

На правах рукописи

Г. Хисамиева

Хисамиева Гузель Марселевна

**Применение лазерных технологий при хирургическом лечении пациентов
с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта**

3.1.7. Стоматология

3.2.7. Иммунология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

кандидат медицинских наук, доцент

Степанов Михаил Александрович

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Свитич Оксана Анатольевна

Официальные оппоненты:

Иванова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии им. профессора В.С. Иванова, профессор кафедры

Савлевич Елена Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, оториноларингологическое отделение, врач-оториноларинголог

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «22» января 2026 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.36 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Дикопова Наталья Жоржевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Термин «потенциально злокачественные заболевания» (ПЗЗ), предложенный Центром сотрудничества по изучению рака и предраковых заболеваний слизистой оболочки рта (СОР) при Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), используется для всех предраковых состояний и образований, но не при всех, из попавших в данную группу заболеваний, происходит злокачественная трансформация (Ивина А.А. и соавт., 2019; Barakat SM et al., 2015).

Потенциально злокачественные заболевания имеют повышенный риск малигнизации и возникновения эпителиальной дисплазии (ЭД) (Ивина А.А., 2020). Научными исследованиями установлено, что в большинстве случаев злокачественных новообразований СОР, развивающихся из ПЗЗ, обнаруживаются признаки эпителиальной дисплазии (Nevanpää, T.T. et al., 2022).

Особый научный интерес представляют такие заболевания как лейкоплакия, эритроплакия, субмукозный фиброз, красный плоский лишай. Это основные состояния, способные к злокачественной трансформации и в значительной степени связанные с развитием ЭД СОР (R SA et al., 2017).

Существует множество исследований, согласно которым основная роль в этиологии ПЗЗ СОР отводится вирусу папилломы человека (ВПЧ), и, главным образом, его высокоонкогенным штаммам (Бабиченко И.И. и соавт., 2014; Назарова Н.М. и соавт., 2018). Известно, что ВПЧ запускает пролиферативную активность клеток эпителия путем блокировки онкопротеина P16^{INK4a}, являющегося биологическим маркером начала канцерогенеза (Бабиченко И.И. и соавт., 2014). Еще одним, по данным научной литературы, не менее важным в диагностике ВПЧ-ассоциированных ПЗЗ СОР, является онкомаркер p53, ген-супрессор опухоли. Некоторые штаммы ВПЧ обладают способностью кодировать онкогенный белок E6, который связывается с антионкогеном p53 и инактивирует его, защищая таким образом инфицированные клетки от апоптоза, в результате чего происходит неконтрольный синтез ДНК и реплицирование вирусного генома (de Sanjosé S et al., 2017; Angeletti PC et al., 2008).

Также известно, что существует тесная связь между иммунокомпрометированным состоянием пациента и развитием предопухолевых процессов, ассоциированных с инфицированием вирусом папилломы человека (Iuliano, M. et al., 2021). Интерфероны, обладающие выраженной противовирусной активностью, также играют ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации. Эти цитокины участвуют в модуляции процессов клеточной дифференцировки, апоптоза и миграционной активности клеток (Hu, W. et al., 2024). В то же время установлено, что онкопротеины различных штаммов ВПЧ способны угнетать элементы интерферонового ответа, тем самым способствуя иммунной дисфункции и персистенции вируса в организме. Кроме того, интерфероны выступают в качестве важных медиаторов противоопухолевого иммунного ответа, способствуя регрессии новообразований либо замедлению прогрессирования опухолевого роста (Jorgovanovic D. et al., 2020; Hu, W. et al., 2024).

Таким образом, обнаружение вируса папилломы человека и определение интерферонового статуса у пациентов с ЭД СОР являются одними из основных диагностических критериев как для прогнозирования заболевания, так и для дальнейшего планирования лечения.

Также, несмотря на многообразие методов хирургического лечения диспластических поражений слизистой, все еще не выбран наиболее эффективный и безопасный из них. Традиционный хирургический метод лечения поражений СОР- иссечение скальпелем- имеет ряд недостатков: невозможность создания асептических условий в операционной ране, кровотечения в процессе операции, длительный период заживления, послеоперационные боль и отек (Çayan T et al., 2019; Li et al., 2022; Monteiro L et al., 2019).

Согласно научным данным последних лет, лазерная хирургия становится все более распространенным методом лечения ПЗЗ СОР. Иссечение с помощью лазера обеспечивает хороший гемостаз, сокращает сроки заживления ран, минимизирует степень дисфункции органа за счет уменьшения операционной травматичности и избирательного воздействия на пораженные ткани (Tarasenko S et al., 2021; Tilakaratne WM et al., 2019). Все вышеперечисленное демонстрирует явное

преимущество лазерной хирургии в сравнении с традиционным методом хирургического лечения заболеваний СОР. Особый интерес при хирургическом лечении диспластических поражений эпителия СОР вызывает волоконный лазер благодаря таким преимуществам как высокое качество луча, яркость и выходная мощность, возможность их легкого подключения к другим волокнам или системам. Также известно о способности данного типа лазеров обеспечивать минимальный нагрев облучаемых тканей, тем самым сохраняя их биологические структуры и минимизируя карбонизацию, что дает возможность получения репрезентативного биоматериала для патогистологического исследования.

Таким образом, выбор оптимального метода хирургического лечения, ранняя и достоверная диагностика эпителиальной дисплазии слизистой оболочки рта - вопросы, которые являются актуальными на сегодняшний день и требуют решения.

Степень разработанности темы исследования

Эпителиальная дисплазия слизистой оболочки рта является первым этапом на пути к злокачественной трансформации. Данный термин применяется к ранним клеточным изменениям, также называемым атипией, которые тесно связаны с высоким риском злокачественного потенциала. Эпителиальная дисплазия - наиболее часто встречающийся гистологический признак предраковых заболеваний СОР, таких как лейкоплакия, эритроплакия, субмукозный фиброз и красный плоский лишай [17]. Недостаточное количество исследований, многообразие клинических проявлений данной группы поражений затрудняют выбор наиболее достоверных методов диагностики и ограничивают возможность сформировать рекомендации по эффективному лечению пациентов с ЭД СОР. В случае безрезультатной консервативной терапии и тяжелых формах потенциально злокачественных заболеваний с признаками эпителиальной дисплазии показано хирургическое лечение - иссечение очагов поражения в пределах здоровых тканей с последующим патогистологическим исследованием [61, 81, 178].

На сегодняшний день наиболее распространенными инструментами при хирургическом лечении пациентов с поражениями слизистой оболочки рта являются скальпель и высокоинтенсивный лазер. Благодаря многочисленным

преимуществам, изучавшимся с 70-х годов двадцатого века, большее предпочтение отводится лазерной хирургии. Множество исследований, как отечественных, так и зарубежных авторов, доказывает целесообразность применения в хирургической стоматологии высокоинтенсивного лазера, обладающего такими свойствами, как способность обеспечивать гемостаз, визуализацию операционной области, анестезирующий и бактерицидный эффект, сокращение сроков заживления ран и спокойное течение послеоперационного периода [33, 111, 176].

Обоснованием выполнения данной практической научной работы является необходимость объективной оценки заживления операционной раны у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта после иссечения очагов поражений путем применения высокоинтенсивного волоконного лазера и традиционного хирургического метода по данным клинических и лабораторных методов исследования, актуальным является определение методик хирургического лечения пациентов с ЭД СОР, оптимальных режимов работы волоконного лазера.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Совершенствование диагностики и лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта путем применения лазерных технологий и мониторинга интерферонового статуса, инвазии вируса папилломы человека и экспрессии онкопротеинов.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность хирургического лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта путем сравнения лазерного метода иссечения с традиционным по данным клинических методов исследования (отек, боль, гиперемия, сроки эпителизации).

2. Оценить интерфероновый статус пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта путем определения уровней сывороточного ИФН, спонтанного ИФН, ИФН-альфа/бета, ИФН-гамма. Оценить частоту встречаемости вируса папилломы человека в послеоперационном материале

методом полимеразной цепной реакции и его связь с иммунологическим статусом у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.

3. По данным иммуногистохимического исследования выявить экспрессию онкомаркеров p16 и p53 (маркеров начала канцерогенеза и антионкогенов) и оценить их связь с диспластическими поражениями эпителия слизистой оболочки рта и ВПЧ-статусом.

4. По данным анкетирования оценить взаимосвязь между способами полового акта и инвазией вируса папилломы человека у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.

Научная новизна

Впервые проведён сравнительный анализ клинической эффективности применения высокоинтенсивного волоконного лазера и традиционного хирургического метода лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.

В результате проведенных исследований разработаны рациональные клинические подходы к комплексному лечению эпителиальных дисплазий слизистой оболочки рта, ассоциированных с иммуносупрессией и папилломавирусной инфекцией.

Впервые рассмотрена связь инфицирования вирусом папилломы человека с экспрессией белков-супрессоров опухолей p16 и p53 у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.

Впервые проведена оценка интерферонового статуса пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта и его взаимосвязи с ВПЧ-статусом и степенью тяжести диспластических поражений.

Впервые по результатам анкетирования и клинического исследования выявлена взаимосвязь между способами полового акта и инвазией вируса папилломы человека у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного диссертационного исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности применения высокоинтенсивного волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм в хирургическом лечении пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта. На основании анализа данных динамического наблюдения в послеоперационном периоде установлено, что лазерное воздействие характеризуется минимальной травматичностью по отношению к окружающим тканям, а также способствует более выраженной и быстрой регенерации слизистой оболочки. Выявленные преимущества определяют целесообразность широкого внедрения лазерных методик в клиническую практику для данной категории пациентов.

Разработан и рекомендован практическому здравоохранению наиболее эффективный метод хирургического лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта с применением высокоинтенсивного волоконного лазера.

Выявлены факторы риска развития потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии и разработаны их диагностические критерии. Продемонстрирована взаимосвязь между угнетением биологической активности интерферонов I и II типов и проявлениями диспластических поражений, а также ВПЧ-статусом пациентов с данной патологией.

Разработан междисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта, ассоциированными с иммуносупрессией и папилломавирусной инфекцией, с привлечением врачей смежных специальностей (иммунологов, вирусологов).

Методология и методы исследования

Диссертация представлена в виде рандомизированного контролируемого клинического исследования, основанного на принципах и правилах доказательной медицины. В рамках работы были применены актуальные методы сбора, обработки и анализа первичных данных. Исследование базировалось на использовании

современных клинико-инструментальных (клинические методы обследования, люминесцентная диагностика, гальванометрия) и лабораторных (патогистологическое, молекулярно-генетическое, иммунологическое) методов обеспечивающих высокую достоверность и воспроизводимость полученных результатов. Для статистической интерпретации данных использовались соответствующие методы статистики, позволяющие провести корректную оценку клинических и морфологических параметров.

Личный вклад автора

В ходе выполнения диссертационной работы автором был осуществлён анализ актуальной научной литературы, посвящённой исследуемой проблематике. Проведён отбор пациентов, соответствующих установленным критериям включения в исследование. Автор проводил обследование и лечение 74 пациентов с диспластическими поражениями эпителия слизистой оболочки рта на базе кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Разработан индивидуализированный план обследования и комплексной терапии с учётом междисциплинарного подхода и в тесном взаимодействии с врачами смежных специальностей. Полученные клинические данные подвергнуты статистической обработке с использованием как параметрических, так и непараметрических методов. Автором подготовлены материалы диссертационного исследования для представления на научных конференциях и публикации в профильных изданиях.

Положения, выносимые на защиту

1. Высокоинтенсивный волоконный лазер может быть эффективно использован для иссечения диспластических поражений слизистой оболочки рта у пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями. Это обеспечивает хороший гемостаз и обзор операционного поля, сокращает сроки заживления раневой поверхности, минимизирует степень дисфункции органа, уровень

болевого синдрома и коллатерального отека по сравнению с применением традиционного хирургического метода.

2. Результаты оценки интерферонового статуса пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии демонстрируют взаимосвязь между угнетением биологической активности интерферонов I и II типов и повышением степени тяжести диспластических поражений эпителия, а также папилломавирусной инвазией.

3. Результаты иммуногистохимического исследования демонстрируют отсутствие взаимосвязи экспрессии белков-супрессоров опухолей p16 и p53 с эпителиальной дисплазией слизистой оболочки рта и ВПЧ-статусом пациентов с данной патологией.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность проведённого исследования определяется репрезентативным объемом выборки пациентов (74 человека), предварительно рассчитанным при помощи специализированного калькулятора определения размера выборки (Sample Size Calculator), данными клинических и лабораторных исследований, а также применением современных методов статистической обработки данных. Научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, опираются на верифицированные эмпирические данные, систематизированные и наглядно представленные в таблицах и графических материалах. Проведена проверка первичной медицинской документации, включая медицинские карты, протоколы клинического обследования и электронные базы данных, что дополнительно подтверждает достоверность и полноту полученных результатов.

Основные положения диссертации изложены и обсуждены на IV Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Молодые ученые - науке и практике XXI века» (13-14 февраля 2025 года, Оренбург), межвузовской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» (9 ноября 2023 года, Москва), научно – практической онлайн - конференции «старт молодым» (31 октября 2023

года, Москва), научно-практической конференции с международным участием «Лазерная медицина в России: прошлое, настоящее, будущее» (16 июня 2023 года, Москва), научно-практической конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, посвященной 140-летию со дня рождения члена-корреспондента РАМН, д.м.н., профессора Евдокимова Александра Ивановича, а также 85-летию кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии МГМСУ (хирургической стоматологии, госпитальной хирургической стоматологии) «Актуальные вопросы хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (1 декабря 2023 года, Москва).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры хирургической стоматологии, кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского и кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьева Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, 28 августа 2025 г. (протокол № 2)).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты представленного исследования внедрены в лечебный процесс кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные научные положения, выводы, рекомендации диссертационной работы включены в учебный процесс (в лекционный курс и практические занятия обучающихся) кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского и кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в цикл тематического усовершенствования «Лазерные технологии в хирургической стоматологии» на кафедре хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В.

Боровского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования было опубликовано 7 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 4 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют Паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология, пункту 2 направлений исследований «Изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта», а также Паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология, пункту 2 направлений исследований «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии».

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация содержит 138 страниц машинописного текста, 14 таблиц, 37 рисунков. Список литературы включает 192 наименования работ, из них 57 отечественных и 135 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На кафедре хирургической стоматологии Института стоматологии им Е.В. Боровского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было обследовано и

прооперировано 74 пациента с верифицированными диагнозами К 13.2 «Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта», L 43 «Лишай красный плоский» с патогистологическими признаками эпителиальной дисплазии.

Пациенты были разделены на 2 равные исследуемые группы. Путем случайного распределения одна половина пациентов (n=37) была амбулаторно прооперирована высокоинтенсивным лазером (контрольная группа), а другая половина (n=37) - скальпелем (группа сравнения).

Первичной конечной точкой в исследовании являлось сокращение площади раневой поверхности на 5-е сутки после операции. Проводили измерение продольного и поперечного размера послеоперационной раны при помощи стоматологического микрометра.

Площадь рассчитывали, как площадь ортогональной проекции объемной фигуры на плоскость. В зависимости от формы раневой поверхности ее проекцию рассматривали либо как круг, либо как эллипс (Рисунок 1).

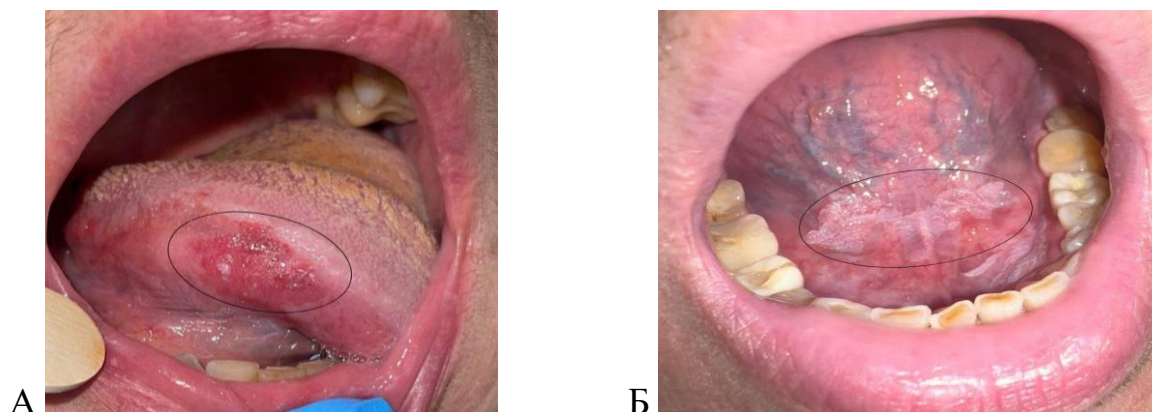


Рисунок 1 – Измерение площади раневой поверхности СОР: А – боковой поверхности языка; Б – дна полости рта

Площадь раневой поверхности выражали в см² и рассчитывали по формуле: $S = \pi R^2$ (площадь круга), $S = \pi ab$ (площадь эллипса), где R – радиус круга, a – большая полуось, b – малая полуось эллипса, число $\pi \approx 3,14$.

Вторичными конечными точками исследования являлись: оценка отека в области хирургического вмешательства на 1, 3, 5 и 7 сутки после операции по визуальным показателям; оценка послеоперационного болевого синдрома с использованием пятибалльной простой описательной шкалы интенсивности боли

(1, 3, 5, 7 сутки); оценка динамики сокращения раневой поверхности на 3, 5 и 7 сутки. Также проводили оценку гиперемии в области хирургического вмешательства по данным клинического обследования (1, 3, 5, 7 сутки). На этапе обследования у всех пациентов, вошедших в исследование, проводили определение биологической активности интерферонов (ИФН-статус) *in vitro* микрометодом по разработанной авторской методике Оспельниковой Т.П. и соавт. (2018). В послеоперационном периоде проводили патоморфологическую верификацию, иммуногистохимический анализ экспрессии онкомаркеров p16 и p53 в послеоперационных образцах и молекулярно-генетическое исследование путем ПЦР-диагностики с целью выявления, типирования и количественного определения ДНК вируса папилломы человека. Также проводили анкетирование пациентов для оценки взаимосвязи между способами полового акта и проявлением эпителиальной дисплазии на слизистой оболочке рта, ассоциированной с вирусом папилломы человека.

Результаты собственного исследования и их обсуждение

В соответствии с критериями включения в данное исследование вошли 74 пациента в возрасте от 18 до 80 лет, из них 48 (64,9%) женщин и 26 (35,1%) мужчин.

Результаты исследования выраженности болевого синдрома в послеоперационной области в зависимости от метода хирургического лечения

Сравнительный анализ выраженности болевого синдрома продемонстрировал наиболее существенное расхождение на 5-е сутки: пациенты 1-й группы значительно реже отмечали болевой синдром ($p < 0,001$). Более интенсивную боль испытывали пациенты 2-й группы на 1-е и 3-и сутки ($p < 0,001$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Выраженность послеоперационного болевого синдрома у пациентов 1 (волоконный лазер) и 2 (скальпель) групп (баллы)

| Сутки | 1 группа (волоконный лазер) Среднее значение \pm SD (медиана) | 2 группа (скальпель) Среднее значение \pm SD (медиана) | P value (Mann-Whitney) |
|-----------------------|--|---|---------------------------|
| 1-е | 1,11 \pm 0,57 (1,00) | 2,65 \pm 0,48 (3,00) | <0,001 |
| 3-и | 0,76 \pm 0,68 (1,00) | 2,76 \pm 0,43 (3,00) | <0,001 |
| 5-е | 0,08 \pm 0,28 (0,00) | 1,11 \pm 0,88 (1,00) | <0,001 |
| 7-е | 0,00 \pm 0,00 (0,00) | 0,19 \pm 0,40 (0,00) | >0,05 |
| P value (Friedman) | <0,001 | <0,001 | |

Примечание: SD – стандартное отклонение

Результаты исследования выраженности коллатерального отека в послеоперационной области в зависимости от метода хирургического лечения

При сравнении количественных показателей уровня послеоперационного коллатерального отека были отмечены статистически значимые различия на 1, 3 и 5 сутки ($p < 0,001$). Более выраженный отек достоверно чаще наблюдали у пациентов 2-й группы (Таблица 2).

Таблица 2 – Выраженность послеоперационного отека у пациентов 1 (волоконный лазер) и 2 (скальпель) групп (баллы)

| Сутки | 1 группа (волоконный лазер) Среднее значение \pm SD (медиана) | 2 группа (скальпель) Среднее значение \pm SD (медиана) | P value (Mann-Whitney) |
|-----------------------|--|---|---------------------------|
| 1-е | 0,89 \pm 0,81 (1,00) | 3,76 \pm 0,89 (4,00) | <0,001 |
| 3-и | 0,24 \pm 0,55 (0,00) | 4,43 \pm 1,19 (4,00) | <0,001 |
| 5-е | 0,00 \pm 0,00 (0,00) | 2,32 \pm 1,23 (2,00) | <0,001 |
| 7-е | 0,00 \pm 0,00 (0,00) | 0,24 \pm 0,55 (0,00) | >0,05 |
| P value (Friedman) | <0,001 | <0,001 | |

Примечание: SD – стандартное отклонение

Особенности и сроки заживления раневой поверхности в зависимости от метода хирургического лечения

Средние показатели площадей послеоперационной области в динамике в зависимости от инструмента альтерации приведены в Таблице 3.

Таблица 3 – Показатели площадей послеоперационной области в динамике в зависимости от инструмента альтерации (см²)

| 1 группа (волоконный лазер, открытая рана) | Среднее значение ± SD (медиана) | р | 2 группа (скальпель, открытая рана) | Среднее значение ± SD (медиана) | р |
|---|--|------------------|--|--|------------------|
| 3 сутки | 2,2± 0,24 (2,2) * | <0,001 | 3 сутки | 2,78±0,25 (2,75) | <0,001 |
| 5 сутки | 0,69±0,16 (0,7) * | | 5 сутки | 1,51±0,18 (1,5) | |
| 7 сутки | 0,2±0,06 (0,2) * | <0,001 | 7 сутки | 0,53±0,29 (0,53) | <0,001 |
| 3 сутки | 2,16± 0,7(2,3) * | <0,001 | 3 сутки | 2,89±0,82 (3,1) | <0,001 |
| 5 сутки | 0,4±0,14 (0,4) * | | 5 сутки | 1,95±0,54 (2,1) | |
| 7 сутки | НО | | 7 сутки | 0,4±0,12 (0,4) | |
| НО | | | НО | | |

Примечание: * – $p < 0,001$; SD – стандартное отклонение; НО – не определяется.

Меньшую площадь раневой поверхности отмечали при использовании волоконного лазера с ушиванием раны на 3, 5, 7 сутки по сравнению со скальпельной группой ($p < 0,001$). При открытом ведении более быстрая эпителизация на 3, 5, 7 сутки также была в случае использования волоконного лазера ($p < 0,001$) (Рисунок 2, Рисунок 3).



Рисунок 3 – Проведение иссечения диспластических очагов традиционным хирургическим методом (А - до операции, Б - во время операции, В - на 3-и сутки после операции)



Рисунок 2 – Проведение иссечения диспластических очагов при помощи волоконного лазера с длиной волны 1940 нм (А - до операции, Б - сразу после операции, В - на 3-и сутки после операции)

Результаты выявления, типирования и количественного определения вируса папилломы человека

Анализ данных ПЦР-исследования продемонстрировал, что у 36,5% (n=27) пациентов с ЭД СОР был выявлен папилломавирус. Низкоонкогенный 6 тип ВПЧ встречался наиболее часто (n=17; 63%). Была выявлена статистически значимая взаимосвязь между степенью ЭД СОР и онкогенностью папилломавируса ($p < 0,01$): при средней степени тяжести дисплазии достоверно чаще выявляли низкоонкогенные штаммы вируса (n=9; 90%). Также статистически значимые различия отмечены при оценке степени тяжести ЭД СОР в зависимости от ВПЧ-статуса ($p=0,026$). Высокую степень тяжести достоверно чаще выявляли у пациентов с папилломавирусом (n=16; 55%), в то время как низкую при ВПЧ-негативным статусе (n=8; 80%).

Исследование интерферонового статуса пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта

Достоверно снижены показатели ИФН- α/β ($p < 0,001$) и ИФН- γ ($p < 0,01$) были у пациентов с папилломавирусной инфекцией (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели ИФН I и II типов у ВПЧ-положительных и ВПЧ-негативных пациентов (ТБА)

| Биологическая активность | ВПЧ + Среднее значение \pm SD (медиана) | Биологическая активность | ВПЧ- Среднее значение \pm SD (медиана) | P value (Mann-Whitney) |
|--------------------------|---|--------------------------|--|------------------------|
| ИФН- α/β | 42,96 \pm 31,11 (40) * | ИФН- α/β | 85,96 \pm 48,08 (80) | <0,001 |
| ИФН- γ | 11,26 \pm 2,73 (12) * | ИФН- γ | 13,45 \pm 2,94 (16) | <0,01 (0,0045) |

Примечание: * – $p < 0,05$; SD – стандартное отклонение.

Самые низкие показатели ИФН- α/β были отмечены у пациентов с высокой степенью тяжести ЭД СОР, наиболее высокие - у пациентов с низкой степенью тяжести ($p < 0,001$). Статистически значимых различий в показателях ИФН- γ в зависимости от степени тяжести обнаружено не было ($p > 0,05$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели ИФН I и II типов в зависимости от степени тяжести ЭД СОР (ТБА)

| Биологическая активность | Высокая степень ЭД Среднее значение \pm SD (медиана) | Биологическая активность | Средняя степень ЭД Среднее значение \pm SD (медиана) | Биологическая активность | Низкая степень ЭД Среднее значение \pm SD (медиана) | P value (Kruskal-Wallis) |
|--------------------------|--|--------------------------|--|--------------------------|---|--------------------------|
| ИФН- α/β | 44,83 \pm 19,57 (40) * | ИФН- α/β | 76,29 \pm 44,13 (80) | ИФН- α/β | 124 \pm 63,81 (140) | <0,001 |
| ИФН- γ | 12,97 \pm 2,76 (12) | ИФН- γ | 12,11 \pm 3,29 (12) | ИФН- γ | 13,6 \pm 2,8 (14) | >0,05 |

Примечание: * – $p < 0,05$; SD – стандартное отклонение.

Статистически значимых различий в значениях сывороточного и спонтанно продуцируемого ИФН выявлено не было.

Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии онкомаркеров p16 и p53

Гиперэкспрессия онкомаркеров p16 и p53 была обнаружена у 20,3% (n=15) и 13,5% (n=10) пациентов соответственно. Статистически значимых различий в частоте выявления положительной экспрессии онкомаркеров, белков-супрессоров опухолей p16 и p53 в зависимости от ВПЧ-статуса и степени ЭД СОР обнаружено не было ($p > 0,05$).

Результаты оценки взаимосвязи способов полового акта с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта, ассоциированными с вирусом папилломы человека (анкетирование)

Были отмечены статистически значимые различия ($p=0,039$) среди ВПЧ-положительных и ВПЧ-негативных пациентов: достоверно чаще орально-генитальный половой контакт практиковали пациенты с выявленным папилломавирусом - 57,8% (n=26). Также большее количество пациентов, ответивших положительно на присутствие более чем 2 половых партнеров за последние 3 года, было в группе ВПЧ-положительных (71,4%, n=10). Статистически значимых различий между группами ВПЧ-положительных и ВПЧ-негативных пациентов по использованию оральных презервативов и разновидностей оральных половых контактов выявлено не было.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный нами метод применения волоконного лазера повышает эффективность хирургического лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта. Статистически значимо меньшую площадь раневой поверхности при открытом ведении отмечали при использовании волоконного лазера (1 группа) по сравнению со скальпельной группой (2 группа) на 3, 5, 7 сутки ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). При ушивании раны так же отмечали более быструю эпителизацию на 3, 5, 7 сутки ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$).

2. Выявлены достоверные различия между группами на 1, 3 и 5 сутки после операции при оценке болевого синдрома и коллатерального отека. Наиболее существенное расхождение наблюдали на 5-е сутки ($p < 0,001$).

3. По данным ПЦР-исследования, у 36,5% ($n=27$) пациентов с ЭД СОР был выявлен папилломавирус, среди которого низкоонкогенный 6 тип встречался наиболее часто (63%). Достоверно чаще ($p < 0,01$) ВПЧ низкого онкогенного риска выявляли при дисплазии средней степени тяжести ($n=9$; 90%). Статистически значимые различия отмечены при оценке степени тяжести ЭД СОР в зависимости от ВПЧ-статуса ($p=0,026$): высокая степень тяжести достоверно чаще ассоциировалась с папилломавирусной инфекцией.

4. При оценке ИФН-статуса показатели ИФН- α/β ($p < 0,001$) и ИФН- γ ($p < 0,01$) были достоверно снижены у пациентов с папилломавирусной инфекцией. Статистически значимых различий в значениях сывороточного и спонтанно продуцируемого ИФН отмечено не было. При сравнении показателей ИФН-статуса в зависимости от степени тяжести ЭД СОР достоверно более высокие значения ИФН- α/β были отмечены у пациентов с низкой степенью тяжести ($p < 0,001$).

5. По результатам иммуногистохимического исследования, выявление гиперэкспрессии онкомаркеров p16 и p53 в зависимости от ВПЧ-статуса и степени тяжести ЭД СОР не имеет статистически значимых различий ($p > 0,05$).

6. По результатам анкетирования, достоверно чаще орально-генитальный половой контакт практиковали пациенты с положительным ВПЧ-статусом ($p=0,039$). Большая часть пациентов, имеющих более 2 половых партнеров за последние 3 года, также была в группе ВПЧ-позитивных. Оценка частоты использования оральных презервативов в зависимости от ВПЧ-статуса статистически значимых различий не продемонстрировала.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хирургическое лечение потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии целесообразно проводить при помощи волоконного лазера с длиной волны 1940 нм мощностью

2,9 Вт в импульсно-периодическом режиме при длительности импульса 100 мс и длительности паузы 100 мс. Послеоперационный материал необходимо направлять на патоморфологическую верификацию.

2. На этапе обследования пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями слизистой оболочки рта с признаками эпителиальной дисплазии рекомендовано исследование биологической активности интерферонов и ВПЧ-статуса с целью определения дальнейшей тактики лечения и привлечения врачей смежных специальностей.

3. Пациентам с диспластическими поражениями слизистой оболочки рта, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией, рекомендовано использование латексных салфеток с целью профилактики передачи вируса папилломы человека.

4. Пациентам с диспластическими поражениями эпителия, имеющим металлические ортопедические конструкции, необходимо проводить оценку разности электрохимических потенциалов с целью выявления гальванического синдрома.

5. Необходим междисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта с вовлечением смежных специалистов (врачей-иммунологов, вирусологов).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Хисамиева Г. М.** Сравнительный анализ методов хирургического лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта / **Г. М. Хисамиева**, М. А. Степанов, В. О. Белкин — Текст: непосредственный // Труды Всероссийской VII научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» / ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России. – Киров: 2023. – С. 147-149.

2. **Хисамиева Г. М.** Сравнение методов хирургического лечения пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта / **Г. М. Хисамиева**, М. А. Степанов — Текст: непосредственный // Сборник тезисов межвузовской научно-

практической конференции аспирантов и молодых ученых «Актуальные вопросы стоматологии» / ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». — Москва: 2023. — С. 115-119.

3. Анализ корреляционной связи папилломавирусной инфекции и экспрессии белков-супрессоров опухолей у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта / М. А. Степанов, **Г. М. Хисамиева**, С. В. Тарасенко, Г. Д. Ефремов, С. И. Репина, В. О. Белкин, Е. Ю. Дьячкова // **Проблемы стоматологии**. — 2024. — Т. 20. — № 2. — С. 83-88. DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-2-83-88.

4. Исследование взаимосвязи интерферонового статуса пациентов с эпителиальной дисплазией слизистой оболочки рта и папилломавирусной инфекцией / О. А. Свитич, М. А. Степанов, **Г. М. Хисамиева**, Т. П. Оспельникова, Е. П. Быстрицкая // **Медицинский вестник МВД**. — 2025. — № 3 (136). — С. 86-91. DOI: 10.52341/20738080_2025_136_3_86

5. Применение волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм в хирургическом лечении пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта / С. В. Тарасенко, М. А. Степанов, **Г. М. Хисамиева**, М. М. Скачкова, А. М. Сиводедова // **Российский стоматологический журнал**. — 2025. — Т. 29. — № 3. — С. 282-289. DOI: 10.17816/dent677567

6. **Хисамиева Г. М.** Исследование взаимосвязей эпителиальной дисплазии слизистой оболочки рта с папилломавирусной инфекцией / **Г. М. Хисамиева** — Текст: непосредственный // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые учёные науке и практике 21 века». — Альманах молодой науки. — 2025. — № 1 (56). — С. 43-45.

7. **Хисамиева, Г. М.** Применение высокоинтенсивного лазера с длиной волны 1,94 мкм при хирургическом лечении пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта / **Г. М. Хисамиева**, М. А. Степанов, О. А. Свитич — Текст: непосредственный // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Скобелкинские чтения. Лазерные технологии в медицине». — Медицинская физика. — 2025. — № 2. — С. 70.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФВ - аутофлуоресцентная визуализация

ВПГ - вирус простого герпеса

ВПЧ - вирус папилломы человека

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ВЭБ - вирус Эпштейна–Барра

ГКС - глюкокортикостероиды

ИГХ - иммуногистохимия

ИФН - интерферон

КПЛ - красный плоский лишай

МКБ-10 - международная классификация болезней 10-го пересмотра

ОКТ - оптическая когерентная томография

ПЗЗ - потенциально злокачественные заболевания

ПР - плоскоклеточный рак

ПЦР - полимеразная цепная реакция

СОР - слизистая оболочка рта

СФ - субмукозный фиброз

ЦМВ - цитомегаловирус

ЭД - эпителиальная дисплазия

ЭП - эритроплакия