

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ТИТАРЕНКО МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

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

14.01.14 – стоматология

14.00.00 – медицинские науки

Научно-квалификационная работа

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Байдик Ольга Дмитриевна

Томск - 2019

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта (КПЛ СОПР) – это неинфекционное, хроническое, рецидивирующее заболевание (Потекаев Н. С. и соавт., 2011; Canto A. M. et al., 2010). КПЛ СОПР определен как потенциально предраковое заболевание с высоким риском злокачественной трансформации (Hiremath S.K.S. et al., 2015). В течение последних лет отмечается увеличение числа больных КПЛ СОПР (Liu Y. et al., 2010; Ríordáin R. N. et al., 2015). Ряд исследователей отмечают высокую распространенность метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета 2 типа (СД2) у больных КПЛ СОПР (Barbosa N. G. et al., 2015; Baykal L. et al., 2015). Проблема быстрой и точной диагностики заболевания КПЛ СОПР с учетом влияния соматических заболеваний столь же значима (Потекаев Н. Н. и соавт., 2015; Слесаренко Н. А. и соавт., 2014; Fox L. P. et al., 2011; Lodi G. et al., 2012). Одним из перспективных направлений в распознавании проявлений и прогнозе течения поражений СОПР является изучение ротовой жидкости (РЖ) (Bigler L. R. et al., 2009). Метаболиты РЖ весьма восприимчивы к различным физиологическим и биохимическим процессам ПР (Yakov M. et al., 2014). В связи с этим актуальным представляется изучение особенностей клинического течения КПЛ СОПР на фоне нарушений углеводного обмена, выявление наиболее значимых предикторов, влияющих на течение заболевания, и усовершенствование диагностических методов КПЛ СОПР.

Степень разработанности темы. До настоящего времени в научной литературе вопрос взаимного влияния двух патологий (КПЛ СОПР и нарушений углеводного обмена) рассмотрен недостаточно. В течение последних лет внимание исследователей сосредоточено на изучении диагностических возможностей различных сред организма. Изучение РЖ является дешевым, простым, неинвазивным методом оценки течения заболевания (Sultana R. R. et al., 2011). Однако сведения об использовании анализа РЖ при диагностике КПЛ СОПР весьма ограничены. Актуальность и недостаточная степень разработанности изучаемой проблемы определяют постановку цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования – изучить особенности клинического течения различных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта на фоне нарушений углеводного обмена и усовершенствовать методы их диагностики.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту КПЛ среди заболеваний СОПР и динамику различных форм в структуре заболевания.
2. Изучить особенности клинических проявлений различных форм КПЛ СОПР на фоне нарушений углеводного обмена.

3. Изучить цитологические особенности различных форм КПЛ СОПР на фоне нарушений углеводного обмена.

4. Оценить роль терагерцовой спектроскопии ротовой жидкости с разрешением во времени в диагностике различных форм КПЛ СОПР.

Научная новизна. В результате проведенного исследования показаны клинические и лабораторные особенности течения различных форм КПЛ СОПР у больных с фоновыми нарушениями метаболизма углеводов.

Впервые показано, что независимо от фонового нарушения углеводного обмена у пациентов с КПЛ СОПР существенно нарушается нормальное течение дифференциации эпителиоцитов.

Впервые с помощью терагерцовой спектроскопии (ТГц спектроскопии) с разрешением во времени получены ТГц-спектры образцов РЖ здоровых пациентов и больных различными формами КПЛ СОПР. Сочетанное проведение цитологического исследования соскобов СОПР и ТГц спектроскопии РЖ позволяет проводить точную и неинвазивную диагностику заболевания в кратчайшие сроки.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате проведенного исследования получены новые данные о клиническом течении различных форм КПЛ СОПР на фоне нарушений углеводного обмена, что обеспечивают возможность проведения комплексной диагностики.

Показана диагностическая значимость цитологического исследования для определения нарушений дифференциации клеток эпителия СОПР у больных различными формами КПЛ СОПР на фоне МС и СД2.

Методология и методы исследования: в работе использованы клинические, параклинические и цитологические методы исследования, описан метод ТГц спектроскопии с разрешением во времени, применяемый в работе для анализа РЖ, статистические методы обработки и анализа данных. Объект исследования – слизистая оболочка полости рта, ротовая жидкость. Субъект исследования – больные КПЛ СОПР на фоне нарушений углеводного обмена. Предмет исследования – методы диагностики пациентов с КПЛ СОПР на фоне нарушений углеводного обмена.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клинические проявления красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта зависят от фоновых нарушений углеводного обмена.
2. Терагерцовая спектроскопия с разрешением во времени, применяемая для анализа ротовой жидкости, в сочетании с цитологическим исследованием соскобов слизистой оболочки

полости рта обеспечивают неинвазивную и точную диагностику различных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта на фоне нарушений углеводного обмена.

Степень достоверности определена научным дизайном клинического исследования, критериями включения/не включения в исследование, репрезентативным объемом выборки, использованием соответствующих цели, задач, современных методов исследования, применением соответствующих методов статистического анализа данных.

Апробация работы. Основные положения работы доложены и обсуждены.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Согласно целям и задачам исследования был обследован 81 пациент, из них 41 клинически здоровый человек, 40 пациентов с различными формами КПЛ СОПР. Все пациенты обращались за помощью на кафедру стоматологии ФГБОУ ВО СибГМУ. Обследование и наблюдение за пациентами осуществлялось врачом-исследователем.

Критериями включения в исследование явились: пациенты с различными формами КПЛ СОПР в возрасте от 18 до 95 лет с полным клиническим и параклиническим обследованием. Установлены критерии не включения: возраст до 18 лет; лихеноидные реакции в ПР; острые воспалительные заболевания ПР, тяжелые сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации, любые активные воспалительные заболевания, алкогольная и наркотическая зависимости, употребление табака, прохождение курса химиотерапии или лучевой терапии, приём стероидов, ретиноидов, такролимуса, циклоспорина, азатиоприна на момент исследования и в течение 6 месяцев до его начала, препаратов, влияющих на саливацию; беременность, кормление грудью. Для группы сравнения критериями включения в исследование являлись: клинически здоровые пациенты без признаков заболевания слизистой оболочки полости рта и возраст пациентов от 18 до 95 лет. Критерии не включения в исследование для группы сравнения были приняты аналогичные группе наблюдения. Группу сравнения составили клинически здоровые добровольцы (n=41) в возрасте от 21 до 45 лет.

Все пациенты подвергались тщательному клиническому обследованию, которое включало сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, изучение стоматологического и общесоматического статуса пациента. Пациентам назначали общий клинический, биохимический анализы крови с определением уровня глюкозы, инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина крови с расчетом индекса инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле:

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

При детальном изучении полученных данных пациенты с КПЛ СОПР были разделены на 2 группы. Первая группа – 20 пациентов с КПЛ СОПР на фоне МС. Вторая группа – 20 пациентов с КПЛ СОПР на фоне СД2. Средний возраст пациентов первой группы составил 63,0 [58,5; 71,0] года, второй группы – 56,0 [52,0; 65,0] лет. Диагнозы МС и СД2 выставлены согласно диагностическим критериям сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена (Всемирная организация здравоохранения, 1999 г).

Концентрация инсулина крови и уровень гликированного гемоглобина значительно превышают референтные показатели. Расчёт индекса НОМА-IR показал значительное превышение нормальных значений, что указывает на развитие инсулинорезистентности среди пациентов 1-й группы. Уровень глюкозы и С-пептида крови у больных КПЛ СОПР на фоне СД2 повышен. Индекс НОМА-IR в данной группе составил менее 2,8, что отражает отсутствие развития резистентности к инсулину среди пациентов.

При анализе уровня инсулина и С-пептида крови, индекса НОМА-IR получены достоверные различия между обследованными группами ($p=0,0001$). По уровню глюкозы крови пациенты с МС также достоверно отличались от больных с СД2 ($t=2,407$, $p=0,022$). Статистически значимых различий по уровню HbA1c не установлено ($t=1,263$, $p=0,216$).

Для оценки стоматологического статуса определяли индекс интенсивности кариеса (КПУ), индекс гигиены полости рта ОНI-S (S. Green, J. Vermillion, 1964), индекс зубного налета (Silness-Loe, 1962). Для выявления воспалительных процессов тканей пародонта проводили индекс гингивита РМА (Parma, 1960).

Степень тяжести КПЛ СОПР определяли по площади ретикулярной сетки, очага гиперемии, эрозированного участка в результате суммирования баллов по каждому морфологическому элементу. Площадь ретикулярной сетки, очага гиперемии и эрозии определяли по формуле (Шакирова А. В. и соавт, 2015): $S = \frac{\pi * d_1 * d_2}{4}$ (см²),

где: d_1 - наименьший диаметр; d_2 - наибольший диаметр, π – константа равная 3,14.

Цитологическое исследование соскобов СО щеки по линии смыкания зубов и ретромолярной области производилось стерильным стоматологическим металлическим шпателем. В соскобах оценивали степени деструкции эпителиальных клеток в поле зрения (Матвеева Л.А., 1977). На основании степени дифференцировки эпителиальных клеток в соскобах с помощью окуляр-линейки вычисляли ядерно-цитоплазматическое отношение 100 эпителиальных клеток и индекс дифференцировки клеток (ИДК).

Среди всех пациентов была проведена процедура сбора РЖ для проведения ТГц спектроскопии с помощью ТГц спектрометра T-SPEC с разрешением во времени (EKSPLA, Эстония). ТГц-спектры образцов РЖ были проанализированы с помощью метода главных компонент и метода опорных векторов). Анализ первичных данных проводили с применением

методов статистического описания и проверки статистических гипотез. Все количественные показатели проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую обработку результатов исследования и оценку существенных различий проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Для попарного анализа количественных признаков в независимых выборках использовали критерий Манна–Уитни. Статистическую значимость различий частоты встречаемости качественных признаков в анализируемых группах проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. При проведении расчетов использовался пакет прикладных программ SPSS 15.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ частоты встречаемости КПЛ СОПР

Ретроспективный анализ записей 656 медицинских карт стоматологического больного за последние 3 года (2015–2017) показал, что за последние 3 года прослеживается тенденция к увеличению пациентов с КПЛ СОПР почти в 1,5 раза. За 3 года увеличилось число больных с эрозивно-язвенной формой в 1,6 раза и уменьшилась частота встречаемости типичной формы в 1,6 раза. Однако обращаемость пациентов с атипичной и экссудативно-гиперемической за данный промежуток времени почти не изменилась (таблица 1).

Таблица 1

Динамика структуры распределения встречаемости форм КПЛ СОПР в период 2015–2017 годов

Форма КПЛ СОПР	Год					
	2015		2016		2017	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. Число	%
Типичная	8	50,0	8	40,0	7	31,8
Атипичная	2	12,5	3	15,0	3	13,6
Экссудативно-гиперемическая	2	12,5	2	10,0	3	13,6
Эрозивно-язвенная	4	25,0	7	35,0	9	40,9

Клиническая характеристика больных КПЛ СОПР на фоне нарушений углеводного обмена

В ходе исследования были получены клинические данные, характеризующие особенности течения КПЛ СОПР на фоне нарушений углеводного обмена. Нами была установлена частота встречаемости каждой формы КПЛ СОПР в обеих исследуемых группах (таблица 2). Выявлены достоверные отличия между 1-й и 2-й группами при типичной и эрозивно-язвенной формах ($p < 0,01$). Различий между группами при атипичной, экссудативно-гиперемической формами КПЛ СОПР не было ($p > 0,05$).

Таблица 2

Структура распределения клинических форм КПЛ СОПР в исследуемых группах

Форма КПЛ СОПР	Первая группа (n=20)		Вторая группа (n=20)		χ^2	P
	Абс. число	%	Абс. число	%		
Типичная	10	50,0	2	10,0	7,619	p<0,01
Атипичная	5	25,0	2	10,0	1,558	p>0,05
Экссудативно-гиперемическая	3	15,0	3	15,0	0,000	p>0,05
Эрозивно-язвенная	2	10,0	13	65,0	12,907	p<0,01

Примечания: статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами выявлены при типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР ($p<0,01$) (критерий χ^2); n-число наблюдений.

Среди обследованных больных КПЛ СОПР на фоне МС преобладали типичная форма (50,0% случаев) и атипичная формы (25,0% случаев). Экссудативно-гиперемическая, эрозивно-язвенная формы наблюдались в 15,0% и 10,0% случаев, соответственно.

Среди пациентов 2-й группы преимущественно встречалась эрозивно-язвенная форма КПЛ СОПР (65,0% случаев). У пациентов 2-й группы также выявлены типичная и атипичная формы (10,0% и 10,0% случаев, соответственно), тогда как экссудативно-гиперемическая форма наблюдалась в 15,0% случаев. При экссудативно-гиперемической, атипичной формах пациенты предъявляли жалобы на неприятные ощущения в полости рта, шероховатость слизистой в 100% случаев, при типичной форме – жалобы не выявлены. Следует отметить, что ни у одного пациента в обеих группах не обнаружены кожные проявления КПЛ.

Всем пациентам с КПЛ СОПР проведена оценка степени тяжести поражения СОПР красным плоским лишаем. У пациентов с СД2 площадь поражения КПЛ СОПР составила $6,5 \pm 1,8$ балла, у больных КПЛ СОПР на фоне МС – $3,0 \pm 0,8$ балла, что является статистически значимым ($t=4,336$, $p=0,0001$).

Стоматологический статус больных КПЛ СОПР на фоне нарушений углеводного обмена

Клиническое обследование пациентов позволило оценить стоматологический статус пациентов с КПЛ СОПР, страдающих МС и СД2. Показатель интенсивности кариеса в 1-й и во 2-й группах равен 20,0 [17,5; 21,0] и 22,0 [20,0; 24,8], соответственно, что характеризует высокий уровень индекса КПУ. Значение индекса в группе сравнения отражает среднюю интенсивность поражения кариесом зубов и составляет 7 [4; 10], что значительно ниже, чем в исследуемых группах. Статистически значимые различия значений индекса КПУ отмечались между группой сравнения и 1-й группой, а также группой сравнения и 2-й группой ($p<0,001$).

Для большинства больных 1-й группы характерно значительные отложения зубного налета, что подтверждается значением индекса зубного налёта 2,2 [2,10; 2,9] и сопровождается неудовлетворительной гигиеной ПР. Показатель индекса ОНI-S у больных КПЛ СОПР на фоне МС составляет 2,0 [1,5; 2,0]. Достоверные отличия между группой сравнения и 1-й группой получены при сравнении показателей индексов ОНI-S и Silness-Loe ($p=0,05$ и $p<0,001$, соответственно).

Пациенты с КПЛ СОПР на фоне СД2 имели выраженную толщину зубной бляшки, что отражает значение индекса зубного налёта равное 2,1 [1,4; 2,4]. Среднее значение индекса ОНI-S во 2-й группе составляет 1,5 [1,0; 2,0] и соответствует верхней границе неудовлетворительного уровня гигиены ПР. При анализе данных установлено увеличение индекса Silness-Loe среди пациентов с КПЛ СОПР на фоне СД2 по сравнению со здоровыми пациентами ($p<0,001$, $p=0,05$ и $p<0,001$, соответственно). Достоверных отличий между 1-й и 2-й группами при оценке индексов КПУ, ОНI-S и Silness-Loe не наблюдалось ($p>0,05$).

Оценивая состояние пародонта, определяли тяжесть гингивита на основании индекса РМА. В группе исследования у 18 обследованных пациентов с КПЛ СОПР (45,0%) обнаружен гингивит легкой степени тяжести, гингивит средней степени тяжести выявлен у 17 пациентов, что составило 42,5%. Гингивит тяжелой степени тяжести диагностирован у 2 пациента (5,0%). Клинический интактный пародонт выявлен у 3 пациентов с КПЛ СОПР (7,5%). При анализе показателей индекса РМА выявлены достоверные отличия между группой сравнения и изучаемыми группами ($p<0,001$). Статистические отличия между 1-й и 2-й группами определены при $p=0,05$.

Цитологическое исследование слизистой оболочки полости рта больных КПЛ СОПР на фоне нарушений углеводного обмена

Цитологическое исследование позволило оценить деструкцию эпителиальных клеток у пациентов с КПЛ СОПР на фоне нарушений углеводного обмена (таблица 3).

Таблица 3

Цитологическое исследование слизистой оболочки полости рта у больных КПЛ на фоне нарушений углеводного обмена

Типы эпителиальных клеток	Исследуемые группы		Группа сравнения (n=41)	P
	Первая группа (n=20)	Вторая группа (n=20)		
0 тип	50,0 [41,0; 60,0]	29,0 [21,0; 53,0]	61,0 [59,0; 63,0]	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}<0,0001$
1 тип	17,0 [12,0; 20,0]	12,0 [10,0; 14,5]	19,0 [17,0; 21,0]	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}<0,0001$
2 тип	8,0 [6,0; 11,0]	9,0 [4,5; 12,5]	7,0 [4,0; 11,0]	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$

3 тип	12,0 [5,0; 15,0]	18,0 [11,0; 24,0]	6,0 [5,0; 8,0]	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,0001$
4 тип	13,0 [5,5; 22,5]	32,0 [9,0; 38,0]	6,0 [5,0; 8,0]	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,0001$

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

В соскобах СО очагов поражения среди больных КПЛ СОПР и МС преобладали тип “0” и тип “1” эпителиальных клеток (50,0 % и 17,0 %, соответственно), что преимущественно было характерно для типичной формы заболевания. У пациентов с КПЛ СОПР на фоне СД2, особенно при эрозивно-язвенной форме, наиболее часто в полученных соскобах определены “0” тип и “4” тип эпителиоцитов, 29,0 % и 32,0 %, соответственно. Цитологические исследование атипичной формы КПЛ СОПР у пациентов с МС и СД2 не показало явных различий. Аналогичные данные получены при оценке соскобов СОПР больных эксудативно-язвенной формой КПЛ.

Значение индекса дифференцировки клеток в группе сравнения составило 451,0 [439,0; 461,0], тогда как в группе пациентов с КПЛ СОПР и МС и в группе пациентов с КПЛ СОПР и СД2 – 427,0 [414,5; 446,5] и 400,0 [378,0; 428,0], соответственно. Статистически значимые различия установлены между группами с нарушениями углеводного обмена ($p < 0,05$), а также между исследуемыми группами и группой сравнения ($p < 0,0001$).

ТГц спектроскопия с разрешением во времени, применяемая для анализа ротовой жидкости, у больных КПЛ СОПР

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

Нами проведено попарное объединение перечисленных клинических групп с дальнейшей диагностикой типичной и эрозивно-язвенной форм. Такой подход находит отклик в других исследованиях (Yang X., Li X., Zhang S., 2018).

Графическое представление интенсивностей ТГц-сигнала в диапазоне от 0,3 до 1,5 ТГц не позволило установить явные и наглядные различия ТГц спектров при анализе проб РЖ

пациентов с типичной, эрозивно-язвенной группами и здоровых добровольцев (рисунок 3).

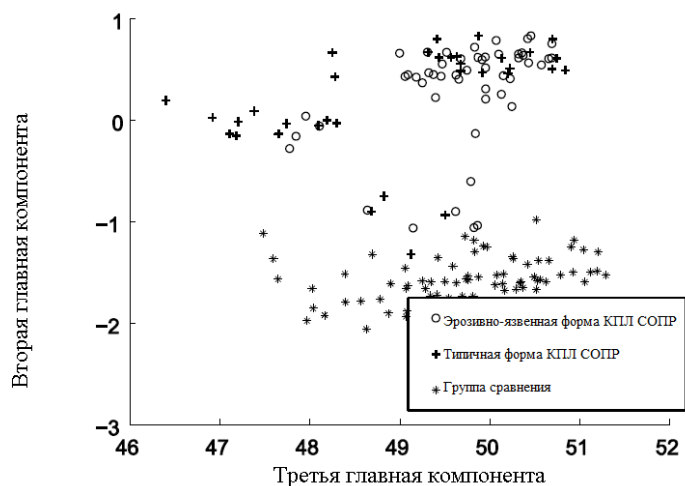


Рисунок 3. Проекция исследуемых объектов на подпространство 2-й и 3-й главных компонент.

Значимыми главными компонентами были первые 8. При проекции исследуемых объектов на подпространство 2-й и 3-й главной компоненты практически вся группа сравнения пространственно отделена от 2-х групп пациентов с КПЛ СОПР. Однако достоверное разделение пациентов с КПЛ СОПР по формам не произошло.

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 4).

Таблица 4

Попарные классификаторы метода опорных векторов ТГц-спектров поглощения образцов РЖ исследуемых групп

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

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

На 2-ом этапе диагностики проводили 4-кратное сканирование каждого ТГц спектра поглощения образца РЖ. Диагноз считался определенным, если он совпадал с 3-мя спектральными сканами исследуемого образца. Такой подход позволяет повысить точность разделения исследуемых групп при использовании нескольких главных компонент при изучении одного объекта (таблица 5).

Таблица 5

Двухэтапная классификация, основанная на использовании набора классификаторов метода опорных векторов

Группа	Диагностика	
	Точность диагностики при проведении 1-ого этапа, %	Точность диагностики при проведении 2-ого этапа, %
Пациенты с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР	88,2	100,0
Пациентов с типичной формой КПЛ СОПР	80,0	100,0
Группа сравнения	94,7	100,0

Точность диагностики пациентов с типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР при проведении только 1-ого этапа составила 80,0% и 88,2%, соответственно. Созданный двухэтапный подход, основанный на анализе спектров поглощения ТГц-сигнала образцов РЖ и попарных классификаторах “Один-против-одного”, обеспечивает 100% точность диагностики больных различными формами КПЛ СОПР.

ВЫВОДЫ

1. Частота КПЛ среди заболеваний СОПР составляет 8,8%. За последнее 3 года прослеживается увеличение числа пациентов с эрозивно-язвенной формой в 1,6 раз и уменьшение типичной формы в 1,6 раз. Обращаемость пациентов с атипичной и экссудативно-гиперемической за аналогичный период почти не изменилась.
2. Особенностью клинических проявлений КПЛ СОПР на фоне МС явилось преобладание типичной формы среди пациентов. У больных отмечалось истончение, бледность, атрофия СОПР, неравномерная десквамация СО спинки языка, что сопровождалось минимальными субъективными ощущениями в ПР. У больных КПЛ СОПР на фоне СД2 преимущественно наблюдалась эрозивно-язвенная форма с длительно незаживающими и рецидивирующими

эрозиями на фоне множественных папул, что сопровождалось выраженным болевым симптомом. Клиническое течение атипичной и экссудативно-гиперемической форм КПЛ СОПР на фоне МС и СД2 значительно не отличались.

3. Цитологическое исследование соскобов участков СОПР позволило выявить различия в нарушениях дифференциации эпителиоцитов у пациентов с КПЛ СОПР на фоне МС и СД2. При КПЛ СОПР на фоне МС, преимущественно для типичной формы, преобладали клетки с незначительной деструкцией цитоплазмы и нормальные эпителиоциты. Среди пациентов с КПЛ СОПР на фоне СД2 выявлены эпителиоциты с высокой степенью деструкции ядра и цитоплазмы и большим числом нормальных клеток, что наиболее характерно для эрозивно-язвенной формы.

4. ТГц спектроскопия с разрешением во времени позволяет провести достаточно точную диагностику типичной и эрозивно-язвенной форм КПЛ СОПР при анализе ТГц-спектров РЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для стабилизации и профилактики рецидивирования заболевания целесообразно учитывать выявленные особенности течения КПЛ СОПР на фоне нарушений углеводного обмена. Таким пациентам необходимо назначать биохимический анализ крови с определением уровня инсулина, глюкозы, гликированного гемоглобина, С-пептида крови и своевременно направлять на консультативный приём к врачу-эндокринологу. Биохимический анализ крови для пациентов с КПЛ СОПР на фоне МС необходимо проводить 1 раз в 2 месяца, для пациентов с КПЛ СОПР на фоне СД2 – 1 раз в 3 месяца.

2. Использовать сочетанное проведение анализа РЖ с помощью метода ТГц спектроскопии с разрешением во времени и цитологического исследования соскобов СОПР, в качестве неинвазивных экспресс-методов диагностики различных форм КПЛ СОПР на фоне нарушений углеводного обмена.

3. Необходимо широкое внедрение ТГц спектроскопии с разрешением во времени в практику лечебных учреждений стоматологического профиля для повышения эффективности диагностики КПЛ СОПР.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Байдик, О.Д. 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.

2. **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.

3. Салюкова, Д.В. Анализ спектров поглощения ротовой жидкости при плоском лишая полости рта / Д.В. Салюкова, **М.А. Титаренко** // Материалы всероссийской итоговой 76-й студенческой научной конференции им. Н.И.Пирогова. – Томск, 2017. – С. 219.

4. Kistenev, Y. 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.

5. Kistenev, Y.V. 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. 045001-045001-8.

6. **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.

7. **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.

8. Шибанов, М.Г. 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.

9. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ: учебное пособие / О.Д. Байдик [и др.]. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2018. – 43 с.

Список сокращений

М – среднее значение

Me – медиана

n – число наблюдений

p – уровень статистической значимости

Q1 и Q3 – первый и третий квартили

SD – стандартное отклонение

t-критерий - t-критерия Стьюдента

КПЛ – красный плоский лишай

МС – метаболический синдром

РЖ - ротовая жидкость

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СОПР – слизистая оболочка полости рта

ТГц - терагерц