

Белозеров Артем Евгеньевич

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА
ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ
ЖИДКОСТЕЙ**

3.1.7. Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России).

Научный руководитель: Казарина Лариса Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный работник Высшей школы

Официальные оппоненты:

Борисова Элеонора Геннадиевна, доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра общей стоматологии, профессор кафедры.

Каракров Карен Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России)

Защита состоится «05» июня 2025 г. в 13.00 часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.226.02 на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на официальном сайте университета www.vrnngmu.ru

Автореферат разослан « » _____ 2025г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Лещева Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Заболевания слизистой оболочки рта (СОР) в виду своей высокой степени распространенности, тяжести диагностики, течения, лечения, а также возможных осложнений являются одной из ведущих проблем стоматологии и медицины (Габриэлян А.Г., 2021; Гажва С.И., 2022; Гилева О.С., 2019; Пурсанова А.Е. 2022; Трунин Д.А. 2023; Kuhar N., 2021; Naseer K., 2021). Особый интерес и внимание обоснованно вызывают проблемы диагностики и лечения предраковых (потенциально злокачественных заболеваний – ПЗЗ) слизистой оболочки рта, что в первую очередь, связано с их высокой распространённостью – 12,5% от всех заболеваний СОР и 27% от всех новообразований (Борисова Э.Г., 2022; Казарина Л.Н., 2023; Караков К.Г. 2023; Hanna R., 2023; Pandey R., 2021).

Для диагностики дискератозов СОР практикующими врачами-стоматологами используются следующие методы:

1. Визуальный метод
2. Метод диаскопии
3. Проба Шиллера-Писарева
4. Стоматоскопия
5. Цитологическое исследование
6. Микробиологическое исследование
7. Оценка иммунологического состояния больных
8. Использование лампы VELscope
9. Использование диагностического комплекса «АФС-Д» и др.

Стоит отметить, что современные тенденции и научная парадигма требуют не только констатации и мониторинга уже произошедших изменений в мягких тканях, но и определение вероятности риска малигнизации патологического процесса (Джураева Ш.Ф., 2020; Романенко И.Г. 2019; Wen J., 2024).

На сегодняшний день недостаточно изучены методы точного прогнозирования течения злокачественных новообразований на фоне предшествующего (предикторного) заболевания. Однако, с каждым годом в клиническую медицину внедряется все большее количество методов и приборов

из экспериментальной медицины, которые способны определять качественные и количественные изменения не только на тканевом и клеточном уровне, но и на молекулярном (Гордецов А.С. 2020). Инфракрасная спектроскопия является одним из таких методов. Она изучает явления взаимодействия с различными средами электромагнитного излучения в одноименном спектре. (Кост А.Н., 1965). Данный спектр излучения используют для качественного и количественного определения состава различных веществ и называют дактилоскопическим (Kafft C., Sobotka S.B., Schackrt G., Salzer R. 2004).

Методика использовалась с начала XX века в неорганической, а затем и в органической химии. В медицине, в связи со сложностью строения и состава биологических жидкостей и тканей до 80-х годов прошлого века не применялась.

В современной медицинской практике область применения ИКС довольно обширна – диагностика патологий ЖКТ, онкологических заболеваний груди, легких, головного мозга, сердечно-сосудистых патологий.

Применяется данная методика и в стоматологии. Например, для ранней диагностики кариеса (Казарина Л.Н., Гордецов А.С., Рунова О.А., 2015) гингивита (Казарина Л.Н., Гордецов А.С., Сметанина О.А., 2016).

Степень разработанности темы исследования. В научной литературе имеется большое количество работ посвящённых изучению этиопатогенеза предраковых заболеваний, большое количество новых методик диагностики. Но вместе с этим, отсутствует способ ранней доклинической диагностики, который также можно использовать в качестве скрининга.

В ходе обзора литературы нам не удалось найти исследований, посвящённых использованию ИКС для диагностики дискератозов СОР, а также использованию препарата «Эплан» в комплексной терапии этих состояний.

В некоторых работах (А.Е. Пурсанова и др., 2018) получены данные о корреляции положительных клинических изменений и изменений количественных показателей, отражающих состояние иммунитета ротовой полости. Результаты нашей работы определили, что включение в схему медикаментозной терапии препарата «Эплан» приводит к достоверно более быстрому улучшению этих показателей чем при стандартной схеме лечения.

Также ранее не проводилось исследований, направленных на изучение возможности применения метода ИКС для анализа ротовой жидкости с целью оценки результатов лечения в динамике и прогнозирования риска возникновения предраковых заболеваний СОР на стадии отсутствия симптомов.

Цель исследования: Совершенствование диагностики и оценки эффективности проводимого лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта с помощью метода инфракрасной спектроскопии.

Задачи исследования:

1. Оценить стоматологический статус ротовой полости пациентов с предраковыми заболеваниями СОР: фотодокументирование элементов поражения СОР, рассчитать индексы КПУ(з), индекс гигиены Грин-Вермиллиона, пародонтальный индекс CPITN, pH-метрия.
2. Провести ИК-анализ спектров ротовой жидкости у здоровых лиц и пациентов с предраковыми заболеваниями СОР до и после лечения.
3. Определить уровень провоспалительного цитокина IL-1 β и противовоспалительного цитокина IL-10 в ротовой жидкости у данной категории больных до и после лечения.
4. Изучить эффективность комплексной терапии предраковых заболеваний СОР с включением препарата комбинированного действия «Эплан»

Научная новизна. В рамках исследования были впервые изучены параметры инфракрасных спектров ротовой жидкости у пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта, а также у практически здоровых людей. Были определены референтные ИКС-параметры ротовой жидкости для здоровых людей. Построен диагностический профиль «норма». У пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта в ротовой жидкости происходят изменения в содержании основных метаболитов обмена веществ, таких как фосфорилированные жиры, углеводы и неорганические фосфаты, что проявляется увеличением значений параметров ИК-спектров. После проведения курса лечения эти изменения становятся менее выраженными.

Разработан и внедрен новый метод, позволяющий проводить неинвазивную диагностику предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. Этот метод

использует дифференциально-диагностический ИКС профиль «предрака» и «нормы» ротовой жидкости в качестве прогностического критерия для раннего выявления предраковых заболеваний СОР. ИК-образы позволяют эффективно выявлять предраковые заболевания слизистой оболочки рта на ранних стадиях, когда клинические проявления ещё отсутствуют.

Также впервые исследован уровень провоспалительных (IL-1 β) и противовоспалительных цитокинов (IL-10) в ротовой жидкости у пациентов с предраковыми заболеваниями до и после комплексного лечения.

Впервые доказано, что включение препарата «Эплан» в комплексную терапию пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта значительно ускоряет процесс эпителизации очагов поражения и улучшает иммунологические показатели полости рта.

Теоретическая и практическая значимость. Заключается в разработке нового подхода к диагностике и лечению предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. Применение метода инфракрасной спектроскопии позволяет получить уникальные данные о состоянии ротовой жидкости, которые отражают течение процессов кератинизации СОР, что открывает новые возможности для ранней диагностики и прогнозирования развития предраковых заболеваний.

Практическая значимость исследования состоит в применении дифференциально-диагностических ИКС-профилей ротовой жидкости для скринингового обследования и мониторинга больных с потенциально злокачественными заболеваниями СОР.

Предложен метод оценки эффективности проводимой терапии красного плоского лишая и лейкоплакии, основанный на изменении лабораторных показателей и ИКС профилей ротовой жидкости.

Методология и методы исследования. Работа не противоречит этическим нормам и стандартам. Одобрена локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Министерства здравоохранения России (протокол № 6 от 14 июня 2018 года).

Объект исследования – группа пациентов в возрасте от сорока до семидесяти лет. Предмет исследования – предраковые заболевания слизистой

оболочки рта. Подробное описание статистических методов обработки указано в главе №2.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Отмечены статистически значимые отличия в ИКС конфигурациях ротовой жидкости здоровых людей и больных предраковыми заболеваниями. Данные отличия можно фиксировать графически и использовать для оценки проведенной терапии и ранней профилактики ПЗЗ.

2. Использование крема «Эплан» в составе комплексной терапии предраковых заболеваний слизистой оболочки рта ускоряет процессы эпителизации и опосредованно воздействует на улучшение состояния различных компонентов иммунной системы ротовой полости. Доказано снижение концентрации противовоспалительных и провоспалительных интерлейкинов, а также улучшение показателей кислотно-щелочного баланса ротовой полости.

Личное участие автора в выполнении исследования. Совместно с научным руководителем проведено составление дизайна исследования, поставлены его цели и задачи. Далее, автором был проведен анализ имеющейся научной литературы по теме диссертационного исследования в количестве 120 отечественных источников и 80 зарубежных. Обследованы 330 пациентов, отобраны участники исследования, заполнены составленные анкеты, проведены фотопротоколы, собрана ротовая жидкость. Совместно с д.х.н., профессором Гордецовым А.С. и к.б.н., доцентом Красниковой О.В. проведена ИКС ротовой жидкости и составлены диагностические профили. Совместно с заведующей лаборатории «Гемохелп» к.б.н. Монаковой Э.А. проведено исследование ротовой жидкости и определены уровни про- и противовоспалительных цитокинов.

Соответствие диссертационного исследования паспорту специальности. Направление и результаты исследования соответствуют пункту 5 паспорта научной специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация диссертации. Результаты исследования обладают высокой степенью достоверности, что обосновывается значительным количеством участников (в исследовании приняли участие 330

пациентов), наличием контрольных и сравнительных групп, использованием актуальных методов обследования, интерпретируемых математически и проведенной статистической обработкой данных.

Научная новизна работы обусловлена комплексным подходом к исследованию, включающим клинико-лабораторные методы и анализ обширного массива данных. Результаты исследования наглядно представлены в виде рисунков, диаграмм и таблиц, что делает их легко воспринимаемыми и понятными.

Достоверность результатов также подтверждается анализом отечественной и зарубежной литературы в соответствующей области научных исследований.

20.05.2024 в Приволжском исследовательском медицинском университете на расширенном заседании проблемной комиссии по стоматологии состоялась предварительная защита диссертации 20.05.2024 (протокол №7).

Кроме этого, полученные в ходе исследования данные были представлены:

1. На IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» IV Всероссийского форума медицинских и фармацевтических вузов «За качественное образование» (Киров, 2019)
2. VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (Н.Новгород, 2020)
3. II Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Будущее стоматологии» (Н. Новгород, 2024).

Внедрение результатов исследования. Полученные данные внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжского исследовательского медицинского университета», кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский Государственный университет им. И.П. Огарева» и лечебную практику университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ, а также в стоматологические клиники ООО «ФилипповЪ и К» в городе Бор Нижегородской области.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 14 научных работ. Из них 8 – в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК

Минобрнауки России, 1 статья в журнале «Scopus», патент на изобретение: «Способ диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта» (RU 2737523 C1).

Объем и структура диссертации. Работа написана на 147 страницах шрифтом Times New Roman 14 кегля. Включает в себя 9 разделов, представленных следующими главами: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. В списке использованной литературы 200 источников: 120 российских и 80 иностранных. Работа содержит 51 рисунок и 9 таблиц.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Материалы и методы представленного исследования

Исследование проводилось на базе кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Министерства здравоохранения России (протокол № 6 от 14 июня 2018 года).

Проведено обследование 330 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет. Затем, отобраны 100 пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта, предоставившие для исследования свою ротовую жидкость и 30 человек с отсутствием патологических состояний СОР. Из них мужчин – 45, женщин – 85.

Для участия в исследовании, пациент должен был соответствовать определённым критериям. Во-первых, он должен был дать информированное согласие на участие во всех исследованиях, предусмотренных протоколом. У пациента не должен был быть подтвержденный на момент обращения диагноз «кандидоз полости рта». В процессе обследования все пациенты проходили процедуру взятия мазка на *C. Albicans*. Также важнейшим требованием было отсутствие в истории болезни информации о систематическом и длительном приеме стероидных и/или нестероидных препаратов. В случае несоблюдения одного из этих требований пациент исключался из исследования.

У всех больных была обследована полость рта. Из 130 человек 100

пациентов имели предраковые заболевания слизистой оболочки рта. Диагноз установлен на основании жалоб, анамнеза и клинической картины. Количественное распределение патологий было следующим: эрозивно-язвенная форма лейкоплакии – 23 пациента (23%), из них – 13 человек вошли в основную группу и 10 человек – в группу сравнения; веррукозная форма лейкоплакии – 21 пациент (21%), из них – 11 человек вошли в основную группу и 10 человек – в группу сравнения, эрозивно-язвенная форма КПЛ – 34 пациента (34%), из них – 17 человек вошли в основную группу и 17 человек – в группу сравнения; гиперкератотическая форма КПЛ – 22 пациента (22%). Из них – 11 человек вошли в основную группу и 11 человек – в группу сравнения. Также нами проводилась оценка эффективности лечения предраковых заболеваний СОР. Для этого все больные были распределены на 3 группы:

1 группа основная – больные с предраковыми заболеваниями СОР, которым в комплексную терапию был включен препарат «Эплан».

2 группа сравнения – больные с предраковыми заболеваниями СОР, которым проводилось лечение по традиционной схеме с, которая включала в себя проведение санации ротовой полости, общую и местную медикаментозную терапию.

3 группа контроля – пациенты, без клинических проявлений патологических состояний слизистой оболочки рта.

Обследование всех групп пациентов включало сбор анамнеза, осмотр полости рта, фотопротоколирование элементов поражения, определение стоматологического статуса с помощью расчёта значений коэффициентов индекса КПУ(з), индекса гигиены Green-Vermillion, CPITN, pH ротовой жидкости. Полученные данные фиксировались в медицинской карте пациента и карте стоматологического больного разработанной нами.

В качестве нового метода диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта нами была предложена инфракрасная спектроскопия. Для применения данного метода нами был проведен забор и ИК-анализ ротовой жидкости у 100 пациентов с предраковыми заболеваниями СОР и 30 здоровых лиц

(контрольная группа). Экспериментально определены ИК-параметры отличия этих групп и на их основании построены дифференциально-диагностические профили «нормы» и «предрака». Данный этап работы выполнен на кафедре общей химии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Для повышения эффективности диагностики, контроля лечения и профилактики нами использован иммуноферментный анализ ротовой жидкости с помощью аппарата Sunrise на базе лаборатории «Гемохэлп». Общеизвестно, что при заболеваниях слизистой оболочки рта меняется как микробный ландшафт, так и кислотно-щелочной баланс ротовой жидкости, поэтому проводилось определение pH ротовой жидкости при помощи прибора «Acorn pH5 series pH/oC Meter».

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Результаты клинических исследований

Изучение стоматологического статуса больных с предраковыми заболеваниями СОР показало достаточно высокие значения индекса КПУ(з) на момент обращения. Среднее значение индекса на момент первичного обращения пациентов в основной группе 13 [12; 13]; в группе сравнения 13 [12; 14,75] с преобладанием компонента «У», что связано с возрастными особенностями. Дальнейшая динамика данного показателя отражена графически (Рисунок 1).

Для оценки уровня гигиены полости рта нами использовался индекс Green-Vermillion (Таблица 1).

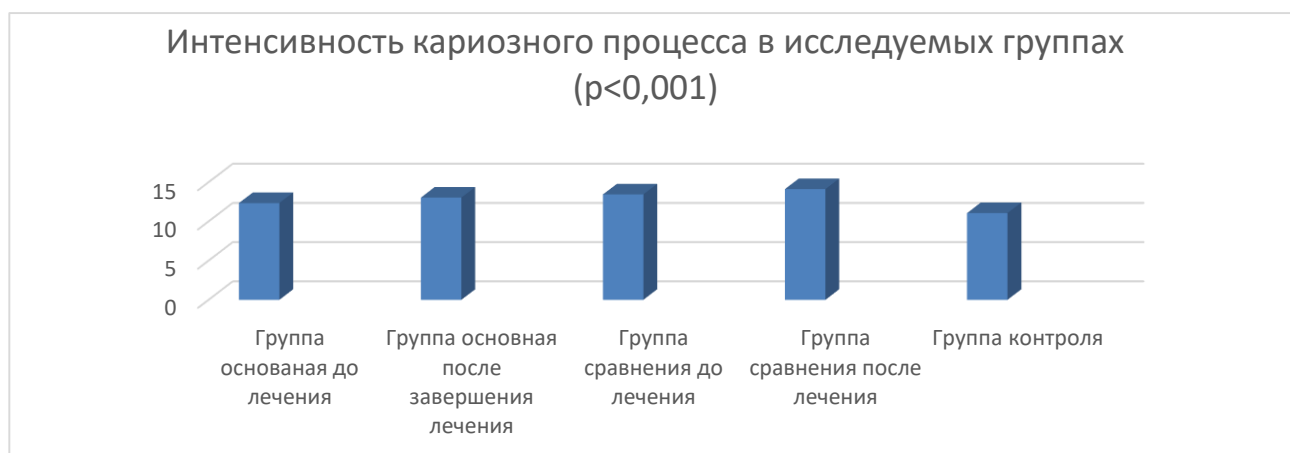


Рисунок 1 – Показатели интенсивности кариозного процесса в обследуемых группах

Таблица 1 – Гигиеническое состояние полости рта у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР

Сроки наблюдения	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
Исходная ситуация	1,1 (1,1; 1,2)	1,3 (1,3; 1,4)	0,8 (0,7; 0,9)
через 1 месяц после проведенной терапии	0,8 (0,7; 0,8)	0,8 (0,8; 0,9)	
контрольный осмотр через 6 месяцев	0,7 (0,7; 0,8)	0,7 (0,7; 0,8)	
Примечания: значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха			

Отмечено, что пациенты с предраковыми заболеваниями имеют повышенную чувствительность слизистой оболочки рта и как следствие - плохой уровень индивидуальной гигиены.

Показатель CRITN был равен 1.155 [1,09; 1,25] в группе здоровых добровольцев (Таблица 2). В группе с включением препарата «Эплан» он составил – 1,91 [1.655; 2] на момент обращения, через полгода после лечения – 0,67 [0.6425; 0,71]. Показатель в группе с применением стандартной схемы лечения до проведения манипуляций был равен – 2,06 [1,922; 2,31] после лечения через 6 месяцев – 0,645 [0.61; 0,69].

Таблица 2 – Показатель CRITN в исследуемых группах

Сроки наблюдения	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
до лечения	1,91 (1.655; 2)	2,06 (1,922; 2,31)	1.155 (1,09; 1,25)
через 1 месяц после лечения	0,73 (0,68; 0,78)	0,79 (0,75; 0,82)	
контрольный осмотр через 6 месяцев	0,67 (0.6425; 0,71)	0,645 (0.61; 0,69)	
Примечания: значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха			

Особое внимание уделялось обследованию очагов поражения. Нами установлено, что наиболее частая их локализация— это слизистая оболочка щек (на уровне окклюзионной поверхности зубов (81%), маргинальная десна (13%), небо (5%), боковая поверхность языка (2%). У большинства пациентов отмечались сочетанные поражения.

В результате проведенного комплексного лечения удалось полностью излечить эрозивно-язвенную форму лейкоплакии в основной группе (13 человек), в группе сравнения консервативно реабилитированы 9 человек и 1 пациент направлен на хирургическое иссечение очага поражения, после отсутствия положительной динамики на контрольном осмотре через 1 месяц. Веррукозная лейкоплакия излечена у 11 больных основной группы, при этом у 4 пациентов группы сравнения веррукозная форма переведена в плоскую и сохраняются ограниченные очаги дискератоза. Данные пациенты продолжают консервативное лечение и находятся на диспансерном наблюдении на кафедре. Клиническая ситуация в отношении эрозивно-язвенной формы КПЛ следующая: 17 пациентов основной группы успешно вылечены, у 2 человек группы сравнения произошла малигнизация, они направлены на лечение к врачу-онкологу. Гиперкератотическая форма полностью излечена у всех пациентов основной группы (11 человек), в группе сравнения консервативное лечение было успешным у 9 больных, 2 пациента направлены к врачу-стоматологу-хирургу.

Результаты лабораторных исследований

Анализ уровня провоспалительного цитокина интерлейкин -1 β и противовоспалительного цитокина интерлейкина-10

В группе пациентов, считающих себя здоровыми показатель IL-1 β составил 18.3 [15.65; 22.2] пг/мл (Таблица 3). В двух других группах сильно значимого различия не отмечалось (Рисунок 2).

Через 30 дней после проведенной терапии у группы с применением препарата «Эплан» отмечается положительная динамика. В группе сравнения это происходит медленнее (Рисунок 3).

Спустя полгода было отмечено значительное снижение данного показателя как в основной группе (22 [20.8; 23.03] пг/мл), так и в группе

сравнения (23.5 [22.4; 24.5] пг/мл).

Схожая тенденция отмечается и с показателями IL-10. В основной группе можно наблюдать более выраженное снижение концентрации противовоспалительного белка. В группе сравнения также происходит нормализация содержания IL - 10 в ротовой жидкости, но более медленными темпами.

Таблица 3 – Динамика результатов уровня цитокинов ротовой жидкости у пациентов с предраковыми заболеваниями СОР

	интерлейкин 1- β	интерлейкин -10
Основная группа. До лечения	90.9 (87.92; 95.4)	117.2 (113.5; 123.1)
Группа сравнения. До лечения	90.2 (89.12; 91.87)	115.2 (113.3; 116.8)
Основная группа. Спустя месяц после лечения	27.6 (26.33; 28.9)	45.3 (43.28; 46.98)
Группа сравнения. Спустя месяц после лечения	32.4 (31.2; 33.25)	58.55 (57.23; 60.55)
Основная группа. Спустя полгода после лечения	22 (20.8; 23.03)	18,4 (17.18; 19.3)
Группа сравнения. Спустя полгода после лечения	23.5 (22.4; 24.5)	20.55 (19.52; 21.78)
Группа контроля	18.3 (15.65; 22.2)	15.6 (13.3; 20.22)
Примечания: значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха		

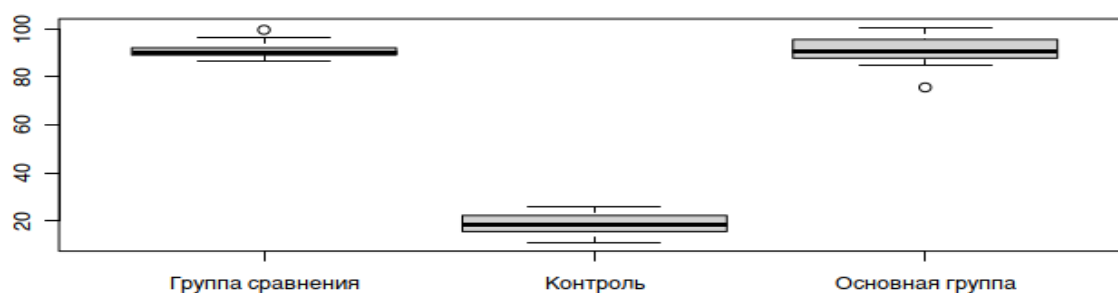


Рисунок 2 – Распределение значений интерлейкина 1 β до начала лечения
Для создания диаграмм размаха используются следующие статистические показатели: первая четверть (Q1), медиана и третья четверть (Q3).

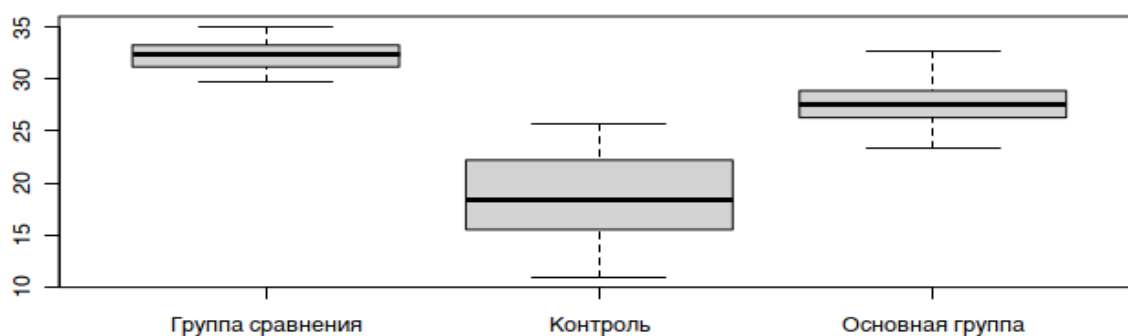


Рисунок 3 – Распределение значений интерлейкина 1β через 1 месяц после начала лечения.

Для создания диаграмм размаха используются следующие статистические показатели: первая четверть (Q1), медиана и третья четверть (Q3).

Анализ измерения значений водородного показателя (pH)

В группе пациентов контроля водородный показатель составил 7.055 [6.89; 7.172]. В основной группе 6.51 [6.442; 6.59]. У пациентов группы сравнения 6.585 [6.502; 6.645] (Рисунок 4). После проведенной терапии отмечается смещение pH ротовой жидкости в нейтральную сторону в обеих группах.

Спустя полгода показатели становятся максимально близки к норме: основная группа - 7.05 [7.01; 7.08] мкг/л, группа сравнения – 7.08 [7.03; 7.155] мкг/л.

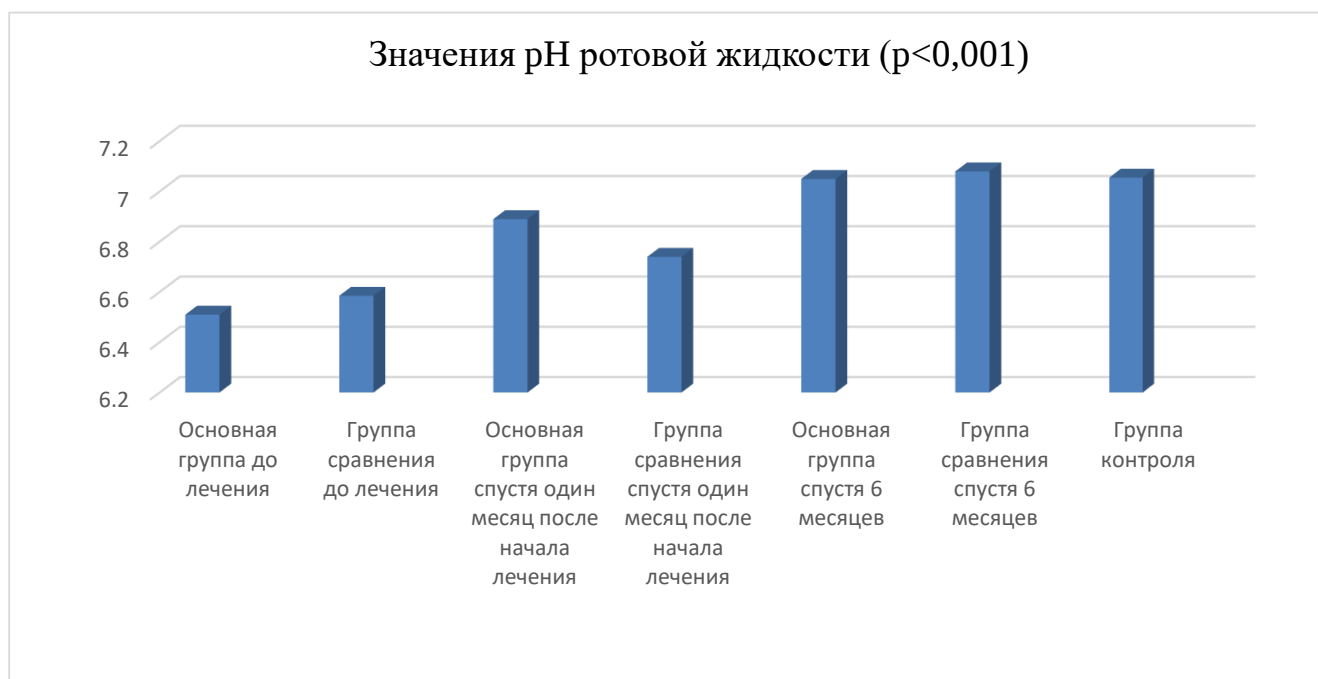


Рисунок 4 – Значения водородного показателя в исследуемых группах

Анализ результатов инфракрасной спектроскопии ротовой жидкости полости рта у больных предраковыми заболеваниями

В ходе исследования изначально было проведено определение параметров ротовой жидкости в норме и при наличии предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта. Это было сделано с целью выявления взаимосвязей между происходящими изменениями в слизистой оболочки рта при развитии дискератозов и изменением ИК-спектров в области поглощения $1200\text{-}1000\text{ см}^{-1}$.

На полученном ИК-спектре определяли высоты пиков полос поглощения с максимумами $1130, 1140, 1150, 1160, 1165, 1080\text{ см}^{-1}$, после чего вычисляли значения отношений высот пиков (Таблица 4). Для анализа выбрали 6 информативных параметров: $1150/1165, 1150/1080, 1140/1160, 1130/1165, 1130/1040, 1030/1080$ (П1-П6). При отношении $1150/1165$, равном $4,59\pm 0,15$, при отношении $1150/1080$, равном $1,92\pm 0,10$, при отношении $1140/1160$, равном $2,94\pm 0,11$, при отношении $1130/1165$, равном $5,76\pm 0,12$, при отношении $1130/1040$, равном $1,84\pm 0,12$ и при отношении $1030/1080$, равном $1,35\pm 0,05$ диагностировали предраковое заболевание слизистой оболочки полости рта. Построение общего дифференциально-диагностического профиля «предрак» основано на совпадении указанных выше соотношений в образцах ротовой жидкости пациентов с лейкоплакией и КПЛ.

На втором этапе нами были использованы полученные ранее данные для построения графического дифференциально-диагностического профиля. Он строился на четырех радиальных лучах, которые исходят из центра (система координат $0:0$, угол 90°), каждый луч соответствует отношению полос поглощения. На полученной системе координат откладывали значения отношений, соответствующих каждому лучу, затем концы отрезков соединяли между собой. В результате получается шестиугольник, который является эталонным дифференциально-диагностическим профилем «нормы» и «предрака» (Рисунок 5).

В случае развития предракового заболевания происходит достоверное изменение значений параметров 1-6, а именно: увеличение значений параметров на 166% (П1), 156% (П2), 119% (П3), 227% (П4), 142% (П5), 95% (П6) ($p < 0,05$).

Таблица 4 – Изменение параметров ИК-спектров слюны

	П ₁	П ₂	П ₃	П ₄	П ₅	П ₆
Группа контроля	1,72 ±0,10	0,75 ±0,23	1,34 ±0,11	1,76 ±0,25	0,76 ±0,09	0,69 ±0,15
Исходная ситуация	4,59 ±0,15*	1,92 ±0,10*	2,94 ±0,11*	5,76 ±0,12*	1,84 ±0,12*	1,35 ±0,05*
Через 1 месяц после начала лечения	1,78 ±0,10	1,03 ±0,10	1,15 ±0,11	3,80 ±0,22	1,52 ±0,08	1,61 ±0,11
Через 6 месяцев после начала лечения	1,68 ±0,11	0,88 ±0,09	1,34 ±0,10	2,78 ±0,15	1,42 ±0,10	1,15 ±0,15
* - различия достоверны с группой здоровых добровольцев ($p \leq 0,001$)						

При дальнейшем рассмотрении результатов лечения важно следить за динамикой изменения значений параметров 1-6, а именно: оценивать приближения их к значениям соответствующих интервалов для нормы и патологии, что будет свидетельствовать об эффективности или неэффективности проводимого лечения.

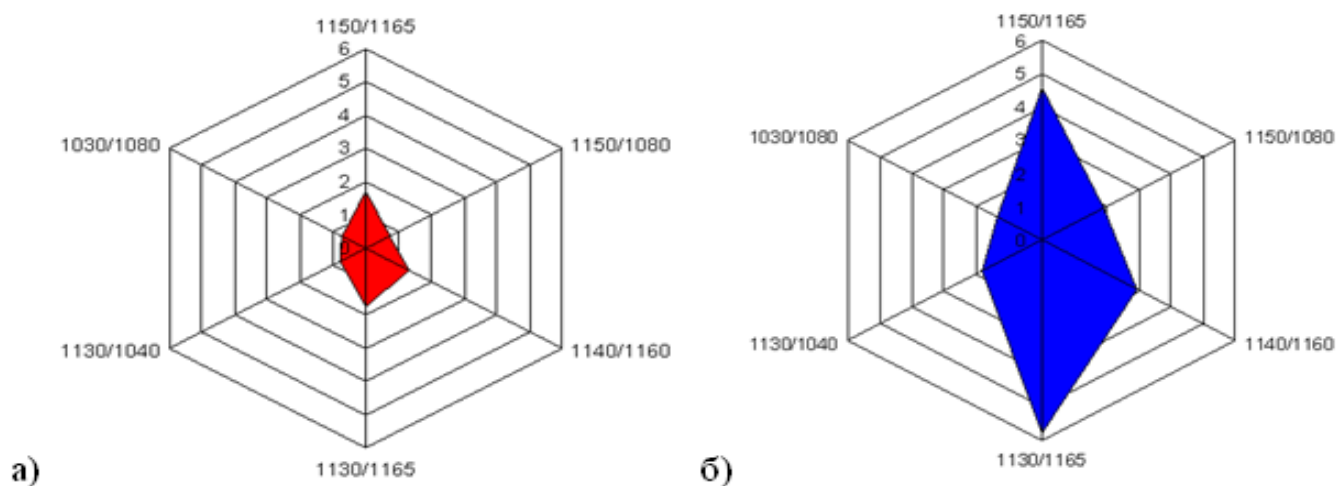


Рисунок 5 – Дифференциально-диагностические профили: а) – «норма» б) – «предрак»

Через месяц проводимого лечения предраковых заболеваний СОР значения параметров ИК-спектров слюны изменились следующим образом:

- достоверно уменьшаются значения параметров 1-5: на 61%(П1), 46%(П2), 60%(П3), 34%(П4), 17%(П5) ($p < 0,05$).

- достоверно увеличивается значения параметра 6 на 19% ($p < 0,05$)

Как видно из рисунка 6 (б) через 1 месяц после начала лечения дифференциально-диагностический профиль пациентов сильно изменился – объём геометрической фигуры уменьшился и приблизился к профилю здоровья, так как значения параметров 1-5 по своим значениям приблизились к интервалам нормы. Значение параметра 6 имеет обратный градиент. Вероятно, это связано с адаптационными процессами организма, направленными на запуск приспособительных реакций и поддержания общего гомеостаза. На таком раннем сроке лечения уже видны значительные изменения параметров

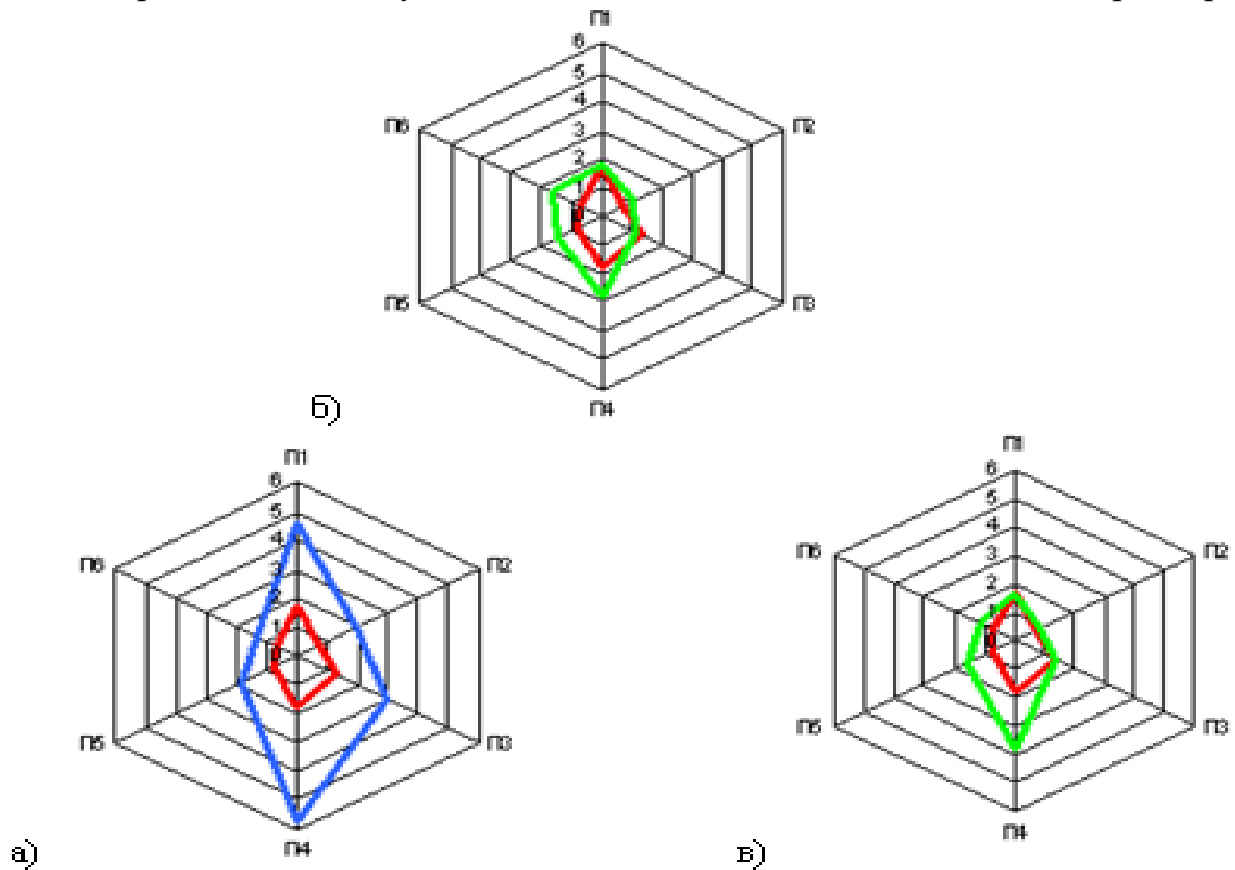


Рисунок 6 – Дифференциально -диагностические профили для: а) – группа контроля – красная диаграмма, группа пациентов с патологией – синяя диаграмма, б) – группа контроля – красная диаграмма, группа пациентов после лечения длительностью 1 месяц – зеленая диаграмма, в) – группа контроля – красная диаграмма, группа пациентов после лечения длительностью 6 месяцев – зеленая диаграмма.

ИК-спектров слюны, хотя говорить о конечной картине выздоровления еще рано. На более позднем сроке лечения – через 6 месяцев – параметры ИК-спектров слюны данных больных меняются следующим образом (по сравнению с группой сравнения): происходит достоверное уменьшение всех параметров на 63%(П1), 54%(П2), 54%(П3), 51%(П4), 22%(П5), 15%(П6) соответственно.

Из рисунка 6 (в) видно, что дифференциально-диагностический профиль больных изменился геометрически – объем фигуры уменьшился по сравнению с изначальным и максимально приблизился к значениям нормы по всем параметрам.

ВЫВОДЫ:

1. У пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями СОР в стоматологическом статусе определены высокая интенсивность кариозного процесса ($KПУ(з)=13$ (12; 13)); неудовлетворительное состояние гигиены полости рта (индекс гигиены Green-Vermillion 1,3 (1,3; 1,4)); а также нуждаемость в лечении заболеваний пародонта ($СРITN=2,06$ (1,922; 2,31)). У 82% выявлена частичная потеря зубов и нуждаемость в ортопедическом лечении. Среди 100 обследуемых больных мы выявили следующее распределение нозологических форм: эрозивная форма лейкоплакии – 23%, веррукозная лейкоплакия – 21%, эрозивно-язвенная форма КПЛ – 34%; гиперкератотическая форма КПЛ – 22%.

2. Были определены референтные ИКС-параметры ротовой жидкости для здоровых людей: $P_1 1,72 \pm 0,10$; $P_2 0,75 \pm 0,23$; $P_3 1,34 \pm 0,11$; $P_4 1,76 \pm 0,25$; $P_5 0,76 \pm 0,09$; $P_6 0,69 \pm 0,15$ ($p < 0,001$). Построен диагностический профиль «норма». У пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта в ротовой жидкости происходят изменения в содержании основных метаболитов обмена веществ, таких как фосфорилированные жиры, углеводы и неорганические фосфаты, что проявляется увеличением значений параметров ИК-спектров: 166% (П1), 156% (П2), 119% (П3), 227% (П4), 142% (П5), 95% (П6) ($p < 0,001$). После проведения курса лечения эти изменения становятся менее выраженными.

3. Изучены иммунологические показатели ротовой жидкости у пациентов с

ПЗЗ, которые указывают на увеличенный уровень интерлейкина 1- β (90.9 (87.92; 95.4)) и интерлейкина-10 (117.2 (113.5; 123.1)) по сравнению с группой контроля (18.3 (15.65; 22.2) и 15.6 (13.3; 20.22) соответственно).

4. Включение препарата «Эплан» в комплексную терапию предраковых заболеваний слизистой оболочки рта способствует улучшению как клинических, так и лабораторных показателей, что подтверждается полным восстановлением слизистой оболочки ротовой полости, положительной динамикой индекса гигиены по Green-Vermillion, индекса CPITN, нормализацией баланса саливарных цитокинов и уровня pH ротовой жидкости.

5. Разработан и внедрен новый метод, позволяющий проводить неинвазивную диагностику предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. Этот метод использует дифференциально-диагностический ИКС профиль «предрака» и «нормы» ротовой жидкости в качестве прогностического критерия для раннего выявления предраковых заболеваний СОР.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные в ходе исследования ИК-образы позволяют эффективно выявлять предраковые заболевания слизистой оболочки рта на ранних стадиях, когда клинические проявления ещё отсутствуют. Этот метод основан на инфракрасной спектроскопии и является неинвазивным, что делает его безопасным и удобным для применения в медицинской практике.

2. Для раннего выявления предраковых заболеваний слизистой оболочки рта важно оценивать состояние местного иммунитета ротовой полости. Один из способов сделать это — определить концентрацию интерлейкинов IL-1 β и IL-10. Для этого нужно собрать слюну в пробирку, а затем провести анализ методом ИФА.

3. Чтобы повысить эффективность комплексного лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта, рекомендуется включить в стандартную схему лечения крем «Эплан». Его следует наносить на поражённые участки два раза в день в течение одного месяца.

4. Пациентов с диагностированными предраковыми заболеваниями необходимо поставить на диспансерное наблюдение. Им следует проходить

контрольные осмотры каждые полгода, во время которых помимо проведения профессиональной гигиены полости рта определяется и динамика изменений ИКС-профиля ротовой жидкости.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются во внедрении передоложенного метода ИКС-диагностики для скринингового исследования населения с целью повышения эффективности ранней диагностики и доли выявленных больных с предраковыми заболеваниями и онкопатологией СОР. В качестве перспективы повышения эффективности лечения предраков полости рта можно рассматривать разработку персонифицированного терапевтического алгоритма, направленного на снижение сроков заживления и увеличение периода ремиссии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Пурсанова А.Е., Казарина Л.Н., Гущина О.О., Серхель Е.В., Белозеров А.Е., Абаев З.М. Клинико-иммунологические особенности предраковых заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ // Стоматология. – 2018, Т. 97. - № 5 - С. 23- 26.

2. Казарина Л.Н., Чуваркова И.М., Белозеров А.Е. Состояние стоматологического статуса у больных с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки ротовой полости// Стоматология: образование, наука и практика. – 2018. С. 53-57.

3. Пурсанова А.Е., Казарина Л.Н., Белозеров А.Е. Клиническая характеристика больных предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта и красной каймы губ (по данным консультативного приема) //Научный послы высшей школы – реальные достижения практического здравоохранения. Сборник научных трудов. – 2018. С. 617-622.

4. Пурсанова А.Е., Казарина Л.Н., Белозеров А.Е., Серхель Е.В., Казарин А.С., Гулян У.Г. Совершенствование диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта//Вятский медицинский

вестник. – 2019. - № 2(62) - С. 46-50.

5. Казарина Л.Н., Пурсанова А.Е., Белозеров А.Е. Роль санации и ортопедического лечения в клиническом течении лейкоплакии слизистой оболочки рта// Сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience», Н.Новгород, 13-14 марта 2019 г., 290 - 291 с.

6. Казарина Л.Н., Пурсанова А.Е., Белозеров А.Е. Парестезия слизистой оболочки рта у больных предраковыми заболеваниями// *Cathedra*. – 2019 - №70 – С. 26–28.

7. Казарина Л.Н., Гордцов А.С., Красникова О.В., Белозеров А.Е., Пурсанова А.Е. Диагностика предраковых заболеваний слизистой оболочки рта методом инфракрасной спектроскопии // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. – 2019. - № 12 - С. 77-82.

8. Казарина Л.Н., Белозеров А.Е., Пурсанова А.Е. Комплексный подход к профилактике и лечению лейкоплакии слизистой оболочки рта//*Dental Forum 2020*. - № 1 - С. 65-69.

9. Казарина Л.Н., Гордцов А.С., Красникова О.В., Белозеров А.Е., Пурсанова А.Е., Казарин А.С. Оценка эффективности лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта методом инфракрасной спектроскопии // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. – 2020. - № 5 - С. 139-145.

10. Казарина Л.Н., Белозеров А.Е., Пурсанова А.Е. Морфологическая диагностика предраковых заболеваний слизистой оболочки рта//*Российская стоматология*. 2022. Т. 15. № 4. С. 72-73.

11. Казарина Л.Н., Белозеров А.Е. Изменение показателей местного иммунитета у больных с предраками в результате проведенной терапии//*Материалы I Всероссийской междисциплинарной конференции по стоматологической микробиологии*. 2022. С. 59-63.

12. Казарина Л.Н., Белозеров А.Е., Пурсанова А.Е. Оценка влияния комплексного лечения на иммунологический статус ротовой полости у больных с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки

рта//Российская стоматология. 2023. Т. 16. № 1. С. 53-54.

13. Казарина Л.Н. Белозеров А.Е. Казарин А.С. Динамика уровня цитокинов ротовой жидкости у больных с предраковыми заболеваниями после проведенной терапии// Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2024. – Т. 26, № 8 - С. 22-27.

14. Патент на изобретение RU 2737523 C1, 01.12.2020. Заявка № 2019139902 от 05.12.2019. Способ диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта/ Гордецов А.С., Красникова О.В., Пурсанова А.Е., Казарина Л.Н., Белозеров А.Е.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – искусственный интеллект

ИКС – инфракрасная спектроскопия

ИФА – иммуноферментативный анализ

ИФН – интерферон

КПЛ – красный плоский лишай

ПЗЗ – потенциально злокачественные заболевания

СОР – слизистая оболочка рта

ССС – сердечно-сосудистая система

IL – интерлейкин