

ТИТАРЕНКО МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

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

14.01.14 – стоматология

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

Пермь – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор О. С. Кобякова)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск)

**Байдик  
Ольга Дмитриевна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород)

**Гажва  
Светлана Иосифовна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград)

**Фирсова  
Ирина Валерьевна**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Уфа)

Защита состоится « » 2019 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета

Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайтах [www.pdma.ru](http://www.pdma.ru) и [vak.minobrnauki.gov.ru](http://vak.minobrnauki.gov.ru)

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

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Мудрова Ольга Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Красный плоский лишай (КПЛ) – это один из самых распространенных дерматозов (Потекаев Н.Н. и соавт., 2016; Слесаренко Н.А. и соавт., 2014; Федотова К.Ю. и соавт., 2014; Gogouhi F. et al., 2014). В структуре заболеваемости слизистой оболочки полости рта (СОПР) на долю проявлений КПЛ в полости рта (ПР) приходится от 34,0 до 50,0%. Изолированные проявления этого дерматоза в ПР отмечаются у 25,6-35,0% больных КПЛ (Жовтяк П.Б., Григорьев С.С., 2017; Либик Т.В., 2010; Ронь Г.И., Акмалова Г.М., 2014; Ríordáin R. N. et al., 2015). В связи с вышеуказанным, проявления КПЛ в ПР необходимо рассматривать, как важнейший, наиболее клинически манифестный и распространенный симптом данного дерматоза (Гажва С.И. и соавт., 2014; Гилева О.С., 2015; NiRiordain R. et al., 2015).

Сопутствующие состояния, такие как нарушения углеводного обмена, могут влиять на характер течения КПЛ СОПР (Вербовой А. Ф. и соавт., 2017; Barbosa N.G. et al., 2015; Baykal L. et al., 2015; Otero Rey E.M. et al., 2018; Zhao W. et al., 2019). В структуре нарушений углеводного обмена значимое место занимают метаболический синдром (МС) и сахарный диабет 2 типа (СД2). У 50% лиц, страдающих МС, со временем развивается СД2 (Aguilar M. et al., 2015). В то время как СД2 составляет от 80 до 90% всех случаев сахарного диабета (American Diabetes Association et al., 2017). Данные об особенностях клинической манифестации и диагностических мероприятий у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и нарушениями толерантности к углеводам малочисленны и отражены, в основном, в зарубежной литературе.

В условиях отмечаемого роста заболеваемости КПЛ СОПР своевременная диагностика играет важную роль в профилактике заболевания (Гажва С. И., Котунова Н. А., 2017). Несмотря на наличие достаточного числа дополнительных методов диагностики заболеваний СОПР, выявление КПЛ остается по-прежнему низким (Гилева О. С. и соавт., 2013; Carrozzo M. et al., 2019). Одним из перспективных направлений в распознавании проявлений и прогнозе течения поражений СОПР является изучение ротовой жидкости (РЖ) (Вавилова Т. П., Духовская Н. Е., Островская И. Г., 2017; Laputková G. et al., 2018). Метаболиты РЖ весьма восприимчивы к различным изменениям физиологического и биохимического гомеостаза ПР (Punyadeera S., Slowey P. D., 2019; Tasoulas J. et al., 2016; Yakob M. et al., 2014). Исследование РЖ является неинвазивным, безопасным, малозатратным методом исследования (Campuzano S., Yáñez-Sedeño P., Pingarrón J.M., 2017). Анализ состава и свойств РЖ у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и сочетанными нарушениями толерантности к углеводам может повысить точность диагностики заболевания СОПР. В связи с этим актуальным представляется изучение клинических особенностей проявлений КПЛ в ПР у пациентов с нарушениями толерантности к

углеводам, выявление наиболее значимых факторов, влияющих на течение заболевания, и усовершенствование методических подходов к диагностике КПЛ СОПР.

**Степень разработанности темы.** До настоящего времени в научной литературе вопрос клинико-патогенетической взаимосвязи КПЛ с нарушениями толерантности к углеводам в контексте сочетано развивающихся проявлений на СОПР рассмотрен недостаточно. Данные о распространенности КПЛ СОПР у пациентов с МС и СД2 неоднозначны (Lisa Cheng Y. S. et al., 2014; Sharma S., Saimbi C. S., Koirala B., 2008). Особый интерес представляет не до конца решенная проблематика особенностей клинического течения различных форм КПЛ СОПР у пациентов с нарушениями толерантности к углеводам. В литературе сведения о преобладании той или иной форм дерматоза у пациентов с нарушениями метаболизма углеводов единичны и противоречивы. В специальной литературе также рассматривается значимость и информативность различных дополнительных методов диагностики КПЛ СОПР. Данные разнообразны и противоречивы. Во многих работах для диагностики КПЛ СОПР используются различные дополнительные методы: витальное окрашивание, аутофлуоресцентная и хемилюминесцентная визуализации, гистохимия, цитология, оптико-когерентная микроскопия очагов поражения. Однако данные методы инвазивны, не всегда комфортны для пациента и не позволяют врачу оценить течение заболевания в динамике (Güneri P., Epstein J.B., 2014). В течение последних лет внимание исследователей сосредоточено на изучении диагностических возможностей РЖ, как особого биотопа, непосредственно контактирующего с очагами поражения СОПР. Изучение РЖ является экономически оправданным, простым, неинвазивным методом оценки течения заболевания (Punyadeera C., Slowey P.D., 2019; Sultana R.R. et al., 2011). Однако целесообразность использования анализа РЖ для диагностики КПЛ СОПР до конца не определена. Актуальность и недостаточная разработанность изучаемой проблемы определяют постановку цели и задач настоящего исследования.

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

**Задачи исследования:**

1. В ретроспективном исследовании определить частоту выявления красного плоского лишая и его отдельных форм в структуре заболеваний слизистой оболочки полости рта и оценить качество первичной диагностики.
2. Изучить особенности клинических проявлений красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у пациентов с нарушением толерантности к углеводам (метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа).

3. Проанализировать цитоморфологические признаки различных форм поражения слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае и нарушениях толерантности к углеводам (метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа).
4. Оценить роль терагерцовой спектроскопии ротовой жидкости с разрешением во времени в диагностике проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке полости рта.
5. Выявить наиболее значимые клинические признаки красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у пациентов с нарушением толерантности к углеводам (метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа) на основе построения дискриминантной модели заболевания.
6. Оценить эффективность применения расширенной диагностики (терагерцовой спектроскопии, цитологического исследования, дискриминантной модели) для повышения качества диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта при нарушениях толерантности к углеводам (метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа).

**Научная новизна.** По результатам ретроспективного анализа определены основные проблемы диагностики пациентов с проявлениями красного плоского лишая в полости рта (низкая точность и неполное формулирование диагноза, неудовлетворительное качество диагностики системной патологии).

Получены новые данные, характеризующие клинические и лабораторные особенности течения различных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у пациентов с сочетанными нарушениями толерантности к углеводам. Впервые установлено, что в структуре клинических форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, сочетанным с сахарным диабетом 2 типа доминирует эрозивно-язвенная форма с длительно незаживающими, устойчивыми к терапии язвами, склонными к рецидивированию, в то время сочетание красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с метаболическим синдромом чаще характеризуется манифестацией дерматоза в полости рта в не осложнённом клиническом варианте с бессимптомным течением – типичной форме. Впервые установлена роль повышения уровня инсулина и С-пептида крови как прогностически неблагоприятных признаков, определяющих более длительное, рецидивирующее, протекающее, как правило, при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта.

Впервые в комплексных диагностических мероприятиях красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта использовался метод терагерцовой спектроскопии с разрешением во времени. Разработан новый подход, основанный на анализе терагерцовых спектров (ТГц-спектров) поглощения ротовой жидкости, к диагностике красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, дифференциальной диагностике его осложнённых и не

осложнённых форм, установлено отличие образцов ротовой жидкости от лиц без патологии слизистой оболочки полости рта.

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

Разработана и внедрена эффективная расширенная методика диагностики пациентов с проявлениями красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта при сочетанных нарушениях толерантности к углеводам, включающая терагерцовую диагностику (ТГц-диагностику), цитологическое исследование, построение дискриминантной модели.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты проведенного исследования указывают на необходимость усовершенствования методов диагностики осложнённых и неосложнённых форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, а также на важность взаимодействия и совместного ведения пациентов с проявлениями красного плоского лишая в полости рта и сочетанными нарушениями толерантности к углеводам врачом-стоматологом, дерматологом и эндокринологом.

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

Разработано оригинальное аппаратно-инструментальное обеспечение для проведения метода терагерцовой спектроскопии ротовой жидкости. Получены терагерцовые спектры образцов ротовой жидкости здоровых пациентов и пациентов с различными формами красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Терагерцовая диагностика с разрешением во времени позволяет определить характер клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта.

Построена дискриминантная модель, основанная на анализе клинико-лабораторных и анамнестических данных для выявления наиболее значимых клинических признаков, определяющих характер течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у пациентов с сочетанными нарушениями толерантности к углеводам (метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа).

Использование в комплексе диагностических мероприятий расширенной диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у пациентов с сочетанными

нарушениями толерантности к углеводам, основанная на проведении терагерцовой спектроскопии, цитологического исследования и построении дискриминантной модели, позволяет повысить качество и точность диагностики заболевания.

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

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

1. Высокое выявление красного плоского лишая в структуре заболеваний слизистой оболочки полости рта (9,6%), сопровождающееся низким уровнем первичной диагностики, требует комплексного подхода нескольких специалистов – стоматолога, дерматолога и эндокринолога.
2. Форма нарушений толерантности к углеводам (метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа) определяет особенности, характер и тяжесть клинических проявлений красного плоского лишая в полости рта.
3. Использование метода терагерцовой спектроскопии ротовой жидкости с разрешением во времени, цитологического исследования соскобов очагов поражения слизистой оболочки полости рта в сочетании с построением дискриминантной модели позволяет повысить качество диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта при сочетанных нарушениях толерантности к углеводам до 87,5%.

**Личный вклад соискателя.** Планирование этапов диссертационного исследования, постановка цели и задач, определение темы исследования осуществлены совместно с научным руководителем. Подбор и анализ литературы, проведение клинических, цитологических методов исследования, ТГц-спектроскопии с разрешением во времени РЖ, ведение медицинской документации проводились непосредственно автором. Диссертантом самостоятельно осуществлен сбор исследуемого материала, проведены обследования исследуемых групп, составлен алгоритм посещений. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов исследования, обобщены полученные результаты, сформулированы практические рекомендации. Научные положения и выводы

диссертации базируются на результатах собственных исследований автора. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России (протокол № 8 от 02.11.2018).

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

**Внедрение результатов исследования.** Работа выполнена на кафедрах стоматологии (и.о. зав. кафедрой – профессор кафедры стоматологии, д.м.н., доцент, О. Д. Байдик) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, эндокринологии и диабетологии (зав. кафедрой – д.м.н., проф. И. Н. Ворожцова) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., проф. О. С. Кобякова). Материалы исследования внедрены в лечебный процесс областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Стоматологическая поликлиника №1» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск) и сети стоматологических клиник «Твоя улыбка» (г. Новокузнецк), используются в учебном процессе на кафедре стоматологии и кафедре эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Сибирского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения России. Опубликовано учебное пособие «Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ».

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

**Публикации.** Автор имеет 8 опубликованных работ по теме диссертации, из них 3 работы входят в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК

Министерства образования и науки России для опубликования основных научных результатов диссертации, и 2 научные статьи входят в систему цитирования Scopus. Издано 1 учебное пособие «Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ».

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

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Для решения основных задач исследования на базе кафедры стоматологии (и.о. зав. кафедрой - д.м.н., доцент О. Д. Байдик) и кафедры эндокринологии и диабетологии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор И.Н. Ворожцова) ФГБОУ ВО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, лаборатории биофотоники ФГАОУ ВО “Национальный исследовательский Томский государственный университет” (зав. лаборатории – д.физ.-мат.н., профессор Ю.В. Кистенёв) проведено одноцентровое открытое когортное проспективное с элементами ретроспективного анализа параллельное контролируемое рандомизированное комплексное клиническое обследование и динамическое наблюдение за пациентами с проявлениями КПЛ в ПР с общим объемом выборки 101 пациент (25 мужчин, 76 женщин в возрасте от 25 до 65 лет), включая 40 пациентов с проявлениями КПЛ в ПР в сочетании с нарушениями толерантности к углеводам для реализации задач проспективной части исследования по оценке результатов расширенной диагностики (ТГцС-диагностики, цитологии, дискриминантной модели). Методом выборочной рандомизации отобрано 20 пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и МС, 20 пациентов с КПЛ СОПР и сочетанным СД2, и 20 пациентов с КПЛ СОПР на фоне сохранного системного здоровья и отсутствием декомпенсированных форм сочетанной системной патологии. Группу контроля составил 41 пациент с сохранным системным здоровьем и санированной ПР с интактной СОПР (20 мужчин и 21 женщина). Комплексное стоматологическое обследование и динамическое наблюдение за пациентами с КПЛ СОПР осуществлялось консилиум специалистов ведущих специализированный приём пациентов с заболеваниями СОПР и пародонта.

Качество первичной диагностики и динамическую оценку результатов применения расширенной диагностики лиц с проявлениями КПЛ в ПР в структуре заболеваний СОПР по данным лечебно-консультативного приёма оценивали по точности постановки диагноза, полноте формулирования клинического диагноза, проценту недообследованных пациентов, случаев гипердиагностики.

Диагноз СД2 и МС выставлен врачом-эндокринологом по диагностическим критериям, кодировали по МКБ-10. Пациентам назначали общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ и иммунограмму крови. Состояние углеводного обмена изучали по уровню глюкозы, инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина (HbA1c) крови с расчетом индекса инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{инсулиннатоццак} \left( \frac{\text{мкЕд}}{\text{мл}} \right)}{\text{глюкозанатоццак} \left( \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)} / 22,5.$$

Состояние системного здоровья оценивали по классификационной схеме «ASA Physical Status Classification System – for Dental Patients Care 2017» для стоматологических пациентов. Основной диагноз КПЛ формулировали по результатам клинко-лабораторных данных, основываясь на классификации Е.В. Боровского, А.А. Машкиллейсона (1984) с верификацией клинической стадии, оценивали характер течения. Диагноз кодировали по МКБ-10. Комплексное стоматологическое обследование пациентов дополняли оценкой степени тяжести не осложнённых и осложнённых форм КПЛ СОПР, оценкой стоматологического статуса.

В соскобах с основного элемента поражения СОПР оценивали степень деструкции эпителиальных клеток, вычисляли ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) и индекс дифференцировки на основании степени их дифференцировки.

Проводили ТГц спектроскопию образцов РЖ с помощью ТГц спектрометра T-SPEC с разрешением во времени (EKSPLA, Эстония) в специально спроектированные кюветы. Полученные ТГц-спектры образцов РЖ проанализированы с помощью метода главных компонент и метода опорных векторов) с построением независимых попарных классификаторов для классификации исследуемых групп.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 15.0 на основе расчета: t-критерия Стьюдента при нормальном распределении, критерия Манна-Уитни при ненормальном распределении, критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса для качественных признаков, критерия  $\lambda$ -Уилкса при дискриминантном анализе.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Частота встречаемости проявлений КПЛ среди заболеваний СОПР за последние 4 года составила 9,6% (87 пациентов). В структуре КПЛ доминировала эрозивно-язвенная (37,9%) и типичная (34,5%) формы заболевания. За последние 4 года определяется тенденция к увеличению пациентов с КПЛ СОПР в 1,6 раза. За этот период увеличилось и число лиц с эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической формами в 1,8 раза и уменьшилась частота встречаемости типичной формы в 1,9 раза (таблица 1). Однако обращаемость пациентов с атипичной формой за данный промежуток времени почти не изменилась.

Таблица 1

Структура и распространенность выявления различных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта в период 2015- 2018 годов

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

Исходный (по данным специализированного лечебно-консультативного приёма) уровень диагностики различных форм КПЛ СОПР показал, что только в 36,3% случаев была верно идентифицирована нозологическая форма заболевания СОПР и его формы, тогда как корректный и развёрнутый диагноз заболевания был отражен только в 8,0% направлений. Самый высокий процент расхождения диагнозов направившего учреждения и окончательных, выставленных в условиях специализированного приёма, был зафиксирован при типичной (58,8%) и эрозивно-язвенной (39,1%) формах КПЛ СОПР. Неполная формулировка диагноза у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР была отмечена в 76,3% случаев, при этом наибольший процент неточной постановки диагноза отмечен при типичной форме КПЛ СОПР (80,6%) (таблица 2).

Таблица 2

Показатели, характеризующие исходный (по данным специализированного лечебно-консультативного приёма) уровень диагностики различных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (%)

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

Большинство лиц (81,3%) с различными проявлениями КПЛ в ПР не были обследованы на предмет сопутствующих заболеваний, им не были проведены необходимые лабораторные исследования, что отражает отсутствие комплексного подхода к диагностике и лечению пациентов с КПЛ. Только в 12,5% случаев у пациентов с проявлениями КПЛ в ПР были диагностированы ранее СД2 или МС.

В когорте пациентов с проявлениями КПЛ в ПР превалирование женщин (соотношение мужчины/женщины 1:5) отражает типичные особенности гендерного профиля. Наиболее часто проявления КПЛ в ПР выявляли у лиц в возрасте 61-65 (27 человек, 45,0%) и лиц в возрасте от 51 до 60 лет (25 человек, 41,7%).

Для лиц с проявлениями КПЛ в ПР и МС характерно нормальное содержание глюкозы и С-пептида крови или соответствие показателей верхней границы нормы (таблица 3).

Таблица 3

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

| Показатели биохимического анализа крови | Референсные значения | 1-я подгруппа (n=20) | 2-я подгруппа (n=20) | P               | t-критерий     |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------|----------------|
| Глюкоза, ммоль/л                        | 4,6-6,4              | 5,6±0,4              | 6,2±1,0              | <b>p=0,022</b>  | <b>t=2,407</b> |
| Инсулин, мкЕд/мл                        | 2,6-24,9             | 30,0±8,9             | 10,2±2,8             | <b>p=0,0001</b> | <b>t=6,267</b> |
| НbA1c, %                                | 4,5-6,3              | 6,2±1,3              | 5,7±0,5              | p=0,216         | t=1,263        |
| НОМА-IR                                 | -                    | 7,2±1,7              | 2,8±0,7              | <b>p=0,0001</b> | <b>t=5,650</b> |
| С-пептид, нг/мл                         | 0,5 - 2,9            | 1,0 [0,8; 1,2]       | 3,2 [1,5; 3,8]       | <b>p=0,0001</b> | -              |

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

Концентрация инсулина и уровень НbA1c крови значительно выше референсных показателей. Расчёт индекса НОМА-IR показал значительное превышение нормальных значений за счёт увеличения концентрации в крови пациентов и глюкозы, и инсулина, что указывает на развитие инсулинорезистентности среди пациентов 1-й подгруппы.

На фоне нормальных значений концентрации инсулина и НbA1c крови отмечалось повышение уровня глюкозы и С-пептида у лиц с СД2. Индекс НОМА-IR в данной подгруппе составил менее 2,8, что отражает отсутствие развития резистентности к инсулину среди пациентов. Значения инсулина, глюкозы, С-пептида, НbA1c крови и индекса НОМА-IR у пациентов групп сравнения и контроля находились в пределах нормы.

Анализ уровня С-пептида, инсулина крови, индекса НОМА-IR показал достоверные различия между подгруппами (p=0,001, p=0,0001, p=0,0001). По уровню глюкозы крови пациенты с МС также достоверно отличались от лиц с СД2 (t=2,407, p=0,022). Статистически значимых различий по уровню НbA1c не установлено (t=1,263, p=0,216) (таблица 3).

У пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и МС достоверно (p<0,01) чаще (в 50,0% случаев) выявлена типичная форма; L43.80 заболевания по сравнению со 2-й подгруппой (таблица 4). Типичная форма проявлялась единичными папулами, которые, сливаясь, образовывали сетчатый рисунок на слизистой щек, в ретромолярной области, в области десны на альвеолярной части нижней челюсти, реже языка. У 25,0% пациентов отмечался атипичный вариант КПЛ СОПР; L43.81, на слизистой альвеолярных отростков верхних челюстей преимущественно с вестибулярной поверхности в области центральных и боковых резцов. У лиц с МС отмечался психовегетативный симптом. В 70,0 и 60,0% случаев, соответственно, типичная и атипичная формы КПЛ СОПР протекали бессимптомно. Часть пациентов предъявляли жалобы на дискомфорт, чувство стянутости, жжение в ПР (20,0 и 20,0% случаев,

соответственно) и на наличие причудливого рисунка в ПР (10,0 и 20,0% случаев, соответственно).

Таблица 4

Клиническая структура и распространенность различных клинических форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта в исследуемых группах

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

**Примечания:** статистически значимые различия между первой и второй группами выявлены при типичной и эрозивно-язвенной формами красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта ( $p<0,01$ ) (критерий  $\chi^2$ ); n-число наблюдений.

Среди 15,0% пациентов 1-й подгруппы КПЛ проявлялся выраженной гиперемией и отеком слизистой десны в области всех групп зубов в сочетании с прерывистым папулезным рисунком и одиночными бляшками. При зондировании десен отмечалась незначительная болезненность и отсутствие кровоточивости (L 43.80 или L 43.83; экссудативно-гиперемическая форма КПЛ СОПР). Специфические КПЛ-ассоциированные поражения десны в 5,0% случаев проявлялись изолированным десквамативным гингивитом I степени тяжести. Проявления эрозивно-язвенной формы; L 43.82 наблюдались в 10,0% случаев, как малые эрозии на фоне гиперемированной и отёчной слизистой оболочки щёк, в сочетании с одиночными папулами. У всех пациентов с проявлениями КПЛ в ПР в сочетании с МС отмечались истончение, бледность, атрофия СОПР, очаговая неравномерная десквамация СО спинки языка на фоне изолированных проявлений КПЛ в ПР без поражений на коже.

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

У лиц с проявлениями КПЛ в ПР и СД2 достоверно ( $p<0,01$ ) чаще встречалась эрозивно-язвенная форма КПЛ СОПР; L 43.82 (65,0% случаев) по сравнению с 1-й подгруппой (таблица

4). При осмотре ПР выявлены на фоне отёчной, гиперемизированной СОПР обширные эрозии или язвы на слизистой щёк, боковых поверхностях и спинке языка, сочетающиеся с папулезным рисунком преимущественно по периферии, слизистая оболочка выглядела истонченной, сухой, склонной к кровоточивости, значительно болезненной при пальпации. У больных отмечалась резистентность к проводимой терапии, склонность эрозий и язв к рецидивированию и длительно незаживающему течению. Характерной особенностью явился генерализованный пародонтит, преимущественно средней и тяжелой степени тяжести, протекающий по типу КПЛ-ассоциированного пародонтита. Пациенты с данной формой отмечали болезненность СОпри приёме острой, кислой, горячей, соленой, пряной пищи в 84,6% случаев. Пациенты замечали чувство дискомфорта, жжения, постоянную сухость ПР, губ и углов рта в 65,4% случаев. В структуре клинических симптомов у пациентов с СД2 на фоне тяжелого непрерывно рецидивирующего течения КПЛ СОПР отмечались выраженные отёчно-болевой и ксеростомические, дисгеузический, парестетический, психовегетативные симптомы. Для лиц с СД2 характерно изолированные проявления КПЛ в ПР без поражений на коже.

У пациентов 2-й подгруппы также выявлена типичная форма КПЛ СОПР; L43.80 (10,0% случаев), которая проявлялась множественными папулами на слизистой щёк, альвеолярной части нижней челюсти, реже дна ПР. Атипичная форма; L 43.80 отмечена в 10,0% случаев и проявлялась папулами не только в области СО верхних челюстей, но и на красной кайме верхней и нижней губ, реже на твердом нёбе. Экссудативно-гиперемическая форма КПЛ СОПР наблюдалась в 15,0% случаев у пациентов с выраженной гиперемией, отёчностью СО щёк, альвеолярной части нижней челюсти и единичными папулами. При экссудативно-гиперемической, атипичной формах пациенты предъявляли жалобы на неприятные ощущения в ПР, шероховатость СО в 100% случаев, при типичной форме – жалобы не выявлены.

Стоматологический статус пациентов с проявлениями КПЛ в ПРи СД2 характеризует высокий уровень интенсивности кариеса (индекс КПУ 26,0 [21,0; 24,8]), выраженную толщину зубной бляшки (индекс Silness-Loe2,1 [1,4; 2,4]) при неудовлетворительном уровне гигиены ПР (индекс ОНІ-S 1,5 [1,0; 2,0]). Значение индекса РМА соответствует гингивиту средней и тяжелой степени тяжести (34,9 [16,7; 59,1]).

У 55,0% лиц (11 человек) группы сравнения достоверно ( $p < 0,01$ ) чаще определяли типичную форму КПЛ СОПР; L43.80, которая характеризовалась наличием множественных, сливающихся серовато-белых папул, выступающих над поверхностью неизмененной СОПР. Наиболее частой локализацией папул явилась слизистая щёк, ретромолярной области, боковых поверхностях и спинке языка, на альвеолярной части нижней челюсти. Атипичная локализация папул при КПЛ на слизистой альвеолярных отростках верхних челюстей выявлена у 4 лиц (20,0%). Экссудативно-гиперемическая форма выявлена в 15,0% случаев, отмечена

выраженным отёком и гиперемией СО, преимущественно щёк, реже боковых поверхностей языка. На фоне гиперемированной и отёчной СО выявляли единичные эрозии со сливающимися папулами по периферии при эрозивно-язвенной форме в группе сравнения (15,0% пациентов). Значение индекса КПУ в группе сравнения отражает среднюю интенсивность поражения зубов кариесом. Среди пациентов с КПЛ СОПР и МС по сравнению с группой сравнения установлено увеличение индексов КПУ, ОНI-S, Silness-Loe ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,05$  и  $p < 0,001$ , соответственно), что было характерно и для лиц с КПЛ СОПР и СД2 ( $p < 0,001$ ). При анализе показателей индекса РМА выявлены достоверные отличия между группой сравнения и изучаемыми подгруппами ( $p < 0,001$ ). Статистические отличия между 1-й и 2-й подгруппами определены на уровне  $p = 0,05$ . Стоматологический статус группы контроля соответствовал нормальным значениям, изучаемых показателей.

Оценка степени тяжести поражения СОПР красным плоским лишаем показала, что для пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и СД2 характерна наибольшая площадь поражения КПЛ ( $6,5 \pm 1,8$ ), тогда как у лиц с МС -  $3,5 \pm 0,8$  балла, а для группы сравнения -  $2,7 \pm 0,5$  балла, что подтверждается статистически значимыми различиями между исследуемыми подгруппами ( $t = 4,336$ ,  $p = 0,0001$ ).

Цитологическое исследование показало, что в соскобах СО очагов поражения у лиц с КПЛ СОПР и МС преобладали тип "0" и тип "1" эпителиальных клеток (50,0 % и 17,0 %, соответственно), что зачастую наблюдалось при типичной формы заболевания и в группе сравнения (таблица 5).

Таблица 5

Цитологическое исследование слизистой оболочки полости рта у пациентов с проявлениями красного плоского лишая в полости рта в сочетании с нарушениями толерантности к углеводам

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

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

У пациентов с КПЛ СОПР и СД2, особенно при эрозивно-язвенной форме, наиболее часто в полученных соскобах определены “0” тип и “4” тип эпителиоцитов, 29,0% и 32,0%, соответственно, что также выявлено при эрозивно-язвенной форме в группе сравнения. Для группы сравнения наиболее часто в полученных соскобах наблюдались “0” тип и “4” тип эпителиоцитов, 43,0% и 20,0%, соответственно. Цитологическое исследование атипичной и экссудативно-гиперемической форм КПЛ СОПР у пациентов с МС, СД2 и сохранным системным здоровьем не показало явных различий. Значения ИДК в группе контроля составили 451,0 [439,0; 461,0], тогда как в 1-й подгруппе, 2-й подгруппе, группе сравнения составили 427,0 [414,5; 446,5]; 400,0 [378,0; 428,0] и 401,0 [427,0; 431,0], соответственно. Снижение индекса дифференцировки клеток зачастую характерно для эрозивно-язвенной формы КПЛ СОПР, что подтверждается результатами нашего исследования (Чемикосова Т. С., Гуляева О. А., Голубь А. А., 2009). Статистически значимые различия установлены между подгруппами с нарушениями толерантности к углеводам ( $p < 0,05$ ), а также между исследуемыми подгруппами и группой контроля ( $p < 0,0001$ ).

С помощью ТГц спектрометра нами получены ТГц-спектры образцов РЖ здоровых пациентов и больных различными формами КПЛ СОПР (рисунок 1).

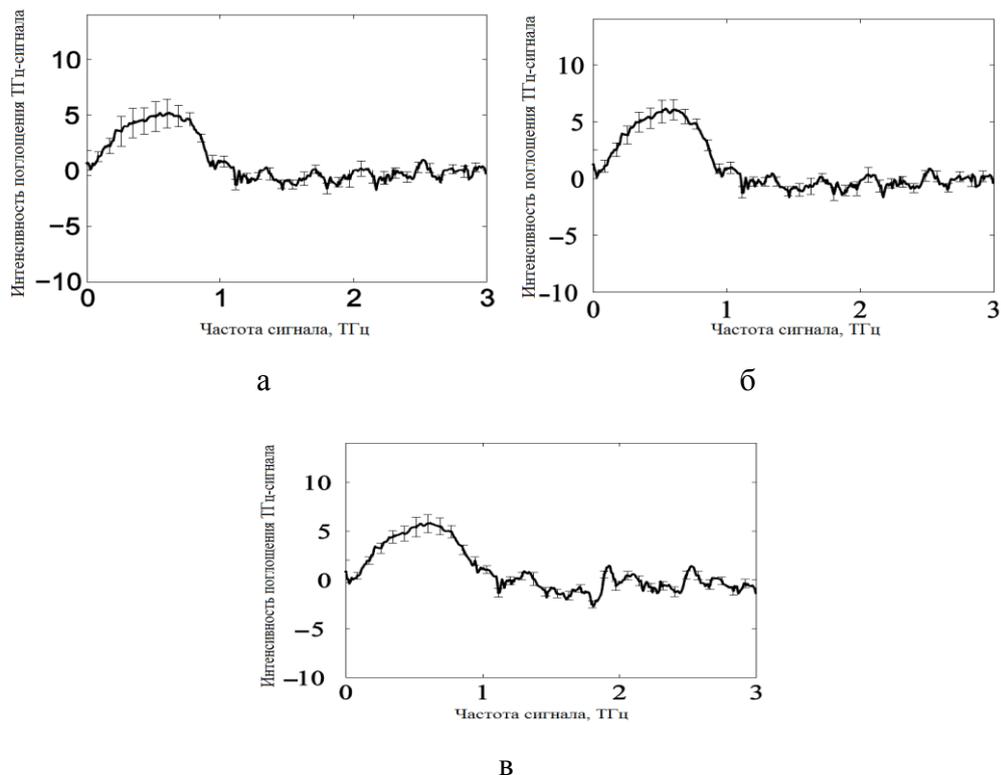


Рисунок 1. Зависимости относительных интенсивностей поглощения терагерцового сигнала от частоты на выходе для пациентов с типичной формой красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (а), с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (б), группы контроля (в)

ТГц спектры типичной и атипичной форм, а также эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической форм КПЛ СОПР были схожими и существенно не отличались, проведено попарное объединение перечисленных групп с дальнейшей оценкой осложнённой и не осложнённой форм КПЛ СОПР.

Значимыми главными компонентами были первые 8. При проекции исследуемых объектов на подпространство 2-й и 3-й главной компоненты оказалось, что практически вся группа сравнения пространственно отделена от групп пациентов с КПЛ СОПР (типичной и эрозивно-язвенной) (рисунок 2). Однако достоверное разделение пациентов с КПЛ СОПР по формам не произошло.

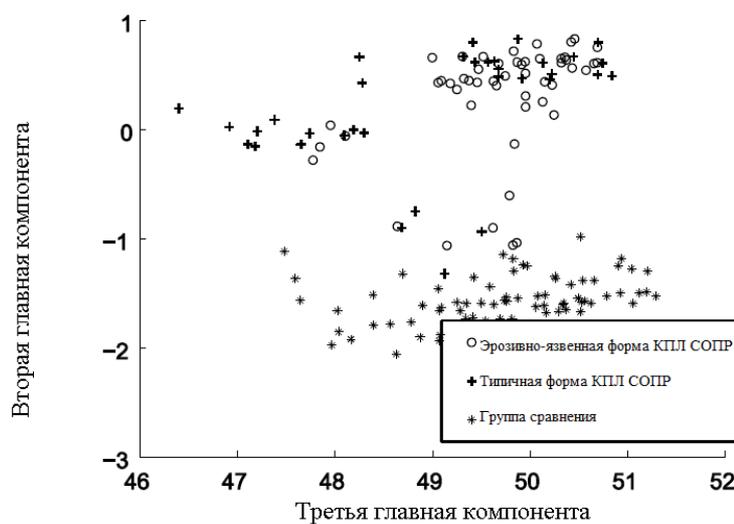


Рисунок 2. Проекция исследуемых объектов на подпространство 2-й и 3-й главных компонент.

Дальнейшая оценка результатов диагностики на основе образцов ТГц-спектров поглощения РЖ проводилась с помощью метода опорных векторов. Оценка принадлежности ТГц-спектра к исследуемой группе проводилась с использованием объединенного подмножества тестируемых данных, включающих больных типичной, эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР и пациентов группы сравнения. На основе полученных данных о главных компонентах с помощью стратегии “Один против одного” метода опорных векторов были построены попарные классификаторы (таблица 6).

На 1-м этапе диагностики каждый ТГц-спектр поглощения образца РЖ был проанализирован с помощью 3-х попарных классификаторов. С помощью стратегии “Один против одного” МОВ изучаемому образцу РЖ присваивалась исследуемая группа, если его отнесло к ней большинство попарных классификаторов. Средние значения и дисперсии чувствительности и специфичности попарных классификаторов изменялись незначительно, что указывает на достаточность использования 25% выборки для обучения (таблица 7).

Таблица 6

Попарные классификаторы метода опорных векторов терагерцовых спектров поглощения образцов ротовой жидкости исследуемых групп

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

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

Результаты многоклассовой диагностики, основанной на анализе образцов ТГц-спектров поглощения РЖ и 3-х попарных классификаторов, представлены в таблице 7. Точность диагностики пациентов с осложнённым и не осложнённым течением КПЛ СОПР при проведении только 1-го этапа составила 80,0% и 88,2%, соответственно.

Таблица 7

Двухэтапная классификация, основанная на использовании набора классификаторов метода опорных векторов

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

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

Для обеспечения максимально высокого уровня диагностики проведен дискриминантный анализ клинических признаков КПЛ у пациентов с сочетанными нарушениями толерантности к углеводам: уровень глюкозы, инсулина, HbA1c, С-пептида крови, индекса НОМА, степени тяжести КПЛ СОПР. Для построения модели использовалась обучающая выборка, включающая в себя 40 пациентов с диагнозом КПЛ СОПР. Согласно клинико-лабораторным и анамнестическим данным все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 20 пациентов с КПЛ СОПР и МС, 2-ую группу – 20 лиц с КПЛ СОПР и СД2.

Проведен пошаговый дискриминантный анализ с заданными критериями включения (F-критерий  $>3,84$ ) и исключения (F-критерий  $<2,71$ ). Значения толерантности,  $\lambda$ -Уилкса и уровня значимости (p) также были учтены. При достижении третьего шага введения/удаления переменных анализ был остановлен в виду того, что характеристики дискриминантной модели значимо не изменялись. Выявлены наиболее значимые предикторы для построения дискриминантной модели КПЛ СОПР при нарушениях толерантности к углеводам: степень тяжести КПЛ СОПР, уровень инсулина и С-пептида крови. Указанные показатели крови являются маркерами нарушений толерантности к углеводами могут рассматриваться в качестве неблагоприятных прогностических признаков у больных КПЛ СОПР. Оценка итоговой модели на способность различать группы больных КПЛ на фоне нарушений толерантности к углеводам показала: полученная модель статистически значима (критерий  $\lambda$ -Уилкса  $p < 0,001$ ), что указывает на состоятельность данной модели. Учитывая абсолютные значения коэффициентов, наибольший вклад в значение дискриминантной функции, разделяющей группы лиц с КПЛ СОПР и нарушениями толерантности к углеводам, вносит показатель уровня С-пептида крови у больных КПЛ СОПР. Чувствительность метода составила 85,0 %, специфичность – 85,0 %, безошибочность – 92,5 %.

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

При расчете центроидов получены следующие значения: -1,512 – для пациентов с КПЛ СОПР и МС и 1,512 – для лиц с КПЛ СОПР и СД2. Для каждого нового объекта рассчитывается значение линейной классификационной функции и определяется соответствующая точка на координатной прямой. Принадлежность к группе пациентов определяется по близости расположения к центроиду. Выявленные наиболее значимые клинические признаки указывают, что при осложнённом течении КПЛ СОПР наблюдается высокая степень тяжести КПЛ (обширные эрозии и язвы на фоне выраженной гиперемии и отёка в сочетании с множественными папулами), повышение уровня С-пептида и снижение содержания инсулина крови. Описанная картина наиболее характерна для пациентов с проявлениями КПЛ в ПР и

СД2, тогда как у лиц с КПЛ СОПР и МС наблюдается не осложнённое течение в сочетании с низкой степенью тяжести КПЛ (папулёзный рисунок на СОПР), повышением инсулина крови и снижением уровня С-пептида.

В результате применения в диагностическом процессе на специализированном приёме пациентов с хроническими заболеваниями СОПР и пародонта методики расширенной диагностики проявлений КПЛ в ПР, включающую ТГцС-диагностику, цитологическое исследование соскобов с очагов поражения, построение дискриминантной модели, уровень диагностики различных форм КПЛ СОПР повысился до 87,5% за счёт верной идентификации нозологической формы заболевания СОПР и его формы с описанием развернутого диагноза в 85,0% случаев, при исходном уровне диагностики КПЛ СОПР 36,3% (таблица 8).

Таблица 8

Показатель, характеризующий уровень диагностики различных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с использованием расширенной методики обследования (%)

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

Процент расхождения диагнозов, выставленных врачом-исследователем и экспертной группой, удалось снизить при эрозивно-язвенной до 7,5%, экссудативно-гиперемической до 5,0%, типичной - 10,0%, атипичной форме КПЛ СОПР – 2,5%, что позволило усовершенствовать и повысить качество и точность диагностики пациентов с проявлениями КПЛ в ПР.

## ВЫВОДЫ

1. По результатам ретроспективного анализа данных лечебно-консультативного приёма за 4-летний период частота красного плоского лишая среди заболеваний слизистой оболочки полости рта составляет 9,6% случаев, прослеживается увеличение числа пациентов с эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической формами в 1,8 раз и уменьшение частоты встречаемости типичной формы в 1,9 раза. Обращаемость пациентов с атипичной формой за аналогичный период почти не изменилась. Отмечается высокий процент диагностических ошибок (63,7%), неполного формулирования диагноза (76,3%), недообследованных пациентов (81,3%) с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта.

2. Не осложнённое течение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (типичная форма) со слабо выраженной симптоматикой развивается преимущественно у пациентов с проявлениями красного плоского лишая в полости рта в сочетании с

метаболическим синдромом (50,0%), что проявляется папулёзным рисунком на слизистой щёк, в ретромюлярной области, в области десны на альвеолярной части нижней челюсти, реже на языке, тогда как хроническое, рецидивирующее, осложненное течение заболевания с обширными, незаживающими эрозиями и язвами на гиперемированной и отёчной слизистой щёк, боковых поверхностях и спинке языка, сочетающихся с папулезным рисунком преимущественно по периферии характерно для лиц с проявлениями красного плоского лишая в полости рта и сахарным диабетом 2 типа (65%), что сопровождалось выраженным отёчно-болевым, ксеростомическим, дисгеузическим, парестетическим, психовегетативным симптомами.

3. Анализ цитоморфологических признаков различных форм поражения слизистой оболочки полости рта красным плоским лишаем при нарушениях толерантности к углеводам (метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа) не показал значимых различий ( $p > 0,05$ ). Наличие у пациентов различных нарушений толерантности к углеводам почти не оказывали значимого влияния на степень дифференцировки эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае.

4. Разработана методика терагерцовой диагностики различных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Точность терагерцовой диагностики пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта по 2-х этапному алгоритму обеспечивает 100% точность диагностики пациентов с осложнённым и не осложнёнными формами красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта.

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

6. Разработанная расширенная диагностика пациентов с проявлениями красного плоского лишая в полости рта и сочетанными нарушениями толерантности к углеводам (метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа) с проведением терагерцовой диагностики, цитологического исследования соскобов с очагов поражения и построения дискриминантной модели на специализированном приёме пациентов с хроническими заболеваниями слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ и пародонта позволила повысить точность диагноза до 87,5% .

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При наблюдении и ведении пациентов с проявлениями красного плоского лишая в полости рта необходимо уделять особое внимание общеклиническому обследованию, своевременно направлять пациентов на консультативный приём к дерматологу и

эндокринологу. Необходимо назначать биохимический анализ крови с определением уровня инсулина, глюкозы, гликированного гемоглобина, С-пептида крови для пациентов с проявлениями красного плоского лишая в полости рта и метаболическом синдроме 1 раз в 2 месяца, для пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и сахарным диабетом 2 типа – 1 раз в 3 месяца.

2. Для стабилизации и профилактики развития осложнённого течения заболевания целесообразно учитывать выявленные клинические особенности проявлений красного плоского лишая в полости рта при нарушениях толерантности к углеводам (метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа).

3. Применение тергерцовой спектроскопии ротовой жидкости с разрешением во времени позволяет обеспечить точную идентификацию осложнённых и не осложнённых форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта.

4. Использование расширенной диагностики, включающей терагерцовую спектроскопию ротовой жидкости, цитологическое исследование соскобов очагов поражения, построение дискриминантной модели, позволяет обеспечить высокую точность выявления красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и усовершенствовать его диагностику у пациентов с сочетанными нарушениями толерантности к углеводам (метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа).

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Титаренко М. А. Роль оксида азота (II) и его активных метаболитов в канцерогенезе слизистой оболочки полости рта / О. Д. Байдик, П. Г. Сысолятин, М. А. Титаренко // Российский стоматологический журнал. – 2016. – Т. 20. – №. 3. – С. 165-168.(из перечня ВАК)
2. Титаренко М. А. Роль гастроинтестинальной патологии в развитии и тяжести течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / М. А. Титаренко, В. А. Столярова, П. Г. Сысолятин, О. Д. Байдик // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17. – №. 3. – С.151-156.(из перечня ВАК)
3. Титаренко М. А. Особенности клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у больных с нарушениями углеводного обмена / М.А. Титаренко, В. А. Столярова, П.Г. Сысолятин, О.Д. Байдик // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17. – №. 4. – С. 58-64. (из перечня ВАК)
4. Titarenko M. Diagnostics of oral lichen planus based on analysis of volatile organic compounds in saliva / Y. Kistenev, A. Borisov, A. Shapovalov, O. Baydik, M. Titarenko// Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XIV. – International Society for Optics and Photonics. - 2017. – Т. 10063. – С. 100630R. (входит в международную базу цитирования Scopus)

5. Titarenko M. A. Diagnosis of oral lichen planus from analysis of saliva samples using terahertz time-domain spectroscopy and chemometrics / Y. V. Kistenev, A. V. Borisov, M. A. Titarenko, O. D. Baydik, A. V. Shapovalov // *Journal of Biomedical Optics*. – 2018. – Vol. 23. – №. 4. – P. 045001-1–045001-8. doi: 10.1117/1.JBO.23.4.045001. (входит в международную базу цитирования Scopus)
6. Титаренко М. А. Применение метода терагерцовой спектроскопии в диагностике плоского лишая полости рта / М. А. Титаренко, О. Д. Байдик, А. В. Борисов, Ю. В. Кистенев, А. В. Шаповалов // *Материалы XXIV-й конференции серии “Математика. Компьютер. Образование”*. Симпозиум с международным участием “Биофизика сложных систем. Молекулярное моделирование. Системная биология. Процессы самоорганизации”. – Пущино, 2017. – С. 129.
7. Титаренко М. А. Анализ спектров поглощения ротовой жидкости при плоском лишае полости рта / Д. В. Салюкова, М. А. Титаренко // *Материалы всероссийской итоговой 76-й студенческой научной конференции им. Н.И.Пирогова*. – Томск, 2017. – С. 219.
8. Титаренко М. А. Оптико-акустическая спектроскопия в диагностике плоского лишая полости рта / М. Г. Шибанов, М. А. Титаренко // *Материалы всероссийской итоговой 77-й студенческой научной конференции им. Н.И.Пирогова*. – Томск, 2018. – С. 132-133.

#### Список сокращений

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| М – среднее значение                  | МС – метаболический синдром                 |
| Me – медиана                          | ПР – полость рта                            |
| n – число наблюдений                  | РЖ - ротовая жидкость                       |
| p – уровень статистической значимости | СД2 – сахарный диабет 2 типа                |
| Q1 и Q3 – первый и третий квартили    | СОПР – слизистая оболочка полости рта       |
| SD – стандартное отклонение           | ТГц – терагерц                              |
| t-критерий - t-критерия Стьюдента     | ТГц-спектры – терагерцовые спектры          |
| HbA1c – гликированный гемоглобин A1c  | ТГцС-диагностика – терагерцовая диагностика |
| КПЛ – красный плоский лишай           |   |

Тираж 100. Заказ 994.  
Томский государственный университет  
систем управления и радиоэлектроники.  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.  
Тел. 533018.