофлавина, дефицит минералов (цинк или железо), общая белковая недостаточность, системные заболевания (воспалительные заболевания кишечника, Синдром Шегрена, сахарный диабет) и побочные эффекты, связанные с приемом

лекарственных препаратов, снижение иммунитета [62]. Если говорить о местных провоцирующих факторах, то в пожилом возрасте актуальны анатомические и физические особенности: уменьшение нижнего отдела лица вследствие адентии или деформация челюсти вследствие нарушения прикуса, снижение эластичности и тургора тканей кожи [92,94,193]. Ретрогнатический прикус, повышенная стираемость зубов, - данные факторы вызывают скопление и застой слюны в углах рта, появляется мацерация кожи [9,174,175]. Так же к местным причинам относится ротовое дыхание и курение. Ферменты, присутствующие в слюне, такие как амилаза, мальтаза, липаза, каталаза, сульфатаза, гексокиназа, карбоновая кислота ангидраза и другие могут вызывать нарушение раздражение и воспаление тканей углов рта [101,146]. Травматический фактор, например, ортодонтическим аппаратом, хронического облизывания или механического повреждения губ, термические ожоги, агрессивное использование зубной нити или ятрогенные факторы нарушают целостность тканей комиссур губ и запускают воспалительный процесс. В патогенезе заболевания ведущую роль играет мацерация комиссур губ из-за чрезмерного воздействия слюны, продолжительное воздействие которой вызывает контактную и экзематозную реакцию. Нарушение целостности рогового слоя эпителия создаёт условия для инвазии микроорганизмов [21,157,169].

Наиболее опасная форма заболевания губ - хроническая рецидивирующая трещина губы, которая имеет широкое распространение и влияет на качество жизни человека, представляет трудности в лечении. При осмотре заболевание характеризуется как линейный дефект красной каймы губ в сочетании с гиперемией и отёком, локализующимся преимущественно посередине на нижней губе, но по наблюдениям могут поражаться комиссуры, боковые отделы обеих губ. Заболевание имеет тенденцию к малигнизации в 7- 10% случаев, при длительном течении возможно возникновение лейкоплакии по краям трещины. В развитии данного заболевания изучено достаточно много этиологических факторов, однако в нашем исследовании рассмотрено значение

метеорологического фактора в субарктическом климате, который является пусковым механизмом и иногда сочетается с индивидуальными анатомическими особенностями строения губ. Течение хронической трещины губы часто сопровождается бактериальной колонизацией. Распространенные облигатные патогены вызывают задержку регенерации. После прямого повреждения бактериальными токсинами тканей в процесс активно вовлекаются лейкоциты, что приводит к усилению выработки воспалительных цитокинов, протеаз и активных форм кислорода (АФК), поддерживая каскады воспалительных реакций. Протеазы и АФК разрушают внеклеточный матрикс и факторы роста, нарушают миграцию клеток и препятствуя заживлению тканей. Бактерии, которые колонизируют хроническую трещину губы, образуют полимикробные биопленки в секретируемом полимерном матриксе, обеспечивая оптимальную среду для жизнедеятельности бактерий [19,49]. Хроническая трещина губы может сочетаться со всеми формами хейлитов с периодами ремиссии [87,117].

Согласно клиническим исследованиям на долю факультативных предраков приходится от 6 до 15 % озлокачествлений, облигатных - 16 %. В основе процессов малигнизации хейлитов - патологические процессы нарушения ороговения эпителия, включая явления гипер-и паракератоза, гистологическая картина так же сопровождается акантозом, нередко патоморфологи диагностируют гранулёз в исследуемых образцах [43,158,194,195].

Факторами онкологической настороженности врача являются ухудшение клинической картины, изъязвление патоморфологических элементов, гиперкератоз, повышение кровоточивости, экзофитный рост, инфильтрация и уплотнение. С целью уточнения диагноза пациент направляется на гистологическое и цитологическое исследования, подтверждением онкологического заболевания губ является определение в исследуемом материале атипичных клеток [16,60,104].

### **1.5. Влияние климатогеографических факторов Крайнего Севера на течение хейлита**

Исследованию влияния неблагоприятных факторов Крайнего Севера на организм человека посвящена монография Д.Г. Тихонова и описана как концепция отдельной отрасли медицинских наук - арктическая медицина. Отечественные авторы делят климатические факторы севера на специфические и неспецифические. К специфическими факторам относятся фотопериодизм (явления полярного дня и ночи), резкая изменчивость атмосферного давления, колебания электромагнитного поля. К неспецифическим влияниям относятся фактор холода, тяжелый аэродинамический режим, влажность воздуха может быть как низкой, так и высокой [25,52,54,98,127]. Из-за геомагнитных возмущений в регионах Крайнего Севера регистрируются интенсивные электромагнитные поля, их активность растёт по мере роста широт к Северному полюсу, увеличивается проницаемость для электромагнитного излучения, высоко-низкочастотных радиоволн, разнообразных заряженных частиц [42,56,75,126]. Во время действия периода полярного дня воздействие круглосуточного ультрафиолетового излучения запускается выброс в атмосферу заряженных частиц, разрушающих цепи переноса электронов и белки системы клеточного дыхания, из-за нарушения процессов транспортировки электронов нарушается синтез АТФ, это приводит к патофизиологическому запуску каскада реакций [45,58,131].

Население регионов, входящих в зону Крайнего Севера, находятся под воздействием комплекса неблагоприятных факторов окружающей среды. Многочисленные изменения ряда биохимических параметров способствуют формированию «полярного» типа метаболизма [20]. Геомагнитная нестабильность Крайнего Севера отрицательно влияет на суточный физиологический ритм человека, увеличивается гемодинамика, повышается выброс кортизола и адреналина. Организм человека стабильно находится в состоянии гормонального стресса [4,27,54,75].

При холодном воздействии авторами описывается влияние метеорологических условий на организм человека, предполагающее повышенный риск нанесения холодовой травмы или наступление нарушенного теплового состояния. По данным исследований продолжительное воздействие низких температур вызывает активацию свободнорадикальных механизмов в тканях. Увеличивается проницаемость клеточной мембраны в результате перекисного окисления липидов, этот патогенетический процесс сопровождается денатурацией и инактивацией белков, делипидизацией мембран, нарушением деления и роста клеток. Патологические процессы приводят к изменениям слизистой оболочки и кожи губ, нарушаются процессы ороговения, при гистологическом исследовании отмечаются явления гиперпластических процессов в эпителии губ [20].

Особенности метеорологических условий на Крайнем Севере при повреждающем воздействии высокой влажности и низких температур снижают защитные свойства эпителия губ. Длительное влияние низких температур в сочетании с высокой влажностью нарушает регуляцию программы дифференцировки кератиноцитов в корнециты и приводит к ослаблению механического барьера. Доказано, что влажность влияет на восприимчивость тканей к механическому и температурному воздействию и провоцирует клеточное разрушение, снижается эластичность, меняется организация белковых клеточных структур и липидов, происходит гидратация эпидермиса. Высокие уровни относительной влажности замедляют восстановление эпидермального барьера и снижают функцию естественного увлажнения. Основой липидного барьера является роговой слой, где содержатся межклеточные липиды. При воздействии экстремальных факторов окружающей среды на Крайнем Севере происходит повреждение рогового слоя, запускается перекисное окисление липидов, в результате потери эластичности ткани происходит нарушение целостности эпителия губ, это обуславливает появление срединного линейного дефекта в виде хронической трещины губы, так и метеорологического хейлита. Так как губы постоянно

двигаются, участвуют в акте жевания, речи, мимической активности, постоянно повреждаются метеорологическими факторами, такое хроническое повреждение тканей блокирует нарушение целостности тканей в длительном воспалительном состоянии, обильной нейтрофильной инфильтрацией с ассоциированными активными формами кислорода и персистирующей выработкой медиаторов воспаления, поддерживающими цикл, течение хейлитов отягощается, регенерация затормаживается [19,49]. Воздействия повышенной или низкой влажности, усиленного ветра и низких температур, атмосферных осадков при отрицательных температурах приводят к воспалительным явлениям, в условиях Крайнего Севера вышеуказанные факторы, провоцирующие данную патологию, характеризуются длительностью воздействия в связи с продолжительностью зимнего времени в субарктическом климате, а воспалительный процесс приобретает хроническую форму со значительными повышениями риска малигнизации [20].

Прямое механическое воздействие сильного ветра, атмосферных осадков зимнего времени года нарушает эпидермальный барьер, клетки многослойного плоского эпителия запускают выработку цитокинов, которые оказывают значительное влияние на восстановление рогового слоя. Тонкий роговой слой красной каймы губ не успевает восстанавливаться при длительном воздействии метеоусловий, в которых живут люди на Крайнем Севере, запускается каскад воспалительных реакций под избыточной продукцией цитокинов. Уменьшается выработка липидов на поверхности тканей, трансэпидермальная потеря воды увеличивается, следствием этого является ксероз и отторжение рогового слоя. Нарушение кожного барьера снижает защитную функцию эпителия, к процессу могут присоединиться условнопатогенные микроорганизмы, что приведёт к осложнениям, влияющим на длительность и характер течения различных форм хейлитов [20].

Неблагоприятные климатические условия Крайнего Севера снижают адаптационные резервы организма, несмотря на наличие защитных механизмов: антиоксидантную защиту, выработку сальными железами

защитного кожного сала, морфофункциональные особенности многослойного плоского эпителия воспалительные заболевания губ у пациентов встречается достаточно часто как вне зависимости от пола и возраста [20].

Немаловажную роль в развитии и течении хейлитов на Крайнем Севере играет высокая распространённость гиповитаминозов. Отчужденными авторами выполнялись многочисленные исследования по изучению содержания витаминов у жителей районов Крайнего Севера. Отмечено, что недостаточность ретинола, альфа-токоферола, 25-гидроксикальферола приближается к 90%, исследования уровня аскорбиновой кислоты, тиамин, важнейших микроэлементов так же свидетельствуют о нарушенном минерально-витаминном обмене [2,13,35,38,46].

Наиболее сложная ситуация с гиповитаминозами у жителей севера складывается с субклиническим дефицитом витамина D [12]. Витамин D способствует усвоению кальция и фосфора, однако действие витамина D не ограничивается костной тканью, немногие продукты в рационе человека содержат достаточное количество витамина D, основным его источником является воздействие на кожу ультрафиолетового излучения посредством инсоляции. По данным гидрометеорологических наблюдений количество солнечных дней в году в регионах Крайнего Севера не превышает 40-50. Отсутствие достаточного количества солнечного света приводит к дефициту витамина D. Последствия дефицита отражаются на тяжести течения различных форм хейлитов, замедлении регенерации кожи губ, переходе в хроническую форму, активации процессов трансформирования хейлитов в предраковые формы и малигнизации. Кожа человека действует как место синтеза витамина D, а также как орган-мишень для биологически активной формы этого витамина. Витамин D влияет на множество функций в коже, начиная от пролиферации, дифференцировки и апоптоза кератиноцитов и заканчивая поддержанием барьера и активацией иммунорегуляторных процессов. Кроме того, витамин D рассматривается в качестве терапевтического средства при многих кожных патологиях. Эффекты витамина D опосредуются через

рецептор витамина D (Vitamin D Receptor), ядерный гормональный рецептор, который активирует или подавляет транскрипцию определенных генов-мишеней витамина D. 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] и его рецептор (VDR), являются важными регуляторами эпидермальной дифференцировки. Эпидермис на 90% состоит из кератиноцитов, присутствующих в четырех слоях, которые имеют различные стадии развития. Самая главная функция эпидермиса губ - защита от факторов внешней среды, достигаемая выработкой кератиноцитами кератина. Кератин в коже губ поддерживает плотность и эластичность эпителиальной ткани. В базальном слое вырабатывается кератин K5 и K14, в шиповатом слое кератины K1 и K10, рассматриваемые как индикаторы более дифференцированных слоев эпидермиса, в зернистом слое увеличивается дифференцировка кератиноцитов, вырабатываются пластинчатые тела, заполненные гликолипидными структурами, которые содержат коллагена, накапливаются кератогиалиновые гранулы в цитоплазме, заполненные лорикрин, инволюкрин и профилагрин. Образовавшийся затем филаггрина участвует в процессе агрегации кератиновых нитей. Ядра клеток зернистого слоя подвержены атрофии с последующим образованием рогового слоя эпидермиса из плотно расположенных безъядерных клеток. Все слои эпидермиса и их функции внутри этих слоев регулируются VDR и его коактиваторами. Процесс эпидермальной дифференцировки является последовательным. 1,25(OH)<sub>2</sub>D и VDR регулируют все этапы от контроля пролиферации в эпидермисе до регуляции продукции K1, K10, инволюкрина и трансглутаминазы в шиповатом слое, регуляции продукции лорикрина и филаггрина в зернистом слое, синтеза липидов, необходимых для барьера проницаемости в роговом слое, и развития активного естественного иммунитета [17].

Витамин D участвует в заживлении ран, связываясь с VDR через кальцитриол, регулирует транскрипцию в различных клетках-мишенях, стимулируя выработку фактора роста тромбоцитов (PDGF), рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и рецептора фактора роста

кератиноцитов (KGFR). Противовоспалительные свойства витамина D оказывают антипролиферативное действие на регенерацию кожи и слизистых оболочек с подавлением моноцитов и воспаления, опосредованного клетками Лангерганса. Он также снижает экспрессию кератиноцитов провоспалительными цитокинами IL-1 $\alpha$ , IL-6 и IL-8 в ответ на витамин D3. Кальцитриол непосредственно индуцирует экспрессию нескольких пар антимикробных пептидов, включая кателицидин и дефенсин  $\beta$ 2, и может распознавать микробный толл-подобный рецептор-2 (TLR2) и кофактор CD14. Эти коллективные действия обеспечивают иммунопротекторный эффект против колонизации патогенными организмами. Эти коллективные действия обеспечивают иммунопротекторный эффект против колонизации патогенными организмами [17,137].

Биоритмы изменяются из-за десинхронозов, спровоцированных нарушениями астрономического дня и ночи, снижается антиоксидантная активность организма и энергообеспеченность. Десинхронозы опосредуют сдвиги в нервной и эндокринных системах, выполняющих основные регуляторные функции. Организму приходится включать адаптационные механизмы посредством гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, но расстройства эндокринно-метаболического характера нарушают факторы гуморальной регуляции [3,15,24,31,41]. У жителей Крайнего Севера активируется эндокринная функция гипофиза, коры надпочечников и щитовидной железы в зимний период полярной ночи, вместе с этим уменьшается эндокринная функция поджелудочной железы, в сыворотке крови повышаются триглицериды и атерогенные липиды, снижается концентрация жирных кислот [14,57,103]. В летний период снижается функция щитовидной железы. Десинхронозы сопровождаются не только нарушениями эндокринной системы, исследования установили, что так же снижается иммунная защита организма, повышается риск заболеваний сердечно-сосудистого, дыхательного, пищеварительного характера [33,58,112,113].

Из-за многочисленных изменений ряда биохимических параметров, формирования «полярного» типа метаболизма, а также влияния внешних природных факторов происходит активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) под воздействием избытка свободных радикалов окислителей [65,82,84,105]. Реакции ПОЛ приводят к разрушению мембраны клетки, проникновению или выходу из неё веществ, что ведёт к их повреждению или гибели. Активные процессы перекисного окисления липидов у жителей Крайнего Севера развиваются вследствие истощения запасов эндогенных антиоксидантов в организме адаптирующегося человека. Среди причин формирования недостаточности системы антиоксидантной защиты ведущим является факторы нарушения фотопериодичности и геомагнитные сдвиги. Геомагнитные бури также оказывают выраженное влияние на перекисное окисление липидов, происходят сдвиги в соотношении окислитель – антиоксидант, что приводит к усилению перекисного окисления липидов на фоне изменения электромагнитного гомеостаза организма с образованием свободных радикалов. Неконтролируемое антиоксидантами свободнорадикальное окисление липидов, которое происходит под действием мощных геомагнитных возмущений, характерных только для высоких широт, является одним из первоочередных механизмов повреждения клеток у жителей Крайнего Севера. Истощение собственной антиоксидантной защиты у северян на фоне метаболического стресса приводит к повреждению свободными радикалами ферментов, обеспечивающих эффективность обменных процессов, происходит инактивация оксида азота свободными радикалами, образующимися в ходе перекисного окисления липидов, что приводит к развитию клеточной дисфункции. Активация свободно радикального окисления под воздействием избытка свободных радикалов на Крайнем Севере способствует возрастанию количества недоокисленных продуктов в клетке, как следствие, снижению водородного показателя клеток, изменению свойств клеточных мембран, формированию метаболического ацидоза [82].

Теоретические и клинические исследования указывают на сдвиги в функционировании иммунных, нервной, эндокринных систем нарушения гомеостаза и работы органов и тканей [2,13,25,46,90,98,103].

Таким образом, заболевания и повреждения губ встречаются довольно часто в практике врача-стоматолога. В настоящее время существует необходимость разработки современных методов диагностики и лечения данных заболеваний в Арктической зоне. В условиях Крайнего Севера это проблема становится актуальной в связи с довольно высокой встречаемостью и риском озлокачествления [43,73,99].

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Объекты исследования

Объектами данного исследования являлись 117 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет, проживающие в регионе Арктической зоны Крайнего Севера - Мурманской области более трёх лет, с диагнозами: хроническая рецидивирующая трещина губы (34 человека, 29,6%), метеорологический хейлит (39 человек, 33,33%), ангулярный хейлит (14 человек, 11,97%), атопический хейлит (7 человек, 5,98%), эксфолиативный хейлит (7 человек, 5,98%), 16 человек, 13,68%, имели клиническую картину хронической трещины губы, осложненную метеорологическим хейлитом. Все обследуемые были соматически здоровы или практически здоровы, без признаков острых инфекционных и неинфекционных заболеваний, не имели в анамнезе тяжелых хронических заболеваний. Обследуемые были отобраны при обращении в стоматологический кабинет поликлиники филиала №3 ФГКУ «1469 ВМКГ» МО РФ (г. Мурманск), где проводились клинические методы исследования.

Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 55 лет, эндокринные заболевания, заболевания сердечно-сосудистой и кроветворной систем, психиатрически и наркологически отягощенный анамнез, сахарный диабет 1 и 2 типов, ВИЧ-инфекция, гепатит В, С, злокачественные новообразования, беременность и период лактации, применение препаратов: гормональные контрацептивы, анаболические стероиды, лекарственных препараты или биологически-активные добавки витамина D3. Критериями исключения так же являлись: пациенты с риском гиперкальциемии (почечная недостаточность, саркоидоз и др.), использование местных ретиноидов, пациенты, участвующие в других исследованиях. На основании статьи 20 Федерального Закона №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а так же приказа Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2021 г. № 1051н «Об утверждении порядка дачи информированного

добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства, формы информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и формы отказа от медицинского вмешательства» до начала исследования все пациенты подписали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство, включающее участие в исследовании. Испытуемые были ознакомлены со всеми аспектами исследования, им были разъяснены цель и задачи исследования, методы исследования, подробно было изложено о медицинских препаратах общего и местного применения, пациенты проинформированы о схеме лечения, альтернативных вариантах, предполагаемых рисках. В критериях безопасности и отчетности о неблагоприятных/побочных явлениях отражены все нежелательные явления, которые могли возникнуть во время исследования. Все результаты документировались в записях исследования, включая подробности лечения, список назначенных препаратов и их кратность применения, характер побочных явлений, дату и время начала нежелательной реакции, продолжительность, тяжесть, результат и связь с назначенными препаратами в процессе исследования. О любых нежелательных явлениях, требующих медицинской помощи, пациентам было рекомендовано обращаться незамедлительно к исследователям.

В течение всего времени не было ни одного письменного или устного отказа пациента от участия в диссертационном исследовании, не наблюдалось развитие нежелательных явлений и побочных реакций на лечение, в процессе всего исследования не установлены случаи несоответствия критериям включения/исключения.

В процессе диссертационного исследования проводились: опрос, сбор анамнеза, стоматологический осмотр, анкетирование пациентов, изучение медицинских карт, процедура взятия биологического материала, мазка из глубины трещины губы и крови из вены, лабораторная диагностика и анализ витаминного статуса пациентов, показателей антиоксидантной системы защиты. У пациентов с хронической рецидивирующей трещиной губы

дополнительно проведено бактериологическое и микроскопическое исследование мазка пораженных тканей губ.

Из 117 человек, принимавших участие в исследовании, было: 50 человек мужчины в возрасте от 18 до 35 лет, 21 человек – женщины от 18 до 35 лет, 31 мужчин в возрасте от 36 до 55 лет и 15 женщин от 36 до 55 лет (Рисунок 1).

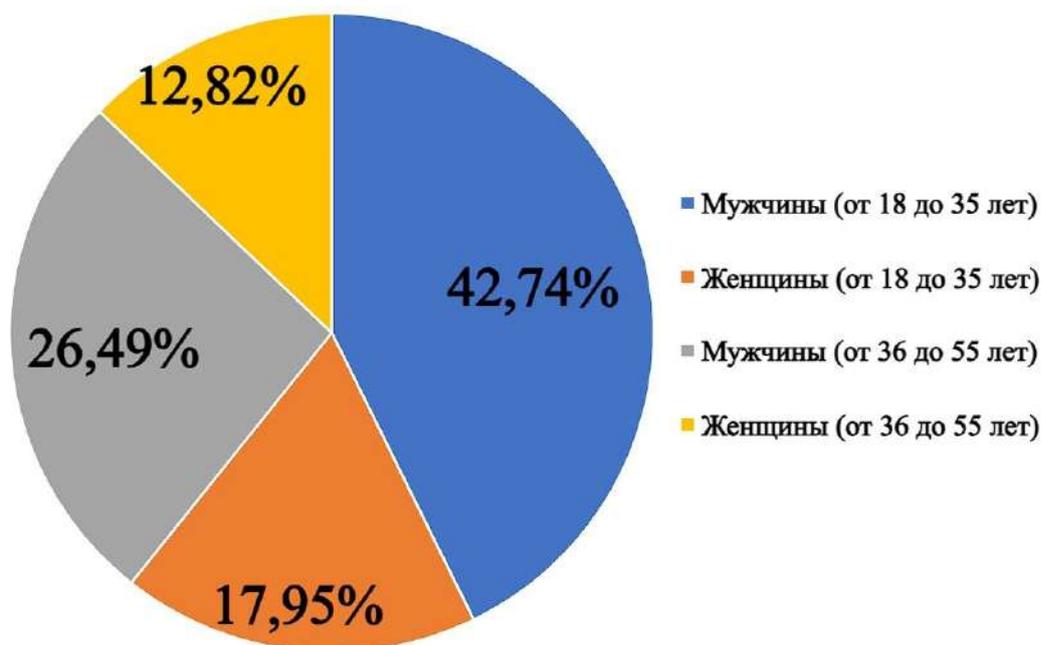


Рисунок 1. Половое и возрастное распределение пациентов, принявших участие в исследовании

Среди обследуемых наиболее частыми патологиями были установлены: метеорологический хейлит и хроническая трещина губы. Хроническая трещина губы была диагностирована у 23,08% (n=27) мужчин и 5,98% (n=7) женщин в возрасте от 18 до 55 лет (Таблица 1). Вторым по распространённости у обследуемых установлен метеорологический хейлит: 24,78% (n=29) мужчин, 8,55% (n=10) женщин в возрасте от 18 до 55 лет (Рисунок 2).

Так же была установлена коморбидная нозология – сочетание хронической трещины губы с метеорологическим хейлитом 5,13% (n=6) женщин и 8,54% (n=10) мужчин в возрасте от 18 до 55 лет (Таблица 1).

В структуру исследовательской работы так же входили пациенты с ангулярным, эксфолиативным и атопическим хейлитом. Ангулярный хейлит составил 4,27% (n=5) у женщин и 6,84% (n=8) у мужчин в возрасте от 18 до 55

лет (Рисунок 2). Доля и количество пациентов с эксфолиативным хейлитом и атопическим хейлитом равна и среди женщин, и среди мужчин от 18 до 55 лет составила 3,41% (n=4) и 2,56% (n=3) соответственно.

Таблица 1 – Распределение пациентов по гендерным, возрастным признакам и заболеваниям

Клинический диагноз	Жен. от 18 до 35 лет	Жен. от 36 до 55 лет	Муж. от 18 до 35 лет	Муж. от 36 до 55 лет
Хроническая трещина губы, осложнённая метеорологическим хейлитом	2,56% (n=3)	2,56% (n=3)	5,12% (n=6)	3,41% (n=4)
Хроническая трещина губы	2,56% (n=3)	3,41% (n=4)	13,68% (n=16)	9,4% (n=11)
Метеорологический хейлит	4,27% (n=5)	4,27% (n=5)	14,53% (n=17)	10,26% (n=12)
Ангулярный хейлит	3,41% (n=4)	0,85% (n=1)	5,98% (n=7)	1,71% (n=1)
Эксфолиативный хейлит	2,56% (n=3)	0,85% (n=1)	1,71% (n=2)	0,85% (n=1)
Атопический хейлит	2,56% (n=3)	0,85% (n=1)	1,71% (n=2)	0,85% (n=1)

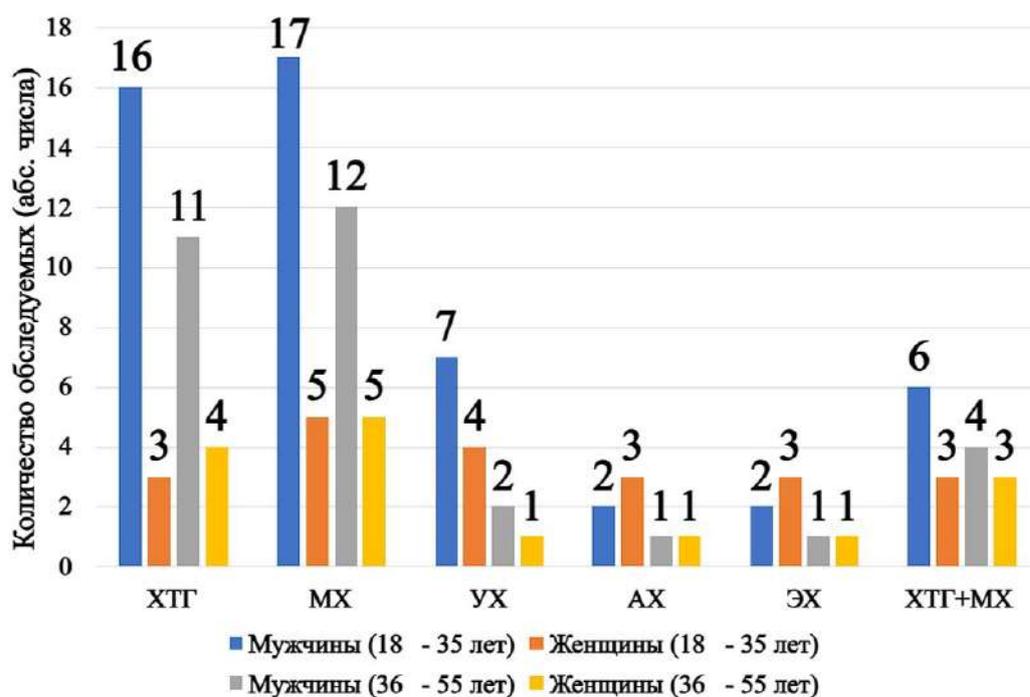


Рисунок 2. Характеристика обследуемых по нозологиям согласно гендерным и возрастным характеристикам

Пациенты с актиническим хейлитом и макрохейлитом, другими предраковыми заболеваниями губ в течение всего времени исследования не обращались на приём и не были зарегистрированы при осмотре в рамках диспансеризации, поэтому данные диагнозы не входили в исследовательскую работу. Так же было зарегистрировано незначительное количество случаев проявлений симптоматических форм хейлитов, а так же гранулематозного и контактного хейлитов у пациентов, однако в структуре заболеваемости их доля была низкой, поэтому пациенты с данными нозологиями не входили в область исследования.

## **2.2. Клинические методы исследования**

### **2.2.1. Опрос, осмотр, сбор анамнеза**

Опрос пациентов установил, что все они не являются коренными народами Севера и проживают в Арктической зоне Крайнего Севера более трёх лет в городах Мурманской области (Мурманск, Североморск). В амбулаторных картах пациентов не содержится информации о сопутствующих хронических инфекционных и неинфекционных, онкологических, аутоиммунных заболеваниях, среди женщин не было беременности и стадии лактации, 5,98% (n=7) человек в анамнезе имеют атопический дерматит. Пациенты не принимали лекарственные препараты, их характер трудоустройства отличается работой в помещениях.

Осмотр пациентов, принимающих участие в обследовании, проходил в стоматологическом кресле. При осмотре и сборе анамнеза семи пациентов в возрасте до 39 лет (4 женщины и 3 мужчин) был поставлен диагноз: эксфолиативный хейлит (сухая форма). Пациенты предъявляли жалобы на неудовлетворённость эстетикой лица, ощущение зуда, сухость, шелушение и наличие объёмных корок, которые появились несколько лет назад и сезонность времени года в развитии течения данного состояния не имела значения. В ходе наблюдения было отмечено, что пациенты эмоционально лабильные, на приёме

нервничали, постоянно кусали губы. У пациентов наблюдался незначительный отёк красной каймы губ, корки имели белый (у 5 пациентов) или желтоватый (у 2 пациентов) цвет на верхней (57,14 %) или нижней губе (42,86 %). Поражение затрагивало лишь красную кайму губ, без трещин, эрозий и кровоточивости. При снятии корок пинцетом обнажилась гиперемированная ярко-красная поверхность красной каймы губ. Учитывая фактор психоэмоционального стресса, мы рекомендовали пациентам обратиться к неврологу для медикаментозной коррекции психоэмоционального фона и к врачу-психотерапевту для устранения триггерных факторов.

При осмотре пациентов с метеорологическим хейлитом (33,33%) установлена одинаковая клиническая картина разной степени выраженности. Гиперемированные губы, шелушение, кровоточивость, сухость губ, незначительный отёк. Жалобы пациентов: боли при разговоре, приёме пищи, улыбке, кровоточивость, стянутость, обследуемые отметили, что симптомы появились после переезда на Крайний Север. Метеорологический хейлит в нашем исследовании чаще встречался у мужчин, это связано с использованием женщинами гигиенических помад и декоративной косметики для губ, в составе которых имеются смягчающие вещества, создающие «защитную плёнку». Однако в нашем исследовании принимали участие в том числе женщины, которых сильно беспокоил внешний вид губ. По словам пациенток, использование гигиенических помад во время появления воспаления почти не было эффективным.

Все обследуемые с подтверждённым диагнозом метеорологический хейлит отметили сезонность этого заболевания в холодное время года субарктического климата. В летний период симптомы значительно уменьшались или исчезали полностью.

Сложностей в дифференциальной диагностике хейлита у пациентов с atopическим хейлитом не возникало. Пациенты не предъявляли жалобы на боль, ощущения дискомфорта. У пациентов (n=7) с данным диагнозом клиническая картина представлена эритематозной красной каймой с сухостью

губ с преимущественным шелушением в углах губ, по мере развития воспалительной инфильтрации образуются мелкие трещины и бороздки. Пациенты были направлены к врачу-дерматологу, где были установлены характерные проявления атопии в виде типичных поражений кожи на других участках тела (лицо, сгибы локтей, участки под коленями). При опросе пациенты подтвердили фактор наследственности клинической картины у одного из родителей и/или братьев или сестёр, а так же сезонными проявлениями обострения в осенне-зимний период.

Пациенты с ангулярным хейлитом имели одностороннее или двухстороннее поражение комиссур губ в виде трещин с окружающей гиперкератозом тканью.

От общего числа пациентов в структуре заболеваемости хронической трещиной губы пациентов статистически можно разделить на две группы: пациенты с хронической трещиной губы 29,06% (n=34) и пациенты с осложнением в виде метеорологического хейлита 15,09% (n=16). Пациенты с хронической трещиной губы предъявляли жалобы на боли при разговоре, приёме пищи, улыбке, их так же беспокоило ухудшение эстетики, постоянная кровоточивость трещин. Со слов пациентов, у 14 человек (28% от общего числа пациентов с хронической трещиной губы) проявления данной патологии проявлялись до переезда на Крайний Север, но симптомы были не такие выраженные.

При осмотре заболевание характеризуется как линейный дефект, вокруг которого определяется гиперемия и отёк, локализующийся преимущественно на нижней губе в 84% случаев у 42 пациентов из 50 (Рисунок 3).

Анализируя локализацию хронических трещин губ, мы разработали классификацию трещин губ согласно анатомическому расположению на верхней и нижней губе: медиальные (1,4), медиолатеральные (2,5,7), латеральные (3,6) справа и слева.

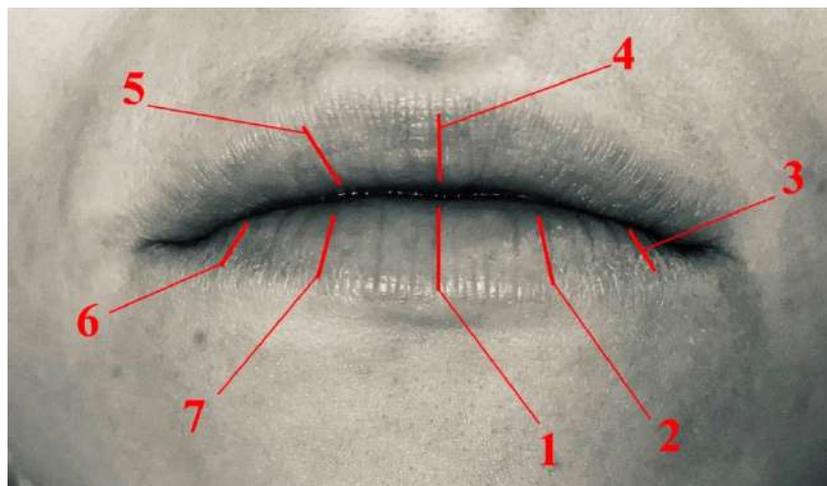


Рисунок 3. Локализация хронических трещин губ у обследуемых

На основании данной классификации мы смогли сделать статистическую обработку анатомических особенностей локализации хронической трещины губы обследуемых (Таблица 2). В таблице приведены данные в единицах измерения, соответствующих установленным количествам (случаям выявленных локализаций), у пациентов встречалось сочетанное расположение трещин (несколько на одной губе или на обеих губах).

Чаще всего у пациентов встречалась срединная трещина нижней губы в сочетании с другими локализациями или изолированно, что составило 78% (n=38) от общего количества пациентов с хроническими трещинами губ (n=50). Пример сочетания медиальной трещины нижней губы с медиолатеральными справа и слева у пациента С. мужского пола в возрасте 30 лет с осложнением в виде метеорологического хейлита (Рисунок 4).

Таблица 2 – Локализация хронических трещин губ, выявленных при осмотре у обследуемых (n=50)\*

Локализация, № в соответствии с рисунком	ХТГ (установленных случаев)	ХТГ+МХ (установленных случаев)
Медиальная (верхняя губа) №4	6	3
Медиальная (нижняя губа) №1	27	11
Медиолатеральная (справа, нижняя губа) №7	4	4
Медиолатеральная (справа, верхняя губа) №5		1
Медиолатеральная (слева, нижняя губа) №2	6	5
Латеральная (справа) №6	5	1
Латеральная (слева) №3	2	3

В рамках данного исследования разработана классификация хронической рецидивирующей трещины губы по степеням тяжести (Таблица 3). Целью уточнения классификации по степеням тяжести являлась разработка в плане комплексной терапии особой тактики, определяющей длительность лечения, назначения глюкокортикоидных препаратов высокой степени активности, назначения курса физиотерапевтических процедур, а так же определения отличительной микрофлоры из мазков глубины трещины по сравнению с легкими степенями тяжести.



Рисунок 4. Пациент С. (30 лет) с хроническими трещинами губ и осложнением в виде метеорологического хейлита

Таблица 3 – Классификация хронической трещины губы по степеням тяжести течения заболевания

Степень Тяжести	Локализация	Суммарный период ремиссии (месяцев в год)	Клинические Симптомы
Лёгкая	Верхняя или нижняя губа	Более 6	Лёгкая гиперемия окружающих тканей, отсутствует отек
Средняя	Верхняя и/или нижняя губа	2-6	Отёк и гиперемия окружающих тканей
Тяжелая	Верхняя и/или нижняя губа	Менее 2	Выраженный отёк, гиперемия, явления гиперкератоза окружающих тканей, уплотнение вокруг трещины

Согласно нашей классификации пациенты были распределены на 3 группы по степеням тяжести течения (Таблица 4).

Из общего количества пациентов с хронической трещиной губы (n=50) наибольшая доля степеней тяжести в структуре хронических трещин губ у пациентов приходится на среднюю и составляет 40 % (n=20), лишь у 25% (n=13) пациентов были диагностированы легкие степени течения хронической рецидивирующей трещины губы, на долю тяжелого течения хронического процесса приходилось 34% случаев (n=17).

Таблица 4 – Распределение пациентов с хронической трещиной губы по степеням тяжести (n=50\*)

Степень тяжести	Хроническая трещина губы	Хроническая трещина губы, осложнённая метеорологическим хейлитом	Всего
Лёгкая	20% (n=10)	6% (n=3)	26% (n=13)
Средняя	30% (n=15)	10% (n=5)	40% (n=20)
Тяжелая	18% (n=9)	16% (n=8)	34% (n=17)

\*в подборку включены пациенты с хронической трещиной губы (n=34) и пациенты с осложнением в виде метеорологического хейлита (n=16)

### 2.2.2. Анкетирование пациентов

В лечении хронической рецидивирующей трещины губы большое значение имеет заинтересованность пациента в лечении. В отличие от многих других видов стоматологической помощи в основе лечения трещины губы основное значение имеет самостоятельное и ежедневное применение пациентом препаратов наружного применения, поскольку губы находятся постоянно в движении, их невозможно изолировать антисептической повязкой. В случае принятия решения о начале курса терапии хронической трещины губы необходимо определение заинтересованности пациента в лечении на основе прохождения тестирования ОЗЛ-ХТГ, включающего 10 вопросов (Таблица 5) [19,49].

Таблица 5 – Опросник заинтересованности пациентов в лечении хронической трещины губы (ОЗЛ-ХТГ)

№ п/п	Интересующее утверждение	Никогда 1 балл	Редко 2 балла	Иногда 3 балла	Часто 4 балла	Всегда 5 баллов
1	Я испытываю болезненные ощущения при улыбке и приёме пищи					
2	Меня беспокоит кровоточивость трещины губы					
3	Меня беспокоит внешний вид губ, потому на одной из них располагается трещина					
4	Я боюсь отдаленных последствий хронической трещины губы (онкология, тяжёлое инфицирование)					
5	Я соблюдаю мимический покой, не облизываю и не кусаю губы					
6	Берете ли Вы с собой лекарства для местного и общего лечения?					
7	Я принимаю назначенные витамины каждый день					
8	Соблюдаете ли Вы последовательность и кратность приёма витаминов и других лекарственных препаратов в течение дня?					
9	Я использую препараты для местного лечения каждый день					
10	Я применяю препараты для местного лечения с той регулярностью, как рекомендовал врач					

Всего в исследовании участвовало 34 пациента с диагнозом хроническая трещина губы и 16 пациентов с осложнением в виде метеорологического хейлита. После начала лечения все пациенты заполнили анкету, проанализированы результаты лечения и профилактики и установлена их зависимость от ответов опросника.

Пациенты выбирают ответы по пятибалльной шкале, где 1 – никогда, 2 – редко, 3 – иногда, 4 – часто, 5 – всегда (Таблица 5). Баллы по каждому пункту суммировались, чтобы получить общий балл: чем больше сумма баллов, тем

выше заинтересованность пациента в лечении. Сумма баллов от 10 до 25 указывала на отсутствие заинтересованности в лечении, баллы от 26 до 35 оценивались как низкая заинтересованность, от 36 до 50 – высокая.

### 2.2.3. Систематизация выборки основной и контрольных групп обследуемых

В исследовании пациенты (n=117) были разделены на 2 группы. Пациенты с хронической трещиной губы, метеорологическим, ангулярным, эксфолиативным и атопическим хейлитами были разделены следующим образом: основную (экспериментальную) группу составили 64 чел., контрольную – 53 чел. (Таблица 6).

Наибольшую долю обследуемых составили пациенты с метеорологическим хейлитом, в контрольной группе 33,96% (n=18), в основной группе 32,81% (n=21). Следующей по распространённости нозологией являлась хроническая трещина губы 30,19% (n=16) и 28,13% (n=18) для контрольной и основной групп соответственно. Хроническая трещина губы с осложнением в виде метеорологического хейлита в структуре заболеваемости основной группы составила 14,06% (n=9), в контрольной группе – 13,21% (n=7). Ангулярный или угловой хейлит в структуре заболеваемости обследуемых составил 12,5% (n=8) для основной группы и 11,32% (n=6) для контрольной группы.

Таблица 6 – Распределение пациентов по группам

Диагноз	Основная группа (n=64)	Контрольная группа (n=53)
Метеорологический хейлит	n=21 (32,81 %)	n=18 (33,96 %)
Эксфолиативный хейлит	n=4 (6,25 %)	n=3 (5,66 %)
Атопический хейлит	n=4 (6,25 %)	n=3 (5,66 %)
Хроническая трещина губы	n=18 (28,13 %)	n=16 (30,19 %)

Хроническая трещина губы, осложнённая метеорологическим хейлитом	n=9 (14,06 %)	n=7 (13,21 %)
Ангулярный хейлит	n=8 (12,5 %)	n=6 (11,32 %)

На долю эксфолиативного и атопического хейлитов основной группы приходится по 6,25% (n=4) случаев, для контрольной по 5,66% (n=3) на каждую нозологию.

Доля мужчин в основной группе составила 68,75% (n=44), женщин 31,25% (n=22). При распределении по полу в основной группе наибольший процент обследуемых приходился на долю мужского пола с метеорологическим хейлитом 23,44% (n=15), на долю женского пола с тем же диагнозом 9,37% (n=6). Среди пациентов с хронической трещиной губ на долю мужского пола приходился 20,31% (n=13), женского пола – 7,81% (n=5), пациенты мужского пола с хронической трещиной губы и осложнением в виде метеорологического хейлита составили 7,81% (n=5), женского пола – 6,25% (n=4). Среди пациентов с ангулярным хейлитом пациенты мужского пола составили 7,81% (n=5), пациенты женского пола – 4,68% (n=3). При распределении пациентов с эксфолиативным и атопическим хейлитом основной группы пациенты по полу были распределены одинаково следующим образом: на долю мужского и женского пола приходилось по 3,12% (n=2) для обеих нозологий по-отдельности (Рисунок 4).

Доля мужчин в контрольной группе составила 67,91% (n=36), женщин 32,07% (n=17). При распределении по полу в основной группе наибольший процент обследуемых приходился на долю мужского пола с метеорологическим хейлитом 26,42% (n=14), на долю женского пола с тем же диагнозом 7,58% (n=4). Среди пациентов с хронической трещиной губы на долю мужского пола приходился 20,75% (n=11), женского пола – 9,43% (n=5), пациенты мужского пола с хронической трещиной губы и осложнением в виде

метеорологического хейлита составили 9,43% (n=5), женского пола – 3,77% (n=2).

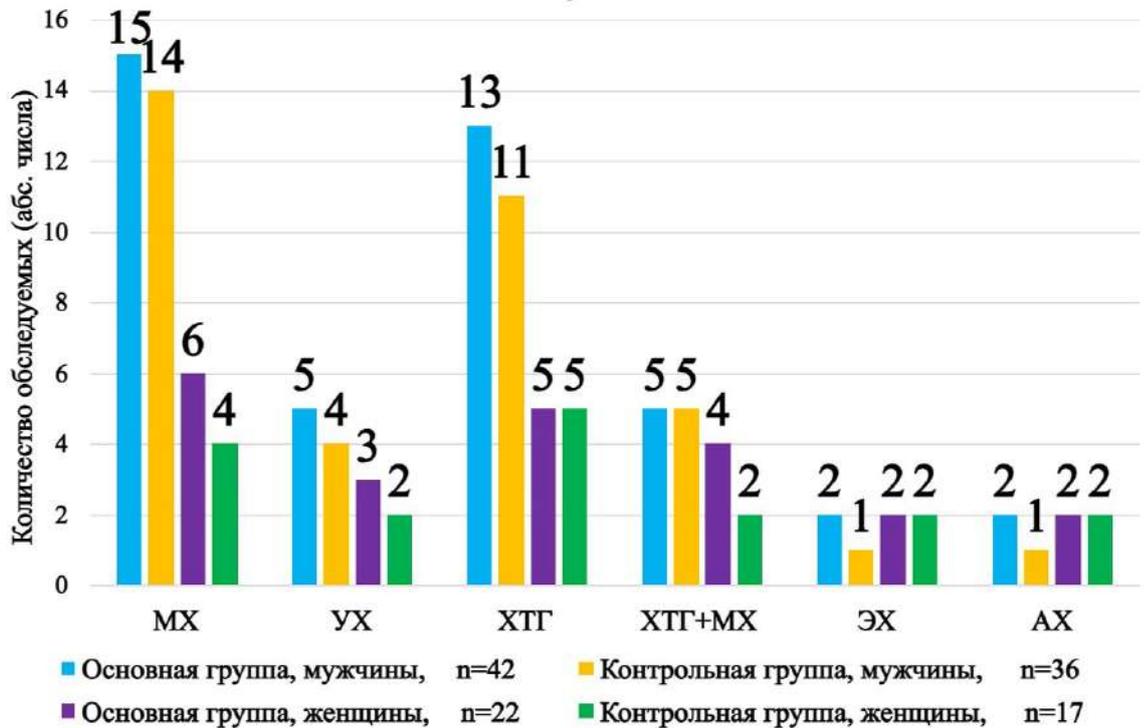


Рисунок 4. Распределение пациентов по возрастным и гендерным факторам

Среди пациентов с ангулярным хейлитом пациенты мужского пола составили 7,55% (n=4), пациенты женского пола – 3,77% (n=2). При распределении пациентов с эксфолиативным и атопическим хейлитом основной группы пациенты по полу были распределены следующим образом: на долю мужского пола при эксфолиативном и атопическом хейлите приходилось по 1,88% (n=1), на долю женского пола при эксфолиативном и атопическом хейлите приходилось по 3,77% (n=2) (Рисунок 4).

### 2.3. Лабораторные методы исследования

В ходе исследования были проведены проанализированы лабораторные анализы сыворотки крови пациентов с различными формами хейлитов и посевы

мазков губ при хронических трещинах губ и их осложнениях в виде метеорологического хейлита (Таблица 7).

Таблица 7 – Лабораторные методы диагностики, применяемые в исследовании

Показатель уровня в сыворотке крови	Основная группа (n=64)			Контрольная группа (n=53)		
	До начала лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	До начала лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Витамин D	+	+	+	+	-	-
Витамин E	+	-	-	+	-	-
Малоновый диальдегид	+	-	-	+	-	-

### 2.3.1. Определение уровня витаминов E и D в сыворотке крови, определение антиоксидантного статуса пациентов

Лабораторное обследование включило оценку обеспеченности витамином D и витамином E, оценку оксидативного стресса. Забор крови проводили натощак в утренние часы на первичном обследовании, через 6 месяца после курса лечения и через 12 месяцев по окончании проведенного лечения. Образцы венозной крови забирали из одной поверхностной вены в области локтевого сгиба с помощью держателя вакуумной пробирки со стерильной иглой для забора крови одноразового применения Эрмайнс (РУ № РЗН 2016/4640 от 01 ноября 2018 г., Россия), в вакуумные пробирки МиниМед (РУ № РЗН 2019/8175 от 27 декабря 2019 г., Россия) с наполнителями: активатор свёртывания и гель (желтая маркировка) и литий гепарином (зеленая маркировка) и доставляли в лабораторию. Витамин D – это жирорастворимый витамин, который синтезируется в коже, «активная» форма витамина D, 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) — форма, которая связывается с рецептором витамина D, однако относительно короткий период полураспада 1,25(OH)<sub>2</sub>D через 11–21 час делает его плохим биомаркером для оценки статуса витамина D в лабораторных исследованиях для статистически значимых результатов в группах обследований. Поэтому для измерения статуса витамина

D традиционно используется циркулирующая общая концентрация 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) [140,144]. Уровень витамина D определялся хемилюминесцентным иммуноанализом в одной из клинических лабораторий города Мурманска, куда транспортировались пробирки с исследуемым материалом. Оценка результатов осуществлялась в соответствии с Клиническими рекомендациями «Дефицит витамина D» Российского общества эндокринологов (Таблица 8) [17].

Оксидативный стресс играет ключевую роль в патогенезе заболеваний, протекающих на Крайнем Севере, с позиции «Арктической медицины» любая нозология в северных широтах имеет более тяжёлую форму, соответственно труднее поддаётся стандартизированной терапии [37,45,57,119].

Таблица 8 – Интерпретация концентраций 25(OH)D, принимаемая Российской ассоциацией эндокринологов

Классификация	Уровни 25(OH)D в крови, нг/мл (нмоль/л)
Выраженный дефицит витамина D	<10 нг/мл (< 25 нмоль/л)
Дефицит витамина D	<20 нг/мл (< 50 нмоль/л)
Недостаточность витамина D	≥20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л)
Целевые уровни витамина D	30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л)
Адекватные уровни витамина D	30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л)
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>100 нг/мл (>250 нмоль/л)

Для оценки окислительного стресса у пациентов использовался анализ химически активного вещества тиобарбитуровой кислоты (малонового диальдегида) в образцах крови пациентов с помощью жидкостной хроматографии. Перекисное окисление липидов на Крайнем Севере — это процесс, обусловленный неблагоприятными условиями субарктического климата в котором свободные радикалы, такие как активные формы кислорода и активные формы азота, разрывают двойные углеродные связи в липидах с замещением молекулы водорода на молекулу кислорода в углеродных соединениях [115,118]. Этот процесс приводит к дезорганизации органических соединений, с образованием липидных пероксильных радикалов и

гидропероксиды в качестве первичных продуктов, а также малонового диальдегида (МДА) [77]. Результатом реакций перекисного окисления липидов являются деструкция мембраны клетки, увеличению её проницаемости с последующим повреждением или гибелью. Малоновый диальдегид является продуктом распада основных цепных реакций, приводящих к окислению полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), и, таким образом, служит надежным маркером окислительного стресса. Анализ малонового диальдегида в крови широко используется в клинических исследованиях в качестве маркера окислительного стресса из-за его лёгкой реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [26]. Реакция приводит к образованию МДА-ТБК<sub>2</sub> и даёт красно-розовый цвет. Для забора крови с последующими лабораторными исследованиями уровня МДА использовали вакуумные пробирки МиниМед (Россия), биологический материал брали по аналогичной методике и доставляли в лабораторию.

Окислительный стресс характеризуется дисбалансом между выработкой свободных радикалов и антиоксидантной защитой. Одним из важнейших неферментативных антиоксидантов в организме человека является витамин Е, который состоит из четырех различных токоферолов и четырёх гомологов токотриенола ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ), которые обладают антиоксидантной активностью, при чём именно токоферолы являются единственными антиоксидантами. Наиболее изученный антиоксидантный механизм  $\alpha$ -токоферола, он обладает самой высокой биологической активностью среди всех гомологов витамина Е. Антиоксидантная активность определяется блокированием перекисного окисления липидов посредством связывания со свободными радикалами с образованием окисленного стабильного токоферолхинона и др. Доказаны также мембранотропный эффект  $\alpha$ -токоферола и противовоспалительная активность  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферолов, которые непосредственно участвуют в снижении экспрессии генов циклооксигеназы, медиаторов воспаления и ингибировании активности ферментов, участвующих в биосинтезе эйкозаноидов [1,6,86].

Мы исследовали антиоксидантный статус пациентов путём определения уровня жирорастворимого антиоксиданта, витамина Е ( $\alpha$ -токоферола), в сыворотке крови. У человека  $\alpha$ -токоферол является основной формой активности витамина Е, обнаруживаемой в плазме крови и клетках, при этом  $\beta$ - и  $\gamma$ -токоферолы являются второстепенными компонентами, каждый из которых связан с липопротеинами. При концентрации в плазме 5-15 мг/л<sup>-1</sup>,  $\alpha$ -токоферол имеет самую высокую концентрацию среди всех жирорастворимых витаминов. Для определения уровня  $\alpha$ -токоферола в лаборатории проводилась жидкостная хроматография [3]. Биологический материал брали по аналогичной методике в вакуумные пробирки МиниМед (Россия) и доставляли в лабораторию.

Лабораторные анализы оценки витаминного статуса проводились в «Центре молекулярной диагностики CMD» (ЛО41-00110-77/00574836 от 01 июля 2016 г.), малоновый диальдегид определяли через лабораторию «Helix» (ЛО41-01126-23/00553381 от 10 ноября 2020 г.) в г. Мурманск по соответствующим референсным показателям, указанным в параметрах лабораторий, где проводились биохимические исследования сыворотки крови обследуемых (Таблица 9).

Полученные данные систематизировались и использовались при оценке антиоксидантного статуса и уровня содержания витамина D с целью назначения медикаментозного лечения в комплексной терапии воспалительных заболеваний губ.

Таблица 9 – Референсные значения показателей антиоксидантного статуса

Маркер антиоксидантного статуса	Референсные значения
Малоновый диальдегид	0,45 – 1,7 нмоль/мл
$\alpha$ -токоферол	5 – 18 мкг/мл

### **2.3.2. Бактериологическое и микроскопическое исследование мазка хронической трещины губы**

В данном исследовании так же были проведены микробиологические исследования в бактериологической лаборатории, поскольку в хроническом течении рецидивирующей трещины губы происходит бактериальная колонизация для изучения качественного состава микробной флоры [19,55]. В соответствии с предложенной классификацией хронической рецидивирующей трещины губы (Таблица 3) исследование проводилось у пациентов с лёгкой, средней и тяжелой степенями течения заболевания – 50 человек. Материал для исследования микрофлоры хронической рецидивирующей трещины губы брался стерильным зонд-тампоном с поверхности поражённых тканей губ и глубины хронических трещин через 4 часа после приёма пищи, проведения гигиенических процедур и при нативном состоянии губ. Сбор материала для бактериологического исследования проводился при соблюдении рекомендаций ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора «Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР – диагностики». Для забора мазков и транспортировки в лабораторию использовался комплект МиниМед, Россия (РУ № РЗН 2021/14582 от 06 августа 2021 г.), имеющий в составе полистироловый зонд с тампоном из вискозы и пробирку с транспортной средой Эймса. Техника забора материала: вскрытие упаковки, фиксирование на тампоне биологического материала с поверхности губ методом намотки, вскрытие полипропиленовой пробирки с транспортной средой, погружение рабочей части тампона с биологическим материалом в пробирку со средой Эймса, герметичное закрытие пробирки (Рисунок 5).

Образцы материала хранили при температуре в помещении стоматологического кабинета от + 18°C до + 22°C и в течение рабочего дня доставляли в бактериологическую лабораторию.

Для выделения культур и идентификации грибов рода *Candida* использовался бактериологический метод исследования посева на питательную

среду Сабуро (РУ № ФСР 2011/11416 от 06 августа 2021 г.). Для подавления роста бактериальной коинфекции в питательную среду добавляли антибактериальные препараты в соответствии с протоколом бактериологической лаборатории.



Рисунок 5. Взятие мазка у пациента с диагнозом хроническая трещина губы

В термостате суховоздушном лабораторные ТСВЛ-80 (РУ № ФСР 2011/11084 от 09 июня 2011 г.) при температуре +22°C в лаборатории производили культивирование грибов и их последующую идентификацию через 5 дней. Статистически значимыми результатами являлось при получении колоний грибов рода *Candida* в количестве больше  $10^3$  КОЕ/мл.

С целью анализа бактериологической флоры первым этапом проводили посев на кровяной агар (РУ № ФСР 2012/14082 от 11 октября 2016 г., Россия), шоколадный агар (РУ № ФСР 2012/13081 от 03 декабря 2020 г., Россия), UriSelect (РУ № РЗН 2019/8613 от 16 июля 2019 г., Франция), среду Левина (РУ №ФСР 2008/03063 от 26 мая 2021 г., Россия), желточно-солевой агар (РУ № ФСЗ 2009/03709 от 13 декабря 2012 г., Индия). Для посева применяли метод рассеивания однородных единичных колоний и смесей, срок роста культур составил 5 дней при температуре +37°C. Вторым этапом производили отколы

для идентификации бактерий в выросших колониях на кровяной агар, среду Клиглера (РУ № ФСР 2007/00968 от 26 мая 2021 г.), желточно-солевой агар, среду №10 ГРМ (РУ № ФСР 2007/00374 от 06 августа 2021 г.).

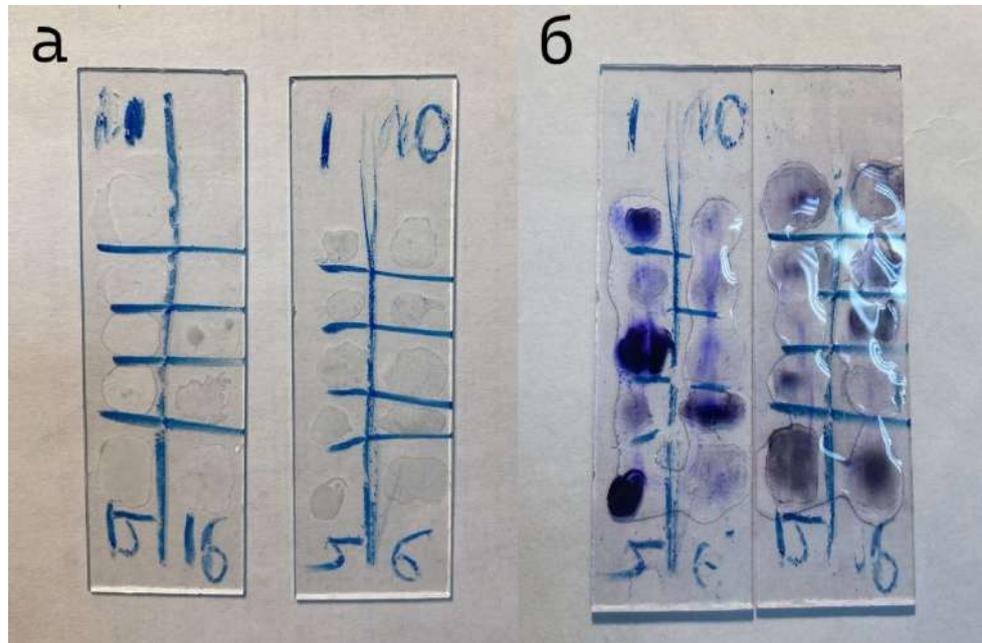


Рисунок 6. Нативные мазки на предметном стекле (а – фиксированные образцы микроорганизмов с отколов колоний без окрашивания, б – окрашенные по Граму образцы отколов колоний с питательных сред исследуемых образцов)

После начала роста все колонии микроскопировали с окраской по Граму (Рисунок 6) набором реагентов для окраски микроорганизмов по методу Грама «Микро-ГРАМ-НИЦФ» (РУ № ФСР 2011/10541 от 11 октября 2016 г., Россия), предварительно сделав забор стерильной петлей на предметное стекло с каплями 0,9% раствора хлорида натрия ООО «МОСФАРМ» (РУ № ЛСР – 005263/07 от 25 декабря 2007 г., Россия). Дифференцировку бактериальной флоры проводили так же реакцией ферментации различного спектра углеводов (Рисунок 7), тестом на плазмокоагулазу и лецитиназу. Для дифференцировки бактериальной флоры использовали набор реагентов «HiMedia Laboratories» (РУ № ФСЗ 2009/03705 от 21.12.2012 г., Индия), плазму кроличью цитратную («ЭКОлаб», № ФСР 2008/03336 от 23.09.2008 г., Россия). Микроскопическое

исследование проводилось под биологическим микроскопом бинокулярный Микромед (РУ № ФСЗ 2007/00554 от 26.12.2007 г., Китай).



Рисунок 7. Образцы с углеводами для биохимического дифференцирования исследуемых бактерий посредством ферментации углеводов до кислоты

## 2.4. Методы лечения и профилактики

Пациентам основной (экспериментальной) группы было назначено комплексное лечение, включая местное лечение комплексной мазью, общую витаминно-антиоксидантную терапию и физиотерапевтическое лечение. Пациенты контрольной группы проходили лечение, ограниченное препаратами местного действия (Таблица 10). В качестве препаратов выбора в зависимости от клинической картины пациентам назначались: Тридерм, Пимафуорт, Метилурацил, Солкосерил, облепиховое масло, физиотерапевтические процедуры аппаратом «Светозар» (Рисунок 8), Витамин D, E, A, Мексидол.

Для пациентов с эксфолиативным и атопическим хейлитами обеих групп была организована маршрутизация к врачам других специальностей. Пациенты с эксфолиативным хейлитом в первую очередь были направлены на

консультацию к врачу-неврологу, пациенты с атопическим хейлитом получили направление к врачу-дерматологу для лечения основного заболевания (атопического дерматита) и купирования других кожных проявлений атопии. Пациентам с ангулярным хейлитом в зависимости от причины развития и течения заболевания назначались приёмы других специалистов: врача – терапевта, стоматолога – ортодонта и стоматолога – ортопеда.

Таблица 10 – Схема лечения пациентов основной и контрольной групп

Обследуемые	Местное лечение	Физиотерапевтическое лечение	Витаминотерапия	Антиоксидантная терапия
Основная группа (n=64)	+	+	+	+
Контрольная группа (n=53)	+	-	-	-

Методологические принципы комплексного лечения пациентов основной группы с различными формами хейлитов при условии постоянного воздействия неблагоприятных факторов северных широт должны включать этиопатогенетическую терапию, направленную для облегчения воздействия неблагоприятных факторов Крайнего Севера [47].

Динамическое наблюдение пациентов велось непрерывно в течение первых 20 дней после начала лечения, далее проводились контрольные осмотры через 6 и 12 месяцев после начала лечения. На 14 день оценивались общие результаты лечения, через 6 месяцев или ранее по обращаемости регистрировались первые случаи и характер рецидивов, через 12 месяцев оценивались методы профилактики различных форм хейлитов в условиях Крайнего Севера.

### 2.4.1. Препараты, применяемые для местного лечения

Пациентам основной и контрольных групп в зависимости от тяжести проявления хейлита назначались комплексные мази Тридерм (ГРЛС Рег. № П N013502/01 от 29.07.2008 г., Бельгия), в составе антибактериальный (гентамицина сульфат), антимикотический (клотримазол) и глюкокортикоидный (бетаметазон) компоненты или, при более лёгком течении, Пимафукорт (ГРЛС Рег. № П N012689/01 от 13.10.2008 г., Италия), содержащий неомицин, натамицин и гидрокортизон. Схема применения: нанесение тонким слоем на поражённые участки губ 2-3 раза в день в течение 5-7 дней в зависимости от клинической картины (Таблица 11).

Таблица 11 – Единая схема местного лечения препаратами Тридерм и Пимафукорт пациентов контрольной и основной групп

Нозология	Схема лечения
Метеорологический хейлит	Тонким слоем 2-3 раза в день в течение 5 дней
Хроническая трещина губы, осложнённая метеорологическим хейлитом	Тонким слоем на всю поверхность губ 1-2 раз в день в течение 5 дней, точно на трещину 3 раза в день до 7 дня лечения
Хроническая трещина губы	Точно на трещину 3 раза в день до 7 дня лечения
Экфолиативный хейлит	Тонким слоем 2-3 раза в день в течение 5 дней
Атопический хейлит	Тонким слоем 2-3 раза в день в течение 5 дней
Ангулярный хейлит	Точно на трещину в углах рта 3 раза в день в течение 7 дней

После окончания 5-7 дней применения мази пациентам обеих групп была назначена терапия, направленная на ускорение регенерации эпителия. Пациентам основной группы был назначен Метилурацил 10% в виде мази («Производственная фармацевтическая компания Обновление», РУ ЛП-№001990 от 17.03.2023 г., Россия), который пациенты наносили тонким слоем, не втирая, на поверхности губ 3 раза в день в течение 7 дней. В качестве основного регенеративного препарата было определено вещество производного пиримидина нуклеиновых кислот. Согласно данным исследований метилурацил имеет подтвержденный эффект, заключающийся в усилении роста и

митотической активности клеток, тем самым способствуя активирования регенеративных процессов в поврежденных тканях. Механизм биологических свойств метилурацила основан на усилении внутриклеточных биосинтетических процессов, результатом этого является стимуляция пролиферации клеток в тканях. Так же исследованиями установлена противовоспалительное свойство активного вещества и стимуляция метилурацилом гуморальных и клеточных факторов иммунитета. Дополнительным препаратом для пациентов с эксфолиативным хейлитом и хронической трещиной губы в данном исследовании был солкосерил, который является обогащенным низкомолекулярными клеточными компонентами гемодиализатом депротеинизированным молодых особей крупного рогатого скота [6,23,178]. Ввиду активного участия губ в мимических движениях нами были выбраны формы выпуска данного препарата с обязательной фиксацией на поверхности губ. Пациентам основной группы было назначено применение Диплен Дента С («Норд Ост», РУ № ФСР 2008/02392 от 06.12.2016 г., Россия) в виде самоклеющейся пленки, содержащей действующее вещество  $\approx 0,05-0,09$  мг/см<sup>2</sup>. Согласно нашим рекомендациям, пациенты накладывали пленку клеящей поверхностью на кожу губ преимущественно в зоне Клейна при эксфолиативном хейлите, при хронических трещинах губ – на место эпителизации трещин, перекрывая их на 2 – 3 мм 1 раз в день на ночь в течение 7 дней.

Пациентам контрольной группы для ускорения регенерации было назначено применение масла облепихи масляного раствора («Алтайвитамины», РУ Р N000245/02 от 11.03.2022 г., Россия). Фармакологические свойства масла облепихи обуславливают его способность стимулировать процессы репарации и регенерации тканей. Состав облепихового масла включает Витамин А, Е, F, флавоноиды, каротиноиды, Витамин Р,  $\beta$ -ситостерин. В основе фармакологических эффектов масла облепихи лежит комплексное воздействие всех содержащихся в нем биологически активных соединений и обеспечивает поврежденные ткани антиоксидантным, цитопротекторным [6,23,],

ранозаживляющим, противовоспалительным и регенерирующим действием. Так же доказано, что одним из свойств облепихового масла является его противовоспалительная и бактерицидная активность, в том числе против *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus haemolyticus*. Смеха применения облепихового масла пациентами контрольной группы: после окончания 5-7 дней применения мази с глюкокортикоидным компонентом назначено нанесение на поверхность губ 3 раза в день и перед сном в течение 7 дней.

В качестве препаратов для ускорения регенерации эпителия губ при хронических трещинах губ и эксфолиативном хейлите в основной группе нами был выбран Солкосерил по причине разнонаправленных фармакологических свойств, воздействуя на ткани и повышая репаративные процессы в них, препарат зарекомендовал себя во многих областях медицины. Препарат обладает мембрано-цитопротекторными свойствами, оказывая так же регенерирующее воздействие. В лечении хронической трещины губы препарат может быть особенно важным в виду его ангиопротективного действия. Доказано в доклинических и клинических исследованиях влияние Солкосерина на улучшение транспорт кислорода и глюкозы к клеткам, находящимся в гипоксических условиях, препарат увеличивает синтез внутриклеточного аденозинтрифосфата и способствует повышению уровня аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования, стимулирует пролиферацию фибробластов, миграцию кератиноцитов и синтез коллагена [49,64,154].

Форма выпуска в виде адгезивных пленок способствует эффективной доставки активного вещества при поражении губ эксфолиативным хейлитом в зоне перехода красной каймы губ и слизистой части, которую пациент может облизывать, кусать, при хронической трещине губы солкосерил в виде пленки оказывает максимально локальное действие, в ночное время благодаря адгезивной пленки будет обеспечено продолжительное действие активного вещества на пораженные ткани губ.



Рисунок 8. Схема местного лечения пациентов основной и контрольной групп

#### 2.4.2. Препараты, применяемые для общей витаминной и антиоксидантной терапии

Витамин D многие авторы называют «прегормоном», потому что он является ключевым регулятором гомеостаза. Он синтезируется из предшественника 7-дегидрохолестерола при воздействии ультрафиолетовых лучей на кожу и затем гидролизуется в печени в положении изомера 25, чтобы окончательно преобразоваться в активную форму, 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)<sub>2</sub>D или кальцитриол) в почках [179,184]. Несмотря на то, что витамин D присутствует в продуктах, употребляемых человеком в пищу, лучший способ синтеза на физиологическом уровне остаётся под воздействием ультрафиолетовых лучей типа B, излучения которых в регионах Крайнего Севера катастрофически мало [95]. Биологическая активность витамина D наиболее высока при синтезе, индуцированном ультрафиолетовым излучением, процесс синтеза этого вещества зависит от ее связывания с ядерным

рецептором витамина D (VDR), за которым идёт процесс транскрипции, область ДНК элемента ответа на витамин D (VDRE) VDRE взаимодействует с  $\alpha$ -ретиноидным X-рецептором [34,71]. Физиологический процесс синтеза витамина в условиях Крайнего Севера невозможен в период полярной ночи, затруднителен в переходные периоды времени года из-за низких температур и невозможности достаточной инсоляции из-за закрытых кожных покровов, в летнее время года ультрафиолетовый индекс закономерно повышается, однако ясные дни инсоляции во время полярного дня составляют около 20%, в продуктах питания содержание витамин D довольно переменчивое, однако для лечения дефицита или недостатка витамина этот способ не подходит из-за относительно небольшого количества для компенсации необходимого уровня [50,91]. Для восполнения дефицита витамина D в организме человека в научной литературе наиболее эффективным доказанным препаратом был отмечен колекальциферол в виде лекарственного препарата [12,17,71,74,100].

Препаратом выбора в нашем исследовании являлся Вигантол (ГРЛС Рег. № ПН011712/01 от 27.09.2011 г.) производства Lusomedicamenta Sociedade Tecnica Farmaceutica, S.A. (Португалия), форма выпуска – масляный раствор (вспомогательное вещество – триглицериды). 1 капля масляного раствора соответствует 500 МЕ витамина. Пациентам основной (экспериментальной) группы был назначен приём колекальциферола согласно клинической рекомендации «Российской Ассоциации Эндокринологов» - «Дефицит витамина D», строго основываясь на результатах показания 25-ОН витамин D в сыворотке крови. При выраженном дефиците витамина D (уровень 25(ОН)D <10 нг/мл) пациентам назначалось 6000 МЕ в день - 8 недель внутрь, при дефиците витамина D (уровень 25(ОН)D <20 нг/мл) 6000 МЕ в день - 6 недель внутрь, при недостатке витамина D (уровень 25(ОН)D  $\geq$ 20 и <30 нг/мл) 4000 МЕ в день – 6 недель внутрь, для поддержания уровня витамина D  $\geq$ 30 нг/мл 1000 ежедневно внутрь. По данным литературы достоверно установлено, что наилучшие клинические результаты от приема витамина D могут быть обеспечены ежедневными дозами, а не еженедельными или ежемесячными,

поскольку ежедневные дозы влияют на концентрацию в сыворотке и тканях [17,47,136]. Так же пациентам было рекомендовано принимать Вигантол в промежутке между 18:00 и 21:00 часами.

В комплексной витаминотерапии после определения витамина Е в сыворотке крови пациентам назначался препарат АЕвит (ГРЛС Рег. № ЛП-005750/08 от 22.07.2008г.), содержащий в капсуле 55 мг ретинола пальмитата и 100 мг  $\alpha$ -токоферола ацетата. Витамин Е, в том числе в форме  $\alpha$ -токоферола ацетата, является мощным антиоксидантом, поскольку его формы поглощают липидные пероксильные радикалы, отдавая водород из фенольной группы на хроманольном кольце, подавляют синтез простагландинов и лейкотриенов в клетках. Ретинол запускает пролиферативную активность эпителиоцитов, увеличивается клеточный цикл, стимулирует пролиферацию кератиноцитов [1,23]. Схема приёма: по 1 капсуле 1 раз в день в утренние часы. Продолжительность лечения пациентов будет определена после получения результатов уровня витамина Е в сыворотке крови.

Нами были категорически не рекомендованы замены лекарственных препаратов на биологические активные добавки с похожими названиями.

В качестве антиоксидантной терапии препаратом выбора был этилметилгидроксипиридина сукцинат, форма выпуска Мексидол 0,125 г. (ГРЛС РУ № РN002161/01 от 14.03.2008 г.). Вещество относится к антиоксидантам и мембранопротекторам (Рисунок 9). Антиоксидантная активности обусловлена реакциями с перекисными радикалами ингибированием свободно-радикального окисления липидов, повышению активности эндогенных антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы), параллельно участвует в нейтрализации свободно-радикального синтеза эйкозаноидов. Мембранопротекторный эффект достигается липидрегулируемыми свойствами препарата через повышение полярных фракций липидов, мембрансвязывающих ферментов, стабилизируя мембраны клеток. Так же препарат обладает механизмом регулирования уровня липидов, оказывая гиполипидемический эффект, понижая при этом липопротеиды

низкой плотности и повышая высокой) [6,23,25,89]. Пациентам назначался курс лечения 4 недели, по 1 таблетке 3 раза в день.

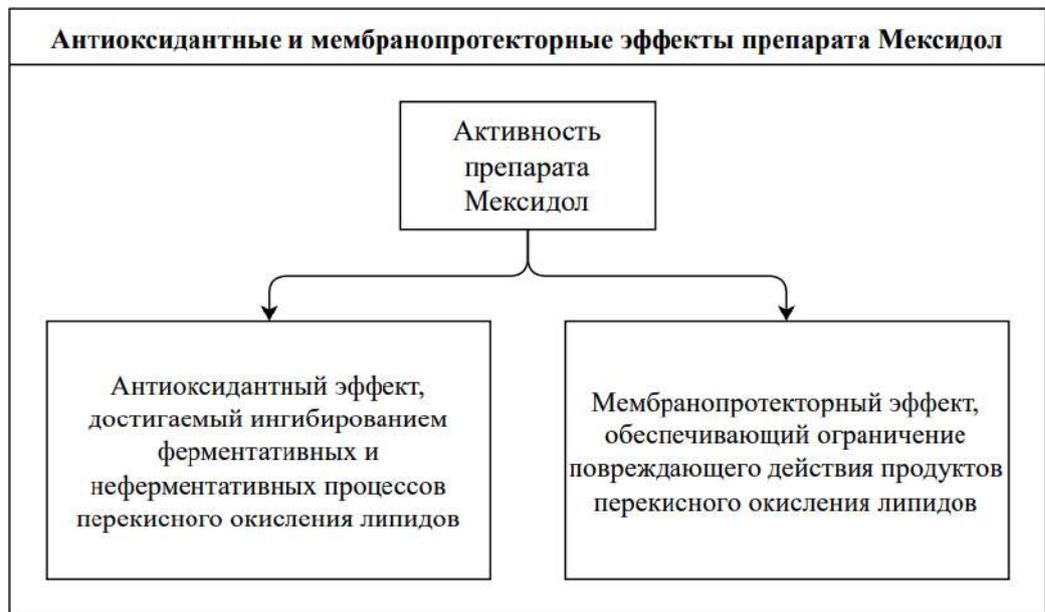


Рисунок 9. Важнейшие эффекты препарата Мексидол, применимые в исследовании

### 2.4.3. Физиотерапевтическое лечение

Один из методов лечения, применяемых в нашем исследовании – фотобиомодуляционная физиотерапия аппаратом «Светозар». С 60-х годов XX века изучается клеточное воздействие длин волн в красной (600–700 нм) и ближней инфракрасной (770–1200 нм) областях спектра. Фотобиомодуляция, также известная как нетепловая низкоуровневая лазерная терапия, представляет собой использование красного и ближнего инфракрасного света для стимуляции заживления, регенерации, обезболивания и уменьшения воспалительных явлений. Механизм физиотерапевтического воздействия основан на активации красным светом хромофора, а именно цитохром-с-оксидазы в митохондриях клеток и ионных каналов кальция, опосредованных поглощением света опсинами. Цитохром-с-оксидаза является основной мишенью фотобиомодуляционной терапии, поглощение фотонов цитохромоксидазой приводит к повышению активности вышеуказанного

фермента дыхательной цепи в митохондриях, увеличению потребления кислорода и увеличению продукции аденозинтрифосфорной кислоты, основанной на фотодиссоциации ингибирующего оксида азота. Вторичные эффекты поглощения фотонов включают увеличение синтеза (АТФ), кратковременный всплеск активных форм кислорода, увеличение оксида азота и регуляции уровня кальция [143,145,165]. Третичные эффекты включают активацию широкого спектра транскрипционных факторов, приводящих к улучшению жизнеспособности клеток, увеличению пролиферации и миграции, а также синтезу нового белка. Действие фотобиомодуляции двухуровневое: в здоровых тканях клетками продуцируется АТФ, но при воздействии на ткани, в которых присутствуют патологические процессы, окислительного стресса уровень АТФ снижается. Воздействие красного света повышает антиоксидантную защиту и снижает процесс высвобождения свободных радикалов. Изменения окислительно-восстановительного состояния клеток индуцирует активацию многочисленных внутриклеточных сигнальных путей, регулируют процесс синтеза транскрипционных факторов, непосредственно оказывающих положительное влияние на процессы пролиферации и регенерации тканей. Молекулярные исследования зарубежных авторов установили снижение маркеров воспаления при облучении красным светом [141,142,153]. Фототерапия светоизлучающим диодным красным светом является безопасным, неинвазивным, недорогим и портативным физиотерапевтическим лечением, которое можно комбинировать с другими методами лечения. Кроме того, видимый красный спектр света имеет достаточную глубину проникновения, которая позволяет ему проникать в эпидермис и достигать дермы, излучение красным светом при длине волны аппарата «Светозар» (Рисунок 10) не вызывает повреждения ДНК и не оказывает канцерогенного действия. Фотобиомодуляция с помощью источников красного света с каждым годом изучается всё больше, она обладает широким спектром эффектов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях, имеющиеся опубликованные данные о фототерапии светоизлучающими

диодами красного света используются для лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов, акне, дерматитов, невритов, стоматологических заболеваний твердых тканей зубов, тканей пародонта, альвеолитов, ожоговых поражений, трофических язв, общих заболеваний хирургического и терапевтического профиля, фотоомоложения в косметологии-дерматологии [133,145,152,185].



Рисунок 10. Применение аппарата «Светозар» в исследовании. Пациент К, 34 года, хроническая трещина губы средней степени тяжести, медиолатеральное расположение линейного дефекта справа на верхней губе

Фотоны излучения красного света аппарата «Светозар» при длине волны  $665\pm 15$  нм поглощаются митохондриальными хромофорами в клетках кожи губ. Излучение аппаратом относится к когерентным источникам света, лазерам [141]. Время облучения кожи губ обследуемых – 1,5 минуты, количество процедур – от 5 до 10 сеансов в зависимости от клинической картины. Размер светового пятна – до 10 мм с минимальным захватом здоровых окружающих тканей. Рабочую часть лазерного излучения направляли в сагиттальной плоскости непосредственно для облучения воспаленных участков губ, при необходимости пациенты выдвигали вперед губу и фиксировали её пальцами стерильной марлевой салфеткой.

#### 2.4.4. Методы, используемые для профилактики хейлитов в условиях Крайнего Севера

Пациентам основной группы после окончания курса лечения и достижения полной эпителизации губ был назначен разработанное косметическое средство, бальзам для губ «Элабиум» (Рисунок 11), приём препарата, содержащего колекальциферол (Вигантол) по 2 капли 1 раз в день 5 дней подряд с перерывом 2 дня для поддержания уровня витамина D в организме.

Каждый компонент, входящий в состав твёрдого бальзама «Элабиум», составляет профилактический элемент в комплексной защите тканей губ от воздействия неблагоприятных метеорологических условий. В качестве натуральных масел средства для губ «Элабиум» были выбраны масло какао и масло облепиховое (Таблица 12).

Основу нашего бальзама составил ягодный воск – продукт, переработанный из плодов лакового дерева (*Rhus verniciflua*), в его состав входят высоко-структурные молекулярные соединения, сложные эфиры. В первую очередь ягодный воск присутствует в нашем продукте из-за его твердообразующей функции, однако из достоинств ягодного воска можно выделить: высокую влагоудерживающую функцию и адгезию [168,193].

Большая часть бальзама содержит масло какао, содержащее насыщенные жирные кислоты (пальмитиновую, линолевую,  $\alpha$ -линоленовую, олеиновую и стеариновую кислоты). Помимо жирных кислот, масло также богато полифенольными соединениями, минералами. Какао-масло имеет способность удерживать влагу на коже, восстанавливать липидный барьер, уменьшать воспалительные явления на коже [109,146,178].

Вазелин составляет часть комплексного бальзама, это жирорастворимый ингредиент косметических средств доказанной эффективности в отношении лечения ксеростомии благодаря своим различным свойствам. Однако вазелин представляет собой густой и воскообразный материал, согласно исследованиям,

проводимым методом микроскопии комбинационного рассеяния (CRS) для оценки эффективности увлажняющих средств на гидратацию и проникновение кожи, максимальная глубина диффузии вазелина составляет не менее 20мкм [129,168].



Рисунок 11. Разработанный в рамках данного исследования бальзам для губ «Элабиум» в тубе

Вазелин в основном остается в роговом слое эпителия и играет важную роль в защите кожного барьера. Вазелин — готовое и универсальное смягчающее средство, он образует пленку на поверхности кожи, заполняет зазор между большим количеством отшелушивающихся кератиноцитов, сглаживает шероховатую поверхность рогового слоя губ с шелушением и повышает увлажняющую способность кожи. Однако другие исследования также свидетельствуют, что вазелин может проникать под кожу и способствовать восстановлению кожного барьера, начиная с производства межклеточных липидов, таких как сфинголипиды, свободные стеринны и свободные жирные кислоты. Вазелин обладает низкой аллергенной предрасположенностью [129].

Часть комплексной мази составляют растительные масла. При воздействии на кожу преимущественно адсорбируется в роговом слое, незначительная часть масла и достигает более глубоких слоев кожи. Вещество оказывает противовоспалительное, противомикробное, увлажняющее и защитное действие на эпителий [6,23].

D-пантенол (в составе D-пантенол 75W) является предшественником витамина B5 и обладает доказанным положительным влиянием на заживление эпителиальных тканей в целом посредством увлажнения поверхности кожи и создания барьерного эффекта. Имеются данные о снижении воспалительных явлений кожных покровов, улучшении регенерации кожи и заживлении ран при использовании мазей, содержащих D-пантенол, происходит увеличение подвижности молекулярных компонентов рогового слоя, выполняющего барьерную функцию, активирование экспрессии генов, участвующих в процессе заживления. Данный компонент нами был введен в структуру бальзама с двумя целями: для увлажнения и восстановления кожного барьера с профилактическими целями и в качестве фактора, способствующего заживлению ран, в случае первичного повреждения губ в течение проведения профилактических мероприятий [186,189].

В процессе разработки бальзама мы использовали только очищенные компоненты, без примесей и аллергенов, мазь не содержит искусственные ароматизаторы и консерванты, которые могли бы вызвать раздражение тканей губ [176]. Косметическое использование бальзама для губ «Элабиум» изготовлен на основе растительных компонентов и масел и не представляет риска для пациентов из-за отсутствия системного воздействия.

Все ингредиенты, используемые в косметическом бальзама Элабиум соответствуют нормативным требованиям, большая часть ингредиентов могут использоваться отдельно друг от друга. Совместное воздействие всех действующих веществ сочеталось по консистенции, компоненты смешивались в отдельной эмалированной посуде, нагревались на водяной бане до температуры 50°C и равномерно перемешивались до получения однородной

консистенции. До застывания жидкая смесь компонентов бальзама для губ «Элабиум» переливалась в тубы для помады с выкручивающимся механизмом.

Таблица 12 – Состав бальзама для губ «Элабиум»

№ п/п	Действующее вещество	Содержание на $5\pm 0,2$ грамм бальзама (твердая форма)
1.	Масло какао	$2,12\pm 0,3$
2.	Ягодный воск	$1,30\pm 0,2$
3.	Облепиховое масло	$0,30\pm 0,05$
4.	Вазелин	$0,98\pm 0,1$
5.	Диметикон	$0,20\pm 0,05$
6.	D-пантенол 75W	$0,10\pm 0,03$

Помимо витаминотерапии всем пациентам были даны рекомендации по соблюдению режима труда и отдыха, правильного питания особенно в осенне-зимнее время, обязательного включения в рацион питания продукты, богатые докозагексаеновой кислотой [166], санации полости рта. Отдельно проведена работа по обучению правильной и регулярной гигиене полости рта. Пациенты были предупреждены, что при повторном проявлении первых признаков воспаления губ не прибегать к компенсаторной мере облизывания губ, которая приведет к более тяжелому течению хейлита [151,172]. В случае появления первых симптомов заболевания, пациентам необходимо было прийти на приём к стоматологу. Пациентам контрольной группы в качестве местной профилактики было рекомендовано использование гигиенических бальзамов без уточнения, пациентам основной группы – бальзам «Элабиум».

## 2.5. Статистическое исследование

На основе анализа заболеваемости различными формами хейлитов был составлен статистический анализ на основе первичных обращений в стоматологический кабинет поликлиники филиала №3 ФГКУ «1469 ВМКГ»

МО РФ г. Мурманск в 2021, 2022, 2023 годах, определена доля пациентов с диагностированными формами хейлита за 3 года.

Эффективность проведенного комплексного лечения пациентов с различными формами хейлита оценивалась положительной динамикой клинической картины (период выздоровления или период эпителизации поврежденных тканей губ), а эффективность профилактических мероприятий оценивалась посредством анализа частоты рецидивов и длине сроков ремиссии.

В статистических данных исследований коэффициент вариации показателей свидетельствует об их однородности и слабой вариации данных, следовательно, полученные результаты можно считать достоверными. Коэффициент осцилляции, определенной для нозологии каждой группы и критерий Хи-квадрат, позволяют сделать вывод, что данные соответствуют закону распределения.

Результаты исследований представлены в виде среднего арифметического значения и среднего квадратичного отклонения ( $M \pm SD$ ), а так же отдельно диапазона данных от минимального до максимального значения ( $\min \leftrightarrow \max$ ).

В исследовании так же применялся t-критерий Стьюдента, который представляет собой параметрический тест, используемый для сравнения средних значений из двух исследовательских групп. Как и большинство статистических тестов t-критерий Стьюдента основывается на ряде предположений о генеральной совокупности и анализируемой выборке в данных исследования. С целью проверки предположений нами был использован t-критерий, чтобы предотвратить ложную интерпретацию результатов исследования в группах обследуемых пациентов [72,124].

Таким образом, статистическая обработка данных осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента, метода проверки гипотез о среднем значении выборки распределения совокупности данных и неизвестном стандартном отклонении генеральной совокупности неизвестно. Нормальность

распределения признака оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова [8,30] в вычислительной среде Medstatistic и STATTECH (Россия).

Согласно рекомендациям международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) все полученные данные количественной оценки представлены с соответствующими показателями ошибок измерения, построены интервальные оценки (доверительный интервал) параметров распределения исследования признака в генеральной совокупности данных [79,124]. Доверительный интервал в нашем исследовании составил 95%.

Помимо этого, как обязательный инструмент описательной статистики всех показателей нашего исследования, проводилось определение точечных и интервальных оценок следующих величин: среднего арифметического значения, медианы, дисперсии, стандартной ошибки среднего арифметического и средней абсолютной ошибки [70,80]. Статистическая значимость нашего исследования составляет  $p < 0,05$ .

Для визуализации исследований использовались кроссплатформенные программные обеспечения: Diagrams.net, Google Sheets, Microsoft Office Excel.

## **2.6. Резюме к материально-методологической базе исследования**

Таким образом, в процессе исследовательской работы нами были проведены клинические методы обследования 117 пациентов с метеорологическим хейлитом, хронической трещиной губы, так же осложнением в виде метеорологического хейлита, ангулярным, эксфолиативным и атопическими хейлитами контрольной и основной групп, выделена их половая и возрастная принадлежность. Проанализированы лабораторные показатели сыворотки крови, получены данные витаминного и антиоксидантного статусов обследуемых с различными формами воспалительных заболеваний губ, на основании которых была назначена комплексная терапия пациентам основной группы. Проведен забор биологического материала и оценка бактериальной микрофлоры у пациентов с

хронической трещиной губы и у пациентов с хронической трещиной губы в сочетании с метеорологическим хейлитом, с целью выявления особенностей бактериальной флоры у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенями тяжести хронической трещины губы. Так же пациентам контрольной и основной группы с хронической трещиной губы и у пациентов с хронической трещиной губы в сочетании с метеорологическим хейлитом проводилось тестирование заинтересованности в лечении, которое определяло возможность понимания врачом выбора тактики лечения пациентов с низким уровнем заинтересованности.

Осуществлена маршрутизация пациентов с целью дополнительных диагностических и при необходимости лечебных мероприятий. После назначения курса комплексного лечения в течение 20 дней проводилось динамическое наблюдение за пациентами контрольной и основной групп. По завершению лечения пациентам основной группы назначались профилактические мероприятия.

На основании полученных диагностических показателей и результатов комплексного лечения и профилактики были сформулированы выводы нашего исследования, которые являются основой алгоритма комплексного лечения различных форм воспалительных заболеваний губ у пациентов в условиях Арктической зоны Крайнего Севера.

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Результаты лабораторных анализов

Во время первого приёма всем пациентам было назначено лабораторное исследование уровня витамина D и E в сыворотке крови. По результатам анализа установлено, что при первичном обследовании у 100% пациентов выявлен уровень витамина D ниже референсных значений. Средний показатель уровня витамина D ( $M \pm SD$ ) в сыворотке крови у пациентов обеих групп равен  $19,3 \pm 3,7$  нг/мл, что соответствует дефициту витамина D в соответствии с классификацией Российской Ассоциации Эндокринологов.

У 47,86% ( $n=56$ ) выявлен дефицит витамина D, у 50,42% ( $n=59$ ) выявлена недостаточность, выраженный дефицит определится у 1,72% ( $n=2$ ) (Рисунок 12). Большая часть обследуемых с хронической трещиной губы, метеорологическим хейлитом или их коморбидным состоянием принимали участие в исследовании в осенне-зимнем периоде, соответственно большая часть лабораторных исследований на первичном приёме приходилась на время полярной ночи или состояния переходных периодов и низких температур.

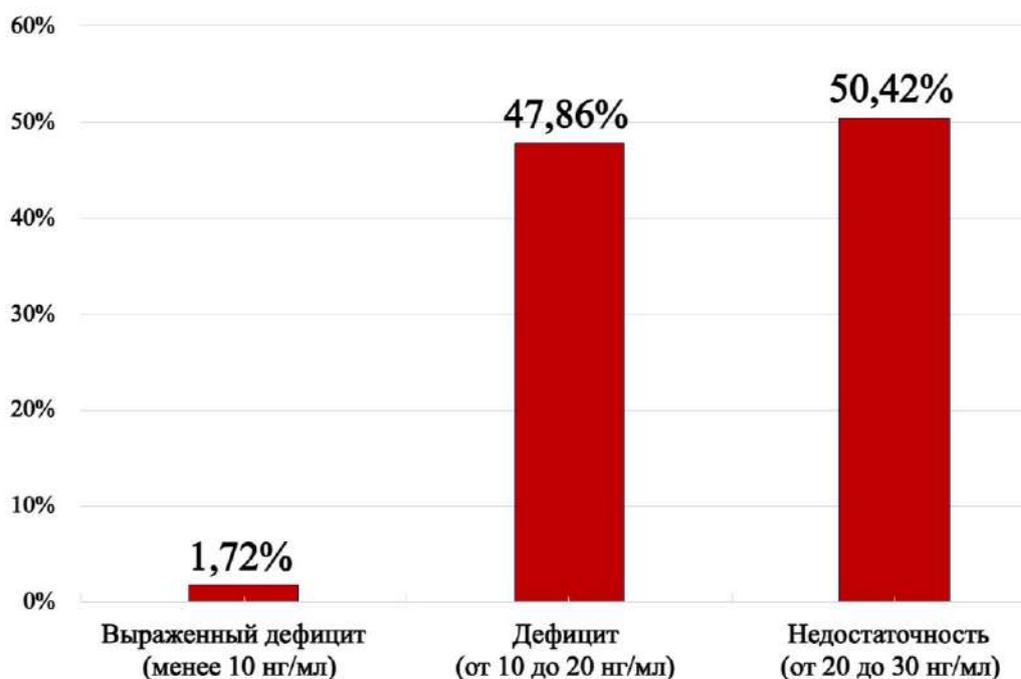


Рисунок 12. Распределение обследуемых ( $n=117$ ) по уровню содержания 25 (ОН) Витаминa D в сыворотке крови в начале исследования

Распределение пациентов на группы происходило рандомизировано без учета их уровня витамина D в сыворотке крови. Средние показатели лабораторного исследования для контрольной группы составили  $19,85 \pm 3,5$  нг/мл, основной –  $18,88 \pm 3,88$  нг/мл (Таблица 13).

Таблица 13 – Уровень 25(ОН) Витамина D в сыворотке крови при первичном обследовании

Группа	M $\pm$ SD (нг/мл)*	min $\leftrightarrow$ max (нг/мл)*
<b>Контрольная (n=53)</b>	19,85 $\pm$ 3,5	10,6 – 25,1
ХТГ (n=16)	19,24 $\pm$ 4,18	10,6 – 25,1
МХ (n=18)	19,68 $\pm$ 3,83	11,8 – 24,7
ХТГ+МХ (n=7)	20,04 $\pm$ 2,66	15,3 – 23,2
АХ (n=3)	20,36 $\pm$ 0,68	19,4 – 20,9
ЭХ (n=3)	22,26 $\pm$ 1,53	20,6 – 24,3
УХ (n=6)	20,21 $\pm$ 1,82	17,7 – 23,1
<b>Основная (n=64)</b>	18,88 $\pm$ 3,88	9,1 – 27,3
ХТГ (n=18)	18,27 $\pm$ 4,39	9,1 – 27,3
МХ (n=21)	17,97 $\pm$ 4,45	9,8 – 24,7
ХТГ+МХ (n=9)	20,55 $\pm$ 2,18	16,5 – 23,4
АХ (n=4)	18,75 $\pm$ 2,55	15,4 – 22,3
ЭХ (n=4)	20,82 $\pm$ 2,57	16,2 – 23,4
УХ (n=8)	19,9 $\pm$ 1,97	17,5 – 23,8

\*p < 0,05 – достоверность в сравнении между основной и контрольной группами

Графическое отображение результатов первичного исследования уровня витамина D у пациентов (Рисунок 13) наглядно демонстрирует проблему низкого содержания данного витамина у населения Крайнего Севера. Самый высокий (27,3 нг/мл) и самый низкий (9,1 нг/мл) показатели содержания витамина D были зафиксированы у пациентов с хронической трещиной губы основной группы.

Обследование пациентов на содержание 25(ОН) витамина D установил низкое содержание данного витамина в организме всех обследуемых. В структуре недостаточности и дефицита витамина D наиболее высокие средние показатели были зафиксированы у пациентов с эксфолиативным хейлитом (n=3) контрольной группы  $22,26 \pm 1,53$  нг/мл.

Население Крайнего Севера, проживая в отсутствии солнечного света за Полярным кругом и не принимая регулярную витаминотерапию препаратами колекальциферола, подвергаются высокому риску дефицита витамина D. Состояние уровня витамина D вызывают настороженность в северных географических регионах, так биологический способ синтеза витамина D кожей, активируемая ультрафиолетовыми лучами В, отсутствует в течение большей части года: с октября по апрель, в летние же месяцы солнечная активность крайне низкая, синтез ограниченный и недостаточный.

Так как измерению уровня витамина D пациентов предшествовало распределение на первичном приёме на основную и контрольную группы, мы не используем сравнительный статистический анализ уровня витамина D между группами при первичном измерении, а проводим исследование внутри групп по нозологиям.

Наиболее низкий показатель среднего уровня витамина D зафиксирован в основной группе метеорологического хейлита  $17,97 \pm 4,45$  нг/мл (n=21). Наиболее высокий показатель среднего уровня витамина D зафиксирован в контрольной группе у пациентов с эксфолиативным хейлитом  $22,26 \pm 1,53$  нг/мл (n=3). Состояния выраженного дефицита витамина D менее 10 нг/мл были установлены, в основной группе у пациента с метеорологическим хейлитом (n=1) и у пациента с хронической трещиной губы (n=1). Оптимальный уровень витамина D не был зафиксирован ни у одного обследуемого основной или контрольной групп (Таблица 13).

Исследование уровня витамина D у пациентов основной и контрольной групп показало, что не только недостаточность, но и дефицит витамина D широко распространен среди населения Крайнего Севера, проблема требует

всестороннего решения на уровне здравоохранения региона, внедрения профилактических мероприятий. Применительно к нашему исследованию уровень витамина D, определенный у пациентов основной группы, определял тактику лечения и дозировку препарата витамина D, Вигантола, в комплексной терапии диагностированных форм хейлита.

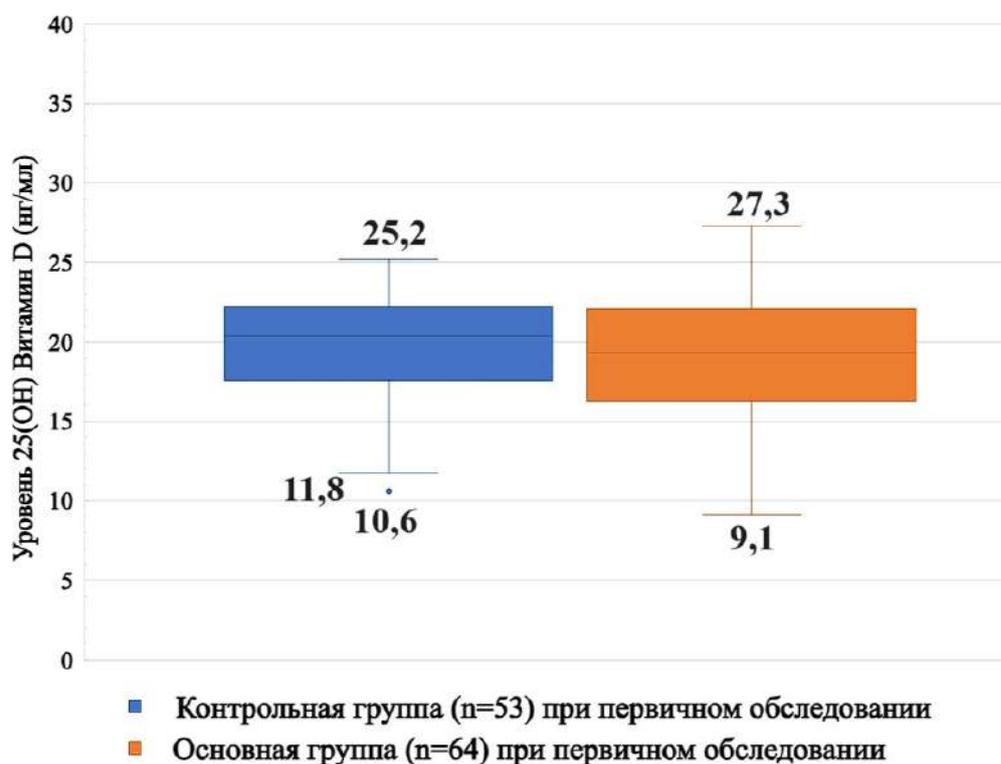


Рисунок 13. Уровень витамина D в сыворотке крови у пациентов основной и контрольной групп при первичном обследовании

Ввиду того, что до проведения анализа никто из пациентов не принимал добавки витамина D ни в форме биологически-активных добавок, ни в форме лекарственных препаратов результаты можно считать достоверным эпидемиологическим показателем обеспеченности витамином D населения за Полярным кругом в условиях субарктического климата. Недостаточность и дефицит витамина D у пациентов носит субклинический характер.

Через 6 месяцев после начала приёма препарата Вигантол в соответствии с первоначальным уровнем витамина D в сыворотке крови было произведено повторное определение у пациентов основной группы (n=64).

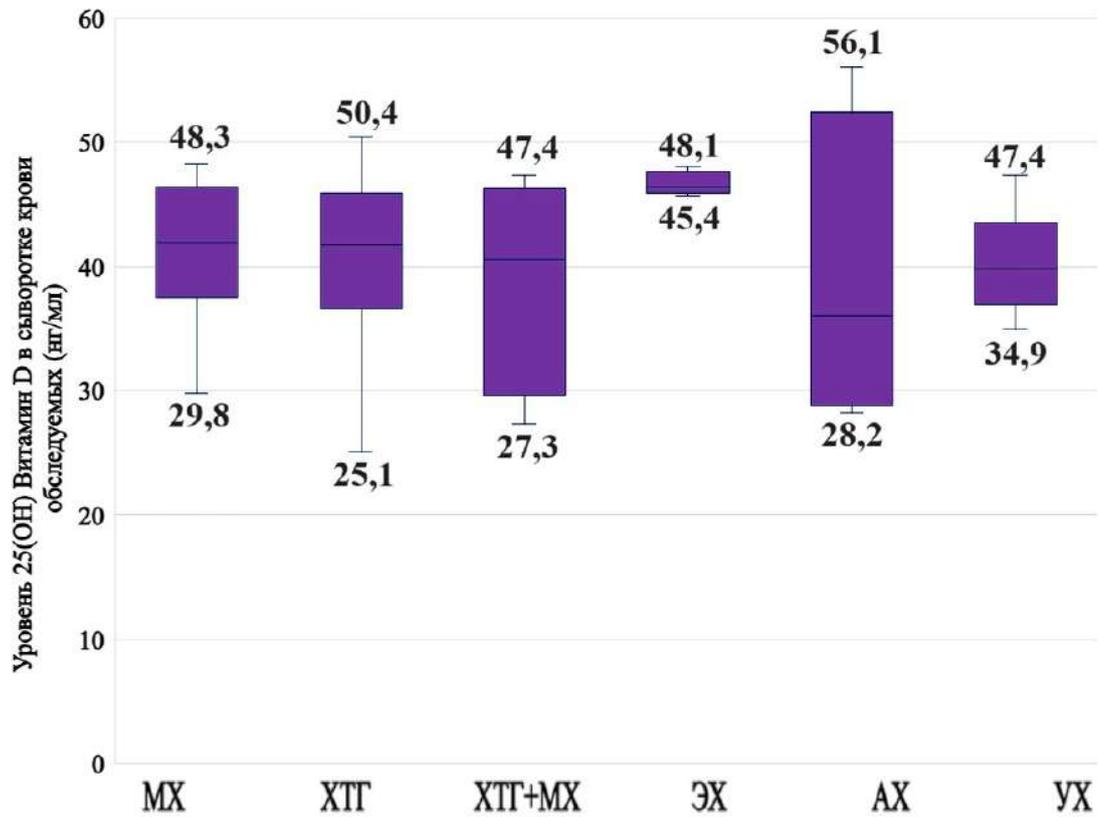


Рисунок 14. Уровень витамина D у пациентов основной группы (по нозологиям) через 6 месяцев

Дефицит витамина D не наблюдался ни у одного обследуемого через 6 месяцев после начала лечения. Однако было отмечено, что у 10,94% пациентов основной группы ( $n=7$ ) уровень витамина ниже нормальных значений, при изучении медицинских карт пациентов с выявленным уровнем недостаточности витамина D было установлено, что пациенты с хронической трещиной губы и хронической трещиной губы, осложненной метеорологическим хейлитом, имеют результаты опросника заинтересованности в лечении «низкий уровень заинтересованности». Так же на контрольном осмотре через 6 месяцев после начала лечения были зафиксированы рецидивы соответствующих форм хейлитов, а из опроса установлено, что рекомендации врача соблюдаются «от случая к случаю». Минимальный уровень витамина был зафиксирован у пациента с хронической трещиной губы (25,1 нг/мл) (Рисунок 14).

У 89,06% (n=57) определен нормальный уровень витамина D в сыворотке крови. Максимальный уровень был зафиксирован у пациента с атопическим хейлитом (56,1 нг/мл).

С учётом нынешних показателей уровня витамина D был повторно назначен курс препарата Вигантол пациентам с недостаточностью данного витамина (n=7), остальным участникам исследования были даны рекомендации поддерживающих доз витамина D.

Через 12 месяцев после начала лечения мы провели повторный анализ результатов уровня витамина D. Так же, как и через 6 месяцев после начала обследования пациентов, дефицит витамина D не наблюдался. Уровень витамина ниже нормальных значений зафиксирован у 4,69% (n=3), среди них пациенты с такими нозологиями, как метеорологический хейлит (n=1), хроническая трещина губы (n=1), хроническая трещина губы, осложненная метеорологическим хейлитом (n=1), при этом пациенты с хронической трещиной губы и хронической трещиной губы, осложненной метеорологическим хейлитом, имеют результаты опросника заинтересованности в лечении «низкий уровень заинтересованности». Минимальный уровень витамина был зафиксирован у пациента с хронической трещиной губы (27,8 нг/мл). Так же на контрольном осмотре через 12 месяцев после начала лечения были зафиксированы рецидивы соответствующих форм хейлитов у пациентов с пониженным уровнем витамина D, опрос пациентов установил, что регулярное соблюдение рекомендаций не поддерживается (Рисунок 15).

У 95,31% (n=61) определен нормальный уровень витамина D в сыворотке крови. Максимальный уровень был зафиксирован у пациента с атопическим хейлитом (51,3 нг/мл).

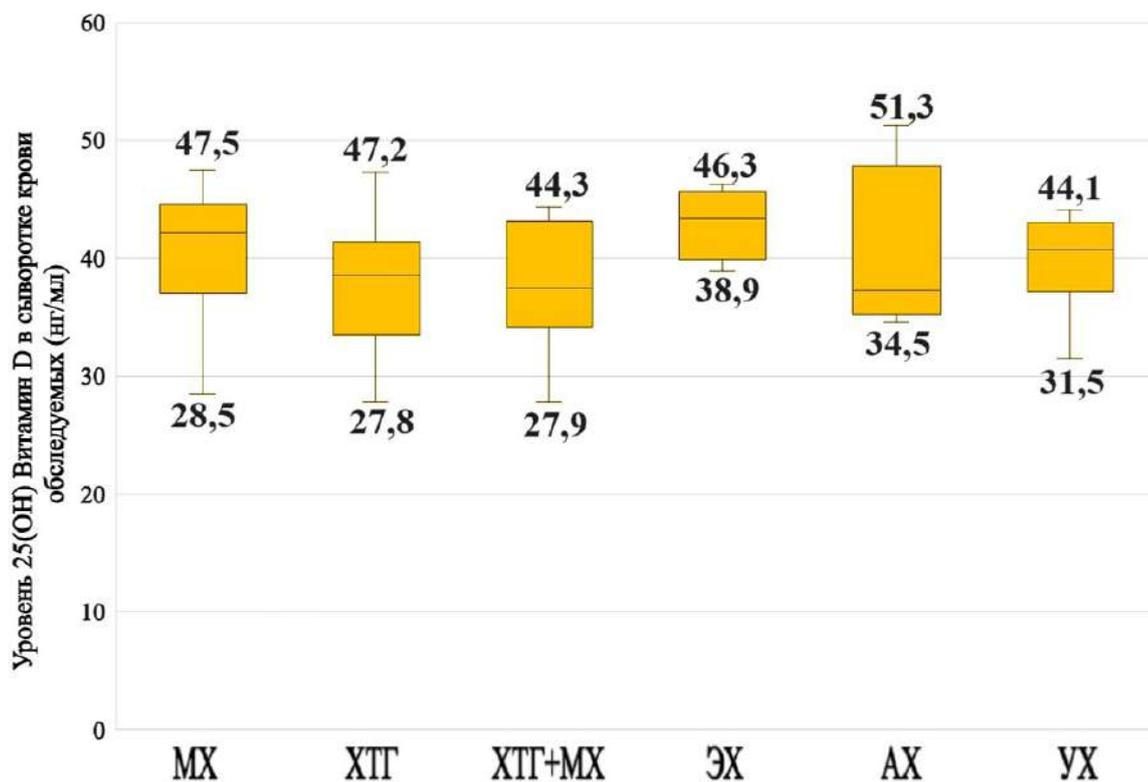


Рисунок 15. Уровень витамина D у пациентов основной группы (по нозологиям) через 12 месяцев

Статистическое исследование содержания витамина D в сыворотке крови обследуемых основной группы установило, что средний уровень витамина у обследуемых при измерении через 6 месяцев повысился на 115,04% и составил  $40,6 \pm 6,78$  нг/мл по сравнению с измерением в первичное посещение до начала лечения ( $18,88 \pm 3,88$  нг/мл). Повторный анализ лабораторных показателей через 12 месяцев ( $39,47 \pm 5,08$  нг/мл) установил снижение средних значений уровня витамина у пациентов на 2,78% по сравнению с предыдущими показателями через 6 месяцев (Рисунок 16). По нашему мнению это связано с накопительным свойством витамина D в организме и способностью его постоянно расходовать его на метаболические процессы в организме, кроме того, по словам самих пациентов, обследуемые через 6 месяцев после начала рекомендаций по профилактике нерегулярно принимали витамин D в поддерживающих дозах по 500-1000 МЕ.

Распространенность дефицита и недостаточности витамина D в регионах Крайнего Севера особенно высока, в то время как витамин D является

незаменимым стероидным прегормоном, он включается в процесс обмена веществ, метаболизма клеток, ускоряя процесс заживления в том числе при воспалительных заболеваниях кожи губ. Витамин D играет важную роль в регуляции местных иммунных реакций и снижении чрезмерной продукции Т-клеточных ответов, модулируя пролиферацию, дифференцировку и апоптоз кератиноцитов. Поскольку отсутствие недостаточности и дефицита уровня витамина D обеспечивает благоприятные условия для регенерации кожной, слизистой части и красной каймы губ мы считаем необходимым включение лекарственных препаратов витамина D в план комплексного лечения различных форм хейлитов в условиях Крайнего Севера.

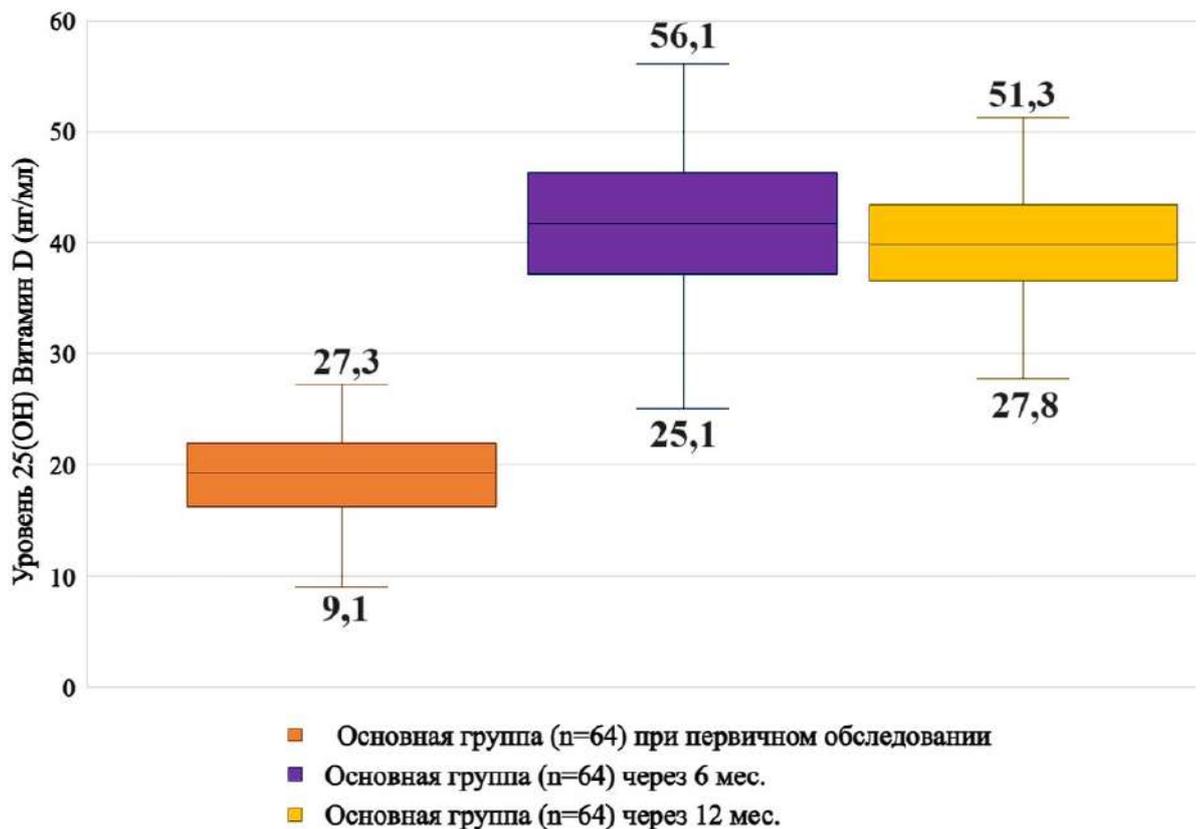


Рисунок 16. Общая диагностическая картина уровня витамина D в сыворотке крови у основной группы обследуемых

При оценке результатов анализа витамина E у пациентов основной и контрольной групп результаты были следующими: у 93,16% обследуемых (n=109) зафиксирован уровень витамина E при первичном обследовании в

пределах референсных значений: для контрольной группы (n=53) 8,24±2,01 мкг/мл, для основной группы (n=64) 8,65±1,29 мкг/мл.

Результаты лабораторного исследования по определению в сыворотке крови  $\alpha$ -токоферола у пациентов основной и контрольной группы по нозологиям представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Уровень Витамина Е в сыворотке крови при первичном обследовании

Группа	M±SD (мкг/мл)*	min↔max (мкг/мл)*
<b>Контрольная (n=53)</b>	8,24±2,01	4,8 – 12,4
ХТГ (n=16)	8,02±2,25	4,8 – 11,8
МХ (n=18)	8,05±2,21	5,3 – 12,4
ХТГ+МХ (n=7)	8,54±1,3	6,3 – 9,7
АХ (n=3)	7,43±1,53	5,4 – 9,1
ЭХ (n=3)	8,36±1,79	6,9 – 10,9
УХ (n=6)	9,14±1,29	7,9 – 11,1
<b>Основная (n=64)</b>	8,65±1,29	5,1 – 12,2
ХТГ (n=18)	8,2±1,86	5,1 – 12,2
МХ (n=21)	9,12±1,72	5,3 – 12,1
ХТГ+МХ (n=9)	8,47±1,78	5,8 – 11,1
АХ (n=4)	9,05±1,34	6,8 – 10,2
ЭХ (n=4)	8,85±1,35	8,1 – 10,8
УХ (n=8)	8,3±1,94	4,8 – 11,1

\*p < 0,05 – достоверность в сравнении между основной и контрольной группами

Из общего количества обследуемых 6,84% (n=8) отмечено снижение уровня витамина Е в сыворотке крови: в контрольной группе у 9,26% (n=5) при метеорологическом хейлите (n=2), при хронической трещине губы (n=2), при атопическом хейлите (n=1), в основной группе у 4,68% (n=3) при ангулярном хейлите (n=1), метеорологическом хейлите (n=1), при хронической трещине губы (n=1) (Рисунок 17). Однако зафиксированный уровень недостаточности витамина Е был приближен к референсным значениям от 5,5 до 18 мкг/мл и равен 5,09±0,22 мкг/мл (Рисунок 18).

Определяемый в сыворотке крови пациентов  $\alpha$ -токоферол является одной из самых распространенных форм витамина Е, который принимает активное участие в клеточном восстановлении и является антиоксидантом. Витамин Е предотвращает повреждение клеток в процессе перекисного окисления липидов, нейтрализует свободные радикалы, которые являются спутником «полярного стресса» и неблагоприятных факторов окружающей среды Арктической зоны Крайнего Севера.

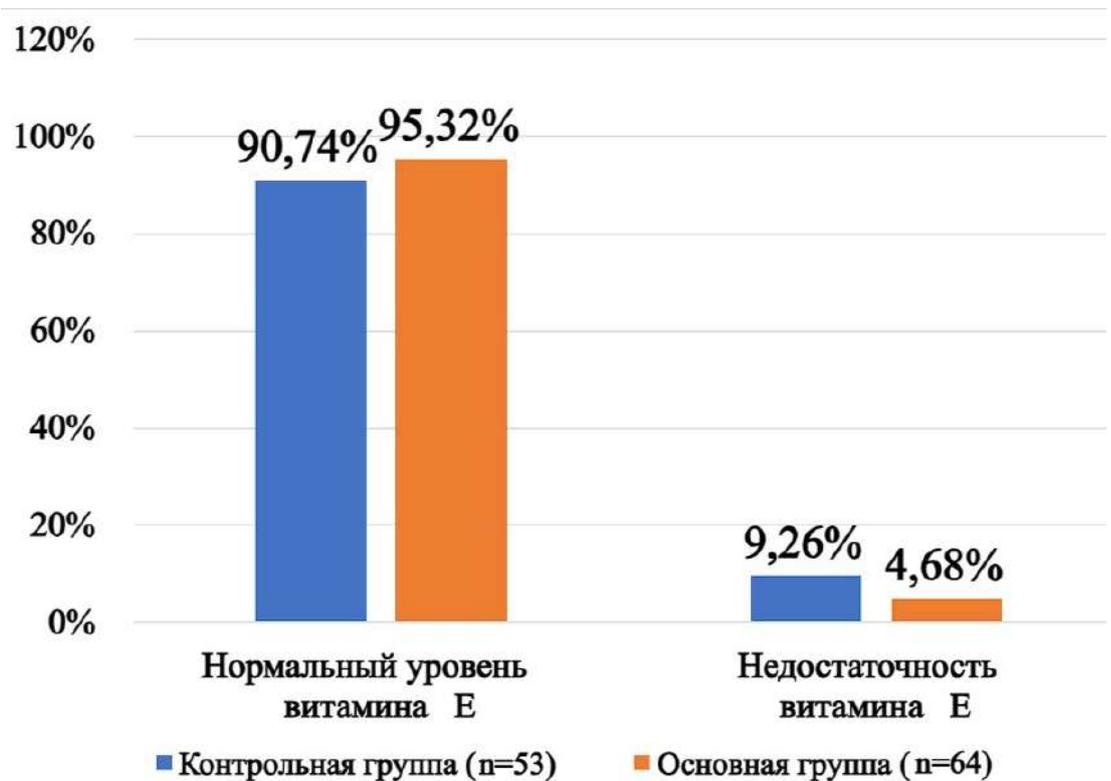


Рисунок 17. Распределение обследуемых (n=117) по уровню  $\alpha$ -токоферола сыворотке крови в начале исследования

Витамин Е обладает регенераторными и мембранопротекторными свойствами, также при местном применении способен оказывать противовоспалительное действие. Оптимальный уровень содержания этого жирорастворимого витамина в организме пациентов поддерживает антиоксидантный баланс и барьерно-восстановительную функцию клеток и тканей в том числе кожных покровов губ. Включение данного витамина в программу комплексного лечения различных форм хейлитов в условиях

Крайнего Севере необходимо ввиду его свойств, отсутствие дефицита витамина Е создает условия для обеспечения долгосрочной ремиссии хейлитов.

Общая картина результатов уровня витамина Е отражает низкий процент недостаточности уровня данного витамина у обследуемых (Рисунок 19). Ввиду того, что токоферолы содержатся во многих продуктах питания в отличие от витамина D, поступление с пищей в организм человека происходит ежедневно в небольших количествах. Основываясь на результатах лабораторного исследования витамина Е, пациентам основной группы был назначен приём препарата Аевит по схеме: при недостаточности по 1 капсуле 1 раз в день в течение 30 дней, при референсных значениях до 10 мкг/мл по 1 капсуле 1 раз в день в течение 14 дней на период лечения. Пациентам с результатом более 10 мкг/мл витамина Е в сыворотке крови препарат Аевит не назначался.

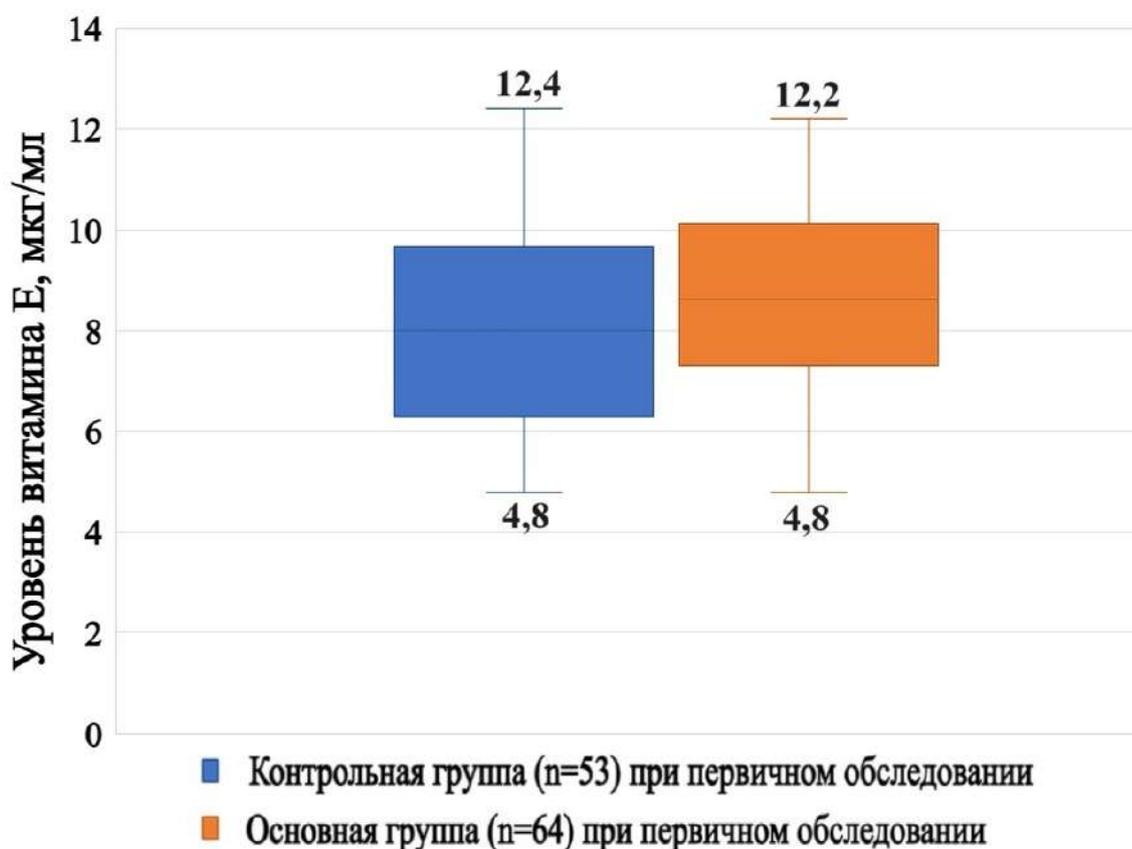


Рисунок 18. Уровень витамина Е у пациентов основной (n=64) и контрольной (n=53) групп в сыворотке крови

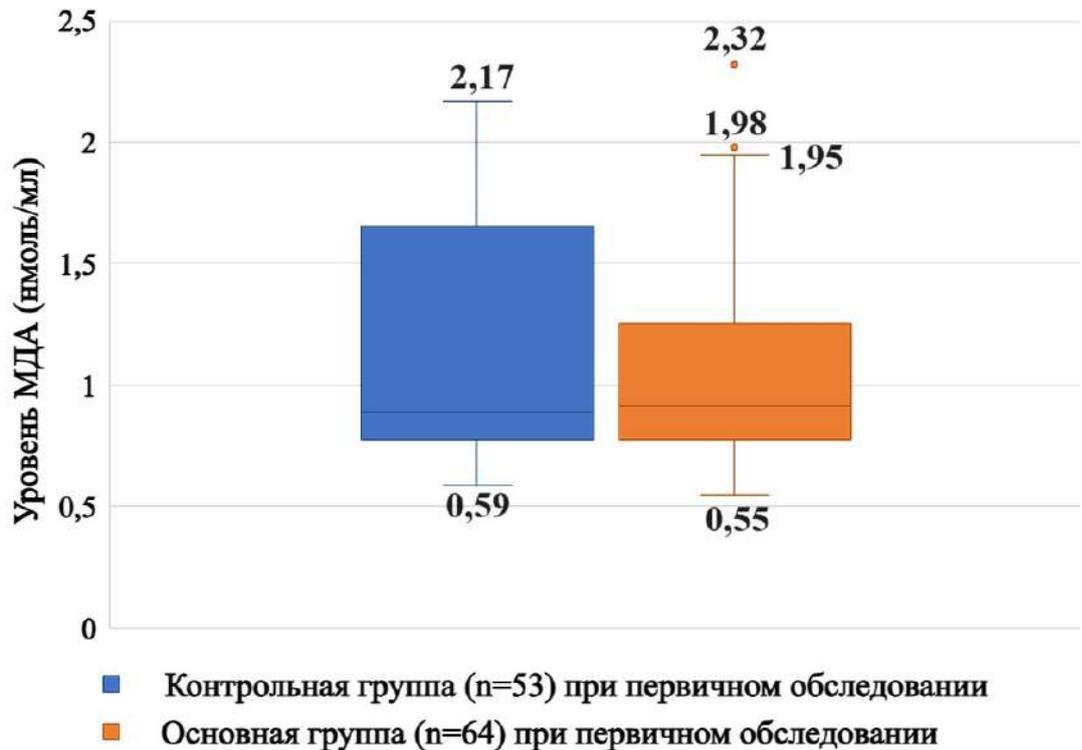


Рисунок 19. Уровень малонового диальдегида у пациентов основной (n=64) и контрольной (n=53) групп в сыворотке крови

Несмотря на то, что все пациенты на момент исследования были соматически здоровы, анализ уровня малонового диальдегида установил, что у 21,37 % обследуемых (n=25) повышен показатель маркера оксидативного стресса. Установлено, что у пациентов контрольной группы уровень МДА в сыворотке крови составляет  $1,09 \pm 0,43$  нмоль/мл, у пациентов основной группы  $1,06 \pm 0,39$  нмоль/мл. Как между обследуемыми группами, так и внутри групп по нозологиям не было установлено статистической значимости для сравнения разности показателей лабораторной диагностики МДА (Рисунок 19).

Оксидативный стресс является сопутствующим фактором широкого спектра нозологий, посредством механизмов повреждающего действия активных форм кислорода на клетки, например, прямого окисления активными формами кислорода (гидроксильным радикалом, пероксинитритом). Другим важным механизмом повреждения клеток, опосредованного окислительным стрессом, является нарушение передачи окислительно-восстановительных сигналов. Несмотря на отсутствие статистической значимости между группами

и внутри групп по нозологиями, нами было отмечено, что среди пациентов, у которых был повышен маркер окислительного стресса, при анализе исследования уровня витамина Е наблюдалась его недостаточность (n=8), остальные 17 обследуемых с повышенным уровнем малонового диальдегида имели показатель не выше 6,9 мкг/мл. Так же было установлено, что уровень МДА в сыворотке крови был выше у обследуемых, которые более длительное время проживают в экстремальных условиях Крайнего Севера.

Таким образом, мы можем сделать вывод, что уровень малонового диальдегида в сыворотке крови зависит от показателей системы антиоксидантной защиты организма и увеличивается при снижении уровней антиоксидантов (например, витамина Е в нашем исследовании). Так как ведущим патофизиологическим механизмом "полярного стресса", запускающим каскад повреждающего действия на клеточно-тканевые структуры органов, является свободно-радикальное окисление, при нарушении процессов формирования стойкой системы антиоксидантной защиты организма, связанной с их повышенным расходом в условиях Крайнего Севера целесообразно назначения препаратов, обладающих антиоксидантным действием. В нашем исследовании пациенты основной группы получали Мексидол.

### **3.2. Результаты микробиологического и бактериологического исследований**

На кожных покровах человека имеются многочисленные ассоциации микроорганизмов. Микробиом кожи сильно зависит от локализации участков кожных покровов и играет значительную роль в том числе в поддержании здоровья кожи губ. Основная функция эпителиального покрова – барьерная, которая заключается в защите организма от потенциальной инвазии микроорганизмов. Эпителиальные покровы красной каймы губ анатомически имеют множество линейных микроскладок, которые становятся местом

обитания широкого спектра микроорганизмов. Кожная часть и красная кайма губ перманентно контактируют с внешней средой, таким образом, как и остальные кожные покровы человека, составляют биотоп, который колонизирован множеством микроорганизмов.

В отличие от кожной части, где имеются сальные железы, поддерживающие липидный и водно-солевой баланс кожных покровов, снижающих рН, снижающие колонизацию и рост микроорганизмов, красная кайма губ лишена многих защитных механизмов. Когда нарушается баланс микроорганизмов или снижаются адаптивные и защитные механизмы происходит рост микрофлоры, соответственно увеличивается повреждающее действие бактериальными токсинами клеток всех эпителиальных слоёв.

В 100% случаев хронические трещины губ по результатам бактериологического исследования сопровождается массивный рост бактериальной колонизации. Большинство микрофлоры представлено грамм-положительными кокками. Среди обследуемых пациентов с ХТГ и ХТГ+МХ в мазках с глубины трещин губ были выделены следующие микроорганизмы (Рисунок 20): *Staphylococcus aureus* в 38% случаях (n=19), *Staphylococcus saprophyticus* 24% (n=12), *Staphylococcus epidermidis* 84% (n=42), *Streptococcus viridans* spp 38% (n=19), *Candida* spp. 30% (n=15), *Staphylococcus pseudintermedius* 14% (n=7), *Pseudomonas aeruginosa* 28% (n=14), *Enterococcus* spp. 16% (n=8) рисунок. При этом из общего количества мазков, где были установлены грибы рода *Candida* (n=15), была проведена дифференцировка: *Candida albicans* была выделена в 53,33% случаев (n=8), *Candida parapsilosis* 20% (n=3), *Candida glabrata* 26,67% (n=3) (Таблица 15,16).

В исследовании была установлена высокая степень обсемененности микроорганизмами трещин красной каймы губ в порядке подсчёта колониеобразующих единиц (от  $10^2$  до  $10^8$  КОЕ в 1 мл питательной среды).

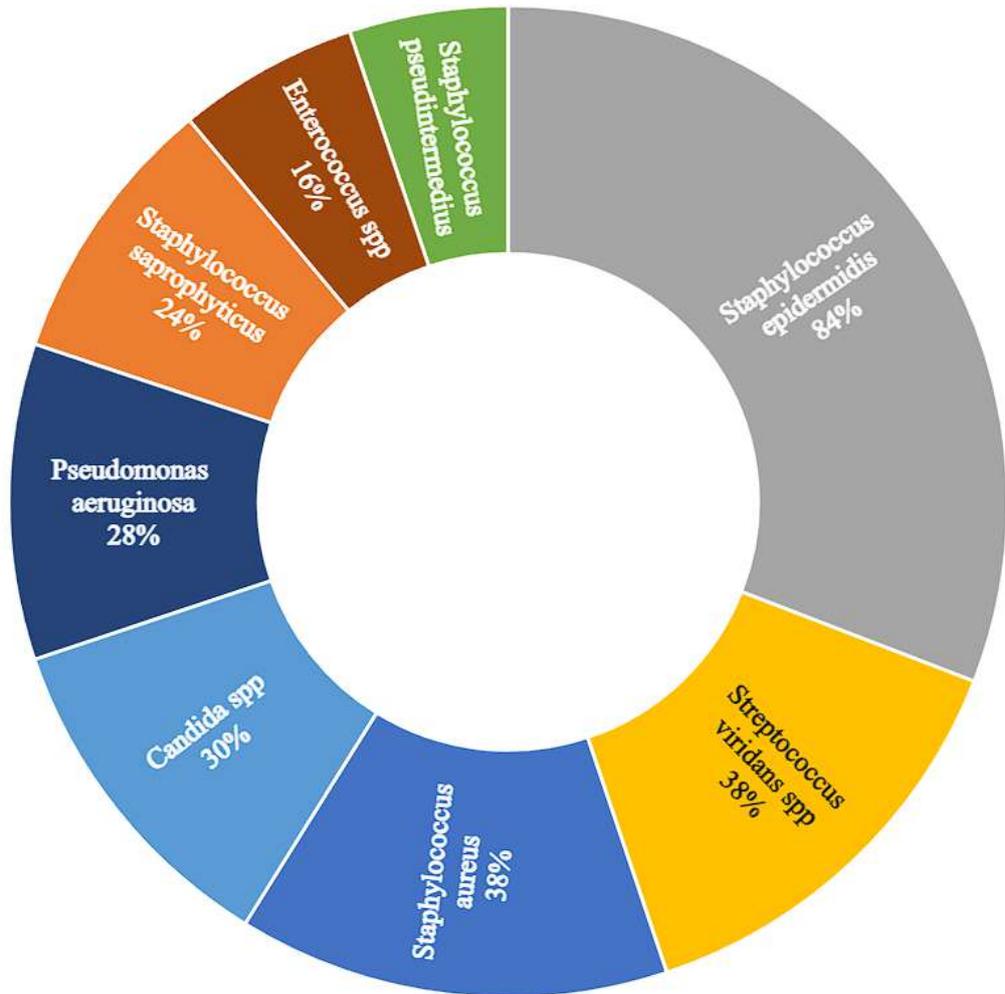


Рисунок 20. Частота встречаемости микроорганизмов в мазках у пациентов с хронической трещиной губы и хронической трещиной губы, осложнённой метеорологическим хейлитом (n=50)

Микрофлора представлена условно-патогенными микроорганизмами, которые в норме персистируют на коже или в полости рта человека, но при повреждении кожных покровов, изменении резистентности хозяина условно-патогенные микроорганизмы начинают выступать в роли присоединённой вторичной инфекции с активированием в тканях соответствующих факторов патогенности микроорганизмов. Сообщества микроорганизмов создают биопленку, которая препятствует заживлению хронических трещин губ, полимикробные сообщества бактерий и грибов, сформировавшиеся вокруг трещин и в их глубине, окружены внеклеточным матриксом, распространённые раневые ассоциированные бактерии, такие как стафилококк, стрептококк и

синегнойная палочка продуцируют экзотоксины, которые вызывают повреждение клеток и нарушение нормального клеточного метаболизма, что приводит к отягощению инфекционного процесса. В данном исследовании мы регистрировали двух-трех-четырёх-компонентные ассоциации микробной биоплёнки с разными степенями роста.

Таблица 15 – Характеристика микробной биоплёнки у пациентов с хронической трещиной губы, осложнённой метеорологическим хейлитом (n=16), с определением степени микробной обсемененности (КОЕ/мл)

Установленный микроорганизм	Частота встречаемости (%), количество зарегистрированных случаев	Концентрация в образцах (КОЕ/мл)
<i>Candida albicans</i>	31,25% (n=5)	$10^2-10^3$
<i>Candida parapsilosis</i>	12,5% (n=2)	$10^3$
<i>Candida glabrata</i>	25% (n=4)	$10^2-10^3$
<i>Staphylococcus aureus</i>	25% (n=4)	$10^4-10^5$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	100% (n=16)	$10^4-10^6$
<i>Streptococcus viridans</i> spp.	50% (n=8)	$10^5-10^7$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31,25% (n=5)	$10^2-10^3$
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	25% (n=4)	$10^3-10^5$
<i>Enterococcus</i> spp.	18,75% (n=3)	$10^2-10^4$

\*p < 0,05

Микробные плёнки, имеющие в ассоциации статистически значимые концентрации *Pseudomonas aeruginosa* (КОЕ/мл  $>10^3$ ) и/или *Staphylococcus aureus*, были обнаружены у 38,23% (n=13) пациентов с хроническими трещинами губы, а именно с тяжёлой и средней степенями тяжести и частыми рецидивами. Некоторые штаммы *Candida* spp. и *Enterococcus* spp. имели скудный рост и были статистически не значимыми (Таблица 16).

Таблица 16 – Характеристика микробной биоплёнки у пациентов с хронической трещиной губы (n=34), с определением степени микробной обсемененности (КОЕ/мл)

Установленный микроорганизм	Частота встречаемости (%)*, количество зарегистрированных случаев	Концентрация в образцах (КОЕ/мл)
<i>Candida albicans</i>	8,82% (n=3)	$10^2-10^3$
<i>Candida parapsilosis</i>	2,94% (n=1)	$10^2$
<i>Staphylococcus aureus</i>	44,12% (n=15)	$10^3-10^6$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	76,47% (n=26)	$10^4-10^8$
<i>Streptococcus viridans</i> spp.	32,35% (n=11)	$10^4-10^6$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26,47% (n=9)	$10^2-10^3$
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	23,53% (n=8)	$10^3-10^5$
<i>Enterococcus</i> spp.	14,71% (n=5)	$10^2-10^3$
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	20,58% (n=7)	$10^2-10^4$

\*p < 0,05

Небольшой рост *Candida* spp. (Рисунок 21) был установлен при хронических трещинах губ, имеющих латеральное расположение. Тем не менее имеются статистически значимые показатели при определении грибов рода *Candida*, поэтому целесообразно назначение комплексной мази, имеющей в составе антимикотический компонент.

*Staphylococcus aureus* (Рисунок 22) и *Pseudomonas aeruginosa* были выделены в ассоциациях при средней и тяжелой степенях (Рисунок 24) у 70% обследуемых (n=24).

Являющийся возбудителем инфекций мочевыводящих путей *Staphylococcus saprophyticus* в статистически значимом количестве был обнаружен на хромогенном агаре Уриселект (Рисунок 25) в 25% (n=4) у

пациентов с хронической трещиной губы, осложнённой метеорологическим хейлитом и в 23,53% (n=8) у пациентов с хронической трещиной губы.

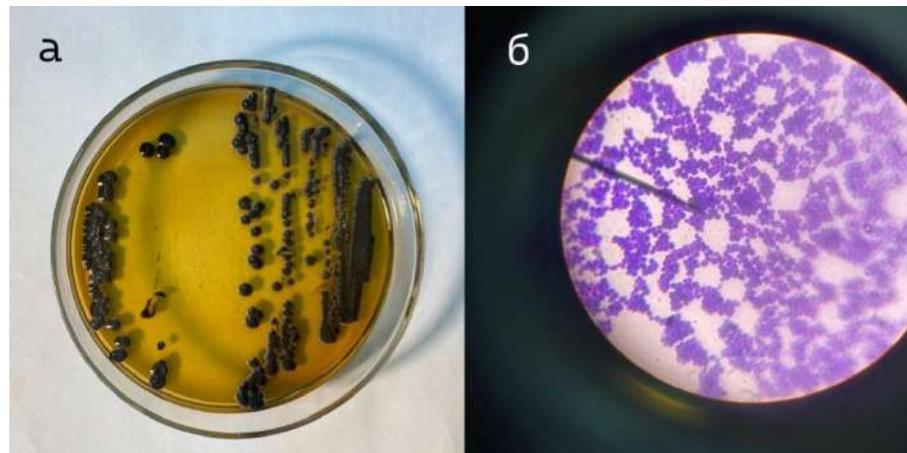


Рисунок 21. Бактериологическое и микроскопическое исследования *Candida* spp (а - рост грибов рода *Candida* при посеве мазка из глубины трещины губы на среду Сабуро; б – дрожжеподобные клетки (*Candida* spp.), окрашенные по Граму, ув. 100х)

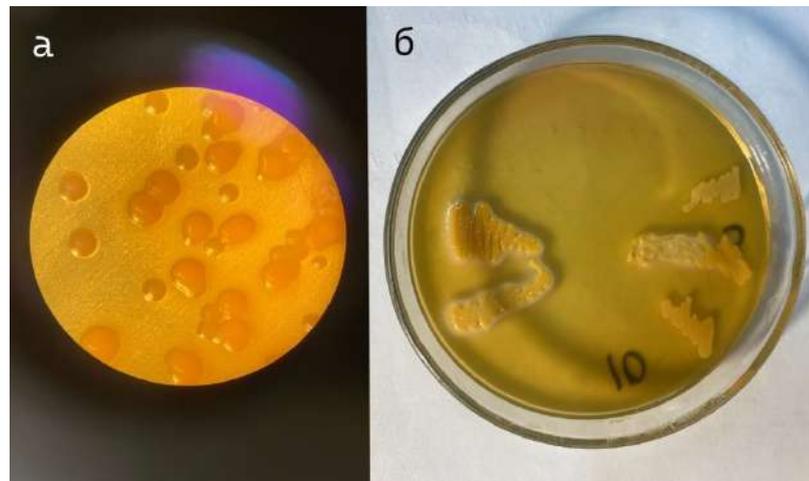


Рисунок 22. Бактериологическое исследование *S. aureus* (а – рост *S. aureus* на желточно-солевом агаре, ув. 4х; б – откол культуры *S. aureus* на среду №10, с определением положительной лецитиназной активности)

Наиболее часто высеивавшимся микроорганизмом у обследуемых являлся *Staphylococcus epidermidis*, который был выделен (Рисунок 24) в 100% случаев (n=16) у пациентов с хронической трещиной губы и осложнением в виде метеорологического хейлита и в 76,47% (n=26) у пациентов с диагнозом хроническая трещина губы.

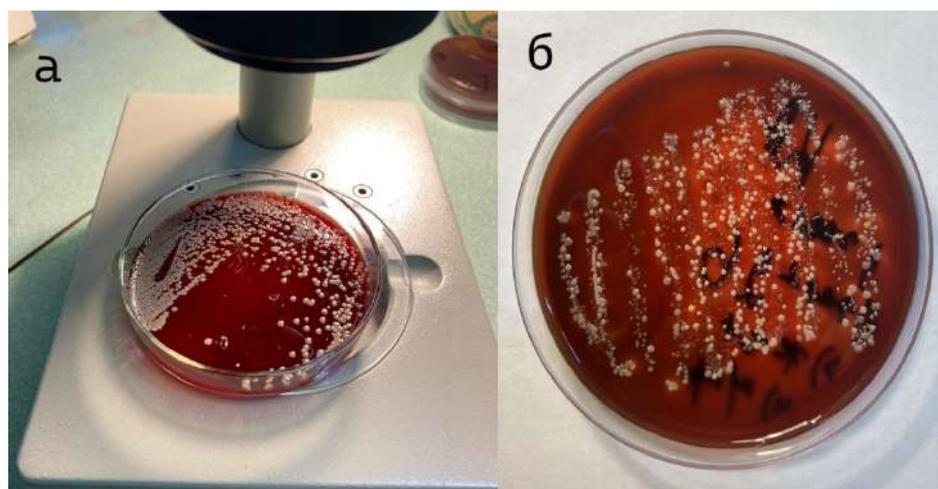


Рисунок 23. Бактериологическое исследование (а,б – посевы на кровяной агар *Staphylococcus epidermidis*)



Рисунок 24. Пациент С., 24 года, с диагнозом хроническая трещина губы тяжелой степени, у которого были выявлены микроорганизмы: *Candida albicans*  $10^3$  КОЕ/мл, *Staphylococcus aureus*  $10^5$  КОЕ/мл, *Staphylococcus epidermidis*  $10^8$  КОЕ/мл

Таким образом, при анализе микробной флоры с глубины хронических трещин губ мы наблюдаем симбиоз микрофлоры полости рта и кожных покровов. Микроорганизмы отягощают течение хронических трещин губ, препятствуют заживлению линейных дефектов. Фактор микробной колонизации на поверхности губ при хейлитах обуславливает включение в план лечения местных препаратов, содержащих антибактериальные и противогрибковые компоненты. Спектр бактериальной флоры на поверхности красной каймы губ у обследуемых разнообразный (Рисунок 26), в мазках

пациентов определяются ассоциации условно – патогенных микроорганизмов с разнообразными факторами вирулентности, у одного пациента в микробной ассоциации из глубины трещины могут выделяться одновременно *Staphylococcus aureus* и бактерии семейства Enterobacteriaceae (Рисунок 27).

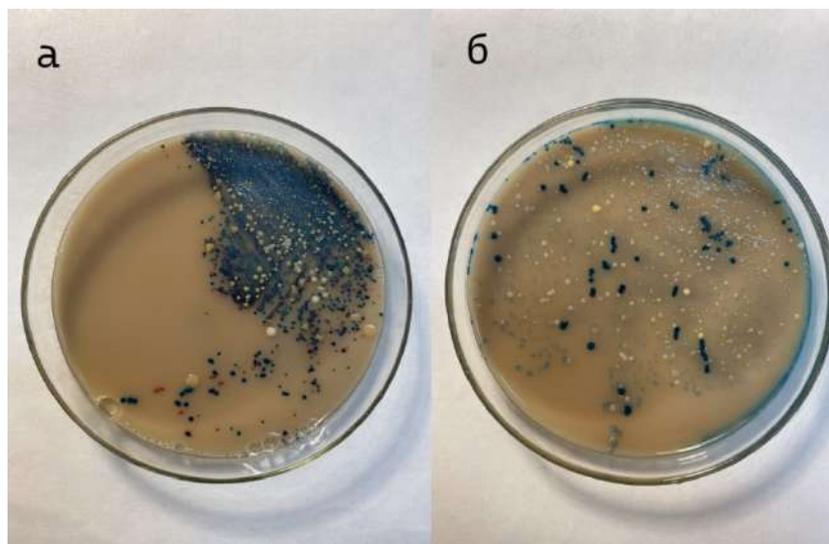


Рисунок 25. Посевы на хромогенный агар Уриселект (а,б)

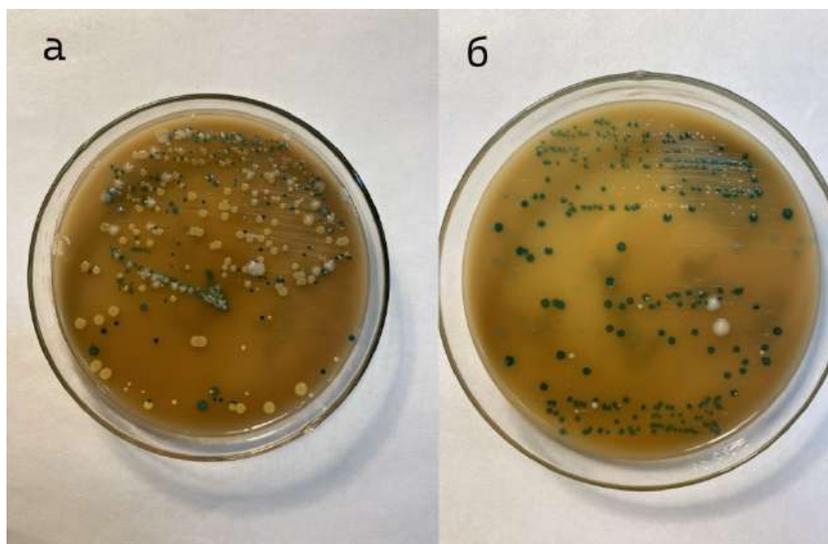


Рисунок 26. Посевы на среду Левина (а,б)

Поэтому при отягчающих условиях проживания в районах Крайнего Севера обосновано назначение комплексных мазей с антибактериальными компонентами широкого спектра действия, как один из патогенетических звеньев в комплексном лечении.

Неблагоприятные климато-географические факторы регионов Крайнего Севера приводят к хроническому повреждению рогового слоя эпителия губ, который колонизируется микроорганизмами. После запуска каскада реакций перекисного окисления ткани губ становятся еще более уязвимы перед инвазией микроорганизмов. Микроорганизмы создают устойчивые биопленки, препятствуют процессу заживления. Из-за постоянного воздействия на поврежденные ткани бактериальных эндотоксинов процесс приобретает хроническую форму.

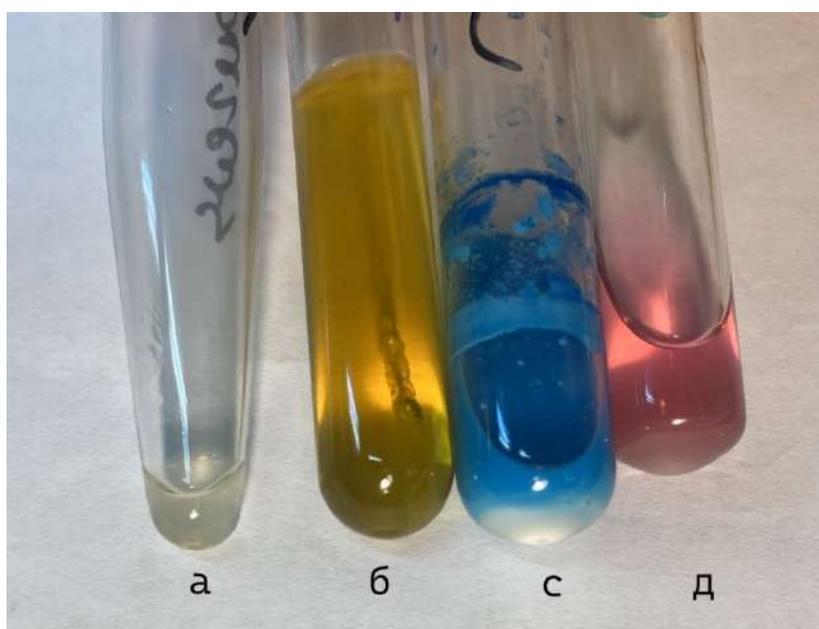


Рисунок 27: Бактериологический анализ флоры пациента с хронической трещиной губы (биохимические свойства *Staphylococcus aureus*: а – коагулазоположительная реакция (плазма кролика), б – ферментация маннитола; биохимические свойства семейства *Enterobacteriaceae*: с – редукция метиленового синего в молоке, д – ферментация сорбита)

Используемые в комплексной терапии мази Пимафукорт и Тридерм имеют в составе антибактериальные компоненты широкого спектра действия натамицин и гентамицин соответственно, к которым чувствительны выделенные в ходе бактериологического исследования микроорганизмы. В составе вышеуказанных мазей так же есть противогрибковые компоненты

(натамицин, клотримазол), которые активны против дрожжеподобных грибов рода *Candida*, так же выделенными в нашем исследовании.

### 3.3. Результаты анкетирования пациентов

По результатам запатентованного опросника заинтересованности в лечении хронической трещины губы установлено, что максимальный, как и минимальные баллы по нашему опроснику ОЗЛ-ХТГ зарегистрированы не были ни у одного участника исследования, однако преобладающая доля результатов анкетирования принадлежит заключению «высокая заинтересованность» (Таблица 17,18).

Таблица 17 – Результаты опросника пациентов с хронической трещиной губы основной и контрольной групп

	Отсутствует заинтересованность	Низкая заинтересованность	Высокая заинтересованность
Основная группа (n=18)	0% (n=0)	22,22%* (n=4)	77,78%* (n=14)
Контрольная группа (n=16)	0% (n=0)	31,25%* (n=5)	68,75%* (n=11)
Всего (n=34)	0% (n=0)	26,47%* (n=9)	73,53%* (n=25)

\* $p < 0,05$  – достоверность в сравнении между основной и контрольной группами

Таблица 18 – Результаты опросника пациентов с хронической трещиной губы, осложненной метеорологическим хейлитом, основной и контрольной групп

	Отсутствует заинтересованность	Низкая заинтересованность	Высокая заинтересованность
Основная группа (n=9)	0% (n=0)	33,33%* (n=3)	66,66%* (n=6)
Контрольная группа (n=7)	0% (n=0)	14,28%* (n=1)	85,71%* (n=6)
Всего (n=16)	0% (n=0)	25%* (n=4)	75%* (n=12)

\* $p < 0,05$  – достоверность в сравнении между основной и контрольной группами

При обработке данных опросника заинтересованности, который пациенты проходили на 7 день исследования, было установлено, что из общего количества обследуемых ( $n=50$ ) не выявлено отсутствия заинтересованности в лечении, мы предполагаем, что потенциальные обследуемые с низкими баллами данного теста уже на этапе выборки пациентов отказались от участия в нашем исследовании. У 26% обследованных ( $n=13$ ) определен низкий уровень заинтересованности, а высокая заинтересованность составляет 74% ( $n=37$ ).

Средний результат опросника заинтересованности в лечении составил  $38,66 \pm 5,96$ . Для обследуемых с диагнозом хроническая трещина губы средний показатель был равен  $38,53 \pm 6,18$ , с диагнозом хроническая трещина губы, осложненная метеорологическим хейлитом –  $38,93 \pm 5,55$ .

Если анализировать показатели контрольной и основной группы, то результат контрольной группы пациентов несколько выше и равен  $38,83 \pm 6,16$ , а основной  $38,52 \pm 5,79$ .

Анализируя данные опросника заинтересованности в лечении хронической трещины губы, мы сделали вывод, что 26% обследуемых не соблюдают схему лечения общими и местными препаратами в соответствии с назначениями. Несоблюдение схемы лечения может стать фактором, влияющим на результат лечения, если пациент нашего исследования не придерживается своего плана лечения, то он может не достичь ожидаемых результатов в лечении хронической рецидивирующей трещины губы.

Несоблюдение назначений комплексного лечения может быть связано с личной дисциплинированностью, нарушением кратности приёма местных и общих препаратов, неприятным вкусом местных препаратов, неприятным ощущением при нанесении мази, масел, кратностью приема пищи в течение дня, вредными привычками, от которых пациент не хочет избавляться: курением, накусыванием и облизыванием губ и др.

Опросник заинтересованности пациентов в лечении хронической трещины губы (ОЗЛ-ХТГ) имеет большее значение в отличие от других

диагностируемых форм хейлита в нашем исследовании по причине повышенного риска малигнизации.

### **3.4. Результаты статистического исследования заболеваемости различными формами хейлитов в условиях Крайнего Севера**

При анализе статистической обработки данных стоматологического кабинета за 2021, 2022, 2023 годы в поликлинике филиала № 3 ФГКУ «1469 ВМКГ» МО РФ было установлено, что различные формы хейлита были диагностированы в 22,62% случаев (3701 чел.) из 16362 первичных посещений за три года.

В структуре заболеваемости преобладает метеорологическая форма хейлита, в виду неблагоприятных климатических условий на протяжении долгого периода времени в течение года. На долю метеорологического хейлита из всех форм воспалительных заболеваний губ приходится 1815 случаев (49,04%) за три года от общего количества воспалительных заболеваний губ. Хроническая рецидивирующая трещина губы зафиксирована в 942 случаев, что составляет в структуре заболеваемости за три года 25,45%. Третьим по распространенности был определен ангулярный хейлит, доля заболеваемости составила 21,02% и 778 случаев соответственно (Рисунок 29). Остальные формы хейлитов составили 4,49% от общего числа или 166 случаев (рисунок). В период с 2021 по 2023 год было зафиксировано 50 случаев (1,35%) атопического хейлита, 92 случая (2,48%) эксфолиативного хейлита, 10 случаев (0,27%) glandулярного хейлита, 11 случаев (0,29%) других форм хейлитов (Рисунок 28). Под другими формами хейлита в нашем статистическом исследовании мы имеем в виду: инфекционные и гиповитаминозные формы хейлита (кандидозный, герпетический хейлиты, симптоматические хейлиты при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и нарушением всасывания витамина В6, установленным на приеме у врача-терапевта).

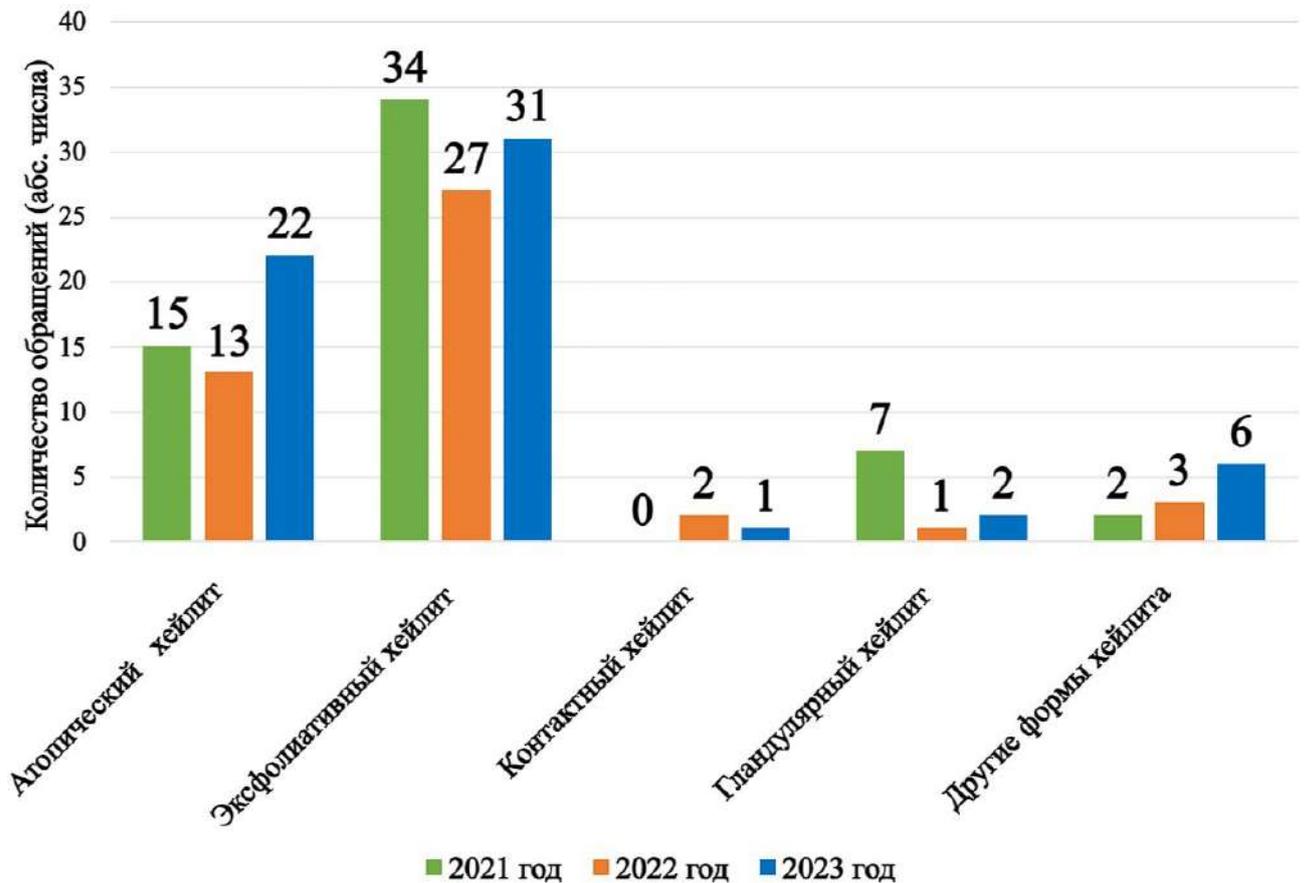


Рисунок 28. Количество случаев диагностирования различных форм хейлитов за 2021-2023 гг.

Наименее распространенной патологией являлся контактный хейлит, доля заболеваемости составляет 0,08% и 3 случая соответственно. Как правило, значение имело не только редкость воздействия аллергена в данной области, но и то, что при проявлении первых признаков аллергической реакции пациент преимущественно обращается к врачу-дерматологу, поэтому данная категория пациентов зачастую не является объектом исследования врачей-стоматологов [19,48].

В 2021 году из 5636 случаев первичных посещений 23,19% (1307 случаев) составили различные формы воспалительных заболеваний губ. От общего числа первичных посещений на долю метеорологического хейлита приходится 654 случая (11,6%), хронических рецидивирующих трещин губ – 338 (5,99%), ангулярного хейлита – 257 (4,56%), атопического хейлита – 15 (0,27%),

эксфолиативного хейлита – 34 (0,6%), glandулярного хейлита – 7 (0,12%), других форм хейлита – 2 (0,03%).

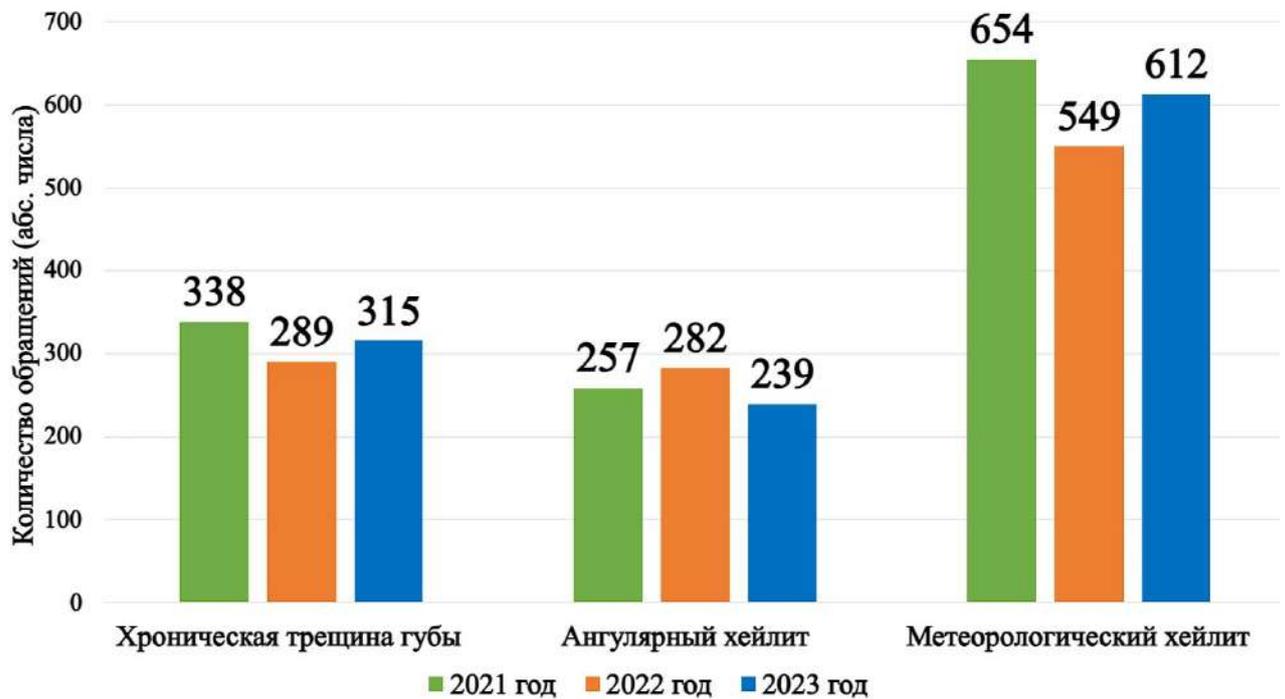


Рисунок 29. Количество случаев диагностирования различных форм хейлитов за 2021-2023 гг.

В 2022 году из 5134 случаев первичных посещений 22,71% (1166 случаев) составили различные формы воспалительных заболеваний губ. От общего числа первичных посещений на долю метеорологического хейлита приходится 549 случаев (10,69%), хронических рецидивирующих трещин губ – 289 (5,63%), ангулярного хейлита – 282 (5,49%), атопического хейлита – 13 (0,25%), эксфолиативного хейлита – 27 (0,53%), glandулярного хейлита – 1 (0,02%), других форм хейлита – 3 (0,06%).

В 2023 году из 5592 случаев первичных посещений 21,96% (1228 случаев) составили различные формы воспалительных заболеваний губ. От общего числа первичных посещений на долю метеорологического хейлита приходится 612 случаев (10,94%), хронических рецидивирующих трещин губ – 315 (5,63%), ангулярного хейлита – 239 (4,27%), атопического хейлита – 22 (0,39%),

эксфолиативного хейлита – 31 (0,55%), glandулярного хейлита – 2 (0,04%), других форм хейлита – 6 (0,12%).

Таким образом, согласно проведенным нами статистическим исследованиям заболеваемость хейлитами не имеет тенденции к снижению.

### **3.5. Оценка результатов лечения и профилактики различных форм хейлита в условиях Крайнего Севера**

По результатам проведенного исследования были определены средние сроки эпителизации морфологических элементов воспалительных заболеваний губ пациентов контрольной и основной групп (Таблица 19).

Эпителизация является важным компонентом заживления поврежденных тканей, в данном исследовании термин используется в качестве определяющего критерия успешности лечения воспалительных заболеваний губ у обследуемых, при её отсутствии патологически измененные ткани губ нельзя считать процессом заживления. В виду того, что нарушение эпителиального барьера создает условия для инвазии микроорганизмов при всех формах воспалительных заболеваний губ и обуславливает невозможность кератиноцитов поддерживать барьер, отсутствие процесса эпителизации в клинических проявлениях хейлита может способствовать рецидивированию некоторых форм хейлитов.

В нашем исследовании оценка эпителизации губ проводилась непрерывно в течение 20 дней после начала лечения. Результаты оценивались визуально с помощью основных методов обследования. Под эпителизацией при различных формах хейлита в нашем исследовании мы определяем как процесс регенерации эпителия губ, устранение морфологических элементов. За эпителизацию мы принимали процесс создания нового барьера кожи губ с окружающей средой посредством миграции эпителиальных клеток. При осмотре у пациентов наблюдалось отсутствие нарушенного кожного покрова,

изъязвления, кровоточивости, отека и гиперемии, при этом допускается наличие пигментации.

Средние сроки эпителизации губ пациентов контрольной группы составили:  $13,7 \pm 0,5$  суток при хронической трещине губы,  $6,6 \pm 0,4$  суток при метеорологическом хейлите,  $14,2 \pm 0,2$  суток при хронической трещине губы, осложненной метеорологическим хейлитом,  $15,3 \pm 0,8$  суток при эксфолиативном хейлите,  $7,1 \pm 0,4$  суток при атопическом хейлите,  $13,4 \pm 0,6$  суток при ангулярном хейлите. Средние сроки эпителизации губ пациентов основной группы меньше сроков эпителизации при хронической трещине губы на  $44,52 \pm 5,73\%$  и составил  $7,6 \pm 0,3$  суток, при метеорологическом хейлите на  $25,76 \pm 2,85\%$  -  $4,9 \pm 0,2$  суток, при хронической трещине губы, осложненной метеорологическим хейлитом на  $45,07 \pm 3,38\%$  -  $7,8 \pm 0,4$  суток, при эксфолиативном хейлите на  $46,41 \pm 7,49\%$  -  $8,2 \pm 0,5$  суток, при атопическом хейлите на  $25,35 \pm 2,04\%$  -  $5,3 \pm 0,2$  суток, при ангулярном хейлите на  $36,57 \pm 4,21\%$  -  $8,5 \pm 0,3$  суток ( $p < 0,05$ ).

Таблица 19 – Средние сроки эпителизации морфологических элементов при различных формах хейлита у пациентов основной и контрольной групп

Диагноз	Средние сроки эпителизации, сутки ( $M \pm SD$ )*	
	Основная группа (n=64)	Контрольная группа (n=53)
ХТГ	$7,6 \pm 0,3$	$13,7 \pm 0,5$
МХ	$4,9 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,4$
ХТГ+МХ	$7,8 \pm 0,4$	$14,2 \pm 0,2$
АХ	$5,3 \pm 0,2$	$7,1 \pm 0,4$
ЭХ	$8,2 \pm 0,5$	$15,3 \pm 0,8$
УХ	$8,5 \pm 0,3$	$13,4 \pm 0,6$

\*  $p < 0,05$

Таким образом, средний срок эпителизации воспалительных заболеваний губ в контрольной группе составляет  $11,7 \pm 0,4$  суток, по сравнению с основной группой, где средний срок эпителизации составляет  $7,05 \pm 0,1$  суток, данный

показатель меньше на  $39,74 \pm 6,43\%$ . В основной группе при метеорологическом хейлите пациенты отмечали отсутствие чувства стянутости, боли, покраснения на губах в среднем уже на 4-ый день, при осмотре так же шелушения, гиперемии и отека не наблюдалось.

При хронической рецидивирующей трещине губы средний срок эпителизации составил 7,6 суток, при осмотре на 7-е сутки линейный дефект имел только пигментацию, нарушения целостности тканей не отмечалось, аналогичная картина наблюдалась при ангулярном хейлите в среднем на 8-е сутки после начала комплексного лечения. При эксфолиативном хейлите отсутствие корок, гиперемии при осмотре не наблюдалось на 8-е сутки, параллельно пациентам назначались препараты для психоэмоциональной коррекции. У пациентов с атопическим хейлитом на 5-е сутки отсутствовало шелушение красной каймы и кожной части губ.

Средние сроки ремиссии воспалительных заболеваний губ пациентов основной группы составили:  $10,2 \pm 0,4$  месяцев при хронической трещине губы,  $11,2 \pm 0,3$  месяцев при метеорологическом хейлите,  $10,3 \pm 0,5$  месяцев при хронической трещине губы, осложненной метеорологическим хейлитом,  $6,8 \pm 0,3$  месяцев при эксфолиативном хейлите,  $8,5 \pm 0,4$  месяцев при атопическом хейлите,  $8,2 \pm 0,7$  месяцев при ангулярном хейлите. Средние сроки ремиссии воспалительных заболеваний губ пациентов контрольной группы меньше ( $p < 0,05$ ) сроков эпителизации при хронической трещине губы на  $54,91 \pm 6,38\%$  и составил  $4,6 \pm 0,3$  месяца, при метеорологическом хейлите на  $75,01 \pm 4,87\%$  -  $2,8 \pm 0,3$  месяца, при хронической трещине губы, осложненной метеорологическим хейлитом на  $54,37 \pm 6,52\%$  -  $4,7 \pm 0,4$  месяца, при эксфолиативном хейлите на  $36,76 \pm 3,29\%$  -  $4,3 \pm 0,2$  месяца, при атопическом хейлите на  $51,76 \pm 8,82\%$  -  $4,1 \pm 0,5$  месяца, при ангулярном хейлите на  $29,27 \pm 5,23\%$  -  $5,8 \pm 0,4$  месяцев (Таблица 20).

В контрольной группе пациентов наблюдали уменьшение сроков ремиссии на  $56,63 \pm 8,37\%$  по сравнению с основной группой, что в среднем составило  $3,8 \pm 0,2$  месяцев и  $8,8 \pm 0,3$  месяцев соответственно ( $p < 0,05$ ).

Отдельно для пациентов с хронической трещиной губы и пациентов с осложнениями в виде метеорологического хейлита (n=50) обеих групп установлена взаимосвязь результатов анкетирования заинтересованности в лечении и результатов эпителизации и сроков ремиссии. Так, в основной группе самые худшие показатели эпителизации хронической трещины губы (n=4) составляли в среднем  $10,8 \pm 0,3$  суток, а при хронической трещине губы, осложненной метеорологическим хейлитом (n=3) –  $12,4 \pm 0,5$  суток.

Таблица 20 – Средние сроки ремиссии различных форм хейлита у пациентов основной и контрольной групп

Диагноз	Средние сроки ремиссии, месяцы (M±SD)*	
	Основная группа (n=64)	Контрольная группа (n=53)
ХТГ	$10,2 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,3$
МХ	$11,2 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,3$
ХТГ+МХ	$10,3 \pm 0,5$	$4,7 \pm 0,4$
АХ	$8,5 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,5$
ЭХ	$6,8 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,2$
УХ	$8,2 \pm 0,7$	$5,8 \pm 0,4$

\* p < 0,05

При этом значительно снизился период ремиссии у пациентов с низкими показателями опросника заинтересованности в лечении основной группы: у пациентов с хронической трещиной губы (n=3) средний срок периода ремиссии составил  $6,5 \pm 0,8$  месяцев, у пациентов с хронической трещиной губы, осложненной метеорологическим хейлитом (n=2) средний срок ремиссии составил  $5,1 \pm 0,6$  месяцев. В контрольной группе у пациентов с низкими показателями заинтересованности и диагнозом хроническая трещина губы (n=5) средние сроки эпителизации составили  $15,6 \pm 0,5$  суток, при этом у 40% (n=2) от общего количества пациентов контрольной группы с низкими показателями заинтересованности цели лечения не были достигнуты. Данные пациенты были направлены на хирургическое иссечение хронической

рецидивирующей трещины губы, так как методы консервативной терапии с низким уровнем участия пациента в лечении не приносили лечебный эффект.

У одного пациента контрольной группы с хронической трещиной губы, осложненной метеорологическим хейлитом, была выявлена низкая заинтересованность, лечение так же не принесло положительных результатов, пациент был направлен на хирургическое иссечение линейного дефекта. Средний период ремиссии у пациентов с хронической трещиной губы и низкими баллами опросника заинтересованности в лечении составил  $2,5 \pm 0,3$  месяцев.

Таким образом, назначение комплексной терапии различных форм хейлитов при условии постоянного воздействия неблагоприятных факторов Крайнего Севера – залог успешного лечения и достижения стойкой ремиссии. Помимо тщательного сбора анамнеза врач-стоматолог должен учитывать особенности влияния неблагоприятных факторов окружающей среды, с учётом которых выбирать тактику лечения.

Результаты нашего исследования определили, что лечение, основанное только на местном применении комплексных мазей малоэффективно. Наилучшие показатели в лечении были достигнуты назначением комбинированных мазей на основе глюкокортикоидов и антибактериальных/противогрибковых компонентах в сочетании с физиотерапевтическими процедурами, витаминной и антиоксидантной терапией. Включение в план лечения витаминов А, Е, D с целью стимулирования регенеративной способности кожи губ, поддержания защитной функции эпителия от воздействия холода и ветра в рамках лечение воспалительных заболеваний губ в условиях Арктической зоны Крайнего Севера является залогом успешного лечения и продолжительной ремиссии (Рисунок 30).



Рисунок 30. Оптимальное содержание комплексного лечения хейлитов в условиях Крайнего Севера

### 3.6. Обзор клинических случаев исследования

Клинический случай № 1. На приём обратилась женщина, 36 лет, с диагнозом: обострение хронического периодонтита зуба 3.6. При стоматологическом осмотре и опросе был установлен сопутствующий диагноз: метеорологический хейлит. Из анамнеза пациента: воспаление губ отмечает с наступлением холодного времени года, с обострениями и ремиссиями. В летнее время или при выезде из региона Крайнего Севера воспаление губ не проявляется. Использование гигиенических помад снижает шелушение, однако боль и отёк губ не уменьшаются (Рисунок 31).

Кроме лечения основного диагноза: обострение хронического периодонтита зуба 3.6. пациент согласился принять участие в нашем исследовании, ему был произведен забор крови.



Рисунок 31. Пациент М., 36 лет. Диагноз: метеорологический хейлит. До начала лечения

Пациенту было назначено комплексное лечение метеорологического хейлита, включающее витаминотерапию, антиоксидантную терапию, местное лечение по схеме: с 1 по 5 день мазь Пимафукорт 2 раза в день, с 6 по 14 день мазь Метилурацил 10% 3 раза в день, а так же физиотерапевтическое лечение аппаратом Светозар 5 сеансов. При первичном приеме результаты лабораторных исследований: витамин D 15,7 нг/мл, витамин E 8,6 мкг/мл, МДА 0,97 нмоль/мл.

При повторном осмотре через 4 дня после начала лечения отек, гиперемия и шелушение полностью отсутствует, пациент не испытывает дискомфортные ощущения (Рисунок 32). На 14 дней после начала лечения ткани губ имели бледно-розовый цвет, кожные покровы чистые, без признаков воспалительных явлений. После прохождения курса лечения пациенту было предложено профилактическое средство на основе масел Элабиум по разработанной нами инструкции по применению на постоянной основе.

Через 6 и 12 месяцев после начала лечения и в условиях соблюдения установленных профилактических мер у пациента не было зафиксировано случаев рецидива метеорологического хейлита. Гигиенический бальзам для губ не вызывал неприятных ощущений. Через 6 месяцев уровень витамина D в

сыворотке крови поднялся до 38,5 нг/мл, через 12 месяцев результат витамина D – 42,1 нг/мл.



Рисунок 32. Пациент М., 36 лет. Диагноз: метеорологический хейлит.

Через 4 дня после начала лечения

Клинический случай № 2. Пациент, мужчина, 30 лет, обратился на приём к врачу - стоматологу с целью профилактического осмотра в рамках диспансеризации. При осмотре кожи губ был установлен диагноз: хроническая рецидивирующая трещина губы (Рисунок 33). Локализация: латерально справа на нижней губе, легкой степени тяжести. Пациенту было предложено комплексное лечение метеорологического хейлита, включающее витаминотерапию, антиоксидантную терапию, местное лечение по схеме: с 1 по 7 день мазь Пимафукорт 2 раза в день, с 8 по 14 день мазь Метилурацил 10% 3 раза в день, на ночь использование адгезивных пленок с солкосерилом, Диплен Дента С, а так же физиотерапевтическое лечение аппаратом Светозар 7 сеансов.

При первичном приеме результаты: витамин D 22,2 нг/мл, витамин E 9,4 мкг/мл, МДА 1,18 нмоль/мл. Результатом микробиологического исследования являлось обнаружение в мазке *Staphylococcus saprophyticus*  $10^4$  КОЕ/мл и *Streptococcus viridans* spp.  $10^5$  КОЕ/мл.



Рисунок 33. Пациент А., 30 лет. Диагноз: хроническая трещина губы.  
До начала лечения

Через 7 дней после начала лечения при осмотре отсутствовали признаки кровоточивости трещины, визуализировалась активная эпителизация линейного дефекта нижней губы справа, однако пигментация в месте нарушения кожных покровов сохраняется (Рисунок 34).

Через 10 дней наблюдалась не только полная эпителизация на месте хронической трещины губы, но и отсутствие пигментации на кожной части губы, на нижней губе визуализировался вторичный морфологический элемент инфекции, вызванной вирусом *Herpes simplex* (Рисунок 35). Пациент продолжил лечение по данному заболеванию.



Рисунок 34. Пациент А., 30 лет. Диагноз: хроническая трещина губы.  
Через 7 дней после начала лечения



Рисунок 35. Пациент А., 30 лет. Диагноз: хроническая трещина губы.  
Через 10 дней после первичного посещения

После курса лечения пациенту были даны рекомендации относительно профилактики хейлита (использование бальзама «Элабиум», витаминотерапия). Через 6 и 12 месяцев рецидива хронической трещины губы не наблюдалось, на приёмах пациент не предъявлял жалобы на рецидивирование линейного дефекта губ как в месте лечения, так и в других локализациях губ. Через 6 месяцев уровень витамина D в сыворотке крови поднялся до 42,4 нг/мл, через 12 месяцев результат витамина D – 37,3 нг/мл.

Клинический случай №3 . Пациент, 23 года, диагноз: хроническая рецидивирующая трещина губы, средняя степень тяжести, локализация срединная (Рисунок 36). Пациент проживает на Крайнем Севере 5 лет, наличие трещины губы у себя наблюдает в разные месяцы года, в период времени, когда он выезжает в более южные широты, проявления линейного дефекта уменьшаются до полной эпителизации. При осмотре отмечается срединный линейный дефект размером 6 мм, трещина кровоточит, вокруг гиперемия и незначительный отек. Пациента беспокоит внешний вид губ, боли при улыбке и приеме пищи.



Рисунок 36. Пациент Д., 23 года. Диагноз: хроническая трещина губы.  
До начала лечения

При первичном приеме результаты: витамин D 11,4 нг/мл, витамин E 5,5 мкг/мл, МДА 1,72 нмоль/мл. Результатом микробиологического исследования являлось обнаружение в мазке *Staphylococcus aureus*  $10^3$  КОЕ/мл и *Staphylococcus epidermidis*  $10^6$  КОЕ/мл.

Схема лечения пациента: в первые 7 дней применение мази Тридерм 2 раза в день, следующие 7 дней мазь Метилурацил 10% 3 раза в день, на ночь использование адгезивных пленок с солкосерилом, Диплен Дента С, физиотерапия аппаратом Светозар 10 сеансов. Комплексная медикаментозная терапия: витамины, антиоксиданты по схеме. Мимический покой, контроль накусывания и облизывания губ.



Рисунок 37. Пациент Д., 23 года. Диагноз: хроническая трещина губы.  
Через 9 дней после начала лечения

Через 7 дней после начала лечения отек и гиперемия не определялись, трещина не кровоточила, размер трещины уменьшился до 3 мм и находилась в стадии активной эпителизации. Через 9 дней на фоне регенераторной местной терапии линейный дефект полностью эпителизовался (Рисунок 37).

После лечения на протяжении всего исследования пациент соблюдал комплекс профилактических мероприятий. На контрольных приёмах через полгода и год клиническая картина сохранилась на уровне стойкой ремиссии. Пациент при опросе указал на отсутствие рецидивирования линейных дефектов губ (Рисунок 38).



Рисунок 38. Пациент Д., 23 года. Диагноз: хроническая трещина губы.  
Через 6 месяцев после первичного посещения

Через 6 месяцев уровень витамина D в сыворотке крови поднялся до 34,7 нг/мл, через 12 месяцев результат витамина D – 32,3 нг/мл.

Клинический случай № 4. Пациент Д., 36 лет. На приём обратился по поводу хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Жалоб на эстетическое состояние губ не предъявлял.

После сбора анамнеза было установлено, что пациент имеет привычку бесконтрольно кусать нижнюю губу. При осмотре кожи красной каймы губ: в зоне Клейна, переходящей в красную кайму губ, визуализируются корки желто-коричневого цвета, губы сухие, склонны к шелушению, в месте перехода к слизистой части губ так же отмечается легкая гиперемия, отечность и отпечаток от зубов.



Рисунок 39. Пациент Б., 38 года. Диагноз: эксфолиативный хейлит. До начала лечения

Из анамнеза: пациент отметил длительное состояние своих губ с наличием сухости и чешуек, состояние эмоционального напряжения, являющееся причиной навязчивого кусания губ. Кроме лечения основного заболевания пациент согласился принять участие в исследовании по диагнозу: эксфолиативный хейлит, сухая форма (Рисунок 39). Кроме витаминно- и антиоксидантной терапии пациенту было назначено местное лечение по схеме: Гидрокортизон 1% мазь течение 5 дней по 3 раза в день, мазь Метилурацил 10% с 6 по 14 день. Физиотерапевтическое лечение 7 процедур. Для коррекции психо-эмоционального статуса пациент был направлен к врачам соответствующего профиля, пациенту так же было рекомендована консультация врача-терапевта и врача-эндокринолога для обследования.

После подписания информированного согласия было проведен забор крови с определением витамина D 21,6 нг/мл, витамина E 7,2 мкг/мл, МДА нмоль/мл.

Через 7 дней при осмотре поверхность губ не имела чешуек и корок, признаков воспаления не отмечалось, однако привычка кусать губы у пациента сохранялась, пациент продолжал курс лечения, параллельно проходил у врачей других специальностей терапию сопутствующего патологического состояния. Через 10 дней после начала лечения эксфолиативного хейлита у пациента

отсутствуют проявления данного заболевания, красная кайма губ бледно-розового цвета, умеренно увлажнена, без патологических элементов.

Комплекс профилактических мер включал применение витаминотерапии, бальзама для губ Элабиум, контроль за привычкой прикусывания губ, в том числе работа со специалистом для коррекции уровня тревожности.

Через 6 месяцев с момента от начала лечения пациент, соблюдавший все рекомендации, не обращался больше за медицинской помощью по поводу эксфолиативного хейлита, за 12 месяцев после первичного посещения рецидивов данного заболевания не установлено. Через 6 месяцев уровень витамина D в сыворотке крови поднялся до 45,7 нг/мл, через 12 месяцев результат витамина D – 42,9 нг/мл.

Клинический случай №5. Девушка, 19 лет, на приём обратилась с целью проведения профессиональной гигиены полости рта. В анамнезе присутствует диагноз atopический дерматит, однако пациент предъявлял жалобы, относящиеся к трещине угла губы с правой стороны, в виде боли, её кровоточивости. При осмотре визуализируется сухость и шелушение кожной части и красной каймы губ, в области комиссуры губ правой стороны отмечается трещина губы размером 3 мм и участками гиперкератоза вокруг нее (Рисунок 40а).



Рисунок 40. Пациент А., 19 лет. Диагноз: atopический хейлит (а – до начала лечения, б – через 12 дней после начала лечения)

Из анамнеза следует, что шелушение губ у пациента круглогодично, но поражения углов рта имеют периоды ремиссии и обострения несколько раз в год, в зимнее время года трещины персистируют, а в летнее при отъезде в более южные широты исчезают до возвращения в субарктическую климатическую зону. Так как ведущим в развитии ангулярного хейлита у пациента является лихенизация уголков губ при atopическом хейлите, то после получения согласия на участие в исследовании, пациенту было назначено лечение по смехе: крем Пимафукорт 3 раза в день с акцентом на трещине в углу рта справа в течение 7 дней, следующие 7 дней применение мази Метилурацил 3 раза в день, физиотерапевтическое лечение 7 процедур. Результаты лабораторных анализов при первичном посещении: витамин D 19,7 нг/мл, витамин E 6,8 мкг/мл, МДА нмоль/мл.

Результаты применения крема Пимафукорт на 6-ой день обследования показали отсутствие шелушения и лихенизации красной каймы губ и кожной части губ, при осмотре трещины в углу рта был отмечен процесс эпителизации поражения, отсутствие кровоточивости, кожные покровы в области диагностированного в первое посещение хейлита имели физиологический цвет в области кожной части и красной каймы губ с сохранением участков лихенизации в области комиссур губ. На 12 день после начала лечения кожа и красная кайма губ была без шелушения, физиологического цвета, кожные покровы комиссур губ справа и слева чистые, без патологических элементов, физиологического цвета (Рисунок 40б).

Через 6 месяцев после первичного обращения и при условии соблюдения профилактических мероприятий установлена положительная динамика в развитии ремиссии atopического хейлита. За 12 месяцев динамического наблюдения пациент не отметил проявления atopии в области губ и/или ангулярного хейлита. На фоне проведения регулярных профилактических мероприятий уменьшена симптоматика кожных проявлений atopического дерматита в области губ, восстановлен эпидермальный барьер, в течение всего времени исследования рецидивов ангулярного или atopического хейлитов не

было. Через 6 месяцев уровень витамина D в сыворотке крови поднялся до 56,1 нг/мл, через 12 месяцев результат витамина D – 51,3 нг/мл.

Клинический пример № 6. На приём обратился мужчина, 28 лет с жалобами на незаживающую трещину на нижней губе в течение нескольких лет.

Пациент предъявлял жалобы на боли при улыбке и приёме пищи, длительную незаживающую линейную язву, кровоточивость, так же просил направить его к врачу челюстно-лицевому хирургу для иссечения трещины губы. Из анамнеза: трещина нижней губы появилась несколько лет назад, практически не заживает.



Рисунок 41. Пациент К., 28 лет. Диагноз: хроническая трещина нижней губы.

Через 4 дня после начала лечения

Объективно: линейный дефект на нижней губе справа размером 5 мм, расположение латеральное, вокруг гиперемия, отек, явления гиперкератоза. Был поставлен диагноз: хроническая рецидивирующая трещина губы (Рисунок 41).

Пациенту было предложено консервативное лечение, после подписания информированного согласия на участие в исследовании пациенту была назначена местная терапия: мазь Тридерм 3 раза в день в течение 7 дней, мазь Метилурацил 3 раза в день следующие 7 дней, на ночь Диплен Дента С.

Физиотерапевтическое лечение аппаратом Светозар, курс из 10 процедур. Витаминотерапия и антиоксидантная терапия по схеме. Мимический покой.



Рисунок 42. Пациент К., 28 лет. Диагноз: хроническая трещина нижней губы.  
Через 9 дней после начала лечения

При первичном приеме результаты лабораторных исследований: витамин D 17,5 нг/мл, витамин E 5,1 мкг/мл, МДА нмоль/мл. Микробиологическое исследование установило наличие микроорганизмов трещины губы: *Candida albicans*  $10^2$  КОЕ/мл, *Streptococcus viridans* spp.  $10^4$  КОЕ/мл, *Enterococcus* spp.  $10^2$  КОЕ/мл.

Через 7 дней после начала лечения линейный дефект нижней губы справа значительно уменьшился, отсутствуют признаки воспаления вокруг трещины, гиперкератоз и пигментация окаймляющие трещину сохранялись. Через 9 дней трещина полностью эпителизировалась, на кожной части губ сохраняются явления пигментации (Рисунок 42). На красной кайме нижней губы слева отмечаются участки травматизации (со слов пациента, прикусывание губ). В течение 12 месяцев после начала лечения пациент, которому была рекомендована схема профилактики воспалительных заболеваний губ с жалобами на рецидив трещины не обращался. Уровень витамина D в сыворотке крови через 6 месяцев 45,6 нг/мл, через 12 месяцев– 40,1 нг/мл. Мы рекомендовали пациенту активно использовать бальзам для губ Элабиум во все времена года на Крайнем Севере.

Клинический случай № 7. Пациент, мужчина, 31 год. На прием обратился в рамках диспансеризации с целью прохождения ежегодного профилактического осмотра. Полость рта санирована, однако при осмотре кожных покровов губ было отмечено наличие трещины нижней губы 6 мм медио-латерального расположения слева, губы сухие, потрескавшиеся и гиперемированные. Диагноз: хроническая трещина губы, осложнённая метеорологическим хейлитом (Рисунок 43).

Пациент согласился принять участие в исследовании и подписал информированное согласие на участие в исследовании пациенту была назначена местная терапия: мазь Тридерм 3 раза в день в течение 7 дней, мазь Метилурацил 3 раза в день следующие 7 дней, на ночь Диплен Дента С. Физиотерапевтическое лечение аппаратом Светозар, курс из 8 процедур. Витаминотерапия и антиоксидантная терапия по схеме. Мимический покой.

При анализе микробиома трещины губы определены: *Staphylococcus aureus*  $10^3$  КОЕ/мл, *Staphylococcus epidermidis*  $10^7$  КОЕ/мл.



Рисунок 43. Пациент Ж., 31 г. Диагноз: хроническая трещина губы. До начала лечения

При первичном приеме результаты лабораторных исследований: витамин D 16,7 нг/мл, витамин E 7,4 мкг/мл, МДА нмоль/мл.

Через 7 дней после начала лечения трещина нижней губы уменьшилась до 3 мм, трещина не кровоточила, находилась в стадии активной эпителизации,

отсутствовало шелушение и гиперемия губ (Рисунок 44). Через 10 дней трещина полностью эпителизовалась, губы бледно-розового цвета, умеренно увлажнены без признаков воспаления. После прохождения курса лечения воспалительного заболевания губ пациенту был назначен курс профилактики: за 12 месяцев динамического наблюдения пациент с жалобами на рецидив трещины не обращался, при этом уровень витамина D в сыворотке крови через 6 месяцев установлен 41,9 нг/мл, через 12 месяцев– 37,5 нг/мл. После окончания исследования мы рекомендовали пациенту активно использовать бальзам для губ Элабиум в любой период времени.



Рисунок 44. Пациент Ж., 31 г. Диагноз: хроническая трещина губы.  
Через 7 дней после начала лечения

### **3.7. Диагностический протокол ведения пациентов с воспалительными заболеваниями губ в условиях Крайнего Севера**

Течение воспалительных заболеваний губ в Арктической зоне Крайнего Севера усложняется климатогеографическими особенностями и неблагоприятным влиянием факторов окружающей среды. Диагностический подход к пациентам с проявлениями различных форм хейлитов в первую очередь должен учитывать этиологическое множество и сходства клинической

картины с другими формами хейлитов [18,20,48]. Некоторые формы можно диагностировать по характерным клиническим признакам, однако большинство воспалительных заболеваний губ проявляются неспецифической картиной. При отсутствии клинических рекомендаций (протоколов лечения) при диагнозе хейлит необходима разработка структурированного алгоритма диагностики различных форм хейлитов (Рисунок 45). На врачебном приёме врачу необходимо провести осмотр не только губ, но и полости рта, установить первичные и вторичные морфологические элементы, определить наличие уплотнений, оценить локализацию, степень поражения тканей. Тщательно собрать анамнез (в том числе семейный), изучить историю болезни пациента, определить наличие сопутствующих заболеваний, при необходимости направить на консультацию к врачу другого профиля.



Рисунок 45. Схема диагностических мероприятий пациентов

Важным в разговоре с пациентом является установление длительности проживания в районах Крайнего Севера и других регионах с суровыми климатическими условиями Арктики, характер работы (в том числе времяпровождение вне помещений), вредные привычки, недавний контакт с

веществами, потенциально вызывающими аллергическую реакцию, иммунный статус, сопутствующие заболевания, наследственность, приём лекарственных веществ или биологически-активных добавок. Сбор анамнеза важен при установлении окончательного диагноза.

При некоторых формах хейлита (ангулярный хейлит, хроническая трещина губы), а так же в случае частых рецидивов и нестойких ремиссий необходимо взять мазок для определения условно-патогенной микрофлоры, инфекции, вызванной дрожжеподобными грибами. Исследование микробиоты поражений губ представляет собой идентификацию микроорганизмов в образце мазков с поверхности губ или глубины трещин, а также определение чувствительности к антибиотикам определит выбор антибактериальных препаратов местного действия в случае неэффективности первоначального выбора препарата. В виду того, что микроорганизмы хронической раны (хронической рецидивирующей трещины губы) формирует стабильную и устойчивую колонизацию микроорганизмами с множественной антибактериальной устойчивостью, способны нарушать заживление хронических воспалительных заболеваний губ.

При невозможности установить диагноз и назначить лечение на основании основных методов обследования, необходимо назначить дополнительную диагностику: лабораторные исследования сыворотки крови на предмет биохимических сдвигов, гиповитаминозов, недостаточности микроэлементов. Результаты дополнительных методов исследования так же могут поставить правильный диагноз. Для пациентов с подозрением на контактный хейлит вместе с определением в сыворотке крови общих и специфичных иммуноглобулинов при невозможности достоверно установить аллерген на основе сбора анамнеза необходимо проведение аллергологического аппликационного тестирования или скарификационных тестов, который является основным методом диагностики данного заболевания с определением сенсibilизирующего вещества. Диагностика контактного хейлита необходима совместно с врачом-аллергологом.

Пациентам с предраковыми заболеваниями губ или при подозрении на малигнизацию необходимо гистологическое и цитологическое исследование биоптата, особенно этот метод исследования важен при отсутствии положительной динамики в лечении, чтобы провести дифференциальную диагностику и назначить эффективное лечение. Кроме того установление наличия в анамнезе сопутствующего системного или дерматологического заболевания также является методом диагностического этапа. Эффективный диагностический подход также может быть достигнут, если врачи имеют представление о классификации воспалительных заболеваний губ, этиопатогенетических факторов, в том числе обусловленных субарктическим климатом, и особенностях возникновения и течения заболевания при проживании в неблагоприятных условиях Крайнего Севера [47]. Это особенно важно в тех случаях, когда аномалии или потенциально злокачественные заболевания необходимо обнаружить на ранней стадии.

Несмотря на то, что хейлит как термин, отождествляющий воспалительные заболевания губ, был выделен и исследован в процессе долгого времени, по данному диагнозу нет ни Клинических рекомендаций, ни иных четких протоколов по диагностике, лечению и профилактике. Таким образом, в ходе проведенного исследования нами были проведены клинические методы обследования пациентов, произведена обработка данных по лабораторным показателям пациентов, установлено содержание витамина D в сыворотке крови и определен антиоксидантный статус, проанализирована бактериальная и грибковая колонизация хронической трещины губы. Дополнительным методом обследования пациентов с хронической трещиной губы являлось их анкетирование на предмет заинтересованности. После полученных диагностических данных индивидуально пациентам составлен план комплексного лечения соответствующей формы хейлита.

Обработаны статистические данные по частоте встречаемости воспалительных заболеваний губ, выделены наиболее часто встречающиеся формы хейлита в условиях Арктики Крайнего Севера. Проанализированы

результаты назначения индивидуального комплексного лечения пациентам основной группы и результаты проведенного лечения пациентам контрольной группы. Определены результаты разработанной тактика профилактических мероприятий воспалительных заболеваний губ в условиях Арктической зоны Крайнего Севера. На основании полученных данных был сформулирован базовый алгоритм диагностики и определения конкретных форм воспалительных заболеваний губ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Районы Крайнего Севера являются неблагоприятным регионом для проживания из-за их географического расположения, суровых климатических условий, от которых зависят метаболические сдвиги в организме. Несмотря на неблагоприятные факторы окружающей среды Крайний Север – стратегически важная территория страны, где проходит Северный морской путь, располагаются нефтедобывающие предприятия, крупные месторождения природных ископаемых. Экономический термин, Арктическая зона Российской Федерации — это разнообразный регион, имеющий множество сложных экологических и социально-экономических систем. В население региона находится в условиях перепадов атмосферного давления, дефицита кислорода, высокой влажности, сильных ветров, экстремально низких температур, нестабильности магнитного поля, продолжительной морозной зимы, десинхронозов, под влиянием данных факторов формируется «полярный метаболический тип», происходят сдвиги во всех органах и системах.

Целью нашего исследования являлось выявление особенностей течения различных форм хейлитов, оптимизация лечения и профилактики различных форм данного заболевания в условиях Крайнего Севера. Для достижения данной цели, нами были выполнены следующие задачи: проведен анализ структуры заболеваемости различными формами хейлитов у жителей регионов Крайнего Севера, произведена оценка влияния неблагоприятных факторов заполярного региона на антиоксидантный и витаминный статус пациентов с различными формами хейлита с целью оптимизации диагностики на основе лабораторных исследований, проведен опрос пациентов по заинтересованности в лечении хронической трещины губы, сформулирован алгоритм комплексного лечения и усовершенствованы методы профилактики наиболее часто встречающихся форм хейлитов в условиях Крайнего Севера.

После проведения основных методов обследования установлено, что рецидивы различных форм хейлитов у пациентов характерны для периода проживания на Крайнем Севере, при выезде в более южные широты вне

зависимости от времени года симптомы заболеваний снижаются вплоть до состояния ремиссии. Так же пациенты целенаправленно не обращаются за медицинской помощью по поводу воспалительных заболеваний губ. Из общего числа участников нашего исследования ( $n=117$ ) лишь 5,13% ( $n=6$ ) обратились с жалобами на дискомфортные ощущения и неудовлетворительную эстетику губ, связанную с длительным течением хронических трещин губ. Остальные 94,87% ( $n=111$ ) изначально обратились на прием к врачу-стоматологу по поводу других стоматологических заболеваний или в порядке ежегодных диспансерных наблюдений. Такая тенденция сохраняется и за рамками нашего исследования: пациенты с воспалительными заболеваниями губ, предраками красной каймы губ не обращаются за медицинской помощью, часто занимаются самолечением неэффективными средствами, тем самым повышая риски малигнизации хронического воспалительного процесса эпителия губ. Согласно статистическим данным целенаправленные обращения к врачу-стоматологу по поводу воспалительных явлений губ зарегистрированы при контактном хейлите в 100% случаях за 2022 г. ( $n=2$ ) и за 2023 г. ( $n=1$ ), при хронической трещине губы 1,48% ( $n=14$ ) за 2021-2023 г.

Одной из задач нашего исследования стала оценка влияния неблагоприятных факторов субарктического климата Крайнего Севера на антиоксидантный и витаминный статус пациентов с различными формами хейлита с целью усовершенствования диагностики. Оценка витаминного статуса пациентов выявила наиболее острую проблему жителей Крайнего Севера – недостаточность витамина D в 100% случаях у обследуемых до начала лечения были установлены лабораторные показатели витамина D ниже референсных значений. Данные по недостаточности витамина E показывают, что у 6,84% ( $n=8$ ) обследуемых имеется недостаточность данного витамина, однако зафиксированный уровень был приближен к референсным значениям.

Не менее важным лабораторным показателем в оценке влияния климато-географических факторов на состояние здоровья пациентов являлся уровень малонового диальдегида – маркер оксидативного стресса. Оксидативный стресс

возникает в результате дисбаланса системы антиоксидантной защиты и действия активных форм кислорода, совокупность данных явлений приводит к повреждению клеток. Процесс опосредован свободными радикалами, которые образуются в процессе формирования «полярного стресса» в условиях Крайнего Севера. В виду того, что процессы оксидативного стресса оказывают повреждающее действие на эпителий, в том числе и губ, становится все более очевидным, что оксидативный стресс участвует патофизиологическом механизме развития хейлитов на Крайнем Севере. Повышенный уровень маркера оксидативного стресса (МДА) выявлен у 21,37% (n=25) обследуемых. При этом так же было отмечено, что у 100% (n=8) пациентов с уровнем витамина Е ниже референсных значений, имеется повышенный показатель МДА. В нашем исследовании определение витамина Е имело прикладное значение, которое было связано с его функцией повышения эффективности системы антиоксидантной защиты организма и предотвращении повреждения свободными радикалами, которые безусловно играют важную роль в патофизиологии «полярного стресса».

Статистическое исследование содержания витамина D в сыворотке крови обследуемых основной группы установило, что средний уровень витамина у обследуемых при измерении через 6 месяцев повысился на 115,04% по сравнению с измерением в первичное посещение до начала лечения. Повторный анализ лабораторных показателей через 12 месяцев установил снижение средних значений уровня витамина у пациентов на 2,78% по сравнению с предыдущими показателями через 6 месяцев.

Так как процессы оксидативного стресса создают в тканях микросреду, которая значительно снижает резистентность клеток к внешним воздействиям и способствует образованию микробной биопленки, в нашем исследовании был проведен анализ микробной флоры пациентов с наиболее трудно поддающимся лечению заболеванием губ и одновременно являющимся предраком с риском малигнизации, хронической рецидивирующей трещиной губы. Из общего количества случаев хронической трещины губы у 66% пациентов (n=33), а

именно при средней и тяжелой степени течения заболевания, в ассоциациях были выделены возбудители многих гнойно-воспалительных заболеваний *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. При анализе микробной флоры, которая преимущественно была представлена комменсальными микроорганизмами, был зафиксирован массивный рост *Staphylococcus epidermidis* у 84% обследуемых (n=42), *Streptococcus viridans* spp у 38% обследуемых (n=19), *Staphylococcus pseudintermedius* у 14% обследуемых (n=7). Колонизация и инвазия микроорганизмов в глубине трещины губы затормаживала процесс заживления и регенерации хронических линейных дефектов.

Анкетирование с помощью опросника заинтересованности в лечении обследуемых с хронической трещиной губы дает представление о заинтересованности пациентов в лечении патологии, так, было установлено, что у 26 % (n=13) пациентов с хронической трещиной губы, а так же осложнением в виде метеорологического хейлита, зафиксирован низкий уровень заинтересованности. У оставшихся 74% пациентов (n=37) отмечен высокий уровень заинтересованности в лечении. Отсутствие пациентов, у которых заинтересованность пациентов не была установлена, объясняется их отказом от участия в исследовании еще на этапе выборки.

Смеха лечения пациентов контрольной группы (n=53) ограничивалась местной терапией глюкокортикоидными препаратами с антимикотическим и антибактериальным компонентами в течение 5 – 7 дней в зависимости от клинической картины, а так же назначением кератопластического препарата местного действия в виде облепихового масла. Пациенты основной группы (n=64) так же получали местное лечение комплексными глюкокортикоидными мазями, стимулятором регенерации Метилурацилом, при хронических трещинах губ дополнительно назначалось применение Солкосерила в виде пленок. Обязательным компонентом местного лечения пациентов основной группы являлась физиотерапия аппаратом «Светозар»,

В комплексе с местным лечением пациентам назначалась общая витаминотерапия препаратами колекальциферола, АЕвит и антиоксидантный препарат Мексидол курсом. Как известно, выработка витамина D в коже зависит от воздействия ультрафиолетового излучения солнечного света, которого практически нет в осенне-зимнее время года, необходимо включение препаратов витамина D в план комплексного лечения воспалительных заболеваний губ, чтобы обеспечить адекватный уровень витамина D в сыворотке крови для поддержания метаболических процессов в тканях, а так же применение комплексного витамина АЕвит. Витамин Е содержится и во многих продуктах ежедневного потребления, недостаточность токоферола у наших пациентов, по-видимому, связана с несбалансированным питанием, однако для исключения патологии желудочно-кишечного тракта данные пациенты все же были направлены на консультацию к гастроэнтерологу. Учитывая антиоксидантный статус с повышенным содержанием продукта перекисного окисления липидов, необходимо назначение курса препаратов антиоксидантного действия.

Для пациентов с эксфолиативным и атопическим хейлитами обеих групп была организована маршрутизация к врачам других специальностей. Пациенты с эксфолиативным хейлитом в первую очередь были направлены на консультацию к врачу-неврологу, пациенты с атопическим хейлитом получили направление к врачу-дерматологу для лечения основного заболевания (атопического дерматита) и купирования других кожных проявлений атопии. Пациентам с ангулярным хейлитом в зависимости от причины развития и течения заболевания назначались приёмы других специалистов: врача – терапевта, стоматолога – ортодонта и стоматолога – ортопеда.

После проведенного лечения были сделаны выводы о результатах комплексного лечения в группах обследуемых. Средние сроки эпителизации губ пациентов контрольной группы составили:  $13,7 \pm 0,5$  суток при хронической трещине губы,  $6,6 \pm 0,4$  суток при метеорологическом хейлите,  $14,2 \pm 0,2$  суток при хронической трещине губы, осложненной метеорологическим хейлитом,

15,3±0,8 суток при эксфолиативном хейлите, 7,1±0,4 суток при атопическом хейлите, 13,4±0,6 суток при ангулярном хейлите. Средние сроки эпителизации губ пациентов основной группы меньше сроков эпителизации при хронической трещине губы на 44,52±5,73% и составил 7,6±0,3 суток, при метеорологическом хейлите на 25,76±2,85% - 4,9±0,2 суток, при хронической трещине губы, осложненной метеорологическим хейлитом на 45,07±3,38% - 7,8±0,4 суток, при эксфолиативном хейлите на 46,41±7,49% - 8,2±0,5 суток, при атопическом хейлите на 25,35±2,04% - 5,3±0,2 суток, при ангулярном хейлите на 36,57±4,21% - 8,5±0,3 суток ( $p<0,05$ ).

Таким образом, алгоритм комплексного лечения наиболее часто встречающихся форм хейлитов в условиях Крайнего Севера должен сводиться к этиопатогенетическим аспектам развития и течения данных патологий в основе которого лежит местное применение мазей с глюкокортикоидным компонентом. В условиях постоянного воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды на организм человека, коротких периодов ремиссии необходимо включение глюкокортикоидных противовоспалительных препаратов местного применения в виде мазей сроком на 5-7 дней. При наличии стойкой инвазии микроорганизмов в области пораженных тканей губ необходимо применение глюкокортикоидных мазей с антибактериальным и противогрибковым компонентом. Не менее важной в комплексном лечении хейлитов является физиотерапия лазерным светом красного спектра с использованием аппарата «Светозар». Назначение физиотерапевтического лечения курсом от 7 до 10 процедур обеспечит противовоспалительный и метаболический эффекты и ускорит заживление поврежденных тканей губ.

По результатам анкетирования было так же установлено, что пациенты с низкой заинтересованностью в нашем исследовании ( $n=13$ ) имели более длительный срок лечения и меньший период ремиссии хронической рецидивирующей трещины губы. Таким образом, анкетирование позволяет определить тактику местного лечения пациентов с хронической трещиной губы и низкой заинтересованностью: назначение комплексных мазей с

глюкокортикоидным компонентом сильного действия в сочетании с физиотерапевтическим лечением.

Тактика профилактических мероприятий пациентов основной группы (n=64) включала прием профилактических доз витамина D и применение профилактического бальзама для губ «Элабиум» с высоким содержанием масел на ежедневной основе. Пациентам контрольной группы (n=54) не были даны особенные методы профилактики, рекомендации сводились к рекомендациям по соблюдению режима труда и отдыха, правильного питания особенно в осенне-зимнее время, санации полости рта. Отдельно проведена работа по обучению правильной и регулярной гигиене полости рта.

Анализ статистических данных относительно сроков ремиссии установил, что в контрольной группе пациентов наблюдали уменьшение сроков ремиссии  $56,63 \pm 8,37$  % по сравнению с основной группой, что в среднем составило  $3,8 \pm 0,2$  месяцев и  $8,8 \pm 0,3$  месяцев соответственно ( $p < 0,05$ ). Так же при анализе медицинской документации пациентов было установлено, что чем меньше сроки лечения пациентов и быстрее наступает эпителизация нарушенных тканей губ, тем дольше период ремиссии.

Так как население жителей регионов за Полярным кругом следует считать группой высокого риска по дефициту витамина D. Применение витамина D для поддержания нормального уровня витамина в сыворотке крови является обязательным элементом профилактических мероприятий воспалительных заболеваний губ, который способствует улучшению регенерации кожи губ, поддерживает барьерную функцию эпителия, уменьшает количество рецидивов воспалительных заболеваний губ. На постоянной основе необходимо применение защитных бальзамов для губ с высоким содержанием натуральных масел, правильного питания, поддержания здорового образа жизни, соблюдения труда и отдыха, санации полости рта, необходима витаминотерапия наиболее дефицитным для северных широт витамином D.

Таким образом, исследования, направленные на оптимизацию диагностики, лечения и профилактики хейлитов в условиях Крайнего Севера,

относятся к развитию оказания медицинской помощи населению заполярного региона, как к одному из направлений социально – экономического совершенствования Арктической зоны Российской Федерации. В основе оптимизации диагностики лежит оценка витаминного и антиоксидантного статусов пациента, анализ микрофлоры и заинтересованности в лечении при хронической трещине губы, основу лечения составляет комплексная терапия, направленная на снижение последствий влияния неблагоприятных факторов Крайнего Севера на организм пациента, местное физиотерапевтическое лечение, применение комплексных глюкокортикоидных мазей и местных стимуляторов тканевой регенерации. Профилактические мероприятия должны сводиться к поддержанию оптимального уровня витамина D, применение защитных средств для губ на основе масел, лечению основных сопутствующих заболеваний, санации полости рта и поддержания здорового образа жизни.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что различные формы хейлита диагностируются у 22,62% лиц, проживающих в Арктической зоне Крайнего Севера. В структуре заболеваемости хейлитов преобладают метеорологический хейлит 11,09%, хроническая рецидивирующая трещина губы 5,76% и ангулярный хейлит 4,75%. Остальных формы хейлитов менее распространены и составляют 1,01%.

2. Выявлен повышенный уровень продукта оксидативного стресса, малонового диальдегида, в сыворотке крови соматически здоровых людей в 21,37% случаев, что свидетельствует об активных процессах свободно – радикального окисления, выраженный дефицит диагностирован у 1,72%, дефицит – у 47,86% и недостаточность витамина D определена у 50,42% обследуемых, недостаток витамина E диагностирован у 6,84% обследуемых, однако зафиксированный уровень был приближен к референсным значениям.

3. Разработанный алгоритм комплексного лечения хейлитов в Арктической зоне Крайнего Севера, включающий прием препаратов колекальциферола, витаминов А и Е, антиоксидантов, применение комплексных глюкокортикоидных мазей, стимуляторов регенерации местного действия, воздействие лазерным светом аппарата «Светозар» красного спектра при длине волны  $665 \pm 15$  нм, показал свою эффективность в лечении 92,19 % случаев.

4. Превентивные мероприятия, состоящие из регулярного применения бальзамов с высоким содержанием масел без отдушек и консервантов, приема профилактических доз колекальциферола, лечение сопутствующих заболеваний совместно с врачами-интернистами позволяют увечить период ремиссии в 2,3 раза.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая тот факт, что большинство пациентов не обращаются за медицинской помощью по поводу заболеваний губ, практикующим врачам-стоматологам рекомендуется выявлять данную патологию на амбулаторном приеме.

2. Лечение воспалительных заболеваний губ в условиях Арктической зоны Крайнего Севера требует индивидуального и комплексного подхода. У пациентов с хронической трещиной губы при назначении курса лечения необходимо определение легкой, средней и тяжелой степеней тяжести течения данного заболевания, а так же результатов опросника заинтересованности в лечении.

3. Перед назначением антиоксидантных препаратов, витамина D, E рекомендуется проводить лабораторные анализы по оценке витаминного и антиоксидантного статусов.

4. В случае низкой заинтересованности в лечении и/или тяжелой степени течения хронической трещины губы пациентам рекомендуется назначение комплексных мазей с высокоактивным глюкокортикоидным компонентом.

5. В плане лечения необходима маршрутизация пациентов на консультацию к врачам других специальностей в зависимости от формы хейлитов: врач – терапевт, эндокринолог, гастроэнтеролог, невролог, дерматолог и др.

6. После окончания лечения и достижения целей необходимо самостоятельное проведение пациентами регулярных профилактических мероприятий для поддержания липидного барьера красной каймы губ от воздействия неблагоприятных метеорологических факторов Арктической зоны Крайнего Севера, назначение витаминотерапии препаратами колекальциферола.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АТФ – аденозинтрифосфат
- АФК – активные формы кислорода
- АХ – атопический хейлит
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВМКГ – Военно-морской клинический госпиталь
- нг/мл – нанограмм на миллилитр
- нм – нанометр
- МДА – малоновый диальдегид
- МКБ – международная классификация болезней
- мкг/мл – микрограмм на миллилитр
- МО РФ – Министерства обороны России
- МХ – метеорологический хейлит
- ОЗЛ-ХТГ – Опросник заинтересованности пациентов в лечении хронической трещины губы
- ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПЦР – полимеразно-цепная реакция
- ТБК – тиобарбитуровая кислота
- ФБУН - Федеральное бюджетное учреждение науки
- ФГКУ – Федеральное государственное казенное учреждение
- ХТГ – хроническая трещина губы
- ХТГ+МХ – хроническая трещина губы, осложненная метеорологическим хейлитом
- ЦНИИ – Центральный научно-исследовательский институт
- УХ – ангулярный хейлит
- ЭХ – эксфолиативный хейлит
- COVID – 19 – коронавирусная инфекция 2019 года
- CRS – конфокальная Рамановская спектроскопия

DRESS – лекарственно – индуцированный синдром

EGFR – рецептор эпидермального фактора роста

IgE – иммуноглобулин E

IL – интерлейкин

ICMJE – международный комитет редакторов медицинских журналов

KGFR – рецептор фактора роста кератиноцитов

PDGF – рецептор фактора роста тромбоцитов

Th1/Th2 – Т-лимфоциты

TLR2 – толл-подобный рецептор 2

VDR – рецептор витамина D

VDRE – витамин D – связывающие элементы

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдуллаева, Ш.А., Усмонова, М.О., Сайдзаимова С.Ш., Акбарходжаева, Х.Н. Биохимия витамина Е // *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*. 2023. Т. 3. №. 4. С. 161–168.
2. Аверьянова, И.В. Распространенность и частота встречаемости компонентов метаболического синдрома у жителей-северян // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022. Т. 67. № 8. С. 444–450.
3. Алексанин, С.С., Рыбников, В.Ю., Санников, М.В. Комплексная оценка состояния здоровья и профилактика заболеваемости спасателей МЧС России, работающих в неблагоприятных условиях Арктики: монография / СПб.: ИПЦ «Измайловский», 2022. – 156 с.
4. Алексеева, С.Н., Слепцова, А.В., Портнягина, А.П. Гормоны и их изменения у жителей различных регионов // *The Scientific Heritage*. 2021. №. 80. С. 55–61.
5. Алкатиб, В. Атопический дерматит и способы его лечения // *Студенческая наука: актуальные вопросы, достижения и инновации: сборник статей V Международной научно-практической конференции, Пенза, 12 декабря 2021 года.* – Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.). 2021. С. 300–303.
6. Аляутдина, Р.Н. Фармакология: учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. – 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1152 с.
7. Астанакулова, М. М., Бекжанова, О.Е. Роль цитокинов в патогенезе эксфолиативного хейлита // *Велес*. 2019. Т. 76. № 10. С. 39–44.
8. Баврина, А.П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях // *Медицинский альманах*. 2020. Т.63. № 2. С.95–104.
9. Батчаева, А. А. Этиология и лечение ангулярного хейлита // *Актуальные вопросы теории и практики развития научных исследований: сборник статей Международной научно-практической конференции, Уфа, 24*

декабря 2019 года. Часть 4. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью «Омега Сайнс», 2019. – С. 182–183.

10. Барбарук, А.В. Крайний Север России как многомерное пространство: результаты кластерного анализа статистических показателей, характеризующих население северных территорий // Проблемы развития территории. 2019. Т. 104. № 6. С. 40–51.

11. Бардин, М. Ю., Липка, О.Н. Возможные критерии отнесения территорий РФ к районам Крайнего Севера и приравненным к ним (физико-географический и климатический аспекты) // Экологический мониторинг и моделирование экосистем. 2021. Т. 32. № 1-2. С. 130–142.

12. Бекетова, Н.А., Коденцова, В.М., Вржесинская, О.А., Кешабянц, Э.Э., Сокольников, А.А., Кошелева, О.В., Кобелькова, И.В., Погожева, А.В., Камбаров, А.О., Батурин, А.К. Обеспеченность витаминами жителей сельских поселений российской Арктики // Вопросы питания. 2017. Т. 86. №. 3. С. 83–91.

13. Биек, А.Ю., Сайтов, А.Р., Бессонова, А.Р., Добрынина, И.Ю., Сулейменова, Р.А., Арямкина, О.Л. Коморбидность при метаболическом синдроме у жителей региона, приравненного к Крайнему северу // Вестник СурГУ. Медицина. 2020. Т. 44. №. 2. С. 80–86.

14. Бичкаев, А.А., Бичкаева, Ф.А., Волкова, Н.И., Третьякова, Т.В., Власова, О.С., Нестерова, Е.В., Шенгоф, Б.А., Баранова, Н.Ф. Соотношение в крови насыщенных жирных кислот и метаболитов углеводного обмена у 22-35-летних жителей Арктики // Журнал медико-биологических исследований. 2017. № 2. С.44–55.

15. Бичкаева, Ф.А., Коваленко, Т.Б., Бичкаев, А.А., Шенгоф, Б.А., Третьякова, Т.В. Возрастные изменения уровня глюкозы, проинсулина и инсулина в крови у жителей российской Арктики // Экология человека. 2021. № 4. С. 30–39.

16. Борисова, Э.Г. Анализ заболеваемости и тактика врача-стоматолога при диагностике предраковых заболеваний слизистой оболочки рта / Э.Г.

Борисова, А.М. Ковалевский, В.А. Железняк, Л.П. Полевая // Медикофармацевтический журнал «Пульс». 2022. Т. 24. № 6. С. 53–57.

17. Борисова, Э. Г. Зависимость частоты рецидивирования хейлитов от уровня витамина D / Э. Г. Борисова, Л. И. Исаева, Ю. А. Хрусталева // Прикладные информационные аспекты медицины. 2023. Т. 26. № 3. С. 60–66.

18. Борисова, Э. Г. Методика диагностики контактного хейлита у населения Крайнего севера / Э. Г. Борисова, Л. И. Исаева // Медикофармацевтический журнал Пульс. 2023. Т. 25. № 9. С. 4–9.

19. Борисова, Э.Г. Хронические трещины губ: современный подход к диагностике и лечению/ Э. Г. Борисова, Л.И. Исаева // Актуальные проблемы стоматологии: сборник статей IV Международной научно-практической конференции, Санкт - Петербург, 24 ноября 2023 года. – Санкт-Петербург: СПбГУ, 2023.

20. Борисова, Э. Г. Этиопатогенетические аспекты метеорологического хейлита в условиях Крайнего севера / Э. Г. Борисова, Л. И. Исаева // Медикофармацевтический журнал Пульс. 2022. Т. 24. № 12. С. 111–116.

21. Брусенина, Н. Д. Заболевания губ : учеб. пособие / Н. Д. Брусенина, Е. А. Рыбалкина ; под ред. Г. М. Барера. М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2005. – 184 с.

22. Бубеев, Ц.В. Современные теории этиопатогенеза метеорологического и атопического хейлита / С. Ч. Бубеев, Ц. В. Санжимитапова, Ц. Э. Ульзутуева // Актуальные проблемы патофизиологии: Сборник научных статей Международной научно-практической конференции, Чита, 11 ноября 2022 года / Под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита: Читинская государственная медицинская академия, 2022. – С. 32–35.

23. Вебер, В. Р. Клиническая фармакология: учебник / В. Р. Вебер. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 784 с.

24. Ветошкин, А.С. Роль ритма природной освещенности в формировании десинхроноза в условиях заполярной вахты / А. С. Ветошкин, Н. П. Шуркевич,

Л. И. Гапон // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2019. Т. 34. № 4. С. 91–100.

25. Волкова, М.В., Бирюков, С.А. Методические аспекты разработки и доклинических исследований лекарственных препаратов в интересах арктической медицины // Медицина экстремальных ситуаций. 2023. Т. 25. № 1. С. 12–20.

26. Волкова, М.В., Рагино, Ю.И. Современные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые методом иммуноферментного анализа // Атеросклероз. 2021. Т.17. № 4. С. 79–92.

27. Воробьева, Н.А., Воробьева, А.И., Марусий, А.А. Риск эндотелиальной дисфункции и общая антиоксидантная способность у моряков в условиях арктического рейса // Журнал медико-биологических исследований. 2021. Т.9. №2. С. 192–200.

28. Галимова, И.А. Распространенность рецидивирующих афт полости рта у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта / И. А. Галимова, И. Н. Усманова, С. И. Гажва // Медицинский вестник Башкортостана. 2021. Т. 16. № 3. С. 11–16.

29. Гилева, О. С. Хейлиты: клиническая структура, принципы лечения и профилактики / О. С. Гилева // Dental Forum. 2019. Т. 75. № 4. С. 26–27.

30. Глушанко, В.С. Основы медицинской статистики: учебн.-метод. пособие: для студентов вузов. – Витебск: ВГМУ, 2012. – 154 с.

31. Гмошинский, И.В., Никитюк, Д.Б. Полярный стресс: механизмы и моделирование в эксперименте // Вестник Российской академии медицинских наук. 2022. Т. 77. №6. С. 447–457.

32. Гридин, Л.А., Шишов, А.А., Дворников, М.В. Особенности адаптационных реакций человека в условиях Крайнего Севера // Здоровье населения и среда обитания. 2014. Т. 253. №. 4. С. 4–6.

33. Грибанов, И. А. Нарушение регуляторных механизмов как фактор стресса для пациентов с метаболическим синдромом / И. А. Грибанов, Е. Г.

Зарубина // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2022. Т. 60. № 6. С. 48–55.

34. Громова, О.А., Торшин, И.Ю., Путилина, М.В., Сардарян, И.С., Федотова, Л.Э., Лиманова, О.А. Ноцицепция: роли витамина D // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. Т. 13. №1. С. 145–153.

35. Гудков, А.Б., Попова, О. Н., Лукманова, Н. Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера: обзор литературы // Экология человека. 2012. №1. С. 12–17.

36. Гусейнова, Э. Д. Арктическая зона Российской Федерации: определение и соотношение с понятиями «Арктика», «Крайний север» / Э. Д. Гусейнова // Актуальные проблемы науки и практики. 2022. Т. 26. № 1. С. 129–136.

37. Депутат, И.С., Дерябина, И.Н., Нехорошкова, А.Н., Грибанов, А.В. Влияние климатоэкологических условий Севера на процессы старения // Журнал медико-биологических исследований. 2017. № 3. С. 5–17.

38. Депутат, И.С., Джос, Ю.С. Адаптация человека на Севере: медико-биологические аспекты // Журнал медико-биологических исследований. 2013. №1. С. 100–102.

39. Доржиев, З. Б. Патогенетические звенья патологий красной каймы губ при дерматологических заболеваниях // Актуальные проблемы патофизиологии: сборник научных статей научно-практической конференции, Чита, 03 ноября 2021 года. – Чита: Читинская государственная медицинская академия, 2021. – С. 31–33.

40. Еджибадзе, Д. В., Падалка, С.А. Особенности социально-психологической адаптации человека как субъекта труда в условиях Крайнего Севера // Культура. Наука. Производство. 2022. № 10. С. 60–65.

41. Заворохина, Н.В., Феофилактова, О.В. Разработка адаптогенных напитков для снижения холодового стресса у жителей Крайнего Севера // Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК – продукты здорового питания. 2022. № 3. С. 93–100.

42. Захаров, Ю. Б., Кругликова, А. А., Биленко, Н. П., Пыхалова, Н. Е. Влияние магнитных бурь на организм человека // Современные проблемы физики, биофизики и инфокоммуникационных технологий. 2019. № 8. С. 158–166.

43. Зырянов, Б. Н. Предраковые заболевания слизистой полости рта и губ у населения Крайнего Севера // Научный вестник Ямало-Ненецкого автономного округа. 2021. Т. 112. № 3. С. 19–33.

44. Иванов, В. А. Структурные и функциональные особенности губ рта// Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2021. №. 4. С. 102–106.

45. Иванова, Е. Г. Метаболический синдром у пришлых жителей Крайнего Севера (на примере Ханты-Мансийского автономного округа - Югры) / Е. Г. Иванова, Т. Е. Потемина // Ожирение и метаболизм. 2022. Т. 19. № 4. С. 396–403.

46. Иванова, Е. Г., Потемина, Т. Е., Двойникова, О. О., Зейналова, Э. К., Минакова, Н. И., Фадеева, В. А. Особенности клинического течения артериальной гипертонии у пришлых жителей Западной Сибири с установлением закономерностей метаболических изменений // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2022. Т. 57. № 3. С. 78–86.

47. Исаева, Л. И. Методологические принципы лечения хейлитов на Крайнем Севере / Л. И. Исаева, Э. Г. Борисова, Ю. А. Хрусталева // Проблемы стоматологии. 2023. Т. 19. № 3. С. 53–57.

48. Исаева, Л. И. Усовершенствование методик диагностики контактного хейлита / Л. И. Исаева, Э. Г. Борисова, А. В. Потоцкая // Теоретические и практические вопросы клинической стоматологии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 05–06 октября 2023 года. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2023. С. 19-21.

49. Исаева, Л. И. Этиопатогенетическое лечение хронической срединной трещины нижней губы в условиях субарктического климата / Л. И. Исаева, Э.

Г. Борисова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2023. Т. 25. № 1. С. 5–11.

50. Истомина, А.В., Федина, И.Н., Шкурихина, С.В., Кутакова, Н.С. Питание и север: гигиенические проблемы Арктической зоны России (обзор литературы) // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97. № 6. С. 557–563.

51. Казьмина, И.Б. Клинический случай медикаментозного хейлита на фоне приема системного изотретиноина / И. Б. Казьмина, М. В. Кошель, А. Ю. Сотникова, А. В. Одинец // Вестник молодого ученого. 2021. Т. 10. № 1. С. 20–22.

52. Карпин, В.А. Медицинская экология севера: актуальность, достижения и перспективы (обзор литературы) // Экология человека. 2021. № 8. С. 4–11.

53. Ким, Л. Б. Гипоксия на Крайнем Севере – миф или реальность // Проблемы сохранения здоровья и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Арктике : материалы II международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 13–15 ноября 2019 года. – Санкт-Петербург: Издательско-полиграфическая компания «Коста», 2019. – С. 67–71.

54. Клейн, С.В., Землянова, М.А., Кольдибекова, Ю.В., Глухих, М.В. Климатические и химические факторы риска здоровью населения регионов арктической и субарктической зон: популяционный и субпопуляционный уровни // Анализ риска здоровью. 2022. № 3. С. 39–52.

55. Ключникова, М. О. Основные аспекты диагностики и лечения хейлитов / М. О. Ключникова, О. Н. Ключникова, О. В. Ключников // Теория и практика современной стоматологии : Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции, посвящённой 40-летию образования кафедры стоматологии детского возраста Иркутского государственного медицинского университета (1980-2020), Иркутск, 05 декабря 2020 года/ под общей редакцией Т.А. Гайдаровой. – Иркутск: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», 2020. – С. 162–166.

56. Кодочигова, А.И. Влияние космической погоды на психоэмоциональное состояние жителей крайнего севера / А. И. Кодочигова, С. С. Паршина, С. Н. Самсонов // Психосоматические и интегративные исследования. 2020. Т. 6. № 2. С. 202–208.

57. Корчин, В.И., Бикбулатова, Л.Н., Корчина, Т.Я., Угорелова, Е.А. Состояние окислительного метаболизма у коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого Автономного округа// Международный научно-исследовательский журнал. 2021. Т.109. № 7 -2. С. 106–109.

58. Кочан, Т.И., Евдокимов, В.Г., Логинова, Т.П., Есева, Т.В., Бойко, Е.Р. Метаболическая адаптация молодых мужчин к природным факторам Севера // Известия Коми научного центра УРО РАН. 2013. Т.16. № 4. С. 54–60.

59. Кубанов, А.А. Атопический дерматит / А. А. Кубанов, Л. С. Намазова-Баранова, Р. М. Хаитов // Российский аллергологический журнал. 2021. Т. 18. № 3. С. 44–92.

60. Костина, И.Н. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи лица: Учебное пособие для врачей-стоматологов - хирургов, челюстно-лицевых хирургов и стоматологов-терапевтов/ Костина И. Н., Епишова А. А., Григорьев С. С., Чернышева Н.Д., Сорокоумова Д.В. // Издательский Дом «ТИРАЖ», 2019. – 84 с.

61. Крихели, Н.И., Брусенина, Н.Д., Рыбалкина, Е.А. Заболевания губ в эстетической стоматологии// Российская стоматология. 2012. Т. 5. № 4. С. 57–64.

62. Крихели, Н.И. Заболевания губ: учебное пособие. – М.: Практическая медицина, 2016. – 112 с.

63. Кузнецов, С.Л., Торбек, В.Э., Дервянко, В.Г. Гистология органов полости рта. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 136 с.

64. Латышева, С.В., Будевская, Т.В. Клинические случаи болезни губ. Диагностика и врачебная тактика // Современная стоматология. 2021. Т. 82. № 1. С. 51–53.

65. Лебедева-Несевря, Н.А., Барг, А.О., Чечкин, В.М. Природно-климатические и антропогенные факторы риска для здоровья в субъективных оценках жителей городов Крайнего Севера // Здоровье населения и среда обитания. 2020. Т. 328. № 7. С. 8–13.
66. Лексин, В.Н., Порфирьев, Б.Н. Российская Арктика: логика и парадоксы перемен // Проблемы прогнозирования. 2019. Т. 177. № 6. С. 4–21.
67. Лихтарникова, Е. А. Собственные хейлиты: этиология, клиника, лечение / Е. А. Лихтарникова // Инновации. Наука. Образование. 2021. № 31. С. 1649–1654.
68. Лышко, А.С., Медведев, С.О., Зырянов, М.А. Проблематика развития территории Арктики и Крайнего Севера // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2021. № 3–1. С. 65–67.
69. Луцкая, И. К. Самостоятельные и симптоматические заболевания губ (хейлиты) // Клинический разбор в общей медицине. 2022. № 4. С. 48–53.
70. Лучкевич, В.С. Основы медицинской статистики: учебно-методическое пособие. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. — 32 с.
71. Мальцев, С.В. Современные данные о витамине D - метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача // Практическая медицина. 2020. Т. 18. № 4. С. 8–22.
72. Мамаев, А.Н., Кудлай, Д.А. Статистические методы в медицине— М.: Практическая медицина, 2021. — 136 с.
73. Маркин, В.В., Силин А.Н., Вершинин, И.С. Здоровье людей в Арктике: социально-пространственный дискурс (на примере ямало-ненецкого автономного округа) // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2020. Т. 13. № 5. С. 182–199.
74. Медоева, М.А., Бугулова, А.Б. Дефицит витамина D - бич XXI века // Вестник науки. 2023. Т. 64. № 7. С. 277–281.
75. Михайлис, А. А. Влияние вспышечной активности Солнца и геомагнитных бурь на цикличность проявления церебральных и коронарных

сосудистых катастроф / А. А. Михайлис, Н. И. Микуляк, О. Д. Вершинина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019. Т. 50. № 2. С. 152–163.

76. Мишутина, О. Л. Атопический хейлит в практике врача-стоматолога / О. Л. Мишутина, В. Р. Шашмурина // Смоленский медицинский альманах. 2021. № 2. С. 105–108.

77. Михайлютенко, В.О. Исследование распределения полиморфизмов генов оксидативного стресса у жителей острова Вайгач // Вестник гематологии. 2022. Т. 18. № 2. С. 70–75.

78. Муртазина, Е.П., Коробейникова, И.И., Поскотинова, Л.В., Каратыгин, Н.А., Перцов, С.С. Анализ когнитивных функций и нейрофизиологических процессов при адаптации человека к условиям Арктики // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2023. Т.31. № 2. С. 293–304.

79. Мыльников, С.В. Доверительные интервалы и точное значение  $p$  в научной статье в медико-биологическом журнале // Научный редактор и издатель. 2023. Т. 8. №1. С. 52–56.

80. Наркевич, А.Н., Виноградов, К.А. Выбор метода для статистического анализа медицинских данных и способа графического представления результатов // Социальные аспекты здоровья населения. 2019. Т.68. № 4. С. 9–13.

81. Никитенко, В.В., Борисова, Э.Г., Балин, В.В., Рощупкина И.В. Изучение стоматологического статуса военнослужащих с болевыми синдромами полости рта в различных климатогеографических условиях // Проблемы стоматологии. – 2019. Т. 15. № 1. С. 44–48.

82. Никитенко, В. В. Влияние оксидативного стресса на состояние тканей пародонта у жителей Крайнего Севера / В. В. Никитенко, А. М. Ковалевский, Л. И. Исаева // Теоретические и практические вопросы клинической стоматологии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 07–08 октября 2021 года /под редакцией В.В. Никитенко,

В.А. Железняк. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, 2021. С. 123–126.

83. Никитенко, В. В. Клиническая оценка стоматологического и психифизического статуса военнослужащих с болевыми синдромами полости рта в арктической зоне / В. В. Никитенко, Э. Г. Борисова // Российский журнал боли. 2019. Т. 17. № 1. С. 47–48.

84. Никитенко, В. В. Болевые синдромы челюстно-лицевой области у военнослужащих в различных климатогеографических условиях несения службы: патофизиологические и организационные основы лечебно-диагностического процесса: дисс. ... док. мед. наук.:14.03.03 / Никитенко Виталий Викторович, 2020. – 235 с.

85. Никулина, В.Д., Чудова, Л.В. Заболевания слизистой оболочки рта и красной каймы губ на фоне COVID-19 // Scientist. 2022. Т. 22. № 4. С. 57 – 64.

86. Овечкина, Е. С., Овечкин, Ф. Ю. Патофизиология человека в условиях севера России // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. № 8. С. 185–191.

87. Оганян, А.В., Надводнюк, Г.В., Семенов, М.Р. Лечение хронических рецидивирующих трещин губ и их сочетание с эксфолиативным хейлитом с использованием поликомпонентной мази// Неделя науки - 2022: материалы Международного молодежного форума, Ставрополь, 28 ноября – 02 декабря 2022 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2022. С. 596–600.

88. Оправин, А.С., Ульяновская, С.А. Клиническая морфология органов полости рта: учебное пособие / А.С. Оправин, С.А. Ульяновская. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2011. – 306 с.

89. Патракеева, В.П., Штаборов В.А. Метаболическая активность иммунокомпетентных клеток в оценке индивидуальной холодовой чувствительности // Медицина экстремальных ситуаций. 2022. Т. 24. № 4. С. 102–106.

90. Петров, В.Н. Особенности влияния парциального градиента плотности кислорода в атмосферном воздухе на состояние здоровья населения, проживающего в Арктической зоне РФ // Вестник Кольского научного центра РАН. 2015. Т. 22. № 3. С. 82–92.

91. Пономарев, В. В. Обзор научных работ по изучению влияния полярной ночи на здоровье населения Крайнего Севера России // Научный вестник Ямало-Ненецкого автономного округа. 2021. Т. 112. № 3. С. 34–45.

92. Постников, М.А., Трунин Д.А., Дудина, С.Е. Современные аспекты лечения ангулярного хейлита // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. 2021. № 75. С. 26–29.

93. Пурясова, А. С. Эксфолиативный хейлит: распространенность, алгоритм первичной диагностики и маршрутизации пациентов / А. С. Пурясова, Л. В. Чудова // Scientist (Russia). 2022. Т. 20. № 2. С. 52–61.

94. Рабинович, И.М., Рабинович, О.Ф., Абрамов, Е.С., Денисова, М.А. Клинико-патогенетические аспекты различных форм хейлита// Стоматология. 2016. Т. 95. № 1. С.67–72.

95. Рахманов, Р.С., Нарутдинов, Д.А., Богомолова, Е.С., Разгулин, С.А., Непряхин, Д.В., Зайцев, Л.Л. Оценка влияния длительности работ в арктике на D-витаминную и фосфор-кальций-магниевую насыщенности организма работающих // Медицина труда и экология человека. 2023. № 3. С. 183–192.

96. Рашворт, Б., Канатаса, А. Клиническая стоматология. Оксфордский справочник, пер.с англ.; под ред. Э.А. Базикяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 960 с.

97. Рединова, Т.Л. Эксфолиативный хейлит: частота встречаемости, клинические формы, неблагоприятные факторы / Т. Л. Рединова, Э. О. Рединова, Н. П. Кутергина, А. Л. Булавина // Стоматология для всех. 2022. Т. 100. № 3. С. 41–45.

98. Рейс, Ж., Зайцева, Н.В., Спенсер, П. Современные внешнесредовые угрозы и вызовы здоровью населения арктических и субарктических регионов // Анализ риска здоровью. 2022. № 3. С. 21– 38.

99. Репета, О. Р. Профилактика злокачественных заболеваний красной каймы губ. Особенности диагностики и лечения / О. Р. Репета, И. Г. Алешкин, М. И. Сучилина // Актуальные проблемы стоматологии детского возраста: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции, Иркутск, 03 декабря 2021 года. – Иркутск: ИНЦХТ, 2021. – С. 202–204.

100. Рожинская, Л.Я., Пигарова, Е.А., Багрецова, А.А., Вербовой, А.Ф., Кондратьев, Н.Г., Василевская, О.А., Василюк, В.Б., Манько, М.В., Шуньков, В.Б., Гребенникова, Т.А. Применение высокодозных препаратов колекальциферола для лечения дефицита витамина D: результаты открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования // Остеопороз и остеопатии. 2020. Т. 23. №3. С. 4–16.

101. Румянцева, М. П. Слюна как биологический маркер заболеваний / М. П. Румянцева, А. А. Поендаева // Евразийское Научное Объединение. 2021. Т. 80. № 10-2. С. 114–117.

102. Романенко, И.Г., Саттарова, Э.Э. Профилактика и лечение ангулярного хейлита у пациентов с брекет-системой // Стоматология. 2016. Т. 95. № 6-2. С. 74–78.

103. Севостьянова, Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор) // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т. 12. № 1. С. 93–100.

104. Семченко, И. М. Предраковые заболевания красной каймы губ / И. М. Семченко, О. В. Макарова, О. Н. Пронорович // Стоматология. Эстетика. Инновации. 2021. Т. 5. № 4. С. 386–407.

105. Сергейчик, О.И., Ярославская, Е.И., Плюснин, А.В. Влияние факторов внешней среды на риск сердечно-сосудистых заболеваний населения Арктики // Журнал медико-биологических исследований. 2022. Т. 10. № 1. С. 64–72.

106. Симакин, С.С. Изучение распространенности патологии красной каймы губ у лиц с психоэмоциональными нарушениями / С. С. Симакин, А. А. Юйтяшу, М. Б. Сувырина // Актуальные вопросы стоматологии: Сборник

научных трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману, Казань, 15 февраля 2020 года. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2020. С. 369–376.

107. Снарская, Е. С. Синдром Мелькерссона-Розенталя. Клинический случай / Е. С. Снарская, Я. Н. Медведева // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2021. Т. 24. № 5. С. 461–466.

108. Старикова, И.В. Психосоматические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта / И. В. Старикова, Н. В. Питерская, Е. М. Чаплиева, Д. С. Бобров // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2021. Т. 78. № 2. С. 137–140.

109. Соловьева, О.А., Караков, К.Г., Ванченко, Н.Б., Хачатурян, А.Э., Абидова, Э.А., Канкулова И.А., Боренова, М.А. Эффективность применения бальзама для губ в качестве методики лечения эксфолиативного хейлита // Проблемы стоматологии. 2019. Т. 15. № 1. С. 49–53.

110. Солонин, Ю.Г., Бойко, Е.Р. Медико-физиологические проблемы в Арктике // Известия Коми научного центра УРО РАН. 2017. Т. 32. № 4. С. 33–40.

111. Тараканов, М.А. Эволюция пространственной локализации понятий «Крайний Север» и «Север» в России // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. 2010. № 26. С. 32–41.

112. Троценко, А.А., Щербина, Ф.А., Каравацкая, Н.А., Щербина, А.Ф., Шелков, М.В., Попов, А.А. Иммунный гомеостаз у спортсменов в условиях Кольского Заполярья // Международный научно-исследовательский журнал. 2023. Т.130. № 4. С. 53–58.

113. Троценко, А.А. Влияние арктического климата на неспецифическую резистентность жителей крайнего севера // Россия в глобальном мире. 2016. Т.32. № 9. С. 211-218.

114. Трофимов, А. В. Новые горизонты геокосмической медицины // Физика сознания и жизни, космология и астрофизика. 2019. Т. 19. № 3–4. С. 11–19.
115. Ульяновская, С.А., Баженов, Д.В., Шестакова, В.Г., Калинин, М.Н. Влияние климатогеографических факторов Севера на адаптивные реакции организма человека // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020. Т. 64. №1. С. 147–154.
116. Успенская, О.А. Хейлиты. Современный взгляд на проблему / О. А. Успенская, С. А. Спиридонова, Э. О. Сюрняева, Н. А. Г. Жирнова // Проблемы стоматологии. 2022. Т. 18. № 2. С. 37–43.
117. Успенская, О.А., Тиунова, Н.В., Жданова, М.Л., Зардиашвили, И.З., Тимина, Е.Ю. Клинический случай местного лечения хронической трещины нижней губы // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2019. Т. 21. № 4. С. 82–86.
118. Фатеева, Н.М., Абубакирова, О.Ю. Хронобиологические исследования показателей гемостаза, перекисного окисления липидов в условиях Крайнего Севера // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2010. № 3. С. 201–203.
119. Хаснулин, В.И., Хаснулин, П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. 2012. № 1. С. 3–11.
120. Хафизов, Р.Г. Патоморфологические процессы и элементы поражения при заболеваниях слизистой оболочки полости рта: учебно-методическое пособие / Р.Г. Хафизов, Ф.А. Хафизова, Н.В. Малышев, А.Р. Фасахов. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2019. – 54 с.
121. Чайка, Е.А.. Принципиальные подходы к пространственной организации северных и арктических территорий // Architecture and Modern Information Technologie. 2022. Т.58. № 1. С. 174– 187.
122. Читайко, А.Д. Структурная характеристика заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ / А. Д. Читайко, М. Б. Сувырина, А.

В. Юркевич, Н. В. Юркевич // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию стоматологической службы Республики Саха (Якутия), Якутск, 17 июня 2020 года/ под редакцией И.Д. Ушницкого. – Якутск: Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, 2020. – С. 142–148.

123. Шарапкина, А. М. Хейлиты: общие вопросы диагностики / А. М. Шарапкина, О. С. Зыкова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2022. Т. 21. № 5. С. 22–32.

124. Шарафутдинова, Н.Х. Статистические методы в медицине и здравоохранении: учеб. пособие: / сост.: Н.Х. Шарафутдинова, Э.Ф. Киреева, И.Е. Николаева, М.Ю. Павлова, Р.М. Халфин, М.А. Шарафутдинов, М.В. Борисова, А.Б. Латыпов, А.Ш. Галикеева. – Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018. – 131 с.

125. Шилова, А.В. Мелатонин в регуляции жизнедеятельности человека и его роль в развитии патологии / А. В. Шилова, Н. И. Ананьева, Н. Ю. Сафонова, Л. В. Лукина // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2023. Т. 57. № 2. С. 20–29.

126. Щетинина, С.Ю., Юдичева, Н.В. Влияние геомагнитной активности на состояние здоровья человека // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2021. № 5-1. С. 167–169.

127. Ярошевский, А. А. Человек в Арктике: психологические и физиологические особенности выживания в условия Крайнего Севера / А. А. Ярошевский, А. И. Коваль // Идеи и новации. 2021. Т. 9. № 4. С. 55–64.

128. Яценко, А.К. Эпидемиологические исследования распространённости поражений слизистой оболочки рта и красной каймы губ/ А. К. Яценко, Л. В. Транковская, Ю. Ю. Первов и др. // Казанский медицинский журнал. 2023. Т. 104. № 1. С. 99–107.

129. Al-Zuhairy, SAS, Kadhum, W.R., Alhijaj, M. Development and Evaluation of Biocompatible Topical Petrolatum-liquid Crystal Formulations with

Enhanced Skin Permeation Properties // *J Oleo Sci.* 2022. Vol.71. № 3. P. 459–468.

130. Antonelli, E., Bassotti, G., Tramontana, M. Dermatological manifestations in inflammatory bowel diseases // *J Clin Med.* 2021. Vol. 10. №. 2. P. 364–372.

131. Arendt, J. Biological rhythms during residence in polar regions // *Chronobiol Int.* 2012. Vol. 29. № 4. P. 379–394.

132. Ayesb, M.H. Angular cheilitis induced by iron deficiency anemia // *Cleve Clin J Med.* 2018. Vol. 85. № 8. P. 581–582.

133. Ayen-Rodriguez, A., Naranjo-Diaz, M.J., Ruiz-Villaverde, R. Laser Therapy for the treatment of actinic cheilitis: A Systematic Review // *Int J Environ Res Public Health.* 2022. Vol. 19. № 8. P. 4593.

134. Ben Salha, W., Moussaoui, E., Oualha, L., Anoun, J., Douki, N. Erosive cheilitis as an early manifestation in DRESS syndrome // *Clin Case Rep.* 2021. Vol.9. № 11. P. 123–131.

135. Bernaola, J., Valverde-Monge, M., Otal-Buesa, M., Cullen, D., Heras-Mendoza, F. Cinnamon allergic contact cheilitis // *Contact Dermatitis.* 2023. Vol. 88. № 5. P. 418–419.

136. Bhat, J.R., Geelani, S. A.; Khan, A. A., Roshan, R., Rathod, S.G. Vitamin D toxicity due to self-prescription: A case report // *Journal of family medicine and primary care.* 2022. Vol. 11. № 4. P. 1561–1563.

137. Bikle, D.D. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology // *Rev Endocr Metab Disord.* 2012. Vol. 13. № 1. P. 3–19.

138. Bielfeldt, S., Blaak, J., Laing, S. Deposition of plant lipids after single application of a lip care product determined by confocal raman spectroscopy, corneometry and transepidermal water-loss // *Int J Cosmet Sci.* 2019. Vol. 41. № 3. P. 281–291.

139. Cai, L., Wei, J., Ma, D. Predisposition of hypersensitivity in patients with exfoliative cheilitis // *J Dent Sci.* 2022. Vol. 17. № 1. P. 476–481.

140. Calafiore, D., Fortunato, L., Migliario, M. Vitamin D for Clinical Diseases in women: an indispensable factor in medicine and dentistry // *J Clin Med*. 2022. Vol. 11. № 11. P. 31–34.
141. Cheng, K., Martin, L.F., Slepian, M.J., Patwardhan, A.M., Ibrahim, M.M. Mechanisms and pathways of pain photobiomodulation: a narrative review // *J Pain*. 2021. Vol. 22. № 7. P. 763–777.
142. Couturaud, V., Le Fur, M., Pelletier, M., Granotier, F. Reverse skin aging signs by red light photobiomodulation // *Skin Res Technol*. 2023. Vol. 29. № 7. P. 133–139.
143. De Freitas, L.F., Hamblin, M.R. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy IEEE // *J Sel Top Quantum Electron*. 2016. Vol. 22. № 3. P. 70–80.
144. Dogruel, F., Gonen, Z.B., Canpolat, D.G., Ocak, H., Bayram, F. Investigation of Vitamin D levels in medical staff in a dental clinic // *Niger J Clin Pract*. 2019. Vol. 22. № 4. P. 573–577.
145. Ezzati, K., Fekrazad, R., Raoufi, Z. The effects of photobiomodulation therapy on post-surgical pain // *J Lasers Med Sci*. 2019. Vol. 10. № 2. P. 79–85.
146. Fonseca, A., Jacob, S.E., Sindle, A. Art of prevention: Practical interventions in lip-licking dermatitis // *Int J Womens Dermatol*. 2020. Vol. 6. № 5. P. 377–380.
147. García Castro, R., Revelles Peñas, L., Roncero Riesco, M., Godoy Gijón, E. Glandular Cheilitis: Rare or underdiagnosed? // *Actas dermosifiliogr*. 2022. Vol. 113. № 10. P. 976–977.
148. García-Ríos, P., Pecci-Lloret, M.P., Oñate-Sánchez, R.E. Oral manifestations of systemic lupus erythematosus: A systematic review // *Int J Environ Res Public Health*. 2022. Vol. 19. № 19. P.119–130.
149. Georgakopoulou, E., Loumou, P., Grigoraki, A., Panagiotopoulos, A. Isolated lip dermatitis (atopic cheilitis), successfully treated with topical tacrolimus 0.03 // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021. Vol. 26. № 3. P. 357–360.

150. Gomi, T., Imamura, T. Age-related changes in the vasculature of the dermis of the upper lip vermilion. // *Aging (Albany NY)*. 2019. № 11. P. 3551–3560.
151. Gunt, H.B., Ertel, K. The pH of the lip surface // *Skin Res Technol*. 2023. Vol. 29. № 8. P. 97–103.
152. Hamblin MR. Mechanisms and mitochondrial redox signaling in photobiomodulation // *Photochem Photobiol*. 2018. Vol. 94. № 2. P. 199–212.
153. Heiskanen, V., Hamblin, M.R. Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes? // *Photochem Photobiol Sci*. 2018. Vol. 17. № 8. P. 1003–1017.
154. Ilenko, N.M., Nikolishyna, E.V., Lytovchenko, I.Y., Bar, F.A. Complex therapy of atopic cheilitis // *Wiad Lek.* – 2021. – Vol. 74. – № 2. –P. 310–312.
155. Iranmanesh, B., Khalili, M., Amiri, R., Zartab, H., Aflatoonian, M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article // *Dermatol Ther*. 2021. Vol. 34. № 1. P. 145–148.
156. Jaqueti, P., García, M.I., Campanón-Toro, M.V., Sobrino, M., Gallardo, A., Dávila, I. Cheilitis associated with sensitization to penicillium notatum in a Clarinetist // *J Investig allergol clin immunol*. 2020. Vol. 30. № 4. P. 292–293.
157. Kim, J.H., Ruegger, P.R., Lebig, E.G., VanSchalkwyk, S., Jeske, D.R., Hsiao, A., Borneman, J., Martins-Green, M. High levels of oxidative stress create a microenvironment that significantly decreases the diversity of the microbiota in diabetic chronic wounds and promotes biofilm formation // *Front Cell Infect Microbiol*. 2020. № 10. P. 254–259.
158. Kim, J., Yeo, H., Kim, T., Jeong, E.T., Lim, J.M., Park, S.G. Relationship between lip skin biophysical and biochemical characteristics with corneocyte unevenness ratio as a new parameter to assess the severity of lip scaling // *Int J Cosmet Sci*. 2021. Vol. 43. № 3. P. 275–282.
159. Lee, J.Y., Kim, K.H., Hahm, J.E., Ha, J.W., Kwon, W.J., Kim, C.W., Kim, S.S. Plasma cell cheilitis: A clinicopathological and immunohistochemical study of 13 Cases // *Ann Dermatol*. 2017. Vol. 29. № 5. P. 536–542.
160. Li, C., Wu, Y., Xie, Y. Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis: A review // *Front Immunol*. 2022. № 13. P. 101–103.

161. Lugović-Mihić, L., Blagec, T., Japundžić, I., Skroza, N., Delaš Adžajić, M., Mravak-Stipetić, M. Diagnostic management of cheilitis: an approach based on a recent proposal for cheilitis classification // *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2020. Vol. 29. № 2. P. 67–72.

162. Lugović-Mihić, L., Ilić, I., Budimir, J., Pondeljak, N., Mravak Stipetić, M. Common allergies and allergens in oral and perioral diseases // *Acta Clin Croat.* 2020. Vol. 59. № 2. P. 318–328.

163. Lugović-Mihić, L., Pilipović, K., Crnarić, I., Šitum, M., Duvančić, T. Differential diagnosis of cheilitis - How to classify cheilitis? // *Acta Clin Croat.* 2018. Vol. 57. № 2. P. 342–351.

164. Maia, H.C., Pinto, N.A., Pereira Jdos, S., de Medeiros, A.M., da Silveira, É.J., Miguel, M.C. Potentially malignant oral lesions: clinicopathological correlations // *Einstein (Sao Paulo).* 2016. Vol. 14. № 1. P. 35–40.

165. Mamalis, A., Siegel, D., Jagdeo, J. Visible red light emitting diode photobiomodulation for skin fibrosis: key molecular pathways // *Curr Dermatol Rep.* 2016. № 5. P. 121–128.

166. Mamun, M.A., Sato, S., Naru, E. Higher accumulation of docosahexaenoic acid in the vermilion of the human lip than in the skin // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21. № 8. P. 28–31.

167. Medeiros, C.K., Lopes, M.L., Silveira, É.J., Lima, K.C., Oliveira, P.T. Actinic cheilitis: Proposal of a clinical index // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2022. Vol. 27. № 4. P. 310–318.

168. Meng, H., Yin, Y., Wu, W. Raman spectroscopic analysis of skin penetration and moisturizing effects of Bionics vernix caseosa cream compared with Vaseline // *Technol Health Care.* 2021. Vol. 29. №. 1. P.327–334.

169. Mohaghegh, F., Abtahi-Naeini, B., Nasri, E. *Fusarium proliferatum*-induced chronic lip ulcer: successful treatment with itraconazole: a case report // *J Med Case Rep.* 2022. Vol. 16. № 1. P. 346–349.

170. Muhvić-Urek, M., Tomac-Stojmenović, M., Mijandrušić-Sinčić, B. Oral pathology in inflammatory bowel disease // *World J Gastroenterol*. 2016. Vol. 22. № 25. P.5655–5667.
171. Nair, S.P. Cheilitis granulomatosa // *Indian Dermatol Online J*. 2016. Vol. 7. № 6. P.561–562.
172. Neema, S., Shaw, S.C., Dhingra, S. Lip-Licking Dermatitis // *Indian Pediatr*. 2023. Vol. 60. №5. P. 415–418.
173. O'Sullivan, A., Kabir, Z., Harding, M. Lip, oral cavity and pharyngeal cancer burden in the european union from 1990-2019 using the 2019 Global Burden of disease study // *Int J Environ Res Public Health*. 2022. Vol. 19. № 11. P.65–69.
174. Oza, N., Doshi, J.J. Angular cheilitis: A clinical and microbial study // *Indian J Dent Res*. 2017. Vol. 28. № 6. P. 661–665.
175. Pandarathodiyil, A.K., Anil, S., Vijayan, S.P. Angular cheilitis—an updated overview of the etiology, diagnosis, and management // *Int J Dent Oral Sci*. 2021. Vol. 8. № 2. P. 1433–1438.
176. Panico, A., Serio, F., Bagordo, F. Skin safety and health prevention: an overview of chemicals in cosmetic products // *J Prev Med Hyg*. 2019. Vol. 60. № 1. P. 50–57.
177. Pathania, Y.S. Current treatment modalities in granulomatous cheilitis // *Int J Dermatol*. 2022. Vol. 61. № 6. P. 755–759.
178. Petry, T., Bury, D., Fautz, R. Review of data on the dermal penetration of mineral oils and waxes used in cosmetic applications // *Toxicol Lett*. 2017. № 280. P.70–78.
179. Piotrowska, A., Wierzbicka, J., Żmijewski, M.A. Vitamin D in the skin physiology and pathology // *Acta Biochim Pol*. 2016. Vol. 63. № 1. P. 17–29.
180. Qiu, X.M., Jiang, L. New diagnostic classification of cheilitis and its clinical diagnostic pathway// *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2021. Vol. 39. № 2. P. 238–244.

181. Rai, R., Dinakar, D., Kurian, S.S., Bindoo, Y.A. Investigation of contact allergy to dental materials by patch testing // *Indian Dermatol Online J.* 2014. Vol. 5. № 3. P. 282–286.
182. Rezende, H.D., Oliveira, D., Campos, M.S., Fukuma, L.O., Delgado, J.C., Dinato, S.L.M. Actinic cheilitis or squamous cell carcinoma of the lip? Practical recommendations on how to avoid a trap // *Rev Assoc Med Bras.* 2022. Vol. 68. № 7. P. 877–878.
183. Serrano, J., Lopez-Pintor, R.M., Gonzalez-Serrano, J., Fernandez-Castro, M., Casanas, E., Hernandez, G. Oral lesions in Sjogren's syndrome: A systematic review // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018. Vol. 23. № 4. P.391–400.
184. Siregar, F.D., Hidayat, W. The Role of Vitamin D on the Wound Healing Process: A Case Series // *Int Med Case Rep J.* 2023. № 16. P. 227–232.
185. Sophie, A. Greenberg, Bethanee, J. Schlosser, Ginat, W. Mirowski. Diseases of the lips // *Clinics in dermatology.* 2017. Vol. 35. № 5. P. 1–14.
186. Tamura, E., Ishikawa, J., Naoe, A., Yamamoto, T. The roughness of lip skin is related to the ceramide profile in the stratum corneum // *Int J Cosmet Sci.* 2016. Vol. 38. №6. P. 615–621.
187. Tummidi, S., Nagendran, P., Anthony, M.L., Ramani, R.J., Shankaralingappa, A., Gopinath, H. Granulomatous cheilitis of miescher: a rare entity // *BMC Womens Health.* 2023. Vol. 23. № 1. P. 118–119.
188. Van Amerongen, C.A., de Groot, A., Volkering, R.J., Schuttelaar, M.L.A. Cheilitis caused by contact allergy to toothpaste containing stannous (tin) - two cases // *Contact Dermatitis.* 2020. Vol. 83. № 2. P.126–129.
189. Varothai, S., Chaweekulrat, P., Pruksaeakanan, C., Wongdama, S., Boonchai, W. Efficacy of panthenol and bisabolol-containing lip care as monotherapy for mild-to-moderate cheilitis // *Int J Dent Hyg.* 2023. № 24. P. 298–300.
190. Volonté, M., Barbaccia, V., Bonelli, A., Brazzelli, V. Deep suppurative glandular cheilitis: A pediatric case report // *JAAD Case Rep.* 2023. № 38. P. 75–78.

191. Walecka, I., Owczarek, W., Ciechanowicz, P., Dopytalska, K., Furmanek, M., Szczerba, M., Walecki, J. Skin manifestations of neuroendocrine neoplasms: review of the literature // *Postepy Dermatol Alergol.* 2022. Vol. 39. № 4. P. 656–661.
192. Wang, S., Nurxat, N., Wei, M., Wu, Y., Wang, Q., Li, M., Liu, Q. Cheilitis in an atopic dermatitis patient associated with co-infection of *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus aureus* // *BMC Microbiol.* 2023. Vol. 23. № 1. P. 130–132.
193. Wang, Y., Lin, L., Wang, Y., Wei, M., Wei, J., Cui, Y., Ren, Y., Wang, X. Analysis of clinical presentations, lip transepidermal water loss and associated dermatological conditions in patients with chronic cheilitis // *Sci Rep.* 2022. Vol. 12. № 1. P. 22–24.
194. Warnakulasuriya, S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018. Vol. 125. № 6. P. 582–590.
195. Warnakulasuriya, S., Kujan, O., Aguirre-Urizar, J.M., Bagan, J.V., González-Moles, M.Á., Kerr, A.R. Oral potentially malignant disorders: a consensus report from an International Seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer // *Oral Dis.* 2020. № 27. P. 1862–1880.