

На правах рукописи



Дамдинова Баира Шойсоровна

**Особенности микробиоты слизистой оболочки полости рта
больных красным плоским лишаем**

3.1.23. Дерматовенерология

3.1.7. Стоматология

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:

доктор медицинских наук, профессор
кандидат медицинских наук, доцент

Теплюк Наталия Павловна
Степанов Михаил Александрович

Официальные оппоненты:

Перламутров Юрий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-образовательный институт клинической медицины им. Н. А. Семашко, кафедра кожных и венерических болезней, заведующий кафедрой

Романенко Инесса Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, Факультет подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, кафедра стоматологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московской областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «20» октября 2025 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор  **Чебышева Светлана Николаевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Красный плоский лишай- дерматоз, характеризующийся лихеноидными плоскими полигональными папулами с пупковидным вдавлением, при котором поражаются кожа, слизистые оболочки, ногти, волосы. [Иллюстрированное руководство по дерматологии для подготовки врачей к аккредитации. Под редакцией члена-корреспондента РАН О.Ю.Олисовой, профессора Н.П. Теплюк, 2022, стр.125].

Распространенность заболевания оценивается в 1,01% на 100 тыс населения, преимущественно в Европе, меньше в Индии [Miguel Ángel González-Moles 2020]. В группу риска входят люди среднего и старшего возраста, особенно женщины в менопаузальном периоде [Mohammad S. Alrashdan 2016].

Причина возникновения КПЛ СОР неизвестна, заболевание проявляется чередованием периодов ремиссий и обострений. Клинические проявления включают белые кружевные элементы в виде папул, бляшек, эритемы, эрозии, преимущественно на слизистой оболочке щек, языке и десен. Стресс, хроническая механическая травма, пищевые раздражители, гальванизм могут способствовать развитию заболевания [Арунов Т.И., 2010]. Обсуждается роль антигенов, способных изменять антигенную специфичность базальных кератиноцитов, включая вирус гепатита С и ВПЧ [Maria Z. Mutafchieva 2018, Старшина В.А., 2024].

Изменения в микробиоте слизистой оболочки рта у пациентов с КПЛ также могут способствовать развитию заболевания [Evelyn F Zhong 2020].

В лечении часто используются глюкокортикостероидные препараты, в тяжелых случаях - азатиоприн, ингибиторы кальциневрина, циклоспорин, ретиноиды, дапсон и другие препараты [Н. Husein-ElAhmed 2019]. Фотодинамическая терапия продемонстрировала положительные результаты [Zohaib Akram 2017].

Микробиота СОР играет ключевую роль в развитии КПЛ, но требует дальнейших исследований для разработки эффективных методов комбинированной терапии [Токмакова С.И., 2015, Гурьевская О.А.,2022].

Степень разработанности темы исследования

В контексте диссертационного исследования, посвященного анализу микробиоты слизистой оболочки рта у пациентов, страдающих КПЛ, следует особо подчеркнуть весомый вклад ряда ученых, чьи труды занимают особое место в научном дискурсе данной проблематики. Информативны исследования Miguel Ángel González-Moles., 2020, Mohammad S. Alrashdan., 2020, Maria Z., 2018, Mutafchieva., 2018, Evelyn F Zhong., 2020, H. Husein-ElAhmed., 2019, Zohaib Akram., 2017 и Токмаковой С.И., 2015, Гурьевская О.А. 2023, оказавшие существенное влияние на этиопатогенез, клинику и методов лечения КПЛ СОР.

Тем не менее, несмотря на обширный спектр научных изысканий в данной области, остается ряд неисследованных аспектов, касающихся функциональной роли микробиоты и ее взаимодействий с организмом хозяина. Эти недостаточно изученные области знания представляют собой ключевые пробелы в научном понимании механизмов развития красного плоского лишая, что открывает простор для дальнейших исследований.

В рамках данного исследования предполагается осуществить всесторонний анализ микробиоты у пациентов с КПЛ СОР, что может позволить не только заполнить выявленные пробелы в научных исследованиях, но будет способствовать разработке новых методик диагностики и терапии данного заболевания, тем самым внося весомый вклад в медицинскую науку.

Цель и задачи исследования

Оптимизировать алгоритм ведения пациентов КПЛ СОР при различных клинических формах на основании изучения микробиоты слизистой оболочки рта.

1. Провести дифференциально-диагностический поиск КПЛ СОР при различных поражениях слизистой оболочки рта.
2. Изучить таксономический состав микробиоты слизистой оболочки рта с поверхности высыпаний при КПЛ СОР методом 16s рРНК секвенирования.
3. Изучить состав микробиоты слизистой оболочки рта больных КПЛ культуральным методом.
4. Провести анализ чувствительности к антибактериальным препаратам микроорганизмов, выделенных культуральным методом.

Научная новизна

Впервые осуществлено комплексное изучение факторов, усугубляющих течение КПЛ СОР, методом порядкового регрессионного анализа, что позволило углубленно рассмотреть и структурировать факторы по степени их влияния на ухудшение течения заболевания.

Впервые в России описан таксономический состав микробиома слизистой оболочки рта у пациентов с КПЛ СОР методом секвенирования бактериальных генов 16S рРНК, в ходе исследования также получены данные ранее не описанные в источниках литературы.

Впервые выполнено исследование, нацеленное на анализ микрофлоры слизистой оболочки рта при КПЛ в зависимости от степени тяжести и формы данного заболевания. В результате чего выявлены специфические изменения в составе микрофлоры, ассоциированные с различными клиническими проявлениями заболевания.

Впервые на основании полученных данных оптимизирован алгоритм ведения пациентов с КПЛ СОР.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследование расширяет понимание механизмов взаимодействия микробиоты слизистой оболочки рта и ее роли в развитии красного плоского лишая. Работа

обогащает теоретическую базу в области медицины, предоставляя новые данные для гипотез о влиянии микробиоты полости рта на форму и течение заболевания.

Результаты исследования направлены на улучшение диагностики и лечения красного плоского лишая. Они предоставляют основу для разработки новых терапевтических подходов, основанных на коррекции микробиоты, что способствует повышению эффективности лечения.

Методология и методы исследования

В ходе работы проведено поперечное одномоментное и ретроспективное клиническое исследование. Применялись различные методы обработки статистических и клинико-лабораторных результатов. Также в исследовании проведен анализ клинико-anamнестических данных пациентов, применены лабораторные методы диагностики микробиоты слизистой оболочки рта.

Положения, выносимые на защиту

1. При постановке диагноза КПЛ СОР необходим тщательный анализ клинико-anamнестических данных и лабораторных методов обследования пациентов с изолированным поражением СОР.

2. Факторы риска тяжелого течения красного плоского лишая слизистой оболочки рта. Исследование идентифицирует основные факторы, повышающие риск осложнений при КПЛ СОР, что способствует разработке профилактических и терапевтических мер.

3. Связь состава микробиоты со степенью тяжести заболевания и клиническими формами КПЛ СОР. Подтверждена корреляция между составом микробиоты и степенью тяжести заболевания, а также клиническими формами заболевания, обеспечивающими основу для новых лечебных подходов.

4. На основании культурального метода исследования выявлены условно-патогенные бактерии, которые могут являться предикторами возникновения КПЛ СОР.

5. Особенности микробиоты слизистой оболочки рта у больных красным плоским лишаем. Выявлены уникальные изменения микробиоты, специфичные для КПЛ СОР, раскрывающие новые аспекты патогенеза заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

Полученные в ходе исследования результаты, выводы, их достоверность основываются на необходимом количестве наблюдений, а также с помощью использования методов статистического анализа. Расшифровка осуществлялась с помощью программного обеспечения (IBM Corp., Armonk, NY, USA) и The jamovi project (2024) jamovi (Version 2.5) [macbook]. Методы диагностики, использованные в настоящей работе содержательны и научно обоснованы. Выводы соответствуют поставленным целям и задачам.

Результаты исследования были доложены и обсуждены на:

- Научно-практической конференции «Дерматовенерология как объект междисциплинарного взаимодействия смежных специалистов в вопросах диагностики и лечения» (г. Москва, 12 ноября 2022 г.),
- Научно-врачебной конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского (г. Москва, 17 января 2023г.),
- Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановским чтениям 40 лет» (г. Москва, 12 мая 2023 г.),
- XXIII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 19-22 сентября 2023 г.),
- Научно-врачебной конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского (г. Москва, 21 ноября 2023г.).

Исследовательская работа апробирована на заседании кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины

имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол № 15 от 7 апреля 2025 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Практические рекомендации диссертационной работы внедрены в практическую и учебную деятельность кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в: поиске и обзоре отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, определении цели и задач диссертационной работы, получении исходных данных и их последующей статистической обработке, определении дизайна исследования, проведении набора групп пациентов, а также анализе результатов клинического и лабораторного обследования. На основе полученных данных были сформулированы научные выводы, практические рекомендации и разработаны алгоритмы диагностики, лечения заболевания. Кроме того, автором подготовлены основные публикации по выполненной работе в печатных трудах.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, индексируемых в международной базе Scopus, 3 иные публикации, 3 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, направлениям исследований согласно пунктам 1, 2 и 3 паспорта научной специальности, а также работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология, пункту 5.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 107 страницах машинопечатного текста. Работа включает введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов), заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Список литературы содержит 121 источник (58 отечественных и 63 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 1 схемой, 13 таблицами, 30 рисунками

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на кафедре кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), и ЦКП на базе лаборатории микробиологии условно-патогенных бактерий ФГБНУ НИИВС имени М.И. Мечникова.

В проспективном анализе участвовали пациенты с КПЛ СОР и проходили первичное обследование, которое включало сбор демографических и клинических данных, оценку интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), выполнение биопсии. Оценка стоматологического статуса осуществлялась посредством индекса гигиены полости рта Грина – Вермильона (ИГП Г-В), проведенной квалифицированными специалистами.

Для подтверждения диагноза КПЛ СОР использовались критерии Krutchkoff et al. (1978), модифицированный диагностический критерий ВОЗ (van der Meij и van der Waal, 2003) и биопсия поражения для гистологического подтверждения диагноза.

Образцы для микробиологического анализа собирали стерильным способом и исследовали методами культивирования и молекулярного анализа (16s РНК секвенирование), в том числе с применением MALDI-TOF масс-спектрометрии и ПЦР амплификации.

Терапевтический подход включал применение Амоксициллина или Доксициклина, Метронидазола и, в случае необходимости, системных глюкокортикостероидов и Плаквенила, а также местную терапию, направленную на снижение симптомов и профилактику кандидоза. Эффективность лечения оценивалась по динамике клинических проявлений, в том числе по улучшению состояния слизистой, снижению воспаления и эпителизации эрозий.

Статистическая обработка данных включала описательный анализ, проверку на нормальность, хи-квадратные тесты для сравнения групп и регрессионный анализ для выявления связей между переменными с применением программного обеспечения SPSS 27. Уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническое течение КПЛ СОР.

Результаты дифференциальной диагностики поражений СОР.

В исследовании была рассмотрена дифференциальная диагностика поражений СОР (Таблица 1), где анализ показал значительное преобладание первичных поражений типа папул у пациентов с КПЛ по сравнению с ДЗ СОР, подчеркивая специфичность клинических проявлений для данного заболевания. Вторичные поражения также демонстрировали высокую частоту среди пациентов с КПЛ СОР, отличаясь от других заболеваний слизистой оболочки рта.

Таблица 1 – Сравнение первичных и вторичных элементов поражений у пациентов с КПЛ СОР и в контрольной группе

Элементы Поражений	Основная группа (n=45)	Группа пациентов ДЗ СОР (n=40)	р-значение
Первичные			
▪ Папулы	35 (78%)	15 (38%)	p < 0,05
Вторичные			
▪ Эрозии	25 (56%)	10 (25%)	p < 0,05
▪ Язвы	20 (44%)	5 (13%)	p < 0,05
▪ Гиперпигментация	15 (33%)	8 (20%)	p > 0,05
▪ Атрофия	10 (22%)	3 (8%)	p > 0,05
Кожные покровы			
▪ Чистые	43 (95,6%)	37 (92,5%)	p > 0,05
▪ Идентичные или типичные элементы поражения	2 (4,4%)	3 (7,5%)	p > 0,05
Примечание: одновременно у пациентов выявлялись 2 и более признаков; p<0,05 статистически значимые различия			

Гистопатологический анализ (Таблица 2) выявил значительные различия между основной и группой пациентов с ДЗ СОР. Все пациенты основной группы показали наличие гиперкератоза и гранулёза, тогда как в группе пациентов с ДЗ СОР данные признаки наблюдались значительно реже - гиперкератоз у 62,5% и гранулёз выявлен не был. Акантоз также был часто встречаемым признаком в основной группе (93,3%), в отличие от контрольной группы, где его наличие было зафиксировано только у половины пациентов. Выпадение пигмента в базальном слое эпидермиса ещё одна характерная черта КПЛ СОР, присутствовала у 88,9% пациентов основной группы по сравнению с 12,5% в контрольной группе. Полосовидный лимфоидный инфильтрат выявлялся у всех пациентов с КПЛ СОР; лимфоидный инфильтрат в

группе пациентов у 25% пациентов ДЗ СОР, субэпидермальная полосовидная локализация не выявлялась ни у одного из них. Результаты гистопатологического анализа подтверждают диагностику КПЛ СОР и выделяют ключевые особенности, которые помогают отличить его от других сходных заболеваний полости рта.

Таблица 2 – Гистопатологические изменения у исследуемых пациентов

Гистопатология		Основная группа (n=45)	Группа пациентов с ДЗ СОР (n=40)	р-значение
Гиперкератоз		45 (100)	25 (62,5)	p < 0,05
Акантоз		42 (93,3)	20 (50)	p < 0,05
Гранулез		45 (100)	-	p < 0,05
Выпадение пигмента в базальном слое эпидермиса		45 (100)	10 (25)	p < 0,05
Дерма				
Инфильтрат	Лимфоидный	45 (100%)	25 (25%)	p < 0,05
	Субэпидермальный полосовидный	45 (100%)	-	p < 0,05
Примечание: одновременно у пациенток выявлялись 2 и более признаков; p<0,05 - статистически значимые различия				

Анализ клинико-anamнестических данных исследуемых пациентов

Клинико-anamнестические данные показали, что у пациентов с КПЛ СОР, в сравнении с группами, страдающих другими заболеваниями слизистой оболочки рта и контрольной группой, выявил отсутствие статистически значимых различий по полу и возрасту. В то же время, среди пациентов с КПЛ СОР большинство (77,7%) составили женщины, средний возраст которых 55,3 года.

Болезненные ощущения у пациентов с КПЛ СОР была более выраженной по сравнению с контрольной группой. Жжение во рту и сухость слизистой оболочки

указывали на высокую специфичность этих симптомов для КПЛ, что может служить важным критерием для дифференциальной диагностики.

Исследование факторов риска ухудшения КПЛ СОР с использованием регрессионного анализа.

В ходе исследования была предложена гипотеза, согласно которой уровень гигиены полости рта может быть одним из факторов, влияющих на тяжесть течения красного плоского лишая слизистой оболочки рта. Пациенты для анализа были разделены на группы в соответствии с тяжестью заболевания. Оценка степени тяжести КПЛ СОР проводилась на основе площади поражения: тяжелая степень ($S > 3 \text{ см}^2$), средняя степень ($1 \text{ см}^2 < S \leq 3 \text{ см}^2$) и легкая степень ($S < 1 \text{ см}^2$).

Результаты показали, что 22,2% пациентов страдали тяжелой формой заболевания, 44,4% имели среднюю степень, а 33,3% - легкую. Для прогнозирования влияния уровня гигиены полости рта на тяжесть заболевания был проведен порядковый регрессионный анализ.

Применение метода секвенирования ДНК в исследовании микробиоты.

Гистограмма LDA (Рисунок 1) демонстрирует величину вклада различных бактериальных таксонов между группами. Оранжевые столбцы представляют таксоны, более характерные для основной группы (О-Г), а зеленые — для группы К-Г. Таксон с наибольшим положительным значением LDA, род *Massilia*, входящий в семейство *Oxalobacteraceae*, показывает наибольшую ассоциацию с контрольной группой (К-Г). При этом, таксоны, представленные родом *Pseudomonas* и семейством *Pseudomonadaceae*, имеют наибольший отрицательный показатель LDA и, следовательно, более тесно ассоциированы с основной группой (О-Г).

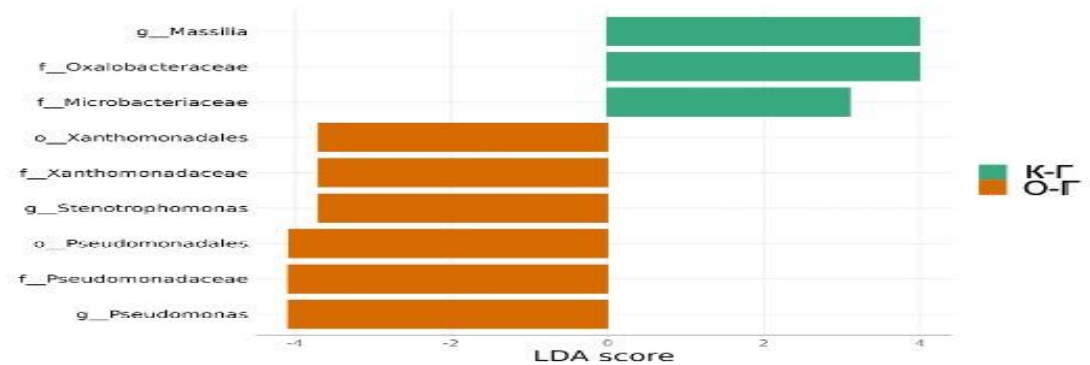


Рисунок 1 – Дифференциальная представленность между пациентами основной группы (О-Г) и контрольной группы (К-Г) с использованием линейного дискриминантного анализа (LDA)

Корреляционный анализ между составом микробиоты и степенью тяжести красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

При попарном сравнении микробных сообществ пациентов с различными степенями тяжести заболевания было обнаружено, что наименьшее пересечение наблюдалось между группами с легкой и средней степенью.

Данный результат свидетельствует о более низком уровне общности между микробными сообществами пациентов с легкой и средней степенью заболевания по сравнению с другими парами сравнений.

В результате линейного дискриминантного анализа (LDA) были выявлены ключевые таксоны, демонстрирующие наиболее высокую степень ассоциации с различными уровнями тяжести заболевания.

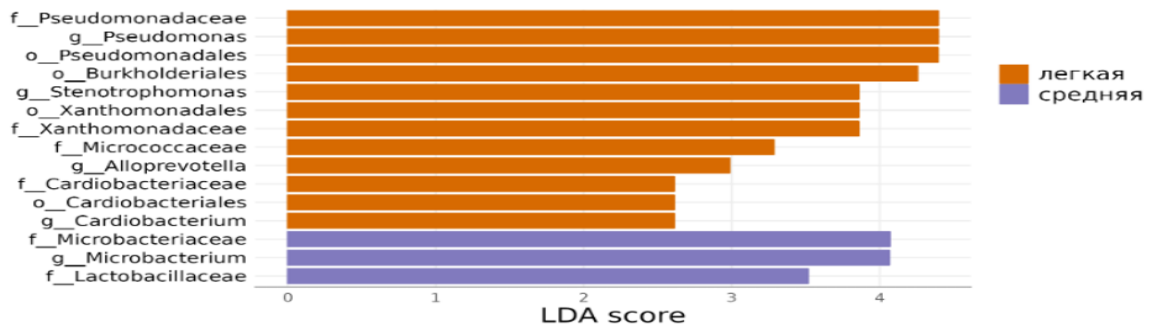


Рисунок 2 – Дифференциальная представленность ASV между легкой и средней степенями КПЛ СОР, на основе линейного дискриминантного анализа (LDA)

Согласно полученным результатам (Рисунок 2), среди таксонов, сильно ассоциированных с легкой степенью тяжести, выделяются представители семейства *Pseudomonadaceae*, включая род *Pseudomonas*, а также порядок *Burkholderiales* и род *Stenotrophomonas*.

Для группы со средней тяжестью заболевания характерна ассоциация с таксонами семейства *Lactobacillaceae* и *Microbacteriaceae*, и рода *Microbacterium*, отраженная фиолетовыми столбцами. Эти данные подчеркивают роль данных микроорганизмов в состоянии средней тяжести.

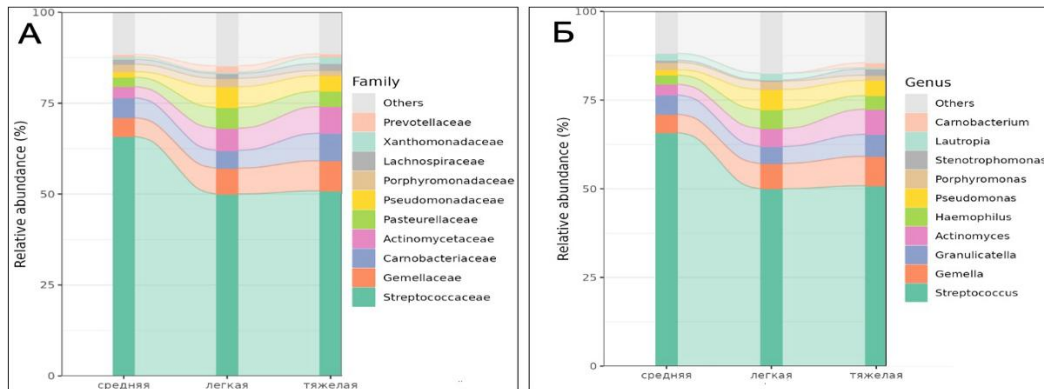


Рисунок 3 – Представленность бактериальных таксонов полости рта в сравнении между различными степенями тяжести у пациентов основной группы на уровне семейства (А), на уровне родов (Б) (10 самых распространенных таксонов)

На представленных рисунках 3.А и 3.Б показаны относительные количества различных семейств и родов бактерий в образцах с легкой, средней и тяжелой степенями тяжести заболевания. Из данных графиков видно, что с увеличением степени тяжести заболевания количество семейств *Carnobacteriaceae*, *Xanthomonadaceae* увеличивается, в то время как количество *Prevotellaceae* уменьшается. Это же изменение наблюдается и на уровне рода: количество *Carnobacterium* снижается, а *Granulicatella* и *Lautropia* возрастает. Все данные

косвенно подтверждаются достоверным увеличением не только на уровне семейства, но также на уровне вида.

Характеристика микробиоты слизистой оболочки рта в различных клинических формах красного плоского лишая.

В результате проведения линейного дискриминантного анализа (LDA) были идентифицированы бактериальные таксоны, которые демонстрируют наибольшую ассоциацию с типичными и гиперкератотическими формами КПЛ СОР.

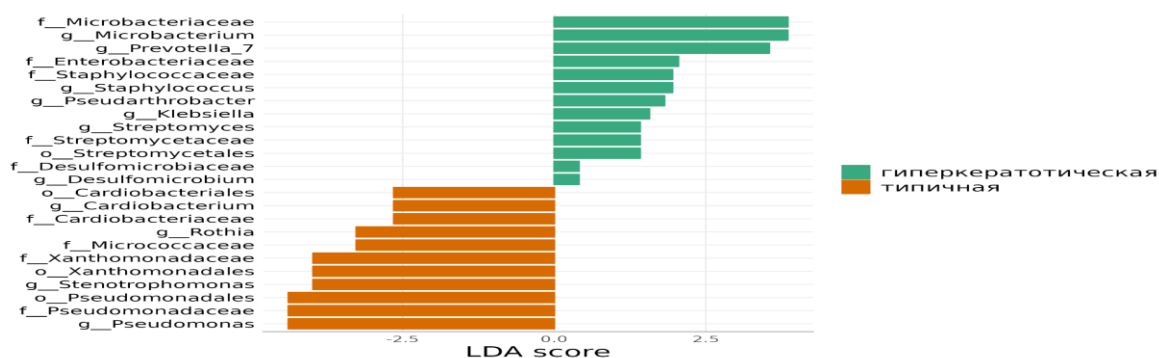


Рисунок 4 – Дифференциальная представленность ASV между типичной и гиперкератотической формами КПЛ СОР на основе линейного дискриминантного анализа (LDA)

Было выявлено (Рисунок 4), что в микробиоме пациентов с гиперкератотической формой заболевания характерно преобладание бактерий родов *Prevotella* и *Microbacterium*, и представителей семейства *Enterobacteriaceae*. В то же время бактерии родов *Rothia* и *Cardiobacterium*, а также семейство *Xanthomonadaceae* в большей степени связаны типичной формой, что представлено оранжевым цветом.

Результаты культурального метода изучения микробиоты.

Культуральный анализ микробиоты (Таблица 3) показал повышенную частоту обнаружения пародонтопатогенных микроорганизмов, таких как *A. actinomycetemcomitans*, *V. parvula*, *P. gingivalis* и *T. denticola*, у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта, что наблюдалось независимо от присутствия гингивита или пародонтита. Эти данные могут свидетельствовать о возможной ассоциации указанных микроорганизмов с КПЛ СОР, учитывая их известное пародонтолитическое действие.

Таблица 3 - Распределение микробиоты пародонтогенных бактерий в подгруппах пациентов с КПЛ СОР и контрольных групп

Микроорганизм	Основная группа (n=45)			Группа сравнения (n=30)		
	О-Г (n=9)	З-Г (n=8)	р	О-П (n=18)	З-П (n=22)	р
	Частота (%)	Частота (%)		Частота (%)	Частота (%)	
<i>A.actinomycete mcomitans</i>	6 (66,6)	3 (37,5)	p<0,05	12 (66,6)	10(45,4)	p<0,05
<i>V.parvula</i>	7 (77,7)	2 (25)		14 (77,7)	9(40,9)	
<i>P.gingivalis</i>	8 (88,8)	1 (12,5)		16 (88,8)	13(59,1)	
<i>T. denticola</i>	7 (77,7)	4 (50)		17(94,4)	15(68,1)	
Примечание: О-Г – Подгруппа пациентов с КПЛ СОР сопровождающимся гингивитом; О-П – Подгруппа пациентов с КПЛ СОР сопровождающимся пародонтитом; З-Г – Подгруппа здоровых пациентов с гингивитом; З-П – Подгруппа здоровых пациентов с пародонтитом; р – Уровень статистической достоверности						

Учитывая, что у пациентов основной группы (О-Г) были обнаружены микроорганизмы с высоким потенциалом пародонтолитического разрушения, для оценки их чувствительности к антибиотикам были выбраны Амоксициллин, Метронидазол и Доксициклин. Эти антибиотики, входящие в известный арсенал лекарственных средств, эффективны против пародонтальных патогенов.

Таблица 4 – Определение антибиотикочувствительности изолятов в микробиологических образцах

Антибиотик/Микроорганизм	Чувствительности (%)		
	Чувствительный	Умеренно чувствительный	Устойчивый
Амоксициллин			
- <i>A. actinomycetemcomitans</i>	65	25	10
- <i>V. parvula</i>	55	35	10
- <i>P. gingivalis</i>	75	20	5
- <i>T. denticola</i>	50	40	10
Метронидазол			
- <i>A. actinomycetemcomitans</i>	60	30	10
- <i>V. parvula</i>	80	15	5
- <i>P. gingivalis</i>	85	10	5
- <i>T. denticola</i>	45	35	20
Доксисиклин			
- <i>A. actinomycetemcomitans</i>	70	20	10
- <i>V. parvula</i>	40	50	10
- <i>P. gingivalis</i>	65	25	10
- <i>T. denticola</i>	55	25	20

Для антибиотика Амоксициллин, высокая чувствительность была зафиксирована у *P. gingivalis* (75%), что значительно выше, чем у других исследуемых микроорганизмов. *A. actinomycetemcomitans* и *V. parvula* показали чувствительность на уровне 65% и 55% соответственно. Наименьшая чувствительность к Амоксициллину наблюдалась у *T. denticola* — 50%.

Метронидазол продемонстрировал наивысшую эффективность против *P. gingivalis* (85%) и *V. parvula* (80%), что свидетельствует о его потенциальной применимости для лечения инфекций, вызванных данными патогенами. В то же время, *T. denticola* оказался наименее чувствительным к этому антибиотику с показателем чувствительности 45%.

При анализе чувствительности к Доксициклину, высокую чувствительность продемонстрировал *A. actinomycetemcomitans* (70%), в то время как у *V. parvula* и *P. gingivalis* чувствительность составила 40% и 65% соответственно. *T. denticola* показал чувствительность на уровне 55%, при этом значительное количество штаммов (25%) показали умеренную чувствительность (см. таблицу 4). А к таким противомикробным препаратам как Цефиксим, Триметоприм, Рокситромицин бактерии показали резистентность.

ВЫВОДЫ

1. При анализе дифференциально-диагностического поиска у 115 пациентов (45 - с КПЛ СОР; 40– 1 контрольная группа (ДЗ СОР): вульгарная пузырчатка с изолированным поражением полости рта (n=15), афтозный стоматит (n=10), лейкоплакия (n=15), 30 - 2 контрольная группа: гингивит (n=8) и пародонтит (n=22) первичные морфологические элементы в виде папул значительно чаще наблюдаются у пациентов с КПЛ СОР (78% и 38% соответственно) ($p < 0,05$), что требует гистологического подтверждения диагноза. При преобладании эрозий необходимо проведение как гистологического, так и иммуногистохимических (прямая и непрямая РИФ) исследований.

2. Исследование микробиома СОР, проведенное с использованием метода секвенирования 16s рРНК, обнаружило специфические бактериальные профили, связанные со степенью тяжести заболевания и с различными клиническими формами красного плоского лишая. Легкая степень тяжести заболевания (33,3%) коррелирует

с наличием аэробных грамотрицательных бактерий рода *Pseudomonas*, в то время как средняя степень (44,4%) чаще ассоциируется с грамположительными бактериями семейства *Lactobacillaceae* и *Microbacteriaceae*, а при тяжелой степени (22,2%) грамположительными бактериями рода *Granulicatella* и грамотрицательными бактериями рода *Lautropia*.

Типичная форма (37,7%) ассоциирована с наличием анаэробных грамотрицательных бактерий рода *Prevotella*, грамположительных бактерий рода *Microbacterium* и грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. В контексте гиперкератотической формы (20%) наблюдается заметное преобладание грамположительных анаэробов рода *Rothia* и факультативных анаэробов рода *Cardiobacterium*, а также грамотрицательных бактерий семейства *Xanthomonadaceae*. В отличие от типичной и гиперкератотической форм, эрозивно-язвенная форма (37,7%) демонстрирует микробные ассоциации рода *Gemella*, *Pseudomonas* и *Granulicatella*, а также семейство *Gemellaceae*.

3. Культуральный анализ распределения бактериального состава у пациентов с КПЛ СОР показал повышенную частоту обнаружения пародонтопатогенных микроорганизмов, таких как *A. actinomycetemcomitans*, *V. parvula*, *P. gingivalis* и *T. denticola* ($p < 0,05$), что наблюдалось независимо от присутствия гингивита или пародонтита. Эти данные могут свидетельствовать о возможной ассоциации указанных микроорганизмов с КПЛ СОР, учитывая их известное пародонтолитическое действие.

4. Пациентам с КПЛ СОР целесообразно проводить идентификацию микробного состава СОР с определением чувствительности к антибактериальным препаратам культуральным методом. При отсутствии возможности проведения культурального метода исследования рекомендовано назначать антибиотики, к которым выявлена высокая чувствительность, а именно Доксициклин (*A. actinomycetemcomitans* - чувствительность на уровне 70%, *V. parvula* и *P. Gingivalis*

40% и 65% соответственно, *T. denticola* - 55%), Амоксициллин (*P. gingivalis* - 75%, *A. actinomycetemcomitans* и *V. Parvula* 65% и 55% соответственно), Метронидазол (*P. gingivalis* - 85%, *V. parvula* - 80%, *T. denticola* – 75%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо внедрение ранней диагностики КПЛ СОР с учетом факторов риска, а также активное использование биопсии, особенно при эрозивно-язвенных и гиперкератотических формах, для предотвращения риска развития плоскоклеточного рака.

2. Рекомендуется применение культурального метода исследования микробиоты с определением чувствительности к антибиотикам для формирования эффективной персонализированной терапии.

3. Комплексный подход к лечению всех пациентов с КПЛ СОР, включая коррекцию состояния микробиоты, индивидуальный выбор лекарственных средств и мониторинг реакции на лечение, должен стать стандартной практикой в клинической медицине. Особое внимание в формировании терапевтической стратегии следует уделить выбору антибактериальных и противовоспалительных средств, при этом рекомендуется приоритетное использование Амоксицилина и Метронидазола чувствительность к которым показала высокую эффективность согласно результатам исследования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Грабовская О.В., Каюмова Л.Н., Никулина А.С., Дамдинова Б.Ш., Шахманова С.И. Проблема диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2022. – Т. 25. – № 3. – С. 229–238. [Scopus]

2. Теплюк Н.П., Лепехова А.А., Грекова Е.В., **Дамдинова Б.Ш.** Фотогалерея. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Часть I. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – Т. 25. – № 5. – С. 427–433.

3. Грекова Е.В., Теплюк Н.П., **Дамдинова Б.Ш.** Клинический случай злокачественной трансформации красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта в плоскоклеточный рак // Сборник 80-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – 2022. – С. 81–82.

4. 8. Теплюк Н.П., Степанов М.А., **Дамдинова Б.Ш.**, Вартанова Н.О. Роль микробиоты при выборе тактики лечения больных красным плоским лишаем с изолированным поражением слизистой оболочки полости рта // Сборник трудов «Рахмановским чтениям 40 лет». – 2023. – С. 41–42.

5. 9. Теплюк Н.П., Степанов М.А., **Дамдинова Б.Ш.** Анализ общей характеристики пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и сопутствующими соматическими заболеваниями в клинике // Сборник тезисов XXIII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. – 2023. – С. 13.

6. Теплюк Н.П., Степанов М.А., **Дамдинова Б.Ш.**, Лазарева П.И. Этиология, клинические проявления и микробиота красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: обзор научной литературы // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. – Т. 26. – № 6. – С. 553–562.

7. Свитич О.А., Теплюк Н.П., Степанов М.А., Вартанова Н.О., **Дамдинова Б.Ш.** Изучение взаимосвязи красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и заболеваниями пародонта, в аспекте взаимодействия пародонтальной микробиоты и состоянием гигиены полости рта // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2024. – Т. 27. – № 1. – С. 45–53. [Scopus]

8. Теплюк Н.П., Степанов М.А., Додина М.И., **Дамдинова Б.Ш.** Диагностика и лечение поражений слизистой оболочки полости рта: кейс-серия с участием четырех

пациентов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2024. – Т. 27. – № 2. – С. 349–362.

9. Теплюк Н.П., Степанов М.А., Дамдинова Б.Ш., Тощакон С.В., Носков С.А. Взаимосвязь микробного биоразнообразия и клинических форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: Анализ на основе 16S рРНК секвенирования // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2024. – Т. 27. – № 3. – С. 270–282. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КПЛ СОР-красный плоский лишай слизистой оболочки рта

КОЕ-колониобразующая единица

ДЗ СОР- другие заболевания слизистой оболочки рта

ИГП Г-В- индекс гигиены полости рта Грина – Вермильона

LDA- линейный дискриминантный анализ

ASV- вариант последовательности ампликона