

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*

Дамдинова Баира Шойсороновна

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

3.1.23. Дерматовенерология

3.1.7. Стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Теплюк Наталия Павловна

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук, доцент

Степанов Михаил Александрович

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1. Современные данные о эпидемиологии, патогенезе и клинике красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта.....	11
1.2. Состав и функции микробиоты слизистой оболочки полости рта .....	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	23
2.1. Дизайн исследования .....	23
2.2. Характеристика пациентов.....	23
2.3. Методы исследования.....	27
2.4. Методы статистической обработки данных .....	30
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	31
3.1. Анализ анамнестических данных у пациентов, страдающих заболеванием слизистой оболочки полости рта .....	31
3.2. Дифференциально-диагностический поиск при поражениях слизистой оболочки полости рта .....	34
3.3. Исследование и анализ основных факторов риска развития тяжелой степени красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта.....	43
3.4. Молекулярно-биологическое исследование микробиоты при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта.....	47
3.4.1. Сравнительный анализ микробиоты пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и другими заболеваниями слизистой оболочки полости рта .....	47
3.4.2. Корреляционный анализ между составом микробиоты и степенью тяжести красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта .....	53
3.4.3. Оценка характеристик микробиоты при различных клинических формах красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта .....	59
3.5. Культуральный анализ микробиоты и разработка терапевтических подходов .....	64

3.5.1. Оценка результатов применения культурального метода для анализа микробиоты слизистой оболочки полости рта.....	64
3.5.2. Анализ чувствительности микроорганизмов, выделенных культуральным методом, к антибиотическим препаратам .....	66
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	80
ВЫВОДЫ .....	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Красный плоский лишай (далее - КПЛ) - дерматоз, характеризующийся лихеноидными плоскими полигональными папулами с пупковидным вдавлением, при котором поражаются кожа, слизистые оболочки, ногти, волосы [49]. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта (далее - КПЛ СОР) - хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости рта неизвестной этиологии [3]. Распространенность заболевания оценивается в 1,01% на 100 тысяч населения, преимущественно в Европе, меньше в Индии [121]. В группу риска входят люди среднего и старшего возраста, особенно женщины в перименопаузальном периоде [60].

Причина 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 [3]. Обсуждается роль антигенов, способных изменять антигенную специфичность базальных кератиноцитов, включая вирус гепатита С и вируса папилломы человека [103, 45].

Изменения микробиоты слизистой оболочки рта у пациентов с КПЛ также могут способствовать развитию заболевания [81].

Комплексный анализ микробного сообщества может быть обеспечен одновременно с применением культурального метода и метода секвенирования. Культуральный метод позволяет культивировать и идентифицировать микроорганизмы, а также определить их чувствительность к антибиотикам, а секвенирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (далее – ДНК) предоставляет информацию обо всем микробиоме, включая организмы, которые не могут быть

культивированы. Это сочетание методов дает более полное представление о микробном разнообразии и функциональности.

В лечении часто используются системные глюкокортикоиды (далее - СГК), в тяжелых случаях - азатиоприн, ингибиторы кальциневрина, циклоспорин, ретиноиды, дапсон и другие препараты [89]. Фотодинамическая терапия продемонстрировала положительные результаты [78].

Микробиота СОР играет ключевую роль в развитии КПЛ, но требует дальнейших исследований для разработки эффективных методов комбинированной терапии [50].

### **Степень разработанности темы исследования**

В контексте диссертационного исследования, посвященного анализу микробиоты слизистой оболочки полости рта у пациентов, страдающих КПЛ, следует особо подчеркнуть весомый вклад ряда ученых, чьи труды занимают особое место в научном дискурсе данной проблематики [121, 60, 103, 81, 89, 78, 50]. Количество работ по исследованию микробиома слизистой оболочки при КПЛ СОР незначительно, в них преимущественно представлено описание культуральных исследований. Также в последнее время появляются новые зарубежные исследования и публикации по изучению микробиоты КПЛ СОР на основании метода геномного секвенирования [81, 99, 92, 64]. Однако связь изменения микробиома слизистой оболочки при КПЛ СОР со степенью тяжести заболевания и клиническими формами в данных работах отсутствует.

Таким образом, несмотря на обширный спектр научных исследований в данной области проблема влияния микробиоты слизистой оболочки полости рта на механизм развития КПЛ СОР, степень тяжести течения заболевания, ее функциональной роли при различных клинических формах остается дискуссионной, и изучение микробиоты при КПЛ СОР сохраняет свою актуальность для разработки персонализированной терапии пациентов.

## **Цель и задачи исследования**

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

1. Провести дифференциально-диагностический поиск КПЛ СОР при различных поражениях слизистой оболочки полости рта.
2. Изучить таксономический состав микробиоты слизистой оболочки полости рта с поверхности высыпаний при КПЛ СОР методом 16S рибосомной рибонуклеиновой кислоты (далее – рРНК) секвенирования.
3. Изучить состав микробиоты слизистой оболочки полости 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 кожи 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 полости 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 СОР на 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 клиничко-лабораторных результатов. Также в исследовании проведен анализ клиничко-anamнестических данных пациентов, применены лабораторные методы диагностики микробиоты слизистой оболочки полости рта.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При постановке диагноза КПЛ СОР необходим тщательный анализ клиничко-anamнестических данных и лабораторных методов обследования пациентов с изолированным поражением СОР.
2. Факторы риска тяжелого течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости 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 полости рта у больных красным плоским лишаем. Выявлены уникальные изменения микробиоты, специфичные для КПЛ СОР, раскрывающие новые аспекты патогенеза заболевания.

### **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.

### **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 представлены и обсуждены на следующих конференциях:

- «Дерматовенерология как объект междисциплинарного взаимодействия смежных специалистов в вопросах диагностики и лечения» (г. Москва, 12 ноября 2022 г.),
- Кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А.Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского (г. Москва, 17 января 2023г.),
- «Рахмановские чтения 40 лет» (г. Москва, 12 мая 2023 г.),
- XXIII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 19-22 сентября 2023 г.),
- 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.

### **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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные данные о эпидемиологии, патогенезе и клинике красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта

Красный плоский лишай — это аутоиммунное воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек [27]. Оно обычно проявляется зудящими фиолетовыми папулами и бляшками, которые часто появляются на запястьях, пояснице и лодыжках. Проявления заболевания могут значительно отличаться, варьируясь от легких до очень тяжелых форм.

Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта — является отдельной формой заболевания, характеризующейся поражением слизистой оболочки ротовой полости. КПЛ СОР может развиваться как самостоятельно, так и в сочетании с кожными проявлениями КПЛ [105]. Нередко поражение слизистой оболочки полости рта предшествует симптомам или поражениям в других частях тела, что затрудняет диагностику [84, 37].

Красный плоский лишай, впервые описанный британским врачом Erasmus Wilson в 1869 году, сохраняет статус серьезной проблемы в клинической стоматологии и дерматологии. Несмотря на более чем 150-летнюю историю изучения, этиология, диагностика и лечение КПЛ до сих пор остаются предметом активных исследований.

Эпидемиологическая обстановка КПЛ СОР характеризуется значительным разнообразием показателей распространенности. Распространенности заболевания колеблются от 0,5% до 3% в зависимости от географического региона [121].

Наиболее высокие показатели распространенности КПЛ СОР отмечаются в Северной Европе, Скандинавии и Северной Америке. В то же время, в Азии и Африке заболевание встречается реже [82]. КПЛ СОР обычно преимущественно диагностируется у взрослых в возрастной категории 30-60 лет [35], а случаи заболевания среди детей являются редкими [84, 67].

Гендерные особенности КПЛ и КПЛ СОР отличаются. КПЛ, наиболее распространенная форма заболевания, преимущественно диагностируется у мужчин. КПЛ СОР, напротив, чаще встречается у женщин. Механизмы, обуславливающие различия до конца не изучены, но предполагается, что они обусловлены комбинацией генетических факторов, гормональных особенностей и специфики иммунного ответа [79].

Генетическая предрасположенность выступает как один из основных этиологических факторов заболевания. Многочисленные исследования подтверждают данную гипотезу, выявляя связь между полиморфизмом определенных генов и риском развития заболевания. На сегодняшний день учеными идентифицировано несколько генов, ассоциированных с КПЛ СОР. К ним относится ген интерферона-гамма (далее -  $IFN-\gamma$ ), и ген фактора некроза опухоли- $\alpha$  (далее -  $TNF-\alpha$ ) [30, 117]. Исследования продемонстрировали, что носители определенных аллелей этих генов имеют повышенный риск развития заболевания. Понимание этой связи позволяет разрабатывать новые подходы к диагностике и лечению заболевания.

Очередным, важным фактором заслуживающим тщательного изучения, выступает психологический аспект, оказывающий свой вклад в патогенез КПЛ СОР [4]. Психологические факторы играют очень важную роль в патогенезе КПЛ СОР, обуславливая не только ее развитие, но и ее динамику.

Понимание как хронический стресс, тревожность и депрессия взаимодействуют с физиологическими процессами, позволяет глубоко понять механизмы развития заболевания. Психоэмоциональные состояния, являясь неотъемлемыми спутниками КПЛ СОР, могут существенно дестабилизировать иммунную систему, приводя к нарушению ее функций. Таким образом, вышеупомянутые факторы приводят к чрезвычайной активации воспалительных процессов в слизистой оболочке полости рта, что затрудняет проведение эффективной терапии и ведет к прогрессированию заболевания [110].

Помимо непосредственного влияния на иммунную систему, психоэмоциональные расстройства оказывают отрицательное влияние на

благополучие пациентов. Ухудшение психологического состояния, вызванное тревогой и депрессией, сильно влияет на соблюдение пациентами рекомендации врача, тем самым осложняя достижения оптимального терапевтического эффекта [91].

Результаты зарубежных исследований указывают на превалирование КПЛ СОР у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (далее - HCV), в сопоставлении с лицами, не инфицированными HCV, что позволяет рассматривать HCV как триггерный фактор КПЛ СОР [87, 86].

Взаимосвязи КПЛ СОР с такими системными заболеваниями, как сахарный диабет 2 типа (далее - СД2) и артериальная гипертензия (далее - АГ), остается одним из наиболее спорных вопросов в современной дерматологии [26]. В 1987 году американский ученый Joel Greenspan описал синдром, который объединяет КПЛ СОР, СД2 и АГ. Однако поскольку существуют данные, подвергающие сомнению научную обоснованность данной ассоциации, широкого признания в научном сообществе синдром Greenspan не получил [80]. Существующая на данный момент противоречивая неоднородная доказательная база полученных результатов существенно затрудняет формулировку окончательного вывода [83].

Кроме того, следует принимать во внимание тот факт, что КПЛ СОР потенциально может быть побочным эффектом применения некоторых лекарственных препаратов в терапии соматических патологий.

Возможная ятрогенная этиология КПЛ СОР предполагает детальный анализ фармакологических агентов, способных спровоцировать подобного рода реакции [13]. Наиболее часто ассоциируемые с развитием заболевания выступают лекарственные средства как: антигипертензивные средства, пероральные гипогликемические препараты, пеницилламин, нестероидные противовоспалительные средства (далее - НПВП), дапсон, фенотиазины, антималярийные препараты, сульфонилмочевины и препараты золота [94].

Также следует принимать во внимание потенциальную роль антиретровирусных средств, используемых для лечения вируса иммунодефицита

человека (далее - ВИЧ-инфекции), в качестве триггерных факторов, способных индуцировать развитие КПЛ СОР [104].

В настоящее время многочисленные исследования указывают на ключевую роль антигенов в инициации и прогрессировании КПЛ СОР [108]. Антигены – это вещество, способные специфически взаимодействовать с рецепторами иммунных клеток и активировать иммунный ответ. Известно две категории антигенов: экзогенные и эндогенные.

Экзогенные антигены включают в себя бактерии, вирусы, лекарственные препараты и химические вещества и как правило проникают в организм из внешней среды. Эндогенные антигены, напротив, представляют собой собственные белки организма, образующиеся клетками организма в ходе естественного метаболизма, и в норме не распознаются иммунной системой как чужеродные элементы [24].

Существует мнение, что при КПЛ СОР, иммунный ответ против экзогенных или эндогенных антигенов, может ошибочно нацелиться на здоровые кератиноциты. Для объяснения этого процесса выдвигается ряд теорий.

Одной из теорий является молекулярная мимикрия между некоторыми экзогенными антигенами и эндогенными белками. Это сходство может привести к тому, что иммунная система ошибочно распознает собственные клетки организма как чужеродные. В результате активируются Т-лимфоциты и высвобождаются цитокины, которые запускают воспалительный процесс и приводят к повреждению клеток слизистой оболочки рта [14].

Воздействие различных факторов, таких как вирусные инфекции, лекарственные препараты или ультрафиолетовое излучение, может привести к структурным изменениям эндогенных антигенов. Эти модифицированные белки, впоследствии, становятся распознаваемыми иммунной системой, что вызывает аутоиммунную реакцию.

Кроме того, некоторые аутоантигены в норме недоступны для иммунокомпетентных клеток. Однако механические повреждения слизистой оболочки полости рта, стрессовые состояния или другие патологические

процессы могут привести к обнажению этих скрытых антигенов, что, в свою очередь, инициирует аутоиммунную “атаку” на здоровые ткани.

Изучение теоретических основ роли антигенов в развитии КПЛ СОР позволяет раскрыть специфические иммунные механизмы, лежащие в основе данного патологического процесса. Особое значение имеет изучение участия Т-клеток [23]. Патогенез КПЛ СОР определяется аномальным иммунным ответом, где центральную роль играют CD8<sup>+</sup> Т-клетки, которые распознают антигены, представленные молекулами главного комплекса гистосовместимости типа I (далее - МНС-I) на кератиноцитах, что приводит к цитотоксическим эффектам. В результате этого, происходит высвобождение фактора некроза опухоли (TNF-альфа), гранзимы В и взаимодействие Fas-Fas лиганда, что приводит к апоптозу кератиноцитов. В усилении воспалительного процесса и прогрессировании заболевания принимают участие хемокины, высвобождаемые цитотоксическими Т-клетками [88].

Поражения преимущественно локализуются в дистальных отделах слизистой оболочки щек (78,5–90% случаев), а также на дорсальной поверхности языка (30–51,3%) и слизистой оболочке альвеолярного отростка/десневой край (13–27,5%). Существенно реже, в 1,9–9,3% случаев, вовлекается в патологический процесс слизистая оболочка неба и красная кайма губ. При таком разнообразии локализаций поражений КПЛ СОР следует отметить, что в клинической практике выделяют следующие шесть различных форм КПЛ СОР: типичная, гиперкератотическая, экссудативно-гиперемическая, эрозивно-язвенная, буллезная и атипичная. Основным патоморфологический элемент представлен белой или сероватой папулой [54].

Далее коротко представлено описание основных клинических форм КПЛ СОР.

Типичная форма проявляется в виде небольших голубовато-перламутровых папул, которые могут сливаться в “узоры”. Папулы обычно безболезненные с шероховатой поверхностью [21].

Экссудативно-гиперемическая форма сопровождается отеком, застойной эритемой и в отдельных случаях язвами. [41]. Пациенты могут испытывать болезненность, зуд, жжение и кровоточивость.

Эрозивно-язвенная форма является одной из наиболее тяжелых форм, из-за выраженного болевого синдрома. [46]. Данная форма включает в себя эрозии, язвы, и папулы вокруг этих язв.

Буллезная форма встречается значительно реже, но требует особого внимания из-за сходства с другими заболеваниями СОР. [1]. Она характеризуется появлением пузырей, которые вскрываются с образованием ярко-красных эрозий. Наряду с буллезными элементами на слизистой оболочке полости рта наблюдаются и классические папулезные высыпания.

Гиперкератотическая форма сопровождается гиперкератотическими бляшками белого цвета, которые могут сливаться в очаги.

Атипичная форма развивается на деснах или верхней губе в виде гиперемии с четкими границами [32].

Одновременно с поражением слизистой оболочки ротовой полости могут возникать высыпания и на других слизистых оболочках: на вульве, влагалище у женщин и головке полового члена у мужчин. Состояние, при котором поражения КПЛ одновременно располагаются на слизистой оболочке рта (десны), вульвы и влагалища, известно как вульво-вагинально-гингивальный синдром [107].

Подобные поражения у мужчин, охватывающий половой член и десны, у англосаксов называется *peno-gingival syndrome*. В редких случаях, заболевание может затрагивать слизистые оболочки пищевода, гортани, глаз и наружного слухового канала [109].

КПЛ СОР отличается длительностью и персистирующим характером, свидетельствующим о его склонности к рецидивам. Возможна малигнизация пораженных тканей, вероятность составляет 1–2%.

Дифференциальная диагностика КПЛ СОР осложняется схожестью клинических проявлений с другими заболеваниями, такими как вульгарная пузырчатка, афтозный стоматит или лейкоплакия и т. д. Для подтверждения

диагноза применяются гистологические и иммуногистохимические исследования. Гистологические исследования выявляют гипергранулез, акантоз, гиперкератоз, и полосовидный лимфоидный инфильтрат [26].

Для исключения буллезных аутоиммунных дерматозов проводят иммуногистохимические исследования, в том числе реакцию прямой и непрямо́й иммунофлуоресценции, и ELISA-тесты [48].

Отсутствие этиотропного лечения КПЛ СОР обуславливает сосредоточение терапевтических мер на купировании симптомов, минимизации рубцевания при язвенных дефектах и болезненных ощущениях при приеме пищи. Терапевтический подход разрабатывается с учетом ряда факторов, таких как площадь поражения, переносимость лечения и наличие сопутствующей патологии [33].

При атрофической или эрозивной формах заболевания лечение проводится с учетом степени тяжести заболевания и наличием осложнений [74].

При выявлении дисплазии или злокачественной трансформации тканей требуется лечение у онколога.

Для лечения ограниченных поражений на неподвижной слизистой оболочке полости рта (десна, нёбо) могут применяться кремы и адгезивные пасты, содержащие топические стероиды [10]. Преимущество этих лекарственных форм заключается в том, что они обеспечивают продолжительный контакт препарата с пораженной слизистой оболочкой, что повышает эффективность лечения [19]. Применение топических стероидов может привести к развитию грибковой инфекции (кандидоза) полости рта. Для профилактики этого осложнения рекомендуется использовать противогрибковые препараты, такие как гель миконазол [59].

Большинство фармакологических препаратов, используемых для местного лечения стоматологических заболеваний, представлены в традиционных формах в виде растворов, мазей, кремов.

Ограничением эффективности традиционных местных лекарственных форм, применяемых в стоматологии (растворы, мази, кремы), является их слабая адгезия к слизистой оболочке полости рта. Слюна быстро смывает препарат, препятствуя

созданию необходимой терапевтической концентрации и снижая его эффективность [57]. Для решения данной проблемы были разработаны адгезивные пасты, содержащие местные кортикостероиды (бетаметазона валерат, клобетазол, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид и триамцинолона ацетонид). Повышенная адгезия таких паст обеспечивает ряд преимуществ. Во-первых, благодаря адгезивным свойствам паста обеспечивает пролонгированный контакт лекарственного средства с поражением, способствуя его более эффективному всасыванию. Во-вторых, направленная доставка препарата гарантирует его действие непосредственно на пораженный участок слизистой оболочки. В-третьих, адгезивная основа пасты позволяет врачам визуально оценивать поражение и контролировать динамику лечения.

В отличие от изолированных поражений, при наличии множественных эрозий, рекомендуется применение сильнодействующих системных глюкокортикоидов (далее - СГК), или их введение непосредственно путем инъекций в пораженные участки слизистой оболочки [20, 114].

Возможно назначение альтернативных иммуносупрессивных и иммуномодулирующих агентов таких как ингибиторы кальциневрина, циклоспорина, такролимуса и пимекролимуса [116]. Дапсон, являясь глюкокортикоидо-сберегающим средством, также может быть эффективным в лечении эрозивных форм заболевания [116].

В случае отсутствия терапевтического эффекта могут быть назначены ретиноиды (третиноин, изотретиноин, фенретинид) или гиалуроновая кислота [116].

Ключевым аспектом в ведении пациентов с КПЛ СОР является ранняя диагностика и лечение сопутствующих воспалительных процессов в области глаз, гортани, пищевода, а также вульво-вагинальной и мужской половой сфер. При выявлении симптомов или признаков, свидетельствующих о вовлечении дополнительных органов, пациенты должны быть направлены к профильным специалистам, включая офтальмолога, оториноларинголога, гастроэнтеролога,

гинеколога или уролога — для комплексного обследования и междисциплинарных лечебных мероприятий [42].

Некоторые нефармакологические меры могут помочь купировать болевой синдром и ускорить эпителизацию эрозий. Данные меры обычно предполагают поддержание надлежащей гигиены полости рта, несмотря на дискомфорт при уходе за полостью рта, поскольку накопление зубного налета и камня может вызвать местное раздражение и появление новых элементов поражения (феномен Кебнера).

Важным аспектом профилактики обострения КПЛ СОР является устранение механического раздражения от зубных протезов, и стоматологических приспособлений острых или неровных зубов [25, 55]. Критически значимым моментом является отказ от привычек, которые могут привести к травмам; например, кусание губ, отказ от курения или употребления электронных сигарет и ограничение потребления кислой, соленой, пряной, горячей, острой или грубой пищи.

Отсутствие положительной динамики в клинической картине требует тщательного пересмотра диагностического подхода и коррекции лечебной стратегии включая, проверку комплаентности к назначенному лечению и таких состояний как лейкоплакия [7] или реактивация вируса простого герпеса [12]. Для исключения возможности злокачественной трансформации устойчивых к лечению поражений рекомендуется проведение биопсии [44, 51].

Важно подчеркнуть, что терапевтический подход к КПЛ СОР должен быть нацелен не только на устранение симптомов, но и на профилактику рецидивов и малигнизацию поражений [52].

Несмотря на усилия исследователей, четкое понимание этиологии и механизмов развития данного заболевания сохраняются проблемы при лечении КПЛ СОР.

Данный факт требует дальнейшего изучения иных этиологических факторов, таких, например, как возможная роль микробиоты в развитии и ухудшении степени тяжести заболевания.

## 1.2. Состав и функции микробиоты слизистой оболочки полости рта

Микробиота — термин, описывающий сообщество разнообразных микроорганизмов, таких как бактерии, грибы, археи и вирусы, которые обитают на коже и в организме человека или животных. Микробиота представляет сложную, многообразную экосистему, которая включает комменсальные, симбиотические, а также патогенные микроорганизмы [100]. На состав микробиоты влияют факторы окружающей среды, диета и образ жизни.

Ротовая полость служит входными воротами для внешней среды, связующим звеном между дыхательной и пищеварительной системами. Она представляет собой благоприятную среду для колонизации микроорганизмов благодаря оптимальным условиям температуры, влажности и наличию питательных веществ [22].

Человеческая микробиота полости рта была тщательно изучена в рамках проекта Human Microbiome Project, состоит из огромного количества микроорганизмов, играющих важную роль в поддержании здоровья полости рта [97].

В рамках микробиологической экосистемы полости рта можно выделить два основных компонента: оральную микробиоту и слюнную микробиоту [97].

Слюнная микробиота включает непатогенные, комменсальные бактерии, присутствующие в слюнных железах здорового человека. Она отличается от микробиоты слизистой оболочки рта тем, что микроорганизмы полости рта склонны к адгезии на деснах и зубах [112].

Превалирующими составляющими микробиоты слизистой оболочки рта являются стрептококки. Бактерии родов *Veillonella*, *Gamella*, *Rothia*, *Fusobacterium* и *Neisseria* представлены в меньших количествах. Несмотря на свою важную роль в поддержании здоровья полости рта, оральная микрофлора может также играть роль в развитии различных заболеваний таких как кариес (вызванный *Streptococcus mutans*, *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Propionibacterium*), а также пародонтит (вызываемый *Porphyromonas gingivalis*,

*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia*) [31].

Нарушение микробного состава полости рта обычно вызывает целый ряд инфекционных заболеваний, включая заболевания пародонта, перикоронит и остеомиелит челюстно-лицевых костей [6]. Влияние оральной микробиоты на здоровье человека выходит далеко за пределы полости рта, воздействуя на развитие заболеваний, таких как сердечно-сосудистые и аутоиммунные заболевания, диабет, артрит и в том числе рак [18]. Исследования, проведенные в 2023 году, привлекли внимание к неожиданной роли микробиоты слизистой оболочки рта в развитии атеросклероза, связанного с сужением стенок артерий [29]. Было обнаружено, что оральные микроорганизмы могут преобразовывать лецитин (компонент клеточных мембран) в холестерин, который затем поступает в кровотоки [115].

Ряд микроорганизмов, таких как *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma salivarium*, пародонтальные патогенные бактерии, *Candida albicans*, вирус папилломы человека (далее - ВПЧ) [32], вирус Эпштейна-Барр (далее - ВЭБ) [2] и вирус гепатита С (далее - ВГС) [39] возможно являются триггерными факторами КПЛ СОР [56]. Однако связь между этими микроорганизмами и КПЛ СОР остается спорной. Несмотря на то, что некоторые исследования предположили наличие связи, эти гипотезы не всегда подтверждались [102]. Важно отметить, что отсутствие единого мнения о роли микроорганизмов в развитии КПЛ СОР обусловлено недостаточным пониманием механизмов этой связи, а также противоречивыми результатами исследований.

Таким образом, на сегодняшний день нет одного микроорганизма, который бы четко соответствовал критериям причинно-следственной связи с развитием КПЛ СОР. Исследования продолжаются, чтобы лучше понять функциональные аспекты оральной микробиоты и выяснить, могут ли они играть более значительную роль в развитии КПЛ СОР, чем просто присутствие или отсутствие определенных микроорганизмов. Это означает, что состав оральной микробиоты сам по себе может не полностью определять риск развития КПЛ СОР, и требуется

более глубокое изучение для понимания функциональных взаимодействий между различными микроорганизмами и этим заболеванием.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн исследования

Перед проведением научной работы, для достижения поставленной цели и решения задач, был определен дизайн исследования, представленный на Схеме 1 дизайн сформулирован как поперечный одномоментный и ретроспективный анализ.

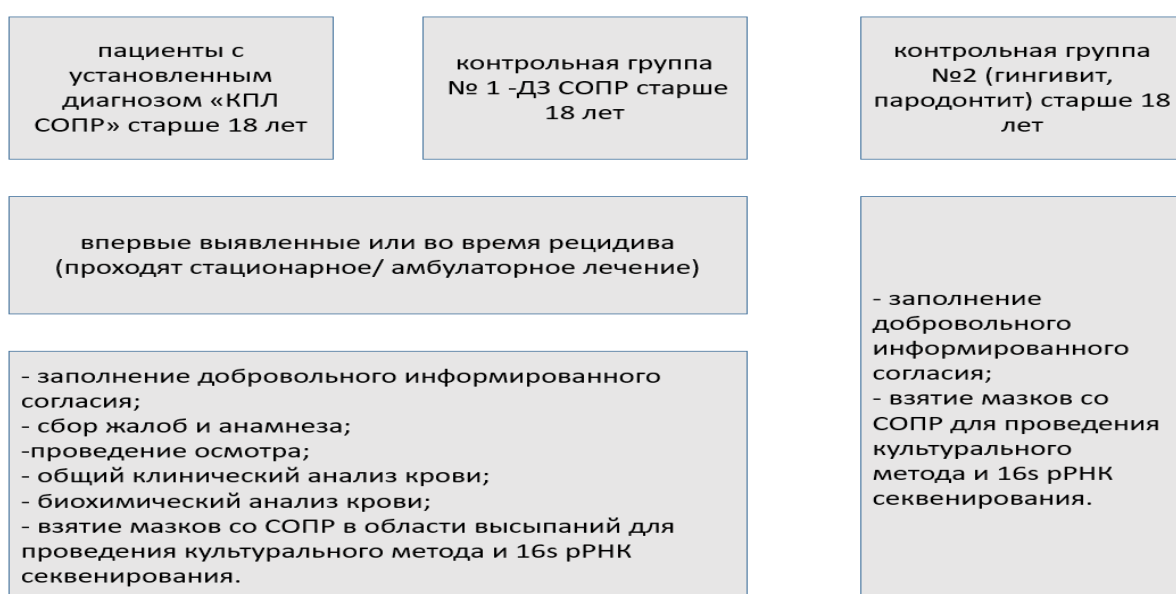


Схема 1 - Дизайн исследования

### 2.2. Характеристика пациентов

Научно-исследовательская работа проводилась 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 в ЦКП на базе лаборатории микробиологии условно-патогенных бактерий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

В исследовании участвовали пациенты с КПЛ СОР и проходили первичное обследование, которое включало сбор демографической и клинической информации, оценку интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (далее - ВАШ), выполнение биопсии. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, протокол №01-22 от 20.01.2022 г.

В работе проведено сравнительное исследование между тремя группами: 45 пациентов с КПЛ СОР, 40 больных другими заболеваниями слизистой оболочки полости рта (далее - ДЗ СОР) и 30 условно здоровыми индивидами с заболеваниями пародонта или гингивитом.

Группа пациентов с КПЛ СОР состояла из 10 мужчин (22,2%) и 35 женщин (77,7%). В группу больных ДЗ СОР были включены 15 больных вульгарной пузырчаткой (далее – ВП) (5 мужчин (12,5 %) и 10 женщин (25%); 10 - афтозным стоматитом (3 мужчин (7,5%) и 7 женщин (17,5%), 15- лейкоплакией (10 мужчин (25%) и 5 женщин (12,5%); то есть мужчин в данной группе больных было 8 человек (20%), женщин – 22 (55%). В контрольную группу вошли 30 условно-здоровых человека: 8 мужчин (26,67%) и 22 женщин (73,33%). Средний возраст пациентов с КПЛ СОР составил  $55,3 \pm 13,4$ , средний возраст больных ДЗ СОР -  $53,7 \pm 11,9$ , контрольной группы  $54,8 \pm 12,7$  лет (Рисунок 1).

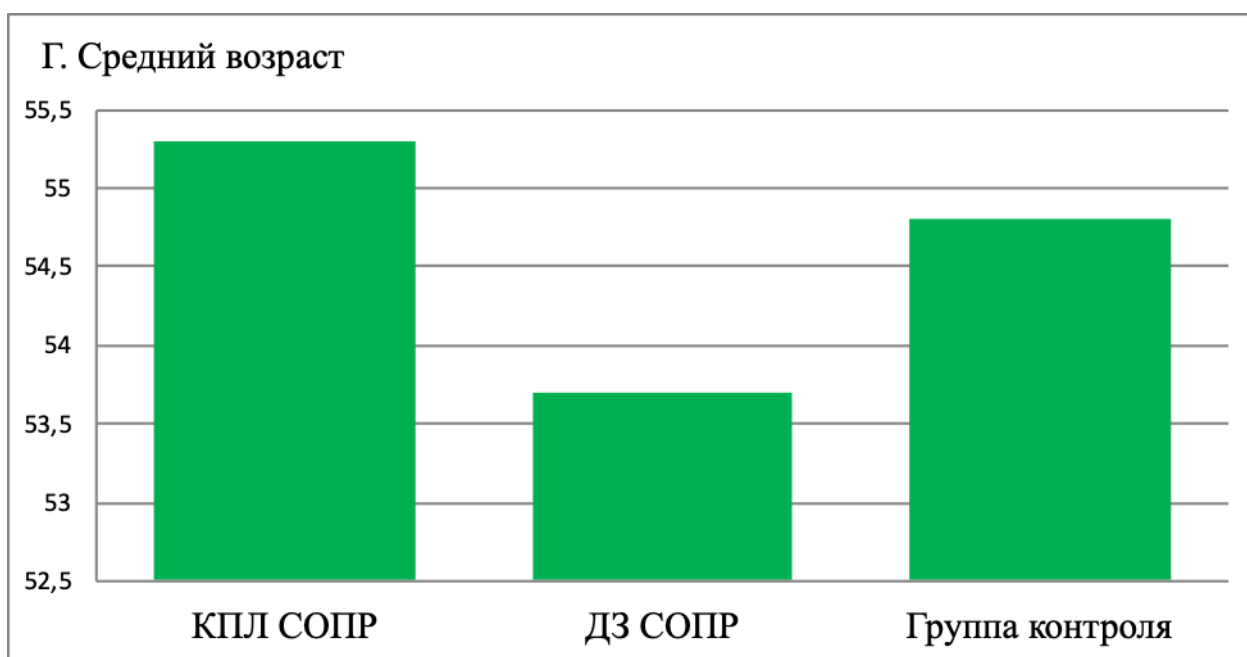


Рисунок 1 - Эпидемиологические данные пациентов и группы контроля. А - процентное соотношение мужчин и женщин среди пациентов с КПЛ СОПР. Б, В - процентное соотношение мужчин и женщин в группе контроля ДЗ СОПР и условно здоровых пациентов. Г - средний возраст всех исследуемых пациентов.

Из Рисунка 1 следует, что распределение мужчин и женщин по полу и возрасту во всех группах было равномерным.

Ко всем пациентам применялась единая схема обследования.

#### **Критерии включения пациентов в исследование:**

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) оба пола;
- 3) впервые выявленный или ранее установленный диагноз КПЛ СОПР или ДЗ СОПР;

4) отсутствие использования каких-либо топических средств в течение минимум 3-х дней и приема системных антибиотиков в течение минимум 30-ти дней до взятия образцов;

5) наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

**Критерии невключения пациентов в исследование:**

1. несоответствие критериям включения;
2. наличие тяжелых декомпенсированные заболевания в анамнезе, а также других дерматозов;
- 3) нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам.

**Критерии исключения пациентов из исследования:**

- 1) желание пациента прекратить участие в исследовании.

**Критерии включения в группу контроля:**

- 1) возраст старше 18 лет,
- 2) оба пола;
- 3) отсутствие использования каких-либо топических средств в течение минимум 3-х дней и приема системных антибиотиков в течение минимум 30-ти дней до взятия образцов;
- 4) подписанное информированного согласия на участие в исследовании.

**Критерии невключения группы контроля:**

1. несоответствие критериям включения;
2. наличие тяжелых декомпенсированных заболеваний в анамнезе, а также других дерматозов;
- 3) нежелание участвовать в исследовании по каким-либо причинам.

**Критерии исключения группы контроля:**

- 1) желание прекратить участие в исследовании.

**Исследование стоматологического статуса**

Оценка стоматологического статуса осуществлялась посредством индекса гигиены полости рта Грина – Вермильона (далее - ИГП Г-В).

Индекс учитывает наличие мягкого (налета) и твердого (зубного камня) зубного отложения на поверхности:

- 2 верхних моляров
- 2 нижних моляров
- 2 верхних резцов

**Оценка:**

- 0: отсутствие зубного налета
- 1: налет покрывает треть поверхности зуба, зубной камень - над десной
- 2: до 2/3 поверхности зуба покрыт налетом, наличие поддесневого камня
- 3: налет покрывает более 2/3 поверхности зуба, поддесневой камень поражает шейки зубов

**Расчет индекса:**

Сумма баллов за налет и зубной камень делится на 6.

**Интерпретация:**

Индекс менее 0,6 говорит о хорошем качестве гигиены, удовлетворительном — от 0,7 до 1,6, неудовлетворительном — от 1,7 до 2,5, и более 2,6 — плохом.

Оценка индекса проводилась опытным стоматологом-пародонтологом в стоматологическом кабинете. Результаты оценки индекса регистрировались в специально разработанном протоколе.

### **2.3. Методы исследования**

В работе был использован комплексный подход, сочетающий культуральные и молекулярные методы анализа микробного сообщества. Образцы со слизистой оболочки полости рта, собранные с помощью стерильного зонда, вначале отправляли в бактериологическую лабораторию для культивирования на специальных питательных средах и идентификации

микроорганизмов с использованием MALDI-TOF масс-спектрометрии. Для культивирования микроорганизмов применяли следующие питательные среды: для *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Veillonella parvula*, *Porphyromonas gingivalis* и *Treponema denticola* — агар Шедлера+ 5% эритроцитов барана + ванкомицин + неомицин (для исключения контаминированной микрофлоры). Материал, поступивший в лабораторию, подвергался обработке и посеву (тупфер в 1 мл сахарозо-желатиновой среды) по следующему алгоритму: образец материала помещался в шейкер на 30 секунд, далее проводился посев на питательные среды, затем их инкубировали в герметическую емкость для создания анаэробных условий длительностью до 2 суток при температуре 37°C. После инкубации посева осматривались на предмет роста анаэробных бактерий: в случае отрицательного роста указанных бактерий, процесс инкубации пролонгировался до 3–4 суток. Для получения чистых культур микроорганизмов проводили пересев. С помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии (временнóлетная масс-спектрометрия с матрично ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией) на приборе MALDI Biotyper Sirius RUO System (Германия) проводилась идентификация чистых культур микроорганизмов. Для получения данного результата одну изолированную колонию свежей чистой культуры микроорганизма наносили на лунку мишени специальной пластины (MSP-чип) одноразовой микробиологической петлёй. Затем после высыхания биомассы мишени подвергались обработке 1–2 мкл 70% муравьиной кислоты для выделения микробных белков. Далее на них наносили 1–2 мкл матрицы (альфа-циано-4-гидроксикоричная кислота в водном растворе ацетонитрила и трифторуксусной кислоты) для ионизации микробных пептидов. Затем пластину помещали в прибор и проводили масс-спектрометрию MS-идентификацию. Полученные данные считались достоверными, если коэффициент соответствия с базой данных (Score) был больше или равен 2.0 [43]. Параллельно, из тех же образцов выделяли общую геномную ДНК, используя набор для быстрого и надёжного выделения геномной ДНК высокого качества из различных образцов (E.Z.N.A.® Soil DNA Kit). Эта ДНК служила основой для ПЦР, амплификации

16S рДНК, последующего секвенирования на Illumina MiSeq и биоинформатического анализа. Таким образом, культуральные методы обогащали молекулярные данные, позволяя более глубоко исследовать структуру микробного сообщества и взаимодействие между его членами.

### **Диагностические критерии КПЛ СОР:**

Согласно критериям, изложенным в исследовании Krutchkoff D. J. [95] и модифицированным диагностическим критериям ВОЗ [118], диагноз КПЛ СОР основывался на следующих ключевых критериях:

1. Наличие характерных клинических признаков на обеих слизистых оболочках щек:

- Папулезные и/или ретикулярные поражения (сетки Уикхема) отдельно или в сочетании с атрофическими или эрозивными поражениями.

2. Гистопатологические признаки:

- Наличие гиперкератоза,
- Наличие акантоза,
- Вакуольная дистрофия клеток базального слоя эпидермиса,
- Толщина и плотность инфильтрата в дерме,
- Наличие экзоцитоза,
- Наличие расширенных сосудов и периваскулярных инфильтратов,
- Наличие телец Сиватта.

3. Отсутствие признаков эпителиальной дисплазии на момент первой диагностики.

4. Отсутствие подозрения на связь поражений полости рта с любым лекарственным препаратом или стоматологическим лечением.

После клинико-гистологического подтверждения диагноза КПЛ СОР у всех исследуемых, с помощью стерильного зонда тампона (тупфера), были взяты образцы со слизистой оболочки рта, затем их помещали в питательную транспортную среду (1 мл сахарозо-желатиновой среды) и отправляли в лабораторию.

В условиях бактериологической лаборатории материал был исследован культуральным и микробиологическим методами, а также методом 16S рРНК секвенирования.

#### **2.4. Методы статистической обработки данных**

На начальном этапе был выполнен описательный анализ данных. Для непрерывных переменных рассчитывались средние значения и стандартные отклонения, для категориальных переменных – частоты и проценты.

Затем, перед проведением статистических тестов, была проведена проверка на нормальность распределения всех непрерывных переменных.

Для сравнения двух групп использовались хи-квадратные тесты.

При сравнении трех групп по демографическим факторам применялась коррекция Бонферрони. Для анализа различий между группами исследуемых пациентов по непрерывным и категориальным переменным применялись независимые t-тесты и хи-квадратные тесты соответственно.

Все статистические анализы проводились с использованием программного пакета Statistical Package for the Social Sciences 27 (далее - SPSS 27) для Mac. Все тесты были двусторонними, а уровень значимости был установлен на  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

#### 3.1. Анализ анамнестических данных у пациентов, страдающих заболеванием слизистой оболочки полости рта

Таблица 1 представляет обзор основных характеристик пациентов основной группы, сравнивая их с пациентами, страдающими другими заболеваниями слизистой оболочки полости рта (ДЗ СОР), а также с группой условно здоровых пациентов.

Таблица 1 - Основные характеристики пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта

Патология	Основная группа (n=45)	Группа пациентов с ДЗ СОР (n=40)	Группа условных здоровых пациентов (n= 30)
<b>Пол</b>			
• Мужчины	10 (22,2)	8 (20)	8 (26,67)
• Женщины	35 (77,8)	32 (80)	22 (73,33)
<b>Возраст(лет) - M± m</b>	55,3 ±13,4	53,7 ± 11,9	54,8 ± 12,7
<b>Курение</b>	<b>15 (33,3) *</b> , ***	<b>4 (10) *</b>	<b>7(23,3) ***</b>
<b>Гастрит, ассоциированный Н. рylogi</b>	<b>10 (22,2) ***</b> , **	<b>4 (10) **</b>	<b>5 (16,6) ***</b>
<b>Хронический эзофагит</b>	2 (4,4)	1 (2,5)	2 (6,6)
<b>Гипертоническая болезнь</b>	15 (33,3)	10 (25)	13 (43,3)
<b>Сахарный диабет 2 типа</b>	<b>15 (33,3) *</b> , ***	<b>1 (2,5) *</b>	<b>2 (6,6) ***</b>
<b>Ожирение</b>	<b>10 (22,2) ***</b>	1 (2,5)	<b>4(13,3) ***</b>

Примечание: одновременно у пациенток выявлялись 2 и более признаков; \* - различие между основной группой и группой пациентов с другими заболеваниями СОР статистически значимо (p <0,05); \*\* - различие между основной группой и группой пациентов с другими заболеваниями СОР статистически значимо (p <0,05); \*\*\* - различие между основной группой и группой условных здоровых пациентов статистически значимо (p <0,05)

В Таблице 1 представлены основные характеристики трех групп пациентов: с КПЛ СОР, с ДЗ СОР (см. Рисунок 6-8) и условно здоровых пациентов.

Как видно из Таблицы 1, между группами не было статистически значимых различий по полу ( $p < 0,05$ ), возрасту ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов с КПЛ СОР 77,7% были женщинами, а 22,2% - мужчинами. Средний возраст пациентов с КПЛ СОР составил  $55,3 \pm 13,4$  лет.

Следует отметить, что большинство женщин были в постклимактерическом периоде, что привело к изменению гормонального фона, и, возможно, явилось одним из факторов развития заболевания. В основной группе 33,3% пациентов были курильщиками. Данное значение превышало аналогичные показатели в группах сравнения (13,3% и 17,5%), что позволяет расценивать курение как триггерный фактор развития КПЛ СОР. Результаты исследования сопутствующих заболеваний показали, что у пациентов с КПЛ СОР наблюдается более высокая частота следующих сопутствующих заболеваний:

- Гастрит, ассоциированный *H. pylori*
- Сахарный диабет 2 типа
- Ожирение

Данные результаты свидетельствуют о возможной связи между КПЛ СОР и некоторыми хроническими заболеваниями. Необходимы дальнейшие исследования для изучения характера этой взаимосвязи и выяснения ее причин.

Таблица 2 подробно описывает клинические характеристики пациентов основной группы, включая распределение по формам заболевания, давность болезни, а также факторы, потенциально способствующие развитию и обострению заболевания.

Таблица 2 - Клинические характеристики пациентов с КПЛ СОР по форме, длительности заболевания и провоцирующим факторам

Категории	Основная группа (n=45)
<b>Форма</b>	
▪ Типичная	17(37,7)

## Продолжение Таблицы 2

▪ Эрозивно-язвенная	17(37,7)
▪ Гиперкератотическая	9(20)
▪ Экссудативно-гиперемическая	2(4,4)
<b>Давность КПЛ СОР -Median (Q1-Q3)</b>	3(1,5)
<b>Провоцирующие факторы</b>	
• Травматизации (феномен Кебнера)	8(17,8)
• Перенесенный стресс	5(11,1)
• Провоцирующие факторы: коронки, гальванизация	12(26,6)
• На фоне приема лекарств	24(53,3)
• После вакцинации COVID-19	18(40)
• Провоцирующие факторы в виде травматизации, удаления зубов (феномен Кебнера)	12(26,6)
<b>Вирусные инфекции в анамнез</b>	
• Вирус Цитомегаловируса	5(11,1)
• Гепатит С	12(26,6)
• Вирус Эпштейн Барр	7(15,5)
Примечание: одновременно у пациенток выявлялись 2 и более признаков	

При распределении пациентов основной группы по клиническим формам КПЛ СОР, было выявлено, что одинаковое количество пациентов (по 37,7%) имели типичную и эрозивно-язвенную формы. Гиперкератотическая форма была зарегистрирована у 20% пациентов, а экссудативно-гиперемическая — лишь у 4,4% (см. Рисунок 2-5).

Большинство пациентов (53,3%) сообщили о появлении симптомов после приема лекарств, включая антибиотики (эритромицин и кларитромицин), антигипертензивные (лозартан и валсартан) и антидепрессанты (флуоксетин, сертралин и пароксетин). Кроме того, среди прочих факторов, провоцирующих заболевание, были отмечены травматизация слизистой оболочки полости рта (феномен Кебнера), стресс, коронки и гальванизация. Следует отметить, что у 40% пациентов симптомы КПЛ СОР возникли после вакцинации от COVID-19.

В процессе анализа появлением симптомов КПЛ СОР и наличием вирусных инфекций в анамнезе, установлено, что у пациентов с КПЛ СОР значительно

чаще выявлялись вирус Цитомегаловируса ( $p < 0,05$ ), гепатита С ( $p < 0,05$ ) и вирус Эпштейн-Барр ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группами сравнения.

Таким образом:

- в основной группе статистически значимо было больше пациентов-курильщиков ( $p < 0,05$ ), что позволяет расценивать курение как триггерный фактор развития КПЛ СОР;
- у пациентов с КПЛ СОР значительно чаще выявлялись вирус Цитомегаловируса ( $p < 0,05$ ), гепатита С ( $p < 0,05$ ) и вирус Эпштейн-Барр ( $p < 0,05$ ), что позволяет расценивать их как триггерные факторы развития КПЛ СОР;
- в группе больных с КПЛ СОР преобладали пациенты с хроническими некоторыми хроническими заболеваниями (гастрит, ассоциированный *H. Pylori*; сахарный диабет 2 типа, ожирение) ( $p < 0,05$ ). Однако необходимы дальнейшие исследования для изучения характера ассоциации с этими болезнями и выяснения ее причин.
- типичная и эрозивно-язвенная формы наблюдались чаще, чем гиперкератотическая. Однако у некоторых больных выявлялись одновременно две формы заболевания.

### **3.2. Дифференциально-диагностический поиск при поражениях слизистой оболочки полости рта**

Целью такого сравнения была оценка специфики клинических характеристик КПЛ СОР по сравнению с другими распространенными заболеваниями полости рта, что способствует более глубокому пониманию особенностей клинического течения данного заболевания.

В Таблице 3 представлены сравнительные данные по первичным и вторичным элементам поражений у пациентов с КПЛ СОР и ДЗ СОР.

Таблица 3 - Сравнение первичных и вторичных элементов поражений у пациентов с КПЛ СОР и группе пациентов с ДЗ СОР

Элементы Поражений	Основная группа (n=45)	Группа пациентов с ДЗ СОР (n=40)	p-значение
<b>Первичные</b>			
▪ Папулы	35 (78%)	15 (38%)	<b>p &lt; 0,05</b>
<b>Вторичные</b>			
▪ Эрозии	25 (56%)	10 (25%)	<b>p &lt; 0,05</b>
▪ Язвы	20 (44%)	5 (13%)	<b>p &lt; 0,05</b>
▪ Гиперпигментация	15 (33%)	8 (20%)	<b>p &gt; 0,05</b>
▪ Атрофия	10 (22%)	3 (8%)	<b>p &gt; 0,05</b>
<b>Кожные покровы</b>			
▪ Чистые	43 (95,6%)	37 (92,5%)	<b>p &gt; 0,05</b>
▪ Идентичные или типичные элементы поражения	2 (4,4%)	3 (7,5%)	<b>p &gt; 0,05</b>

Анализ элементов поражения слизистой оболочки полости рта (таблица 3) продемонстрировал статистически значимое преобладание первичных элементов (папул) у пациентов с КПЛ СОР по сравнению с группой пациентов с ДЗ СОР ( $p < 0,05$ ). Наблюдалась также повышенная частота вторичных элементов, таких как эрозии и язвы, в группе КПЛ СОР ( $p < 0,05$ ). Однако различия в частоте гиперпигментации и атрофии не достигли статистической значимости, что свидетельствует о важности комплексной оценки как первичных, так и вторичных элементов поражения для дифференциальной диагностики КПЛ СОР. Исследование кожных покровов выявило отсутствие видимых поражений у большинства пациентов как в группе КПЛ СОР, так и в контрольной группе. В группе КПЛ СОР кожные покровы без высыпаний наблюдались у 95,6% пациентов, в то время как в контрольной группе – у 92,5%. Незначительное количество пациентов в обеих группах имело кожные проявления, типичные для

своего заболевания, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике, включающего как осмотр полости рта, так и кожных покровов.

В Таблице 4 представлен сравнительный анализ локализации поражений у пациентов с КПЛ СОР и ДЗ СОР.

Таблица 4 - Сравнительный анализ локализации поражений у пациентов с КПЛ СОР и ДЗ СОР

Локализация / Поверхность	Основная группа (n=45)	Группа пациентов с ДЗ СОР (n=40)	p-значение
Слизистая губ	30 (67%)	13 (33%)	p <0,05
Десна	25 (56%)	8 (20%)	p <0,05
Миндалина	5 (11%)	18 (45%)	p>0,05
Твердое небо	15 (33%)	4 (10%)	p>0,05
Слизистая щеки с обеих сторон	40 (89%)	22 (55%)	p <0,05
Язык			
▪ Дорсальная поверхность	35 (78%)	16 (40%)	p <0,05
▪ Вентральная поверхность	20 (44%)	8 (20%)	p>0,05
▪ Боковая поверхность	25 (56%)	12 (30%)	p>0,05
▪ Корень	10 (22%)	4 (10%)	p>0,05

По данным Таблицы 4 локализация поражения при КПЛ СОР отличается от таковой при ДЗ СОР. В частности, при КПЛ СОР чаще встречаются поражения слизистой губ, языка (дорсальной поверхности) и слизистой щек с обеих сторон (p <0,05).

Таблица 5 отображает клинические характеристики исследуемых пациентов по выраженности клинических симптомов.

Таблица 5 - Клинические характеристики пациентов с КПЛ СОР по выраженности симптомов

Показатели	Основная группа (n=45)	Группа пациентов с ДЗ СОР (n=40)	р-значение
Боль по шкале ВАШ - Медиана (Q1, Q3)	4 (2 – 6)	2 (1 – 3)	<b>p &lt; 0,05</b>
Давность заболевания (годы) - Медиана (Q1, Q3)	5 (3, 7)	2 (1, 4)	<b>p &lt; 0,05</b>
<b>Клинические проявления</b>			
▪ Нарушение речи	10 (22%)	15 (38%)	p > 0,05
▪ Неприятный запах из полости рта	15 (33%)	20 (50%)	p > 0,05
▪ Ощущение бугристости и шероховатости слизистой	35 (78%)	10 (25%)	<b>p &lt; 0,05</b>
▪ Дискомфорт при приеме пищи	30 (67%)	25 (62.5%)	p > 0,05
▪ Жжение во рту	40 (89%)	18 (45%)	<b>p &lt; 0,05</b>
Примечание: шкала ВАШ варьируется от 0 (нет боли) до 10 (наихудшая возможная боль); ДЗ СОР - другие заболевания СОР; одновременно у пациенток выявлялись 2 и более признаков; p < 0,05 - статистически значимые различия			

Исследование выявило, что болевой синдром у пациентов с КПЛ СОР более выражен, с медианой интенсивностью в 5 баллов (2-8), чем у пациентов с ДЗ СОР. Заболевание у пациентов основной группы продолжалось дольше, с медианой давностью в 3 года (1,5-5), чем у пациентов с ДЗ СОР (p < 0,05).

В основной группе 78% пациентов ощущали легкую бугристость и шероховатость слизистой оболочки полости рта, по сравнению с 25% в контрольной группе (p < 0,05).

Жжение во рту значительно чаще регистрировалось у пациентов с КПЛ СОР (89%) по сравнению с контрольной группой (45%) (p < 0,05).

Таблица 6 представляет патоморфологические изменения СОР у исследуемых пациентов.

Таблица 6 - Патоморфологические 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
<b>Дерма</b>				
Инfiltrат	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				

Патоморфологический анализ выявил значительные различия между основной и группой пациентов с ДЗ СОР. Все пациенты основной группы продемонстрировали гиперкератоз и гранулез, тогда как в группе пациентов с ДЗ СОР данные признаки наблюдались значительно реже - гиперкератоз у 62,5% и гранулез выявлен не был (p < 0,05). 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 (p < 0,05). 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 (p < 0,05). Полосовидный лимфоидный инfiltrат выявлялся у всех пациентов с КПЛ СОР; лимфоидный инfiltrат в группе пациентов у 25% пациентов ДЗ СОР, однако субэпидермальная полосовидная локализация не выявлялась ни у одного из них (p < 0,05).

При выявлении эрозий и язвенных дефектов СОР дифференциальная диагностика базировалась также на иммуногистохимических исследованиях: (прямая/непрямая реакция иммунофлюоресценции).

Таблица 7 демонстрирует результаты иммуногистохимических исследований, проведенных среди пациентов с КПЛ СОР и ДЗ СОР.

Таблица 7 - Результаты иммуногистохимических исследований у пациентов, принимавших участие в исследовании

Параметры	Основная группа (n=45)	Группа пациентов с Вульгарной пузырчаткой (n=15)	p - значение
• Фиксация IgG в межклеточной склеивающей субстанции базального и шиповатого слоя	-	12(80)	<b>p &lt;0,05</b>
• Антитела к десмоглеину 1	-	15(100)	<b>p &lt;0,05</b>
• Антитела к десмоглеину 3	-	15(100)	<b>p &lt;0,05</b>

При вульгарной пузырчатке СОР выявляется фиксация иммуноглобулина G (далее – IgG) в межклеточной склеивающей субстанции базального и шиповатого слоя, антитела к десмоглеину 1 и 3, что отсутствует при эрозивной и язвенной формах КПЛ СОР, а также других заболеваниях ДЗ СОР (p <0,05).

Таким образом, анализ клинко-морфологических данных при поражении слизистой оболочке полости рта продемонстрировал:

- статистически значимое преобладание первичных элементов в виде папул у пациентов с КПЛ СОР по сравнению с группой пациентов с ДЗ СОР (p < 0,05);
- повышение частоты развития таких вторичных элементов, как эрозии и язвы, в группе КПЛ СОР (p < 0,05);
- локализацию поражения при КПЛ СОР на слизистой губ, языка (дорсальной поверхности) и слизистой щек с обеих сторон (p <0,05);

- более выраженный болевой синдром и чувство жжения у пациентов с КПЛ СОР ( $p < 0,05$ );
- ощущение легкой бугристости и шероховатости слизистой оболочки полости рта по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).
- гранулез и полосовидный субэпидермальный лимфоидный инфильтрат при патоморфологическом исследовании биоптата слизистой оболочке в области высыпания только у пациентов с КПЛ СОР ( $p < 0,05$ );
- отсутствие фиксации IgG в межклеточной склеивающей субстанции базального и шиповатого слоя при постановке реакции прямой иммунофлюоресценции у всех пациентов с КПЛ СОР ( $p < 0,05$ );
- отсутствие антител к десмоглеину 1 и 3.

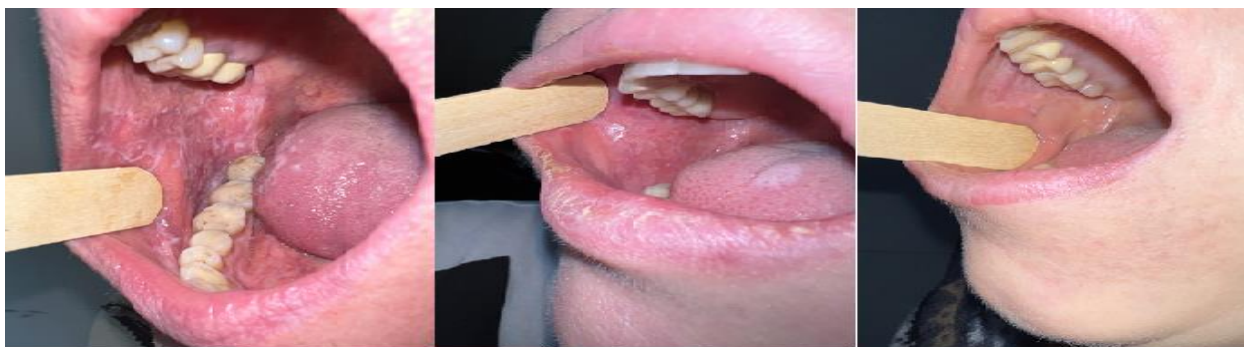


Рисунок 2 - Типичная форма КПЛ СОР



Примечание: Б. – случаи сочетания эрозивно-язвенной формы и гиперкератотической наблюдались у 3 пациентов (6,67%) из 45 КПЛ СОР

Рисунок 3 - Эрозивно-язвенная форма КПЛ СОР



Рисунок 4 - Гиперкератотическая форма КПЛ СОР



Рисунок 5 - Экссудативно-гиперемическая форма КПЛ СОР

## Другие заболевания слизистой оболочки полости рта



Рисунок 6 - Вульгарная пузырчатка



Рисунок 7 – Лейкоплакия



Рисунок 8 - Афтозный стоматит

### 3.3. Исследование и анализ основных факторов риска развития тяжелой степени красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта

В зависимости от степени тяжести заболевания, исследуемые пациенты основной группы были разделены на подгруппы (Рисунок 9).

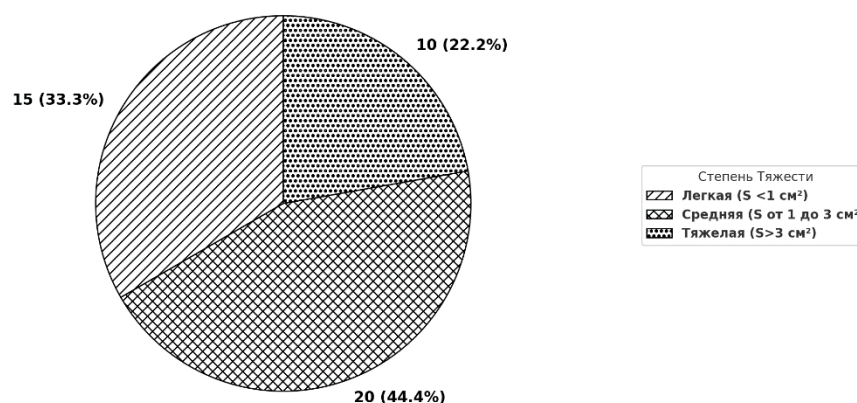


Рисунок 9 - Распределение исследуемых пациентов по степени тяжести заболевания

Степень тяжести КПЛ СОР оценивалась по площади поражения: тяжелая степень ( $S > 3 \text{ см}^2$ ), средняя ( $S \text{ от } 1 \text{ до } 3 \text{ см}^2$ ) и легкая ( $S < 1 \text{ см}^2$ ). В исследовании было установлено, что 22,2% пациентов имели тяжелую степень заболевания, 44,4% - среднюю и 33,3% - легкую (Рисунок 9).

Таблица 8 предоставляет сравнительный анализ основных демографических и клинических характеристик пациентов основной группы, разделенных по степени тяжести заболевания.

Таблица 8 - Основные характеристики пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта по степени тяжести

Категория	Легкая Степень (n=15)	Средняя Степень (n=10)	Тяжелая Степень (n=20)
Пол			
• Мужчины	5 (33,3)	2 (20)	3 (15)

Продолжение Таблицы 8

• Женщины	10 (66,7)	8 (80)	17 (85)
<b>Возраст(лет) - <math>m \pm SD</math></b>	45,1±6,4 <sup>***</sup>	49,7±4.8 <sup>**</sup>	54,9±9,1 <sup>***,**</sup>
<b>Курение, Абс(%)</b>	5 (33,3)	4 (40)	8 (40)
<b>Гастрит, ассоциированный <i>H.pylori</i></b>	1 (6,7) <sup>***</sup>	2 (20)	7 (35) <sup>***</sup>
<b>Хронический эзофагит</b>	-	1 (10)	1 (5)
<b>Гипертоническая болезнь</b>	5 (33,3)	4 (40)	6 (30)
<b>Сахарный диабет 2 типа</b>	2 (13,3) <sup>***</sup>	3 (30) <sup>**</sup>	10 (50) <sup>***,**</sup>
<b>Ожирение</b>	1 (6,7)	2 (20)	7 (35)
Примечание: <sup>***</sup> - различие между пациентами с легкой степенью тяжести и группой пациентов с тяжелой степенью тяжести КПЛ СОР статистически значимо ( $p < 0,05$ ); <sup>**</sup> - различие между пациентами с тяжелой степенью тяжести и группой пациентов со средней степенью тяжести КПЛ СОР статистически значимо ( $p < 0,05$ )			

При анализе демографических данных у пациентов по степени тяжести были получены данные результаты:

- преобладание женщин в группе пациентов с тяжелой степени тяжести - их доля составляет 85%, в отличие от группы с легкой степенью тяжести, где этот показатель равен 66,7%,
- средний возраст пациентов, относящихся к группе с тяжелой степенью заболевания, достигает 54.9±9.1 года, что значительно превосходит аналогичный показатель в группе с легкой степенью тяжести, равный 45.1±6.4 года,
- также было зафиксировано значительно большее количество курильщиков в группе с тяжелой степенью КПЛ СОР (40%).
- в группе с тяжелой степенью также наблюдаются значительно выше уровни гастрита, ассоциированного с *H.pylori*, сахарного диабета и ожирения (35%, 50% и 35% соответственно), что в свою очередь, существенно превышает данные у пациентов с легкой степенью (6,7%, 13,3% и 6,7%).

В ходе исследования были оценены индексы оральной гигиены. Результаты исследования представлены в Таблице 9.

Таблица 9 - Сравнительный анализ гигиенического статуса у исследуемых основной группы (M±SD)

Степень Тяжести/Индекс	Легкая Степень (n=15)	Средняя Степень (n=10)	Тяжелая Степень (n=20)
Индекс Грина – Вермильона (ИГП Г-В)	1,71±0,4 <sup>***</sup>	2,84±0,3 <sup>**</sup>	3,8±0,5 <sup>***, **</sup>

Примечание: \*\*\* - различие между пациентами с легкой степенью тяжести и группой пациентов с тяжелой степенью тяжести КПЛ СОР статистически значимо (p <0,05); \*\* - различие между пациентами с тяжелой степенью тяжести и группой пациентов со средней степенью тяжести КПЛ СОР статистически значимо (p <0,05); \* - различие между пациентами с легкой степенью тяжести и группой пациентов со средней степенью тяжести КПЛ СОР статистически значимо (p <0,05)

Результаты показывают, что с увеличением степени тяжести заболевания наблюдается повышение значений индекса Грина – Вермильона, что свидетельствует об ухудшении гигиенического статуса участников.

Согласно данным, было показано, что у пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания гигиена полости рта была значительно хуже по сравнению с группами с умеренной и легкой степенью заболевания. При этом различия в уровне гигиены между средней и легкой степенями не достигли статистической значимости (Рисунок 10).

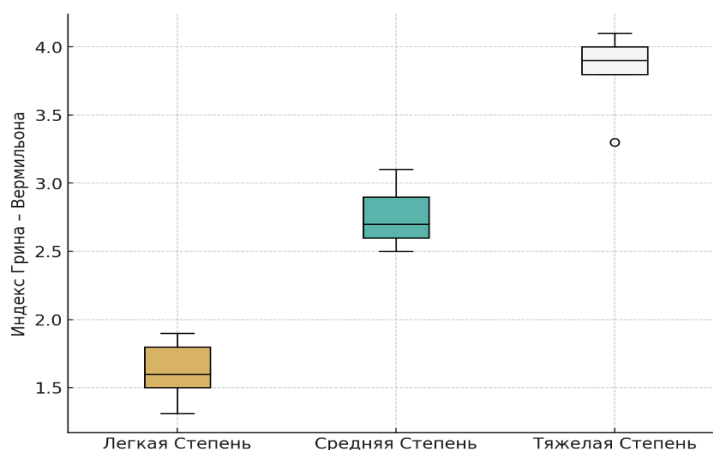


Рисунок 10 - Сравнительный анализ гигиенического статуса у исследуемых основной группы (M±SD)

Данное наблюдение позволяет предположить наличие корреляционной связи между регулярностью гигиенических процедур и степенью тяжести заболевания, что также подтверждает гипотез о потенциальной взаимосвязи между недостаточной гигиеной полости рта и развитием/ухудшение степени течения заболевания.

Структура стоматологических заболеваний у пациентов основной группы по степени тяжести представлена в Таблице 10.

Таблица 10 - Распределение стоматологических заболеваний у пациентов с разной степенью тяжести КПЛ СОР

<b>Заболевание/Лечение</b>	<b>Легкая Степень (n=15)</b>	<b>Средняя Степень (n=10)</b>	<b>Тяжелая Степень (n=20)</b>
<b>Пародонтальные заболевания</b>	4(26,6) **, ***	5(50) **	18 (90) ***
<b>Наличие кариозной полости</b>	1 (6,6) ***	1(10) **	10 (50) ***, **
<b>Специализированное ортопедическое лечение</b>	-	-	8 (40)
<b>Проблемы с протезами</b>	-	-	4(20)

Примечание: \*\*\* - различие между пациентами с легкой степенью тяжести и группой пациентов с тяжелой степенью тяжести КПЛ СОР статистически значимо ( $p < 0,05$ ); \*\* - различие между пациентами с тяжелой степенью тяжести и группой пациентов со средней степенью тяжести КПЛ СОР статистически значимо ( $p < 0,05$ ); \* - различие между пациентами с легкой степенью тяжести и группой пациентов со средней степенью тяжести КПЛ СОР статистически значимо ( $p < 0,05$ )

Следует особо подчеркнуть, что специализированное ортопедическое лечение, включающее установку как съемных, так и несъемных мостовидных протезов и коронок, осуществлялось исключительно у пациентов с тяжелой степенью КПЛ СОР (40%).

Кроме того, у половины из них (20%) были обнаружены проблемы с протезами, включая острые края и сколы, что безусловно, способствовало механической травматизации прилегающей слизистой оболочки.

Полученные результаты демонстрируют, что тяжелая степень КПЛ СОР:

- наблюдается преимущественно у женщин в возрасте  $54.9 \pm 9.1$  года;

- связана с курением;
- в группе с тяжелой степенью также выявляются значительно чаще гастрит, ассоциированный с *H.pylori*, сахарный диабет и ожирение;
- ассоциирована с более высоким риском развития стоматологических заболеваний и осложнений.

### **3.4. Молекулярно-биологическое исследование микробиоты при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта**

#### **3.4.1. Сравнительный анализ микробиоты пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и другими заболеваниями слизистой оболочки полости рта**

В представленном исследовании проводился сравнительный анализ 45 пациентов с КПЛ СОР, 40 больных другими заболеваниями слизистой оболочки полости рта (ДЗ СОР: 15 больных - вульгарной пузырчаткой, 10 - афтозным стоматитом, 15- лейкоплакией). В основной группе 10 (22,2%) мужчин, 35 (77,7%) женщин, средний возраст составил  $55,3 \pm 13,4$ . В группе сравнения: мужчин- 8 (20%), женщин-22 (55%), средний возраст-  $53,7 \pm 11,9$ .

На Рисунке 11 представлены значения индексов альфа-разнообразия — Shannon и Chao1, которые демонстрируют биологическое разнообразие микробных сообществ у пациентов основной и контрольной групп. Индекс Shannon учитывает как обилие, так и равенство видов в пробе, в то время как индекс Chao1 оценивает общее количество видов.

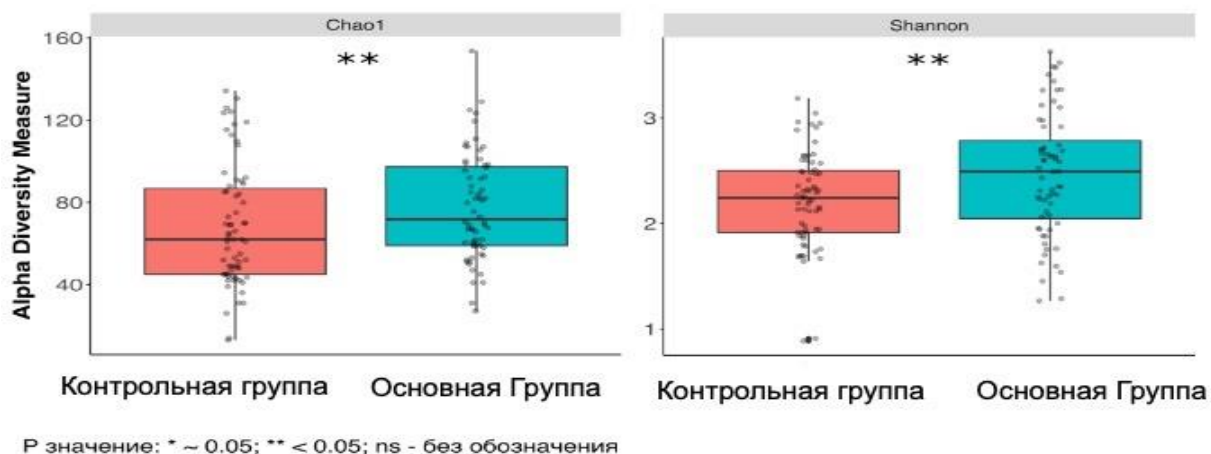


Рисунок 11 - Анализ альфа-разнообразия бактериального состава СОР в зависимости от заболевания по индексам Chao1 и Shannon

Таким образом, бактериальный состав оказался более разнообразным в образцах у пациентов основной группы ( $p < 0,05$ ).

На Рисунке 12 представлены кривые разреживания, которые иллюстрируют зависимость видового разнообразия от объема выборки.

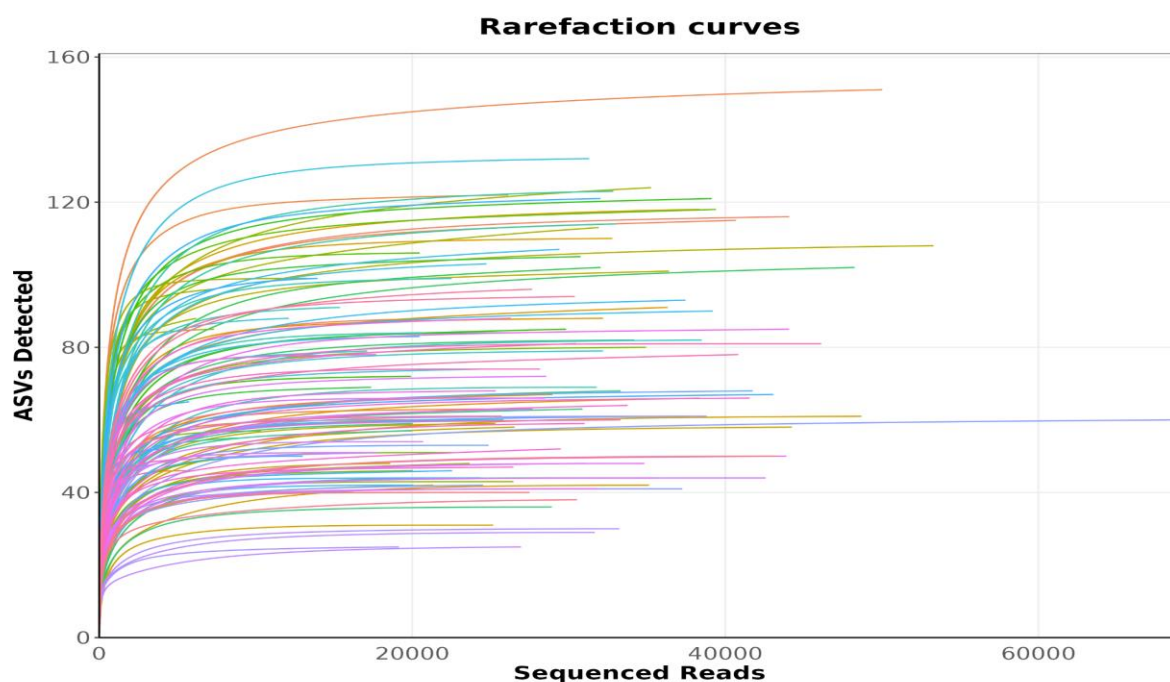


Рисунок 12 - Кривая разреживания вариантов последовательностей ампликонов

Кривые разреживания свидетельствуют о том, что в результатах была представлена практически вся бактериальная популяция в образцах, взятых у пациентов с КПЛ СОР, о чем говорит 97%-ное покрытие по Гуду.

Рисунок 13 отображает сравнительный анализ представленности бактериальных типов (А), семейств (Б) и родов (В) в полости рта между основной группой (О-Г) и контрольной группой (К-Г).

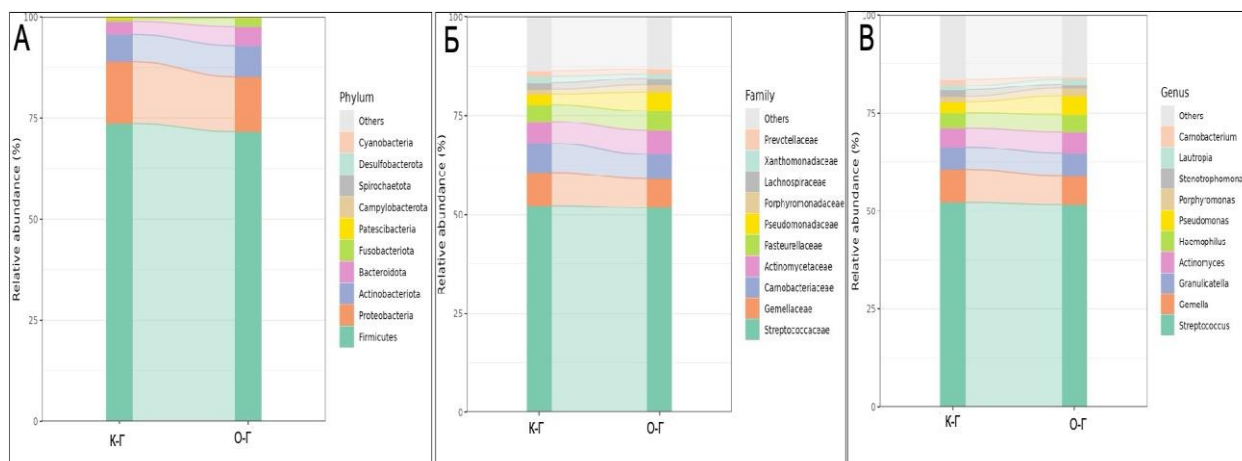


Рисунок 13 - Представленность бактериальных типов (А), семейств (Б) и родов (В) полости рта в сравнении между основной группой (О-Г) и контрольной группой (К-Г)

Изучение десяти наиболее распространенных таксонов слизистой оболочки полости рта показало, что в основной группе (О-Г) наблюдается повышенная относительная численность бактерий на уровне типов (phylum) *Actinobacteria*, *Bacteroidota* и *Fusobacteria* (см. Рисунок 13.А), семейства (family) *Pasteurellaceae* и *Pseudomonadaceae* (см. Рисунок 13.Б), а также родов (genus) *Pseudomonas* и *Porphyromonas*. Также зафиксировано присутствие широкого спектра других родов бактерий (см. Рисунок 13.В). Кроме того, зарегистрировано снижение количества бактерий типов (phylum) *Firmicutes* (74% у контрольной группы и 68% у основной группы) и *Proteobacteria* (см. Рисунок 13.А) (91% у контрольной группы и 87% у основной группы), семейств (family) *Streptococcaceae* (у контрольной группы 55% и основной группы 53% соответственно), *Gemellaceae* (у контрольной группы 65% и основной группы 63%) и *Carnobacteriaceae* (у контрольной группы 70% и основной группы 67% соответственно) (см. Рисунок

13.Б), родов (genus) *Streptococcus* (у контрольной группы 55% и основной группы 53%) , *Granulicatella* (у контрольной группы 68% и основной группы 64%) и *Gemella* (у контрольной группы 63% и основной группы 59% соответственно) (см. Рисунок 13.В). Статистическая значимость полученных данных подтверждена с использованием критерия Уилкоксона ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 14 иллюстрирует индекс бета-разнообразия у пациентов основной группы и контрольной группы, анализированные с использованием метода Principal Coordinates Analysis (далее – PCoA) анализ главных координат.

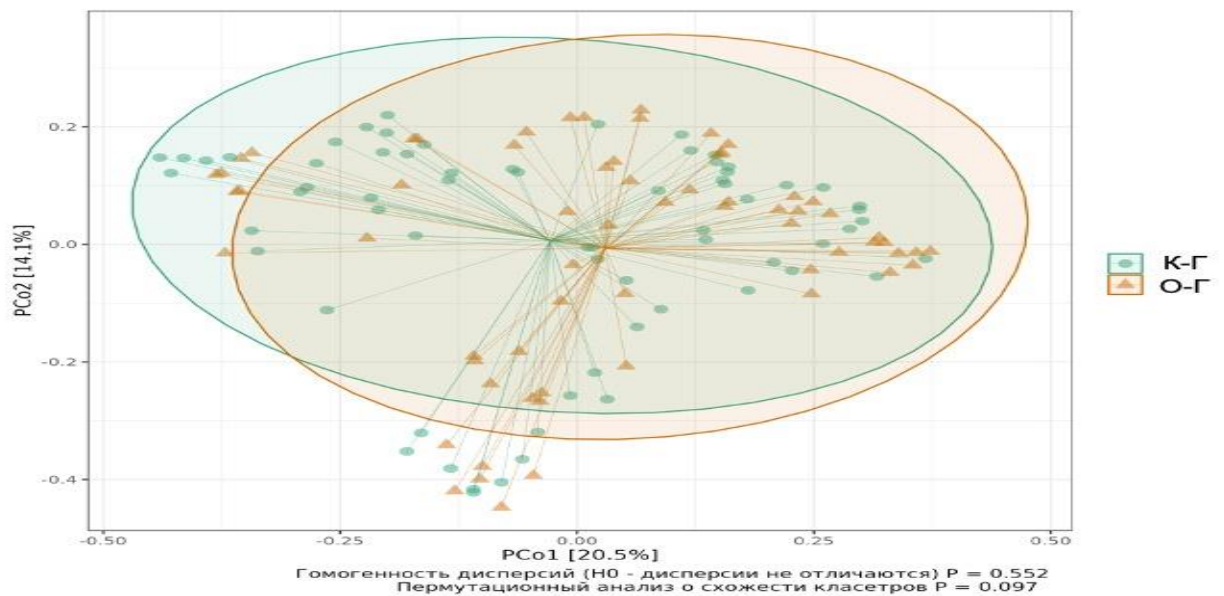


Рисунок 14 - Бета-разнообразие у пациентов основной группы и пациентов контрольной группы с применением метода PCoA (главных координат)

Расчет бета-разнообразия не выявил различий между группой пациентов, в связи с чем была построена диаграмма Венна.

На Рисунке 15 изображена диаграмма Венна, иллюстрирующая пересечение микробных сообществ между основной группой и контрольной группой.

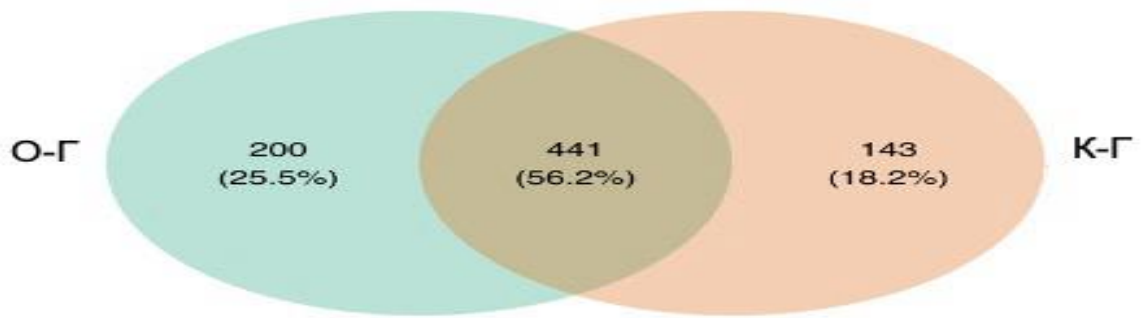


Рисунок 15 - Диаграмма Венна для больной и здоровой групп

На диаграмме Венна изображено пересечение Amplicon Sequence Variants - вариант последовательностей ампликонов (генов) (далее - ASV). ASV позволяет отличить вариацию последовательности по изменению одного нуклеотида между основной и контрольной группами. Согласно анализу, более половины ASV из общего числа присутствуют в обеих группах, что свидетельствует о сходстве в микробном составе. Вместе с тем, были обнаружены уникальные ASV, специфичные для каждой из групп, подчеркивающие их специфические микробные профили.

На Рисунке 16 демонстрируется дифференциальная представленность между пациентами основной группы (О-Г) и контрольной группы (К-Г) с использованием линейного дискриминантного анализа (далее - LDA).

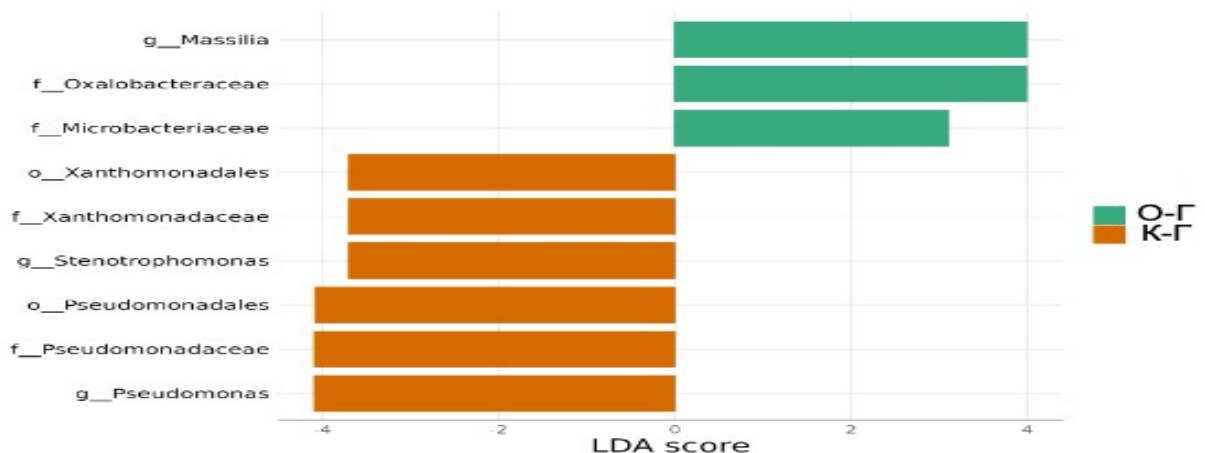


Рисунок 16 - Дифференциальная представленность между пациентами основной группы (О-Г) и контрольной группы (К-Г) с использованием линейного дискриминантного анализа (LDA)

Гистограмма LDA иллюстрирует степень вклада различных бактериальных таксонов в состав каждой группы. Оранжевые столбцы отображают таксоны, преимущественно ассоциированные с основным заболеванием, а зеленые — таксоны, характерные для контрольной группы. Таксон с наибольшим положительным значением LDA, бактерии рода *Massilia*, входящий в семейство *Oxalobacteraceae*, показывает наибольшую ассоциацию с контрольной группой. Таксоном с наибольшим положительным значением LDA в контрольной группе являются бактерии рода *Massilia*, входящие в семейство *Oxalobacteraceae*. При этом, таксоны, представленные родом *Pseudomonas* и семейством *Pseudomonadaceae*, имеют наибольший отрицательный показатель LDA и, следовательно, более тесно ассоциированы с КПЛ СОР [5].

Полученные данные позволяют сделать выводы о том, что:

1. Расчет альфа-разнообразия бактериального состава у пациентов с КПЛ СОР показал большее разнообразие бактериального состава СОР у пациентов с КПЛ по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о том, что данные представители микробиома слизистой полости рта (род *Pseudomonas* и род *Porphyromonas*) более характерны для КПЛ СОР больше, чем для других состояний полости рта, и, возможно, ассоциированы с данным заболеванием.

2. Расчет бета-разнообразия не выявил различий между группой пациентов с КПЛ СОР и контрольной группой, однако более детальный анализ с помощью диаграммы Венна продемонстрировал уникальные ASV, специфичные для каждой из групп пациентов, подчеркивающие их специфические микробные профили, что свидетельствует о том, что бактерии обладающие данными ампликонами (генами) имеют значение в развитии заболевания (возможное участие в синтезе белков, кодирующих свойства адгезии или секрецию ферментов). Возможно, наличие этих выявленных генов можно будет использовать в дальнейшем (создать тест-систему, например) как маркеры для прогнозирования течения заболевания.

3. Род *Massilia*, входящий в семейство *Oxalobacteraceae*, показал наибольшую ассоциацию с контрольной группой. Вместе с тем, таксоны, представленные родом *Pseudomonas* и семейством *Pseudomonadaceae*, более тесно связаны с КПЛ СОР. Согласно данным литературы, бактерии рода *Pseudomonas* относятся к грамотрицательным бактериям, он может действовать как условно-патогенный микроорганизм. Присутствие данных бактерий у пациентов с КПЛ СОР может быть триггерным фактором развития заболевания.

4. При КПЛ СОР наблюдается повышение относительной численности бактерий на уровне типов (phylum) *Actinobacteria*, *Bacteroidota* и *Fusobacteria*, семейства (family) *Pasteurellaceae* и *Pseudomonadaceae*, а также родов (genus) *Pseudomonas* и *Porphyromonas*, которые относятся к условно-патогенным бактериям, но при определенных условиях (например: снижение резистентности, послеоперационные состояния) могут вызывать воспалительные процессы в полости рта, их увеличение свидетельствует о дисбалансе нормальной микрофлоры - дисбактериозе (в норме количество бактерий не превышает  $10^3$ - $10^5$  КОЕ/мл, более высокие показатели говорят о повышенной колонизации СОР условно-патогенной микрофлорой, что может способствовать развитию патологических процессов).

#### **3.4.2. Корреляционный анализ между составом микробиоты и степенью тяжести красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта**

В процессе исследования микробиоты СОР при КПЛ было выделено три группы больных в зависимости от тяжести течения заболевания. Далее представлен корреляционный анализ между составом микробиоты СОР и тяжестью КПЛ СОР, а также контрольной группой здоровых людей.

На Рисунке 17 представлен анализ альфа-разнообразия бактериального состава слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае, выполненный в зависимости от степени тяжести заболевания с использованием индексов Chao1 и Shannon.

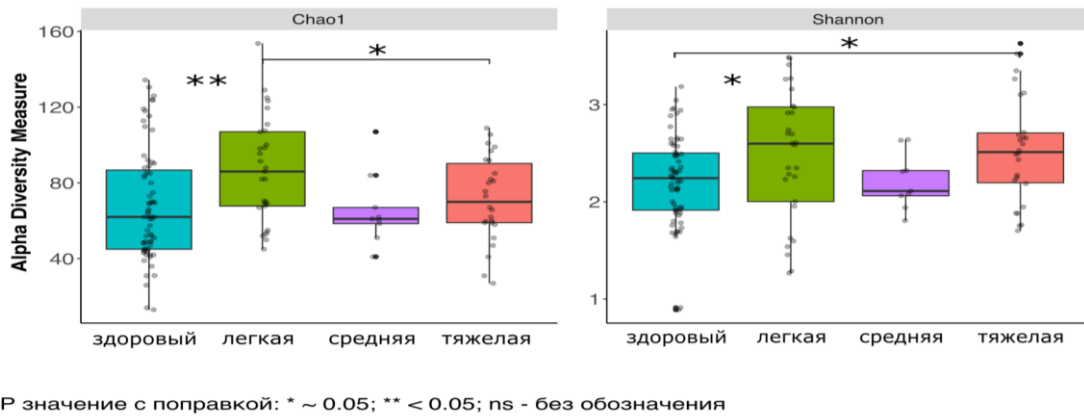


Рисунок 17 - Анализ альфа-разнообразия бактериального состава COP в зависимости от степени тяжести заболевания по индексам Chao1 и Shannon

При сравнении альфа-разнообразия микробима у пациентов КПЛ COP в зависимости от степени тяжести заболевания было установлено, что индексы Chao1 и Shannon в группе с легкой степенью были достоверно выше ( $p < 0,05$ ).

Данный результат свидетельствует о большом разнообразии микробных сообществ у пациентов с легкой степенью заболевания по сравнению с пациентами с тяжелой степенью. Полученные данные объясняются тем фактом, что, чем больше степень повреждения тканей, тем вероятнее всего, там будет обнаружено скудное разнообразие микроорганизмов, а чем ближе состояние слизистой к норме, тем на ней будет большее микробное разнообразие.

На Рисунке 18 представлена кривая разреживания, демонстрирующая анализ вариантов последовательностей ампликонов ASV у исследуемых групп по степени тяжести заболевания.

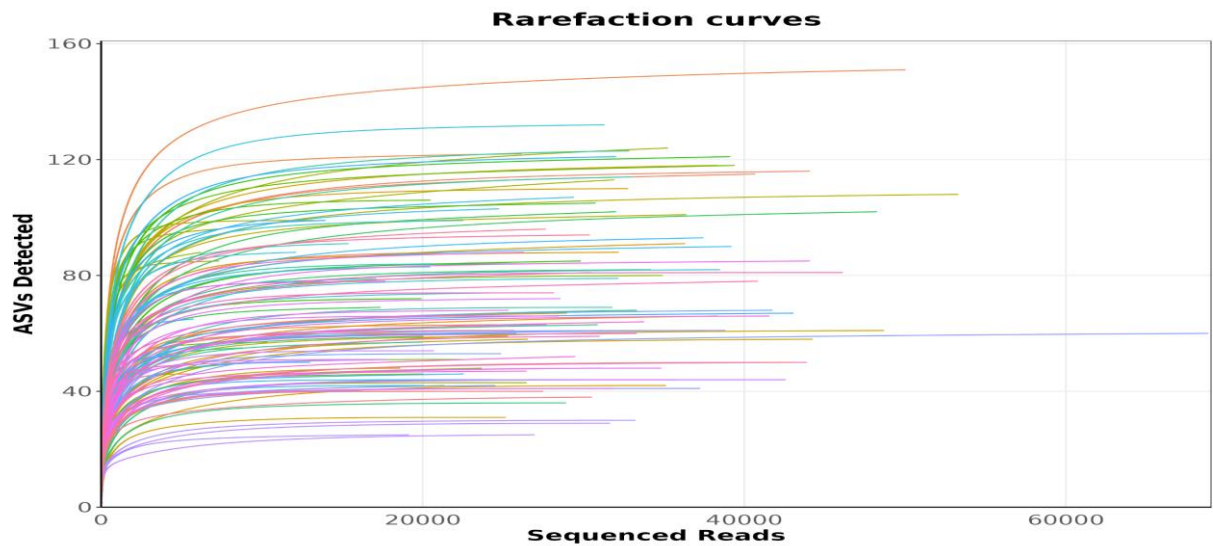


Рисунок 18 - Кривая разреживания вариантов последовательностей ампликонов

Кривые разреживания свидетельствуют о том, что в результатах была представлена практически вся бактериальная популяция в образцах, взятых у всех групп пациентов с КПЛ СОР, о чем говорит 97%-ное покрытие по Гуду.

На Рисунке 19 показан анализ представленности бактериальных таксонов полости рта у пациентов основной группы в зависимости от степени тяжести заболевания.

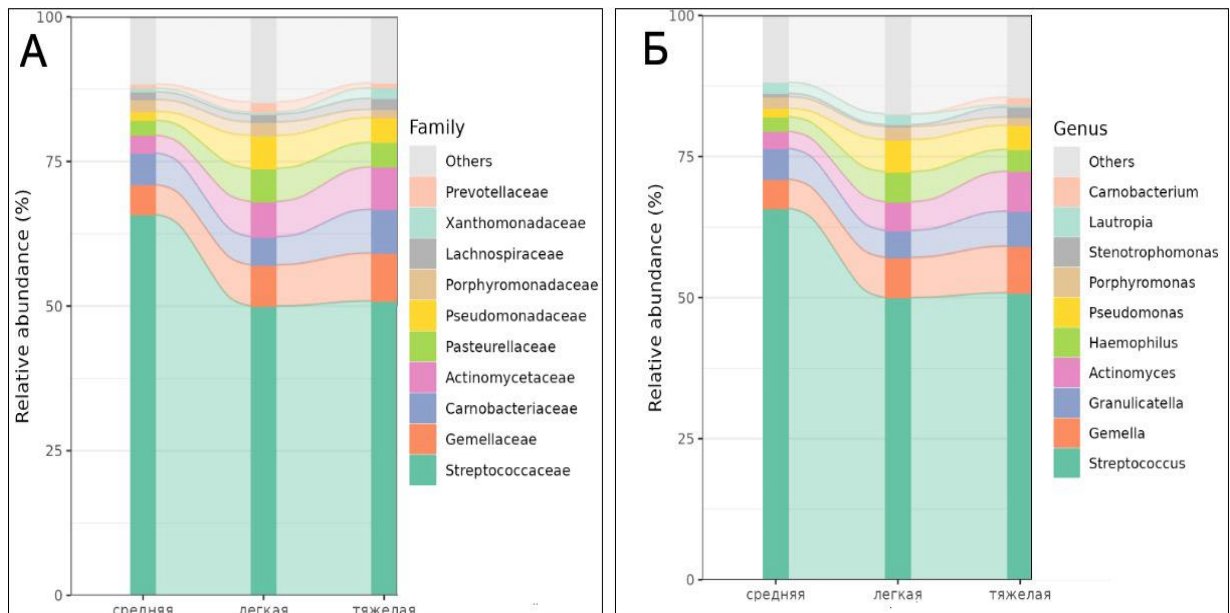


Рисунок 19 - Представленность бактериальных таксонов полости рта в сравнении между различными степенями тяжести у пациентов основной группы на уровне семейства (А), на уровне родов (Б) (10 самых распространенных таксонов)

На представленных Рисунках 19.А и 19.Б показаны относительные количества различных семейств и родов бактерий в образцах с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести заболевания. Из данных графиков видно, что с увеличением степени тяжести заболевания количество семейств *Camobacteriaceae*, *Xanthomonodaceae* увеличивается, в то время как количество *Prevotellaceae* уменьшается. Это же изменение наблюдается и на уровне рода: количество *Carnobacterium* снижается, а *Granulicatella* и *Lautropia* возрастает. Преобладание условно-патогенной микрофлоры (семейства *Camobacteriaceae*, *Xanthomonodaceae*) может являться признаком дисбиоза в СОР при КПЛ. Выявленный состав микробиома может рассматриваться в качестве предиктора красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, способный вызывать развитие заболевания при определенных условиях либо способствовать ухудшению состояния слизистой оболочки полости рта. Все данные косвенно подтверждаются достоверным увеличением не только на уровне семейства, но также на уровне вида.

На Рисунке 20 представлено бета-разнообразие микробиома пациентов с КПЛ СОР в зависимости от степени тяжести заболевания.

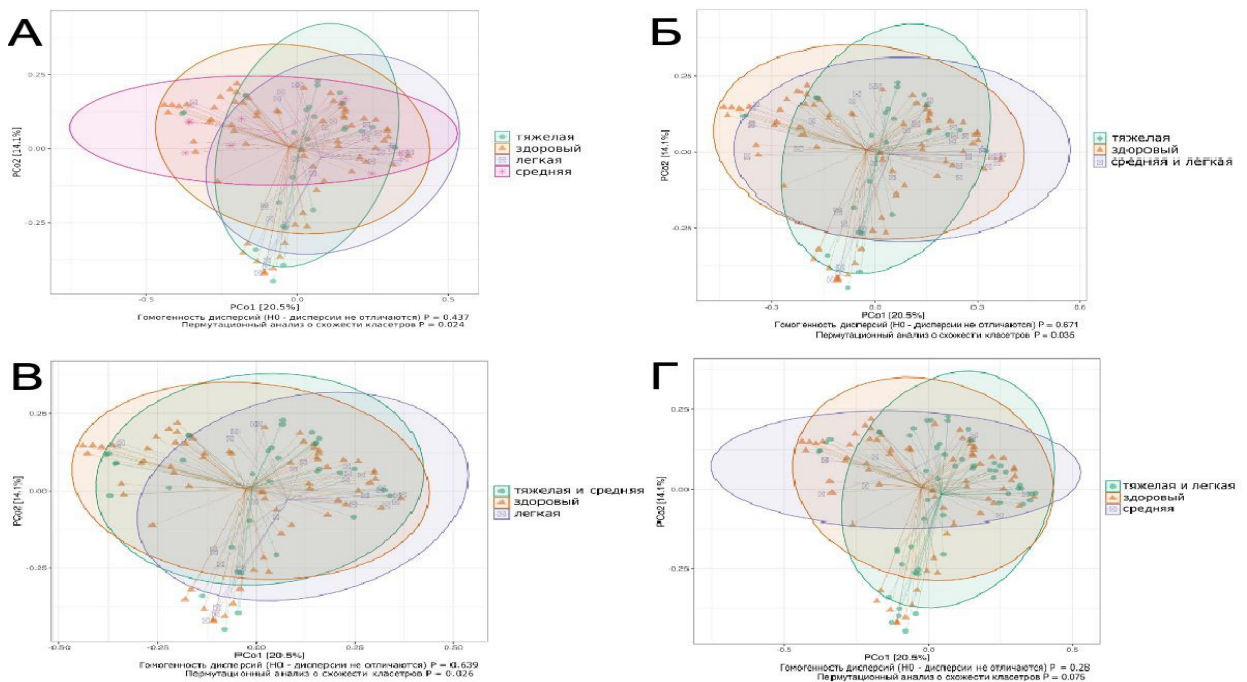


Рисунок 20 - Бета-разнообразие в зависимости от степени тяжести с использованием метода PCoA

При анализе бета-разнообразия микробиома у пациентов в зависимости от степени тяжести заболевания было выявлено, что группы с легкой и средней (Рисунок 20.Б), а также со средней и тяжелой (Рисунок 20.В) степенями тяжести демонстрируют ярко выраженную группировку, при этом каждая группа сохраняет уникальные микробные характеристики. Указанный результат свидетельствует о более низком уровне общности между микробными сообществами пациентов с легкой и средней степенью заболевания.

На Рисунке 21 представлены парные пересечения микробиоты полости рта между различными степенями тяжести заболеваний, визуализированные с помощью диаграммы Венна.

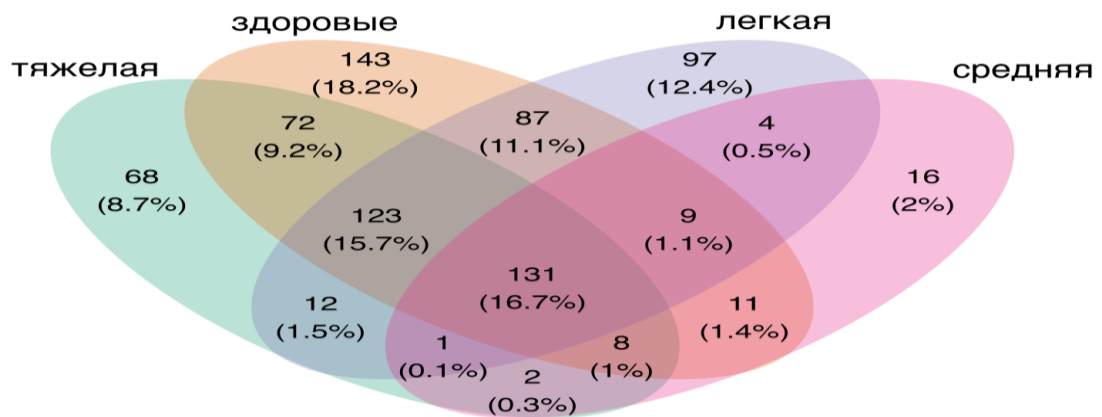


Рисунок 21 - Парные пересечения микробиоты полости рта между различными степенями тяжести заболеваний (диаграмма Венна)

Согласно представленной диаграмме Венна, при попарном сравнении микробных сообществ пациентов с различными степенями тяжести заболевания было выявлено, что схожесть здоровой группы больше при тяжелой степени, чем при легкой и средней степени.

На Рисунке 22 иллюстрируется дифференциальная представленность ASV между легкой и средней степенями КПЛ COP, анализируемая с использованием линейного дискриминантного анализа -LDA.

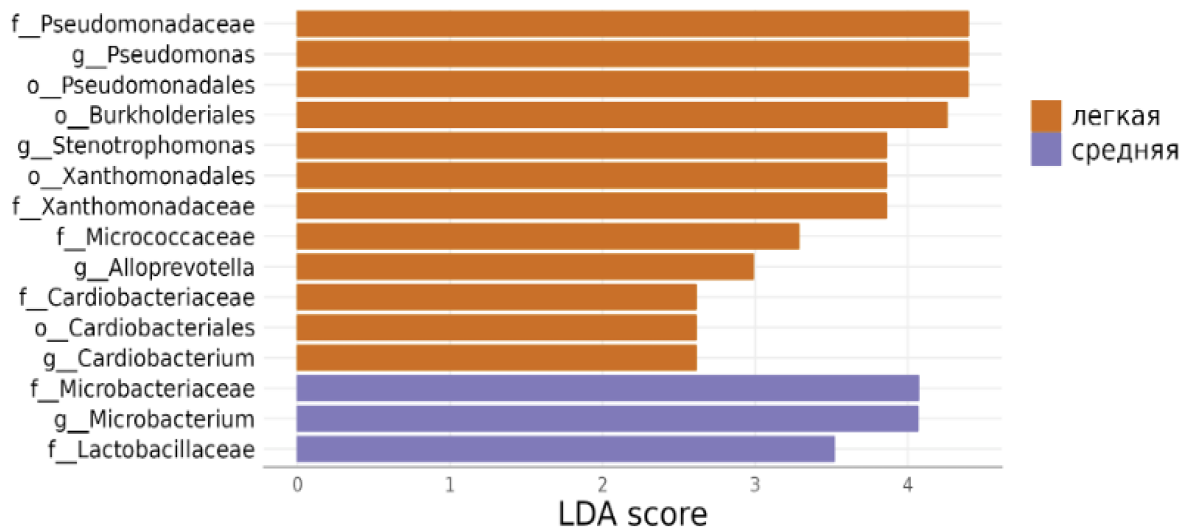


Рисунок 22 - Дифференциальная представленность ASV между легкой и средней степенями КПЛ COP, на основе линейного дискриминантного анализа - LDA

В результате проведения линейного дискриминантного анализа - LDA были обнаружены бактериальные таксоны, которые демонстрируют наибольшую значимую ассоциацию. При сравнении по степени тяжести различия в представленности были обнаружены в легкой и средней. В группе тяжелой степени уникальных видов выявлено не было.

Полученные данные позволяют сделать выводы о том, что:

1. у пациентов с легкой степенью заболевания по сравнению с пациентами с тяжелой степенью наблюдается большее разнообразие микроорганизмов на слизистой оболочке полости рта;

2. с увеличением степени тяжести заболевания количество семейств *Carnobacteriaceae*, *Xanthomonadaceae* увеличивается, в то время как количество *Prevotellaceae* уменьшается. Это же изменение наблюдается и на уровне родов: количество *Carnobacterium* снижается, а *Granulicatella* и *Lautropia* возрастает, что говорит о связи микробиоты со степенью тяжести заболевания;

3. микробиом пациентов со средней степенью тяжести заболевания демонстрирует более значительные дифференциации в структуре микробиома по сравнению с легкой и тяжелой степенями тяжести, что свидетельствует о более низком уровне общности между микробными сообществами пациентов с легкой и средней степенью заболевания.

### 3.4.3. Оценка характеристик микробиоты при различных клинических формах красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта

На Рисунке 23 представлен анализ альфа-разнообразия бактериального состава СОР при различных формах заболевания, выполненный с использованием индексов Chao1 и Shannon.

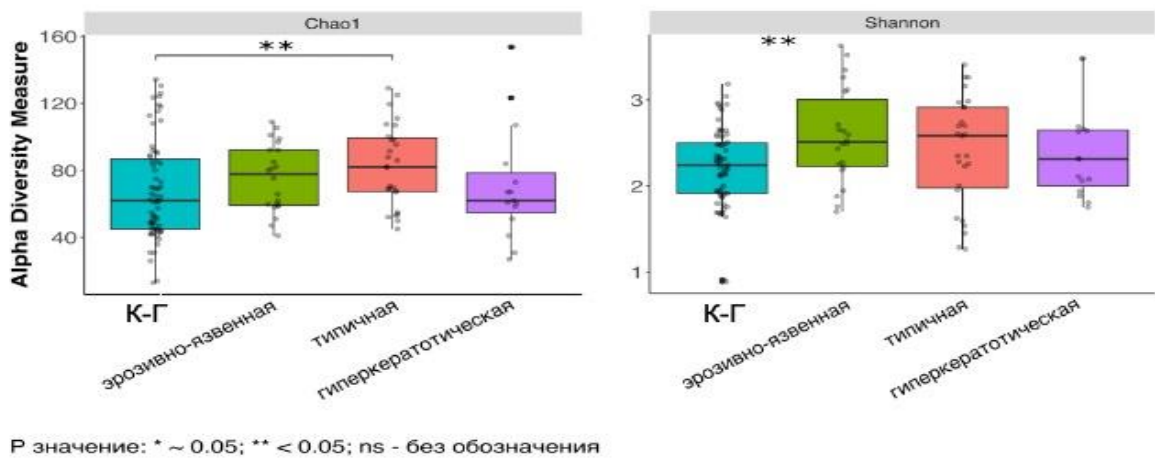


Рисунок 23 - Анализ альфа-разнообразия бактериального состава СОР при различных формах КПЛ СОР с использованием индексов Chao1 и Shannon

При сравнении разных форм КПЛ СОР значимые различия образцов из основной группы показали типичная и эрозивно-язвенная формы при использовании индексов Chao1 и Shannon.

На Рисунке 24 представлена кривая разреживания вариантов последовательностей ампликонов, которая демонстрирует разнообразие микробного состава в зависимости от глубины секвенирования.

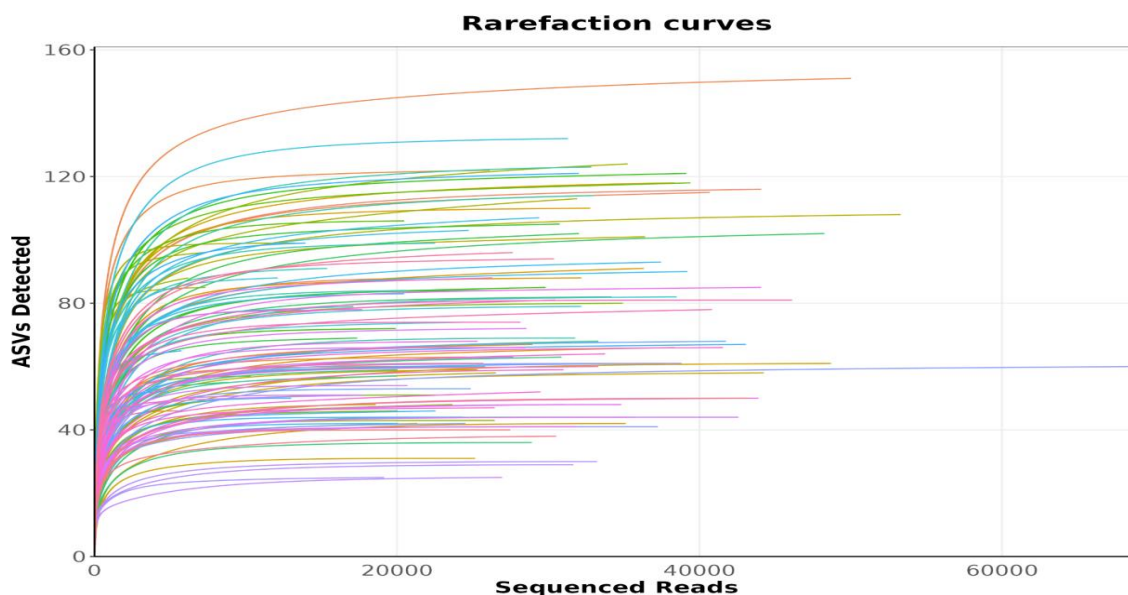


Рисунок 24 - Кривая разреживания вариантов последовательностей ампликонов

Кривые разреживания свидетельствуют о том, что в результатах была представлена практически вся бактериальная популяция в образцах, взятых у всех подгрупп пациентов с КПЛ СОР, о чем говорит 97%-ное покрытие по Гуду.

На Рисунке 25 представлены данные о представленности бактериальных таксонов полости рта в сравнении между различными формами заболеваний у пациентов основной группы, дифференцированные на уровне семейств (А) и родов (Б), включая десять наиболее распространенных таксонов.

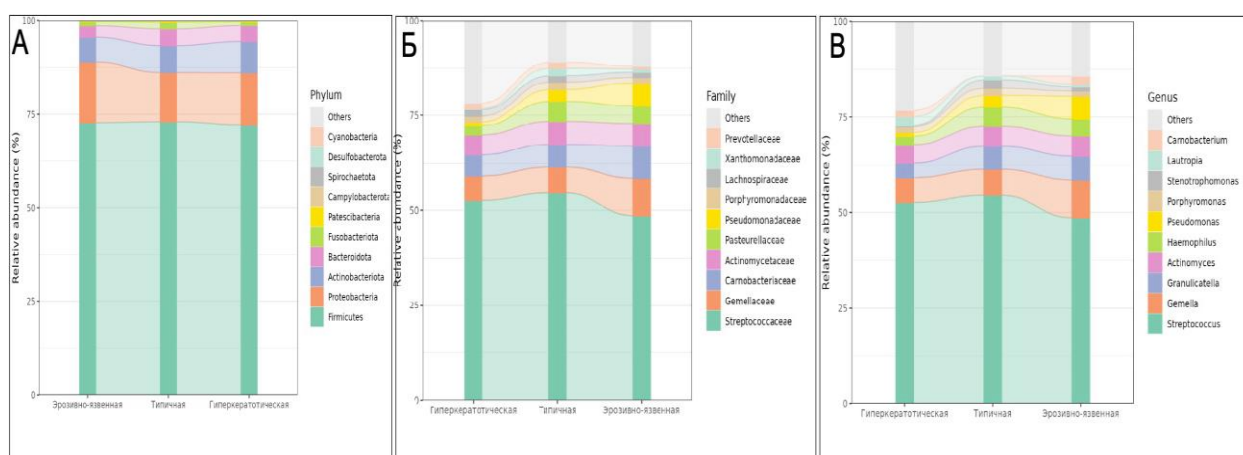


Рисунок 25 - Представленность бактериальных таксонов полости рта в сравнении между различными формами заболеваний у пациентов основной группы на уровне семейства (А), на уровне родов (Б) (10 самых распространенных таксонов)

При эрозивно-язвенной и гиперкератотической форме КПЛ СОР отмечается уменьшение численности бактерий рода *Streptococcus* по сравнению с другими клиническими вариантами заболевания (см. Рисунок 25.Б).

На Рисунке 26 представлен анализ бета-разнообразия микробиома пациентов, дифференцированный по формам заболевания с использованием метода главных координат - РСоА.

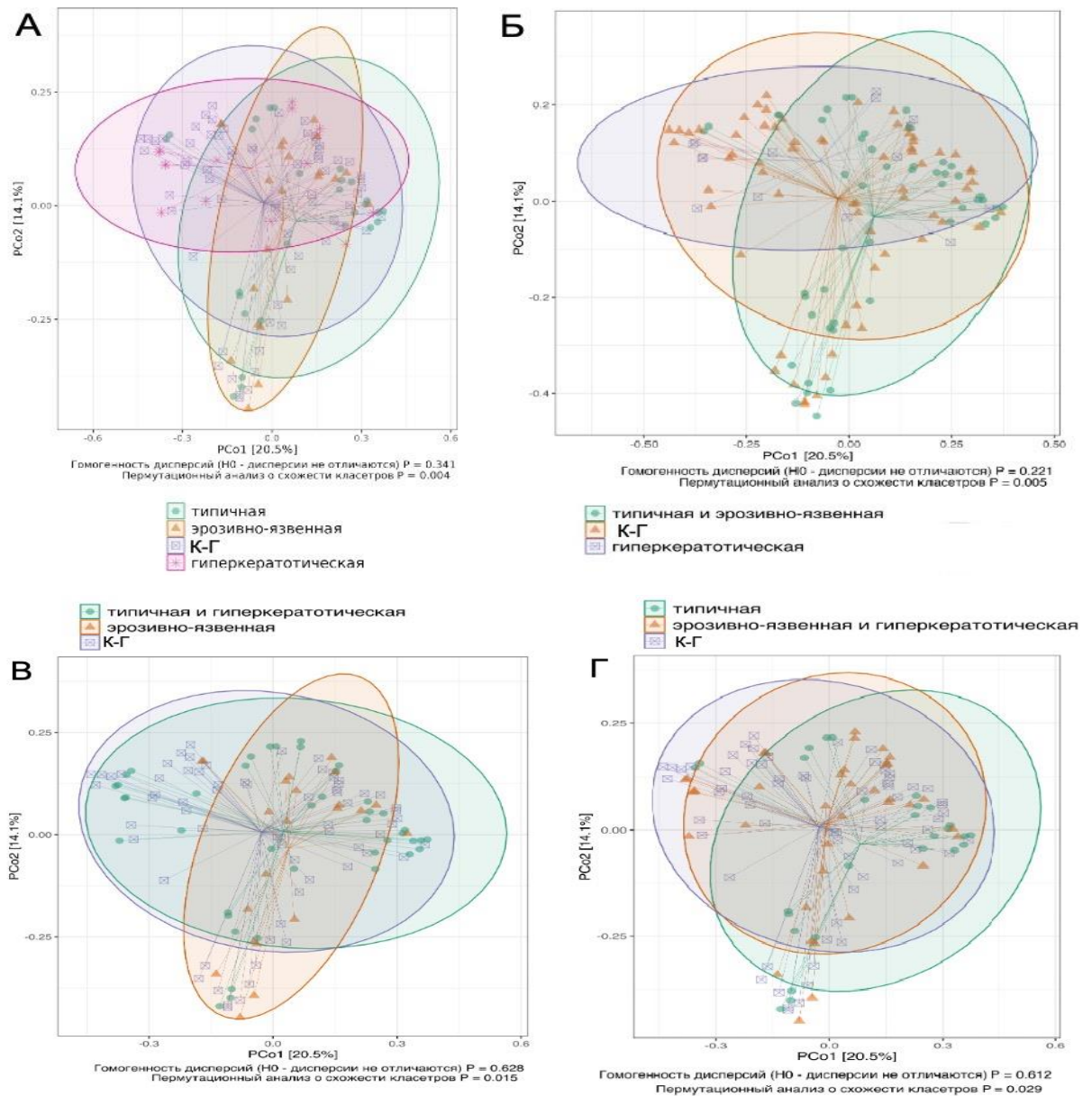


Рисунок 26 - Бета-разнообразие в зависимости от формы заболевания с использованием метода - РСоА

Исследование бета-разнообразия в зависимости от формы заболевания с использованием метода - РСоА выявило, что типичная и гиперкератотическая

формы заболевания формируют более четкую группировку (см. Рисунок 26.В), как и эрозивно-язвенная форма с гиперкератотической формой (см. Рисунок 26.Г, со значениями  $P = 0,628$  и  $0,612$  соответственно). Данное наблюдение дает основание предполагать, что типичная клиническая форма заболевания демонстрирует более значительные различия в структуре микробиома по сравнению с гиперкератотической и эрозивно-язвенной формами.

На Рисунке 27 представлена диаграмма Венна, иллюстрирующая пересечения микробиоты полости рта у пациентов с разными клиническими формами заболевания.

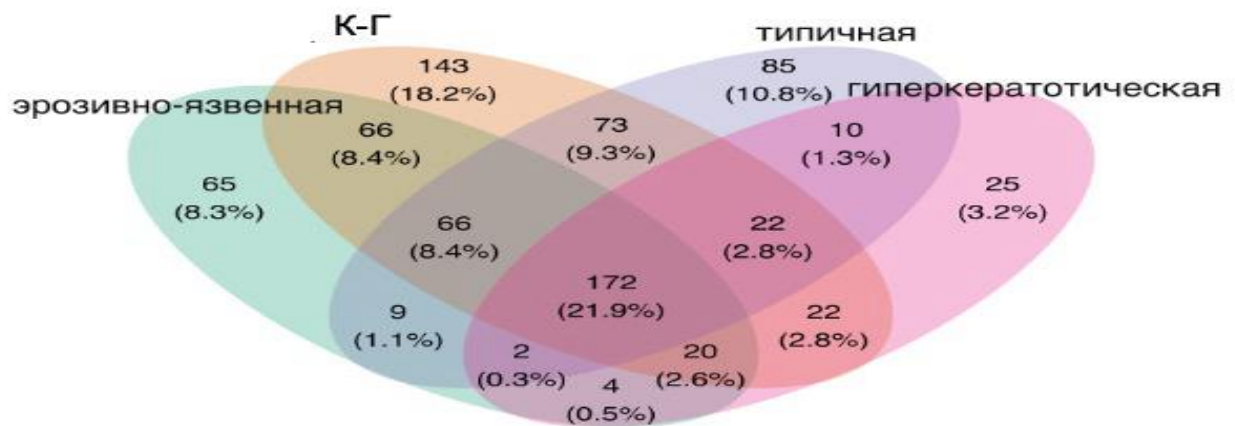


Рисунок 27 - Диаграмма Венна согласно клинической форме заболевания

Согласно представленной Венна-диаграмме, при попарном сравнении микробных сообществ пациентов с различными формами заболевания было обнаружено, что наименьшее пересечение наблюдалось между группами с типичной и гиперкератотической формами.

Полученные данные свидетельствуют о том, что каждая клиническая форма заболевания может иметь индивидуальный бактериальный профиль, потенциально влияющий на патогенез и реакцию на лечение, и требует проведения анализа состава микробиома всем пациентам для назначения персонализированной терапии.

На Рисунке 28 представлен анализ дифференциальной представленности ампликонных вариантов последовательностей (ASV) между типичной и гиперкератотической формами КПЛ СОР, выполненный с использованием линейного дискриминантного анализа (LDA).

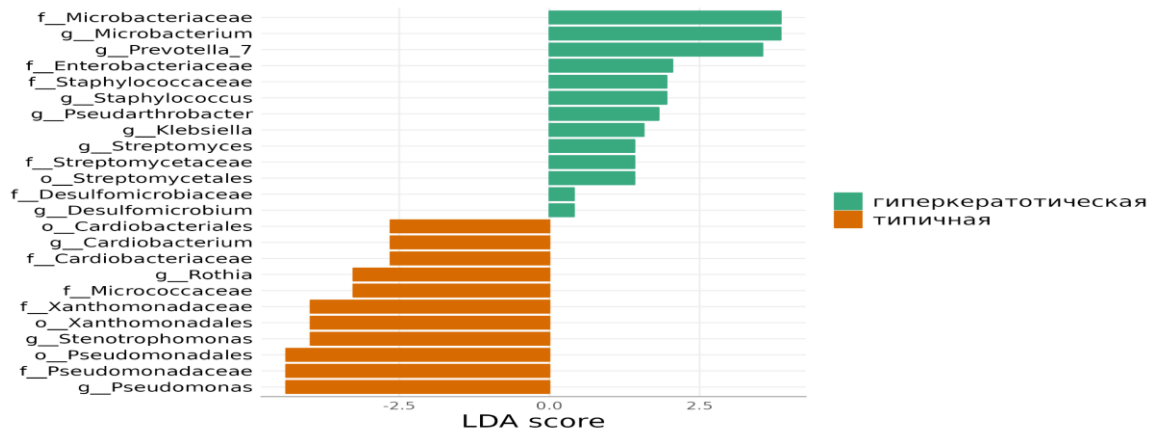


Рисунок 28 - Дифференциальная представленность ASV между типичной и гиперкератотической формами КПЛ СОР на основе линейного дискриминантного анализа (LDA)

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

Полученные данные позволяют сделать выводы о том, что:

1. при эрозивно-язвенной и гиперкератотической форме КПЛ СОР отмечается уменьшение численности бактерий рода *Streptococcus*, основными представителями микрофлоры которыми являются (при эрозивно-язвенной на 9% и 3% гиперкератотической формами соответственно) по сравнению с другими клиническими вариантами заболевания;

2. при попарном сравнении микробных сообществ пациентов с различными формами заболевания выявлено, что между группами с типичной и гиперкератотической формами наблюдалось наименьшее пересечение, что говорит о специфике микробного профиля для каждой из них;

3. установлено, что для типичной формы КПЛ СОР являются характерными представители рода *Prevotella* и *Microbacterium*, а также семейство *Enterobacteriaceae*. В то же время, роды *Rothia* и *Cardiobacterium*, а также семейство *Xanthomonadaceae* в большей степени связаны с гиперкератотической формой, а для эрозивно-язвенной формы характерны представители рода *Gemella* и *Pseudomonas*, семейства *Gemellaceae* и *Granulicatella* соответственно.

### **3.5. Культуральный анализ микробиоты и разработка терапевтических подходов**

#### **3.5.1. Оценка результатов применения культурального метода для анализа микробиоты слизистой оболочки полости рта**

Комплексный анализ микробного сообщества может быть обеспечен с применением культурального метода. Культуральный метод позволяет культивировать и идентифицировать микроорганизмы, а также определить их чувствительность к антибиотикам.

Согласно сопутствующему заболеванию пародонта пациентов были разделены на две группы. Распределение сопутствующих заболеваний пародонта у исследуемых пациентов представлено в Таблице 11.

Таблица 11 - Распределение сопутствующих заболеваний пародонта у исследуемых пациентов

<b>Сопутствующее заболевание пародонта</b>	<b>Основная группа (n=45)</b>	<b>Группа условных здоровых пациентов (n= 30)</b>
• <b>Гингивит</b>	9 (20)	8 (26,6)
• <b>Пародонтит</b>	18 (40)	22 (73,3)

В основной группе больных КПЛ СОР у 18 человек (40%) был диагностирован хронический пародонтит, у 9 человек (20%) – гингивит. Контрольная группа состояла из 30 здоровых пациентов без КПЛ СОР, из которых у 22 (73,3%) людей имелись хронический пародонтит, а у 8 (26,6%) – гингивит.

Для более достоверного анализа, с целью улучшения гомогенности между группами, в исследовании результаты секвенирования ДНК пациентов из основной группы, не имеющих пародонтальных заболеваний, не были включены в анализ.

Из 48 видов выращенных бактерий СОР из пораженного участка основной и контрольной групп проводилось исследование мазка со слизистой оболочки полости рта только пародонтальных бактерий, чтобы изучить роль и оценить их влияние на прогрессирование заболевания.

В Таблице 12 представлено распределение микробиоты пародонтогенных бактерий в подгруппах пациентов с КПЛ СОР и в контрольных группах.

Таблица 12 - 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)		О-П (n=18)	З-П (n=22)	
	Частота (%)	Частота (%)	P	Частота (%)	Частота (%)	p
<i>A.actinomycetemcomitans</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(68,2)	

## Продолжение таблицы 12

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

В результате исследования было обнаружено, что у пациентов с КПЛ СОР, сопровождающимся гингивитом, по сравнению со здоровыми людьми без КПЛ СОР, также страдающими гингивитом, отмечается более высокая частота выявления следующих патогенных микроорганизмов [15]:

- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – 66,6% против 37,5% ( $p < 0,05$ );
- *Veillonella parvula* – 77,7% против 25% ( $p < 0,05$ );
- *Porphyromonas gingivalis* – 88,8% против 12,5% ( $p < 0,05$ );
- *Treponema denticola* - 77,7% против 50% ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с КПЛ СОР, сопровождающимся пародонтитом, по сравнению со здоровыми людьми без КПЛ СОР, также страдающими пародонтитом, отмечается более высокая частота выявления следующих патогенных микроорганизмов:

- *A. actinomycetemcomitans* – 66,6% против 45,4% ( $p < 0,05$ );
- *V. parvula* – 77,7% против 40,9% ( $p < 0,05$ );
- *P. gingivalis* -88,8 % против 59,1% ( $p < 0,05$ );
- *T. denticola* – 94,4% против 68,1% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных КПЛ СОР с пародонтитом и «здоровых» людей с пародонтитом отмечается разная частота выявления патогенных микроорганизмов.

### **3.5.2. Анализ чувствительности микроорганизмов, выделенных культуральным методом, к антибиотическим препаратам**

Для оценки чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выявленных культуральным методом, были выбраны Амоксициллин,

Метронидазол и Доксициклин, принадлежащие к арсеналу антибиотиков, эффективных против пародонт разрушающих бактерий.

В Таблице 13 представлены результаты определения антибиотикочувствительности изолятов, выделенных из микробиологических образцов.

Таблица 13 - Определение антибиотикочувствительности изолятов в микробиологических образцах

Антибиотик/Микроорганизм	Чувствительность (%)		
	Чувствительный	Умеренно чувствительный	Устойчивый
<b>Амоксициллин</b>			
- <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
<b>Метронидазол</b>			
- <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
<b>Доксициклин</b>			
- <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

В ходе исследования были получены данные результаты.

**Устойчивость к амоксициллину (от наибольшей к наименьшей):**

1. *T. denticola* - 50% чувствительность (наиболее устойчивая);
2. *V. parvula* - 55% чувствительность;
3. *A. actinomycetemcomitans* - 65% чувствительность;
4. *P. gingivalis* - 75% чувствительность (наименее устойчивая).

**Устойчивость к метронидазолу (от наибольшей к наименьшей):**

1. *T. denticola* - 45% чувствительность (наиболее устойчивая);
2. *A. actinomycetemcomitans* - 60% чувствительность;
3. *P. gingivalis* - 85% чувствительность;
4. *V. parvula* - 80% чувствительность (наименее устойчивая).

**Устойчивость к доксициклину (от наибольшей к наименьшей):**

1. *V. parvula* - 40% чувствительность (наиболее устойчивая);
2. *P. gingivalis* - 65% чувствительность;
3. *T. denticola* - 55% чувствительность (25% умеренно чувствительны);
4. *A. actinomycetemcomitans* - 70% чувствительность (наименее устойчивая).

Данное исследование демонстрирует важность проведения культурального метода исследования для определения чувствительности к антибиотикам, выделенных микроорганизмов, для проведения рациональной антибиотикотерапии, что позволит избежать образования антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, а также прогрессирования заболевания. А при невозможности проведения данного метода исследования рекомендуется применять Амоксициллин и Доксициклин).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данном исследовании изучались клиническая картина, демографические факторы и факторы риска тяжелого течения заболевания КПЛ СОР. Также были изучены потенциальные связи изменения микробного состава полости рта по степени тяжести и клинической формой заболевания, что, насколько нам известно, ранее у данных лица не исследовалось. Была оценена распространенность пародонтальных бактерий у исследуемых пациентов и проведены исследования чувствительности к антибиотикам. Гистопатологическое исследование продемонстрировали уникальные признаки, такие как гиперкератоз, акантоз, гранулез и выпадение пигмента в базальном слое эпидермиса, полосовидный лимфоидный инфильтрат, что позволяет дифференцировать КПЛ СОР от других заболеваний СОР. Иммуногистохимические исследования также подтвердили данное различие. Полученные данные выявили преобладание женщин зрелого возраста, а также связь с курением, плохой гигиеной полости рта и стоматологическими патологиями.

Кроме того, анализ микробиома полости рта методом секвенирования 16S РНК предполагает наличие потенциальных связей между определенными бактериальными таксонами и различной степенью тяжести, а также клиническими формами КПЛ СОР. Анализ микробного состава полости рта пациентов с КПЛ СОР культуральным методом показал значительное повышение распространенности пародонтальных патогенов. Далее при обсуждении полученных данных, в ходе изучения их влияния на диагностику КПЛ СОР, будут предложены возможные подходы к лечению в зависимости от степени тяжести и клинической формы заболевания.

При анализе дифференциально-диагностического поиска у исследуемых пациентов (КПЛ СОР, контрольная группа (ДЗ СОР): вульгарная пузырчатка с изолированным поражением полости рта, афтозный стоматит, лейкоплакия) выявлено, что первичные морфологические элементы в виде папул значительно чаще встречаются у пациентов из основной группы. Наблюдалась также

повышенная частота вторичных элементов, таких как эрозии и язвы в группе КПЛ СОР. Исследование кожных покровов выявило отсутствие видимых поражений у большинства пациентов как в группе КПЛ СОР, так и в контрольной группе.

На данный момент в научной литературе отсутствуют исследования, непосредственно подтверждающие гипотезу о роли папул как первичных морфологических элементов в диагностике заболевания.

Важно отметить, что наличие в анамнезе красного плоского лишая и на других участках тела, наряду с характерными поражениями слизистой оболочки полости рта, является важным диагностическим признаком КПЛ СОР. Однако, как отмечают Didona и соавторы, КПЛ СОР может развиваться как изолированно, так и в сочетании с другими формами КПЛ [114].

При гистологическом исследовании отмечено, что при всех формах КПЛ СОР выявлялись гранулез, полосовидный лимфоидный инфильтрат в верхнем отделе дермы ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе пациентов с ДЗ СОР гранулез и полосовидный лимфоидный инфильтрат выявлен не был. Выпадение пигмента в базальном слое эпидермиса присутствовало у более 80% пациентов основной группы по сравнению с 12,5% в контрольной группе, что является ключевым отличием от других заболеваний полости рта.

Результаты диссертационной работы находят подтверждение в исследовании опубликованном E.Anutia и коллегами в 2019 году, где также фиксировали преобладание гистологических признаков «гиперкератоза и гранулеза» у пациентов с данным заболеванием. Вместе с тем – субэпидермальный полосовидный лимфоидный инфильтрат. Однако, в рамках нашего исследования был выявлен более обширный спектр гистологических изменений, что, предположительно, объясняется более выраженным воспалительным процессом в СОР у пациентов из основной группы [61].

Гистологическое исследование биопсийного материала из поражения СОР является ценным диагностическим инструментом, особенно при эрозивно-язвенной форме заболевания, клиническая картина которой может быть схожа с другими заболеваниями СОР, такими как вульгарная пузырчатка и рак ротовой

полости. Вместе с тем, для подтверждения диагноза КПЛ СОР биопсия не является обязательной, особенно у пациентов с типичной формой заболевания или у тех, у кого диагноз красного плоского лишая был ранее установлен биопсией кожи [79]. Несмотря на то, что гистологические признаки КПЛ СОР могут служить вспомогательным диагностическим критерием, их специфичность в отношении данного заболевания ограничена. Следовательно, для окончательной диагностики необходимо сопоставление с клинической картиной [72].

Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение взаимосвязи между гистопатологическими признаками КПЛ СОР и течением заболевания. Результаты подобных исследований позволят использовать гистопатологию не только для подтверждения диагноза, но и для прогнозирования течения болезни и выбора оптимальной лечебной тактики. В представленной работе вопрос тяжести течения заболевания был рассмотрен методом секвенирования, однако данных литературы по этому вопросу отсутствуют.

В группе пациентов с ДЗ СОР у 18 пациентов были выявлены эрозии и язвенные поражения. В связи с этим, для дифференциальной диагностики дополнительно были проведены иммуногистохимические исследования, включая прямую и непрямую реакцию иммунофлюоресценции. Была зарегистрирована фиксация IgG в межклеточной склеивающейся субстанции базального и шиповатого слоя, а также обнаружены антитела к десмоглеину 1 и 3. Эти явления отсутствовали при эрозивной-язвенной форме КПЛ СОР, а также при других заболеваниях ДЗ СОР ( $p < 0,05$ ).

Буллезные дерматиты составляют группу гетерогенных заболеваний, клиническая картина которых характеризуется появлением пузырных высыпаний на коже или слизистых [63].

Пузыри могут выступать в качестве первичных элементов, и возникать без других предшествующих элементов в то время как в других — буллезные высыпания представляют собой один из проявлений патологического процесса [16]. Это связано с образованием аутоантител к компонентам эпителиального

адгезивного белка, который обеспечивает сцепление эпителиальных клеток между собой и их прикрепление к подлежащей соединительной ткани, что приводит к нарушению целостности эпителия и снижению его механической прочности, что приводит к образованию пузырей [9].

В случаях эрозивно-язвенных форм болезни, вышеупомянутые иммунные реакции отсутствуют, что свидетельствует о другой иммунологической и патофизиологической основе заболевания [73].

Отсутствие акантолиза, сопровождающееся наличием лимфоцитарной инфильтрации в эпителиальных и субэпителиальных слоях подчеркивает существенное различие в патогенезе по сравнению с вульгарной пузырчаткой. Ввиду этого, использование прямой или непрямой реакции иммунофлюоресценции позволяет не только выявить специфические антитела, но и оценить глубину и характер воспалительного процесса [90]. Таким образом, глубокое понимание физиологической и иммунологической основы каждого заболевания является фундаментальным для успешного проведения дифференциальной диагностики и своевременно назначения соответствующего лечения. Иммуногистохимические исследования позволяют увидеть эти различия на молекулярном уровне, помогая врачам принимать более обоснованные решения в лечении пациентов с поражениями слизистой оболочки полости рта.

При детальном анализе демографических данных участников исследования выяснилось, что подавляющее большинство пациентов из основной группы составили женщины. Средний возраст участников составил 55,3 года. Большинство пациенток находились в постклимактерическом периоде, что обуславливает изменения гормонального фона и, возможно, является одним из факторов риска развития/обострения заболевания [11]. Результаты работы согласуются с тезисами исследования, проведенным Ciesielska.A и соавт в 2021г., где было отмечено, что у женщин в период перименопаузы КПЛ СОР более чаще диагностируется, чем у женщин в пременопаузе (10,9% против 0,5–2%) [66].

Представленные данные свидетельствуют о необходимости проведения масштабных рандомизированных контролируемых исследований, направленных

на изучение роли менопаузальной гормональной терапии в качестве потенциальной стратегии для поддержания здоровья кожи, полости рта и вульвы.

В основной группе 33% пациентов были курильщиками, что существенно превышает показатели в группах сравнения (13,3% и 17,5%). Данные различия дают основания предполагать, что курение может служить триггером для развития КПЛ СОР. Однако взаимосвязь между курением и данным заболеванием остается крайне неоднозначной. В одном поперечном исследовании было показано, что среди курящих пациентов КПЛ СОР встречается реже, чем среди некурящих [101]. В то же время, ряд других исследований демонстрируют более высокую частоту КПЛ СОР среди курильщиков [70, 69].

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что у пациентов с КПЛ СОР чаще диагностируется ряд сопутствующих заболеваний, таких как гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, сахарный диабет 2-ого типа и ожирение.

*H.pylori* является одним из наиболее распространенных микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт и поражающий почти половину населения планеты. Помимо его роли в заболеваниях ЖКТ [38] есть предположения о связи данной бактерии с дерматологическими заболеваниями, включая красный плоский лишай.

Связь между красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и сахарным диабетом 2 типа [28], а также нарушение жирового обмена уже была установлена в ряде работ, однако убедительные доказательства этого пока отсутствуют [76, 106].

При распределении пациентов основной группы по клиническим формам КПЛ СОР, было выявлено, что одинаковое количество пациентов (по 37,7%) имели типичную и эрозивно-язвенную формы. Гиперкератотическая форма была зарегистрирована у 20% пациентов, а экссудативно-гиперемическая — лишь у 4,4%.

В клинической практике самой распространенной формой КПЛ СОР часто считается эрозивно-язвенная форма, которая практически всегда сопровождается болевым синдромом. Однако, одно из исследований этого вопроса

продемонстрировало, что типичная форма КПЛ СОР может быть более распространена, чем эрозивно-язвенная [61]. Обычно эта форма протекает бессимптомно, хотя некоторые пациенты могут ощущать легкое жжение или шероховатость слизистой оболочки.

При анализе провоцирующих факторов у пациентов основной группы было выявлено что более половины пациентов (53,3%) связывают появление симптомов КПЛ СОР с приемом определенных групп лекарственных средств, включая антибиотики, антигипертензивные препараты и антидепрессанты. Эти результаты соответствуют данным литературы, в которой описаны случаи, когда системные лекарственные средства могли выступать в качестве триггеров или усугублять течение КПЛ СОР или вызвать лихеноидную реакцию [111]. Травматическое повреждение СОР, возникающее в результате стоматологических манипуляций или неудовлетворенного ухода за полостью рта могут также спровоцировать развитие КПЛ СОР. Наблюдаемое явление, известное как феномен Кебнера, характеризуется появлением новых элементов поражения в месте травмы.

40% из пациентов связывают развитие заболевания с вакцинацией от COVID-19. В настоящее время прямые доказательства подтверждающие причинно-следственную связь между вакцинацией и развитием заболевания отсутствуют. Однако были выдвинуты гипотезы о возможной роли иммунного ответа после вакцинации в патогенезе заболевания [93]. Важно отметить, что ранее в научной литературе были описаны случаи развития КПЛ после вакцинации от гепатита В, гриппа и опоясывающего лишая. Механизмы, лежащие в основе этой связи, до сих пор не установлены [96]. Возможные объяснения данного явление включают аутоиммунный ответ, вызванный эпитопами, или повышенную вязкость крови, связанную с вакцинацией.

В патогенезе КПЛ СОР, могут также играть роль вирусные инфекции. Например, вирусы папилломы человека (ВПЧ) и четыре типа семейства герпесвирусов (HSV 1&2, CMV, EBV) были связаны с оральными проявлениями КПЛ [71].

Однако необходимо выяснить, вызывают ли эти вирусные агенты КПЛ СОР или инфицируют уже имеющиеся поражения слизистой оболочки полости рта.

Среди вирусных агентов, ассоциированных с КПЛ СОР, наиболее изученным является вирус гепатита С (ВГС). В 1941 году в серии кейсов, опубликованных во французском журнале "Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie" Mokni и соавторы впервые предположили корреляцию между гепатитом С и КПЛ СОР [113]. Эта корреляция может быть объяснена тропизмом ВГС не только к гепатоцитам, но и другим клеткам, включая эпидермальные клетки. Инфицирование этих клеток может приводить к повторной активации иммунных клеток и, как следствие, к повышенному риску развития аутоиммунных заболеваний, таких как КПЛ СОР.

Результаты исследования продемонстрировали связь тяжести течения КПЛ СОР с качеством гигиены полости рта, наличием вредных привычек (курение) и сопутствующими стоматологическими заболеваниями. Неудовлетворительный уход за полостью рта предрасполагает к более тяжелому течению болезни, что может быть связано с накоплением вредных бактерий и ухудшением состояния полости рта. Тем не менее, выраженный болевой синдром у пациентов с КПЛ СОР может стать препятствием для тщательной гигиены. Курение, в свою очередь, поддерживает хроническое воспаление и замедляет заживление, создавая замкнутый круг, усложняющий течение заболевания и терапию.

Исследование также выявило связь между тяжестью КПЛ СОР и рядом сопутствующих заболеваний. У пациентов с тяжелой формой чаще наблюдались гастрит, сахарный диабет и ожирение. Согласно данным литературы, КПЛ СОР нередко ассоциируется с нарушениями желудочно-кишечного тракта, эндокринными патологиями, вторичным иммунодефицитом и болезнями сердечно-сосудистой системы [85]. Таким образом, наличие нарушений углеводного и липидного обмена, часто присутствующих у пациентов с КПЛ СОР, может привести к усилению воспаления, что усложняет течение заболевания и делает его более рецидивирующим и плохо поддающимся лечению.

В последнее время исследования механизмов развития КПЛ СОР сместили акцент с изучения изолированных микроорганизмов на поиск причин дисбаланса оральной микробиоты в целом и реакции организма на него. Однако исследований, посвященных изменениям микробиома при КПЛ СОР, очень мало. По результатам анализа научной литературы было обнаружено три исследования, которые были посвящены изучению изменений микробиома полости рта при этом заболевании [65, 119, 77].

Целью диссертационной работы было в том числе выявить характерный микробный состав полости рта пациентов с КПЛ СОР. В основной группе были как эрозивные, так и неэрозивные формы. Одно из предположений, что наличие язвенных поражений может повлиять на состав микробиома полости рта. В связи с этим была включена группа с ДЗ СОР, чтобы определить, уникальность изменений микробиоты для КПЛ СОР. Вульгарная пузырчатка и афтозный стоматит — распространенные заболевания слизистой оболочки полости рта, которые также характеризуются множественными язвами. Несмотря на сходство с эрозивной формой КПЛ СОР, механизм их клинических проявлений и патогенез отличаются от КПЛ СОР. Однако они имеют общую черту — наличие множественных язв.

Отсутствие уникальных бактерий у пациентов с тяжелой формой КПЛ СОР, несмотря на их наличие у пациентов с легкой и средней формами, может иметь несколько объяснений. Интенсивное воспаление, характерное для тяжелых форм, может привести к снижению микробного разнообразия из-за размножения агрессивных бактерий и вытеснения других видов. Интенсивное лечение, которое часто требуется при тяжелых формах заболевания, также может снижать разнообразие микробной флоры. Кроме того, образ жизни пациентов с тяжелым заболеванием может быть более унифицированным, что также может объяснить отсутствие уникальных бактерий в этой группе.

Попарное сравнение микробных сообществ по различным клиническим формам КПЛ СОР показало наименьшее пересечение между типичной и гиперкератотической формами. Это указывает на то, что каждая клиническая

форма может иметь свой уникальный бактериальный состав, что потенциально влияет на патогенез и реакцию на лечение.

Таксоны, характерные для типичной формы заболевания, включают роды *Prevotella* и *Microbacterium*, а также семейство *Enterobacteriaceae*. В гиперкератотической форме преобладают род *Rothia* и *Cardiobacterium*, а также семейство *Xanthomonadaceae*.

Так как эти клинические формы КПЛ СОР в основном бессимптомны и не влияют существенно на гигиену полости рта, различие в микробных профилях скорее обусловлено особенностями самого заболевания, а не недостатком ухода за полостью рта, связанным с дискомфортом от эрозий или язв.

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.

С момента прорезывания зубов в полости рта начинается активное взаимодействие между микроорганизмами и защитными системами организма. В норме ротовая полость населена резидентной микрофлорой, обеспечивающей колонизационную резистентность. В ответ на эту постоянную угрозу, макроорганизм выработал многоуровневую защитную систему, включающую секрецию иммуноглобулинов в десневую жидкость и слюну, активацию макрофагов, а также поддержание интенсивного кровоснабжения и быстрой регенерации тканей. Данный комплекс мер обеспечивает гомеостаз полости рта и препятствует развитию патогенной микрофлоры.

Однако этот хрупкий баланс может быть нарушен под воздействием различных патогенных факторов [53]. Термические перепады, механические повреждения от грубой пищи или неправильного прикуса, а также химическая агрессия от токсинов способны создать благоприятные условия для размножения патогенных бактерий.

Пародонтит - это хроническое стоматологическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией тканей пародонта и альвеолярной кости, ведущей к потере зубов [40]. Данное заболевание обусловлено комплексом этиологических факторов, среди которых особое место занимают агрессивные пародонтопатогенные микроорганизмы. Ключевым бактериальным агентом среди пародонтопатогенов, несомненно, является *Porphyromonas gingivalis*, играющий заметную роль в начале и развитии пародонтита. Токсины *P. gingivalis*, включая липополисахарид (далее - ЛПС), стимулируют выработку противовоспалительных цитокинов и хемокинов, что усиливает воспалительный процесс в тканях пародонта [120]. Связь между КПЛ СОР и пародонтальным заболеванием остается предметом активных исследований и дискуссий в научном сообществе. Вопрос о причинно-следственной связи между этими заболеваниями, а именно о том, какое из них является первичным, а какое вторичным, до сих пор не решен окончательно.

В 2017 году Американская академия пародонтологии совместно с Европейской федерацией периодонтологии разработали новую обширную классификацию заболеваний пародонта, знаменующую собой отход от традиционного взгляда на зубной налет как единственный этиологический фактор данного заболевания. В рамках модернизированной классификации подчеркивается, что хронические воспалительные и аутоиммунные заболевания, к числу которых относится КПЛ СОР, могут выступать в качестве значимых факторов, обуславливающих развитие пародонтита, даже при отсутствии зубного налета [68].

Систематический обзор, посвященный изучению влияния мер по уходу за полостью рта на течение КПЛ СОР, предоставил неопровержимые доказательства значительного снижения клинических проявлений и дискомфорта, связанных с этим заболеванием [62]. Более того, исследования зарубежных специалистов однозначно указывают о взаимосвязи КПЛ СОР и пародонтита, подчеркивая, что эффективное лечение КПЛ СОР невозможно без многоаспектного подхода, включающего контроль сопутствующего пародонтита [75, 62].

Несмотря на ценный вклад представленной научной работы в понимание роли состава микробиоты полости рта при КПЛ СОР, данный многокомпонентный дизайн имеет ряд внутренних ограничений.

Ограничения ретроспективного компонента связаны с качеством и полнотой медицинских карт, которые могут варьироваться и потенциально приводить к смещению (bias in electronic health records data) в анализе. Кроме того, следует упомянуть возможное влияние смещения воспоминаний (recall bias) пациентов на достоверность данных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

При анализе дифференциально-диагностического поиска у исследуемых пациентов (КПЛ СОР, контрольная группа (ДЗ СОР): вульгарная пузырчатка с изолированным поражением полости рта, афтозный стоматит, лейкоплакия) выявлено, что в основной группе статистически значимо было больше пациентов-курильщиков ( $p < 0,05$ ), что позволяет расценивать курение как триггерный фактор развития КПЛ СОР. В одном поперечном исследовании было показано, что среди курящих пациентов КПЛ СОР встречается реже, чем среди некурящих [101]. В то же время, ряд других исследований демонстрируют более высокую частоту КПЛ СОР среди курильщиков [70, 69]. Противоречие в представленных работах подчеркивают важность проведения когортных исследований для более глубокого изучения роли курения в патогенезе КПЛ СОР.

Интересно отметить, что в представленном исследовании 40% пациентов связывают начало заболевания с вакцинацией от COVID-19. В настоящее время прямые доказательства, подтверждающие причинно-следственную связь между вакцинацией и развитием заболевания, отсутствуют. Однако были выдвинуты гипотезы о возможной роли иммунного ответа после вакцинации в патогенезе заболевания [93]. Важно отметить, что ранее в научной литературе были описаны случаи развития КПЛ после вакцинации от гепатита В, гриппа и опоясывающего лишая [58]. Механизмы, лежащие в основе этой связи до настоящего времени не установлены [96]. Возможные объяснения данного явления включают аутоиммунный ответ, вызванный эпитопами, или повышение вязкости крови, связанную с вакцинацией.

В этиопатогенезе КПЛ СОР могут также играть роль вирусные инфекции. В процессе анализа появления симптомов КПЛ СОР и наличия вирусных инфекций в анамнезе в представленном исследовании, установлено, что у пациентов с КПЛ

СОР значительно чаще выявлялись вирус цитомегаловируса ( $p < 0,05$ ), гепатита С ( $p < 0,05$ ) и вирус Эпштейна-Барр ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группами с ДЗ СОР. Среди вирусных агентов, ассоциированных с КПЛ СОР, наиболее изученным является вирус гепатита С (ВГС). В 1941 году в серии статей, опубликованных во французском журнале "Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie" Mokni и соавторы впервые предположили корреляцию между гепатитом С и КПЛ СОР [113]. Данную корреляцию авторы исследования объясняли тропизмом ВГС не только к гепатоцитам, но и к другим клеткам, включая эпидермальные. Инфицирование этих клеток может приводить к повторной активации иммунных клеток и, как следствие, к повышенному риску развития КПЛ СОР.

В одном из исследований было продемонстрировано, что четыре типа семейства герпесвирусов (простой герпес-вирус 1 и 2 типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр) и вирусы папилломы человека (ВПЧ) были связаны с оральными проявлениями КПЛ [71, 45]. Однако необходимо выяснить, являются ли эти вирусные агенты триггерными факторами при КПЛ СОР или инфицируют уже имеющиеся поражения слизистой оболочки полости рта.

При анализе других провоцирующих факторов у пациентов основной группы было выявлено, что более половины пациентов (53,3%) связывают появление симптомов КПЛ СОР с приемом определенных групп лекарственных средств, включая антибиотики, антигипертензивные препараты и антидепрессанты ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты соответствуют данным литературы, в которой описаны случаи, когда системные лекарственные средства могли выступать в качестве триггеров или усугублять течение КПЛ СОР или вызвать лихеноидную реакцию [111]. Травматическое повреждение СОР, возникающее в результате стоматологических манипуляций или неудовлетворительного ухода за полостью рта, могут также спровоцировать развитие КПЛ СОР. Наблюдаемое явление, известное как феномен Кебнера, характеризуется появлением новых элементов поражения в месте травмы [17].

Сравнительный анализ сопутствующей патологии выявил у пациентов КПЛ СОР высокую частоту следующих заболеваний: гастрит, ассоциированный *H.*

*Pylori*, сахарный диабет 2 типа, ожирение ( $p < 0,05$ ). Полученные данные соответствуют результатам других исследований [28, 76, 106, 38]. Однако убедительные доказательства связи КПЛ СОР и данных сопутствующих заболеваний пока отсутствуют.

При осмотре больных типичная и эрозивно-язвенная формы наблюдались чаще, чем гиперкератотическая. Однако у некоторых больных выявлялись одновременно две формы заболевания. Поражения слизистой оболочки при КПЛ СОР локализовались преимущественно на слизистой оболочке губ, языка (дорсальной поверхности) и слизистой щек с обеих сторон по сравнению с группой пациентов с ДЗ СОР ( $p < 0,05$ ). Анализ клинических данных при поражении слизистой оболочки полости рта продемонстрировал статистически значимое преобладание первичных элементов в виде папул у пациентов с КПЛ СОР по сравнению с группой пациентов с ДЗ СОР ( $p < 0,05$ ), что подтверждает наблюдения других авторов [36]. Следует отметить субъективные ощущения, которые преобладали у пациентов с КПЛ СОР, а именно выраженный болевой синдром, чувство жжения, ощущение легкой бугристости и шероховатости слизистой оболочки полости рта ( $p < 0,05$ ).

При патоморфологическом исследовании биоптата слизистой оболочки в области высыпания гранулез и полосовидный субэпидермальный лимфоидный инфильтрат выявлялся только у пациентов с КПЛ СОР ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты находят подтверждение в исследовании, опубликованном Anitua E. et al, 2019, где также фиксировали преобладание гистологических признаков «гиперкератоза и гранулеза» у пациентов с данным заболеванием [61]. Субэпидермальный полосовидный лимфоидный инфильтрат является классическим признаком КПЛ [98].

Отсутствие фиксации IgG в межклеточной склеивающей субстанции базального и шиповатого слоя при постановке реакции прямой иммунофлюоресценции у всех пациентов с КПЛ СОР ( $p < 0,05$ ) и отсутствие антител к десмоглеину 1 и 3 также важно для исключения вульгарной пузырчатки.

С целью правильной постановки диагноза предлагается алгоритм диагностики КПЛ СОПР (Рисунок 28), который включает в себя комплексный анализ нескольких ключевых факторов. Данный алгоритм учитывает следующие аспекты: вирус простого герпеса 8 типа, вирус Цитомегаловируса, вирус Эпштейн-Барр [2].

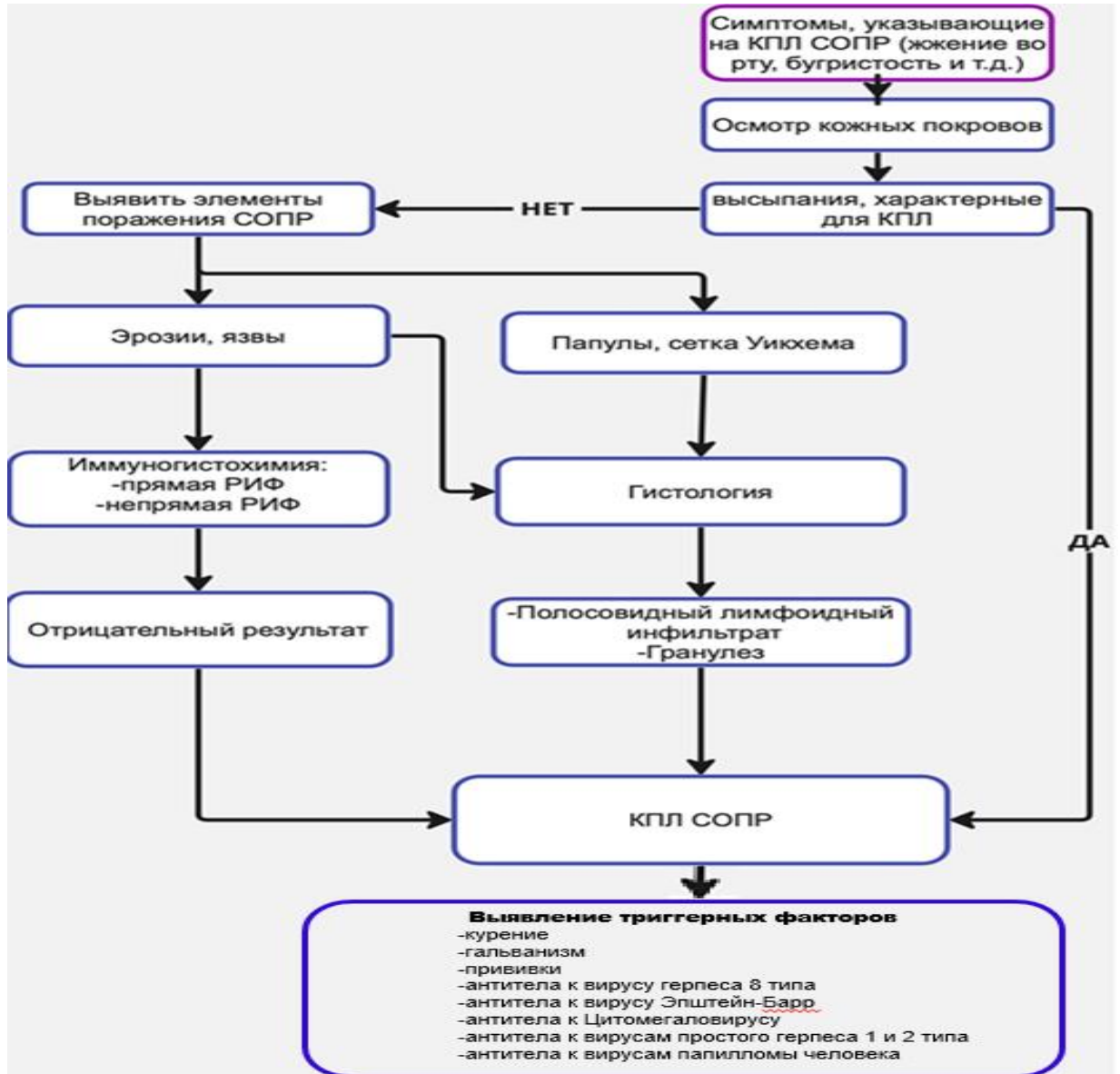


Рисунок 29 - Алгоритм диагностики КПЛ при поражении СОПР

Однако необходимо признать, что для окончательной проверки предложенного диагностического алгоритма нужны масштабные клинические испытания. Кроме того, могут потребоваться уточнения и доработки на основании данных, полученных в ходе клинической практики.

Впервые в РФ определен таксономический состав микробиома СОР пациентов с КПЛ методом секвенирования бактериальных генов 16S рРНК. На основании данного метода проведен расчет альфа-разнообразия бактериального состава у пациентов с КПЛ СОР, который продемонстрировал большее разнообразие бактериального состава СОР по сравнению с группой контроля. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что выявленные представители микробиома слизистой полости рта (род *Pseudomonas* и род *Porphyromonas*) более характерны для КПЛ СОР, чем для других состояний полости рта, и, возможно, ассоциированы с данным заболеванием.

Расчет бета-разнообразия не выявил различий между группой пациентов с КПЛ СОР и контрольной группой, однако более детальный анализ с помощью диаграммы Венна продемонстрировал уникальные ASV, специфичные для каждой из групп пациентов, подчеркивающие их специфические микробные профили, что свидетельствует о том, что бактерии, обладающие данными ампликонами (генами) имеют значение в развитии заболевания (возможное участие в синтезе белков, кодирующих свойства адгезии или секрецию ферментов). Возможно, наличие этих выявленных генов можно будет использовать в дальнейшем (создать тест-систему, например) как маркеры для прогнозирования течения заболевания. Полученные данные совпадают с результатами единичных зарубежных работ [81, 99, 92, 64]. Однако в отечественной доступной литературе исследований по секвенированию КПЛ СОР выявлено не было.

В представленной работе род *Massilia*, входящий в семейство *Oxalobacteraceae*, продемонстрировал наибольшую ассоциацию с контрольной группой. Вместе с тем, таксоны, представленные родом *Pseudomonas* и семейством *Pseudomonadaceae*, более тесно связаны с КПЛ СОР. Согласно данным литературы, бактерии рода *Pseudomonas* относятся к грамотрицательным бактериям, которые могут действовать как условно-патогенные микроорганизмы. При наличии большого количества данных бактерий они могут выделять токсины, а также могут быть причастны к развитию осложнений при КПЛ СОР

[47]. Таким образом, присутствие бактерий рода *Pseudomonas* у пациентов с КПЛ СОР может быть триггерным фактором развития заболевания или влиять на тяжесть течения заболевания.

В нашем исследовании при КПЛ СОР наблюдается повышение относительной численности бактерий на уровне типов (phylum) *Actinobacteria*, *Bacteroidota* и *Fusobacteria*, семейства (family) *Pasteurellaceae* и *Pseudomonadaceae*, а также родов (genus) *Pseudomonas* и *Porphyromonas*, которые относятся к условно-патогенным бактериям. Но при определенных условиях (например, в послеоперационный период при стоматологических операциях, посещение стоматолога с терапевтической целью и др.) могут вызывать воспалительные процессы в полости рта, их увеличение свидетельствует о дисбалансе нормальной микрофлоры - дисбактериозе (в норме количество бактерий не превышает  $10^3$ - $10^5$  КОЕ/мл, более высокие показатели говорят о повышенной колонизации СОР условно-патогенной микрофлорой, что может способствовать развитию патологических процессов) [34].

В представленной научной работе в результате проведения линейного дискриминантного анализа (LDA) выявлена связь тяжести течения заболевания и состава микробиоты СОР при КПЛ. У пациентов с легкой степенью заболевания по сравнению с пациентами с тяжелой степенью наблюдается большее разнообразие микроорганизмов на слизистой оболочке полости рта ( $p < 0,05$ ). С увеличением степени тяжести заболевания количество семейств грамтрицательных бактерий *Camobacteriaceae*, *Xanthomonadaceae* увеличивается, в то время как количество *Prevotellaceae* уменьшается. Это же изменение наблюдается и на уровне родов: количество *Carnobacterium* снижается, а *Granulicatella* и *Lautropia* возрастает, что говорит о связи микробиоты со степенью тяжести заболевания. Микробиом пациентов со средней степенью тяжести заболевания демонстрирует более значительные дифференциации в структуре микробиома по сравнению с легкой и тяжелой степенями тяжести, что свидетельствует о более низком уровне общности между микробными сообществами пациентов с легкой и средней степенью заболевания ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, преобладание условно-патогенной микрофлоры (семейств *Camobacteriaceae*, *Xanthomonadaceae*) может являться признаком дисбиоза в СОР при КПЛ. Выявленный состав микробиома может рассматриваться в качестве предиктора красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, способный вызывать развитие заболевания при определенных условиях либо способствовать ухудшению состояния слизистой оболочки полости рта. Изложенные данные косвенно подтверждаются достоверным увеличением не только на уровне семейства, но также на уровне вида. К аналогичным результатам, при котором количество бактерий рода *Lautropia* также возрастает при эрозивно-язвенной форме, пришли зарубежные исследователи в вопросе изучения предикторов КПЛ СОР. [92].

В процессе секвенирования установлена связь микробиоты с формой заболевания. Так, для типичной формы КПЛ СОР являются характерными представители рода *Prevotella* и *Microbacterium*, а также семейство *Enterobacteriaceae* ( $p < 0,05$ ). В то же время, роды *Rothia* и *Cardiobacterium*, а также семейство *Xanthomonadaceae* в большей степени связаны с гиперкератотической формой, а для эрозивно-язвенной формы характерны представители рода *Gemella* и *Pseudomonas*, семейств *Gemellaceae* и *Granulicatella* соответственно ( $p < 0,05$ ), что совпадает с данными зарубежных исследователей. [99].

Целью диссертационной работы было в том числе выявить характерный микробный состав полости рта пациентов с КПЛ СОР. Культуральный анализ распределения бактериального состава у пациентов данным заболеванием, сопровождающимся пародонтитом, по сравнению со здоровыми людьми без КПЛ СОР, также страдающими пародонтитом или гингивитом, 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. Поражения десен при КПЛ СОР могут косвенно повышать риск развития пародонтита, поскольку обусловленные ими симптомы затрудняют надлежащее осуществление

гигиены полости рта и, тем самым, способствуют деструкции пародонтальных тканей. Вопрос о причинно-следственной связи между этими заболеваниями, а именно о том, какое из них является первичным, а какое вторичным, до сих пор не решен окончательно [68, 75, 62]. Отсутствие проспективных когортных исследований ограничивает интерпретацию взаимосвязи между КПЛ СОР и пародонтитом.

В результате проведенного исследования наибольшая чувствительность была выявлена к Амоксициллину и Доксициклину ( $p < 0,05$ ). А к таким противомикробным препаратам как Цефиксим, Триметоприм, Рокситромицин бактерии показали резистентность. По данным отечественной литературы [8] был также проведен посев бактерий у пациентов с КПЛ СОР на питательные среды, однако в сравнении с настоящим исследованием чувствительность к антибиотикам не была определена. Также в зарубежной литературе такие исследования при КПЛ СОР не проводились.

В ответ на острую необходимость совершенствования методов лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и на основе результатов собственных исследований был разработан оптимизированный алгоритм терапии КПЛ СОР (Рисунок 30).

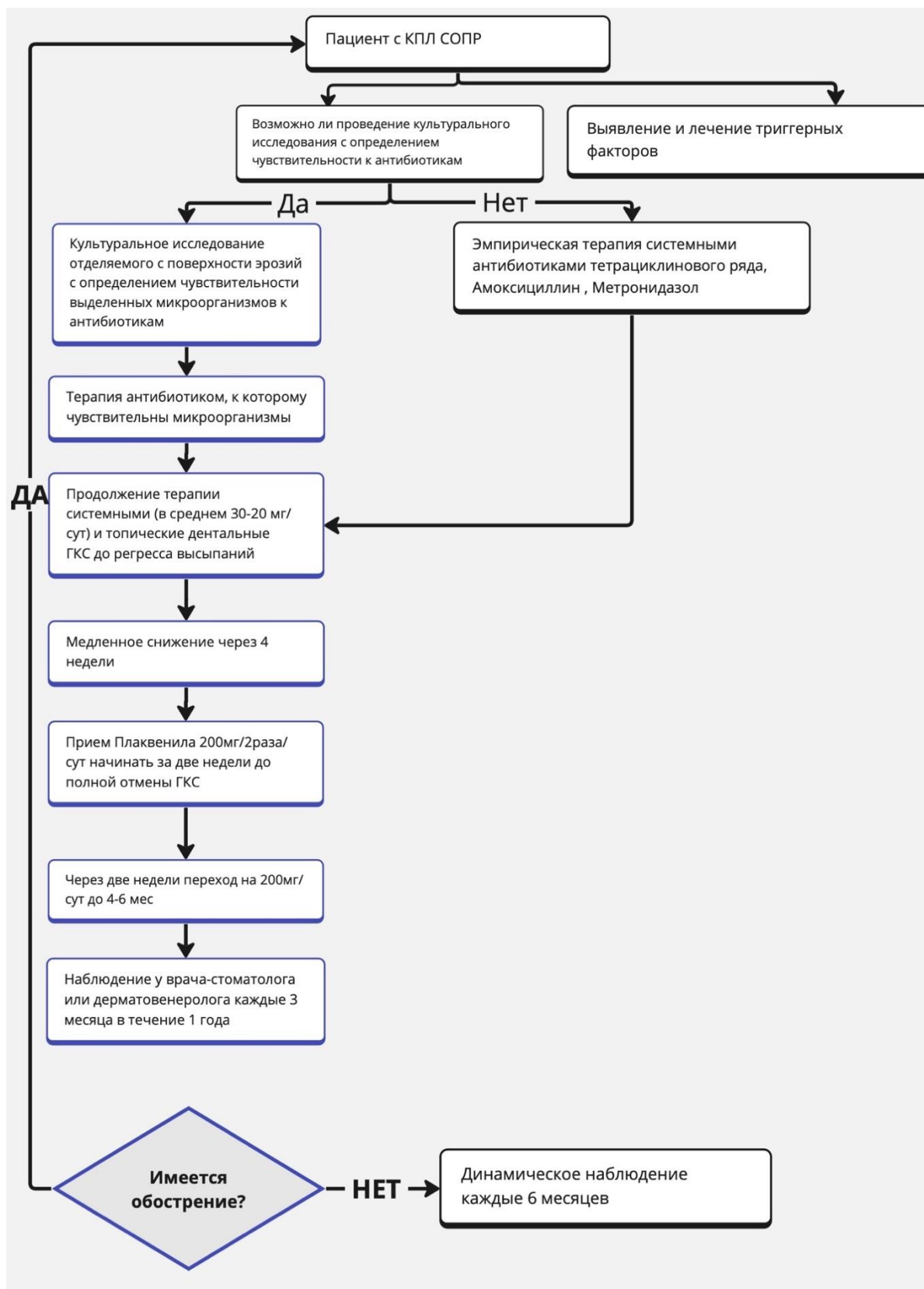


Рисунок 30 - Оптимизированная схема лечения пациентов с КПЛ СОПР

Предложенный алгоритм лечения ориентирован на ускоренное восстановление пациентов и минимизацию их общей нагрузки за счет

персонализированного подхода. По сравнению со стандартной терапией, и использованием антибиотиков широкого спектра, таргетная антимикробная терапия обладает преимуществом в виде повышенной эффективности и сниженного риска побочных эффектов.

Кроме того, алгоритм подчеркивает необходимость выявления и управления провоцирующими факторами независимо от результатов культивирования.

Ограничения поперечного исследования заключаются в невозможности установления причинно-следственных связей между воздействием микробиоты и исходами заболевания.

Неконтролируемые факторы-конфаундеры также могут влиять на наблюдаемые ассоциации между микробиотой и исходами заболевания (степень тяжести и клиническая форма заболевания).

Для преодоления этих ограничений и укрепления доказательной базы, связывающей микробиоту с КПЛ СОР, необходимы дальнейшие исследования с использованием более крупных когорт пациентов в проспективном дизайне. Применение передовых статистических методов позволит учесть потенциальные факторы-конфаундеры и повысить достоверность результатов.

## 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 Амоксициллина и Метронидазола чувствительность к которым показала высокую эффективность согласно результатам исследования.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АГ - артериальная гипертензия
- ВВГЛ - вульво-вагинально-гингивальный синдром
- ВГС - вирус гепатита С
- ВЭБ - вирус Эпштейн-Барр
- ВПЧ - вирус папилломы человека
- ДЗ СОР - другие заболевания слизистой оболочки рта
- ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
- IFN- $\gamma$  - интерферон-гамма
- КПЛ - красный плоский лишай
- КПЛ СОР - красный плоский лишай слизистой оболочки рта
- ЛПС - липополисахарид
- МНС - молекулы главного комплекса гистосовместимости
- НПВП - нестероидные противовоспалительные средства
- СД2 - сахарный диабет 2 типа
- СОР - слизистая оболочка рта
- CMV - Cytomegalovirus (Цитомегаловирус)
- EBV – Epstein Barr Virus
- TNF- $\alpha$  - фактор некроза опухоли-альфа
- H. pylori* - *Helicobacter pylori*
- HSV - Herpes simplex virus (Вирус простого герпеса)
- 1&2 - Herpes Simplex Virus 1/2 (вирус простого герпеса 1 и 2 типа)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Александрова, Л. Л. Подходы к диагностике и лечению буллезных дерматозов с поражением слизистой оболочки полости рта: учебно-методическое пособие / Л. Л. Александрова, А. С. Рутковская, Л. А. Казеко// – Минск: БГМУ. 2022. – 20 с.
2. Анализ клинического случая пациента с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта, ассоциированным с вирусом Эпштейна—Барр / А. Р. Серазетдинова, Д. А. Трунин, В. П. Кириллова [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16 – № 1 – С. 35–41.
3. Арунов, Т. И. Влияние электрохимических факторов гальваноза на течение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта : специальность 14.01.14. - «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Арунов Тимур Исабекович, ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава. - Москва, 2010. - 130 с.
4. Баркова, С. В. Эффективность применения транскраниальной электростимуляции с целью коррекции психофизиологического статуса больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / С. В. Баркова // Вестник ВолГМУ. – 2005. – Т. 24 – № 3. – С. 35 – 37.
5. Взаимосвязь микробного биоразнообразия и клинических форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: Анализ на основе 16S рРНК секвенирования / Н. П. Теплюк, М. А. Степанов, Б. Ш. Дамдинова, С. В. [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2024 – Т. 27. - № 3. – С. 270-282.
6. Винник, А. В. Роль микроорганизмов в развитии хронического гингивита / А. В. Винник // Астраханский медицинский журнал. - 2022. Т. 17, № 4. - С. 8–15.
7. Горбатова, Е. А. Обоснование выбора метода лечения плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта / Е. А. Горбатова, М. В. Козлова, А. В.

Зубарев // Клиническая медицина. Главный врач Юга России. – 2022. – Т. 5 – № 86. – С. 12-15.

8. Гурьевская, О. А. Оптимизация диагностики и лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта: специальность 3.1.7. - «стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гурьевская Ольга Анатольевна; ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Уфа, 2023. - 185с.

9. Диагностика буллезных дерматозов с поражением слизистой оболочки рта / А. А. Кубанов, Е. В. Иванов, Е. Г. Сабанцева, Т. В. Абрамова // Стоматология. – 2015. – Т. 94 – № 4 – С.49.

10. Диагностика и лечение поражений слизистой оболочки полости рта: кейс-серия с участием четырех пациентов / Н. П. Теплюк, М. А. Степанов, М. А. Додина, Б. Ш. Дамдинова [и др.] // Российский Журнал Кожных и Венерических Болезней. -2024. - Т. 27. - № 2. - С. 349-362.

11. Динамика функционального состояния микроциркуляции при воспалительно-деструктивных заболеваниях полости рта на фоне местного лечения / И. В. Фирсова, А. В. Поройская, Ю. А. Македонова, Н. Н. Триголос // Вестник ВолГМУ. – 2017. – Т. 14 – № 2 – С. 30–34.

12. Еленская, Ю. Р. Герпетическая инфекция полости рта / Ю.Р. Еленская // Вестник ВГМУ. – 2007. – Т. 6 – № 1. – С. 1–9.

13. Жубоева, М. А. Сравнительный анализ распространенности заболеваний слизистой оболочки полости рта в разных регионах Российской Федерации / М. А. Жубоева // Вестник СПбГУ. – 2022. – Т. 17 – № 3 – С. 203–211.

14. Измерение площади эрозивных поражений у пациентов с красным плоским лишаем рта с применением авторской программы для ЭВМ / М. Н. Вильданов, Л. П. Герасимова, Т. С. Чемикосова [и др.] // Медицинский вестник Евразии. – 2023. – № 1 – С. 31–37.

15. Изучение взаимосвязи между красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и заболеваниями пародонта: значение микробиоты пародонтальных патогенов и гигиены полости рта / О. А. Свитич, Н. П. Теплюк,

Б. Ш. Дамдинова [и др.] // Российский Журнал Кожных и Венерических Болезней. -2024. - Т. 27. - № 1. - С. 349-357.

16. К вопросу о классификации буллезных дерматозов / С. Б. Ткаченко, Н. П. Теплюк, А. С. Алленова, А. А. Лепехова. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 2. – С. 11-14.

17. Карпов, В. В. О феномене и болезни Кебнера. /В. В. Карпов, В. Г. Исламов, И. В. Елистратова // Клиническая дерматология и венерология: научно-практический журнал. – 2010 - № 6. – С. 125-130.

18. Катола, В. М. Влияние микробиоты полости рта на развитие воспаления и соматических заболеваний / В. М. Катола, С. В. Тарасенко, В. Е. Комогорцева // Клиническая медицина. Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22 – № 3. – С. 162-164.

19. Колдарова, Э. В. Оценка микробиологической эффективности использования биоразлагаемой бактерицидной аппликационной пленки с содержанием прополиса для лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта" / Э. В. Колдарова, И. М. Мухамедов // Science and innovation. – Special Issue 8. 2023. - Т. 2 – С. 1599-1604.

20. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта, современные методы местного лечения / С. А. Ханова, С. В. Сирак, В. В. Чеботарев, А. Г. Сирак. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 197-202.

21. Кривенцев, А. Е. Красный плоский лишай слизистой полости рта в практике врача – стоматолога-хирурга / А. Е. Кривенцев, В. С. Попков. // Вестник ВолГМУ. – 2021. – Т. 18 – № 1 – С.40–43.

22. Леонтьев, В. К. Полость рта – понятие, особенность структуры, функции и процессов / - 2019 URL: <https://dentalcommunity.ru/articles/2100>. Дата публикации: 08.08.2019.

23. Летаева, О. В. Красный плоский лишай. Обзор литературы / О. В. Летаева, Н. Н. Филимонкова. // Уральский медицинский журнал. – 2011. – Т. 8 – № 86 – С. 105-109.

24. Махнева, Н. В. Клеточные и гуморальные компоненты иммунной системы кожи / Н. В. Махнева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19 – № 1 – С. 12-16.

25. Михальченко, В. Ф. Случай успешного лечения больной эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая / В. Ф. Михальченко, И. Н. Иванова. // Вестник ВолгГМУ. – 2019. – Т. 16 – № 1 – С.34–36.

26. Молочкова, Ю. В. Синдром Гриншпана—Потекаева / Ю. В. Молочкова, В. А. Молочков, Д. С. Изварина. // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16 – № 6 – С.50.

27. Олисова, О. Ю. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных красным плоским лишаем: учебник / О. Ю. Олисова, В. В. Чикин, А. А. Минеева; - Москва – 2015 – 19с.

28. Особенности клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у больных с нарушениями углеводного обмена / М. А. Титаренко, В. А. Столярова, П. Г. Сысолятин, О. Д. Байдик. // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – № 4 – С. 58-63.

29. Особенности микробиома ротовой полости при различных соматических заболеваниях / Г. Е. Леонов, Ю. Р. Вараева, Е. Н. Ливанцова, Е. Н. Стародубова. // Вопросы питания. – 2023. – Т. 92 – № 4 – С.6–19.

30. Оценка эффективности и переносимости иммуносупрессивной терапии в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Ю. Н. Перламутров, Ю. П. Глазкова, А. В. Терещенко, Г. В. Виха. // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – Т. 4 – С. 40-44.

31. Пародонтопатогенная микрофлора как фактор риска развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта / А. Э. Казимов, З. В. Григорьевская, М. А. Кропотов [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2021. – Т. 11 – № 3 – С. 83–93.

32. Перламутров, В. А. Особенности течения различных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта при папилломавирусной

инфекции / В. А. Перламутров, Ю. Н. Старашинина. // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15 – № 5 – С.77.

33. Перламутров, Ю. Н. Возможности использования фотодинамической терапии в комплексном лечении эрозивно- язвенной формы красного плоского лишая и вульгарной пузырчатки с локализацией на слизистой оболочке полости рта / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская, М. А. Сазонова. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20 – № 2 – 117с.

34. Петрушанко, Т. А. Роль колонизационной резистентности полости рта в развитии кариеса. / Т. А. Петрушанко, В. В. Черета, Г. А. Лобань. // Стоматология. – 2013. - № 1 - С. 43-45.

35. Поройский, С. В. Изучение эффективности лекарственной композиции для лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой полости рта / С. В. Поройский, Ю. А. Македонова, И. В. Фирсова. // Вестник ВолгГМУ. – 2017. – Т. 14 – № 3 – С.84–88.

36. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи лица: Учебное пособие для врачей-стоматологов-хирургов, челюстно-лицевых хирургов и стоматологов-терапевтов / И. Н. Костина, А. А. Епишова, С. С. Григорьев [и др.] // Издательский Дом «ТИРАЖ». - 2019. – 84 с.

37. Проблема диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Российский журнал кожных и венерических болезней / О. В. Грабовская, Л. Н. Каюмова, Б. Ш. Дамдинова [и др.] // Российский Журнал Кожных и Венерических Болезней. -2022. - Т. 25. - № 3. – С .229-238.

38. Роль гастроинтестинальной патологии в развитии и тяжести течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / М. А. Титаренко, В. А. Столярова, П. Г. Сысолятин, О. Д. Байдик. // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17 – № 3 – С.151–156.

39. Ронь, Г. И. Роль вирусной инфекции в развитии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Г. И. Ронь, Г. М. Акмалова. // Пародонтология. – 2014. – Т. 19 – № 1 (70). – С. 24-26.

40. Сабирова, А.И. Модифицируемые факторы риска развития и прогрессирования заболеваний тканей пародонта / А. И. Сабирова. // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – Т. 7 – № 5–2 – С. 182–192.

41. Силантьева, Е. Н., Клиника, диагностика, лечение красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Е. Н. Силантьева, Г. Р. Рувинская // Учебное пособие для врачей-ординаторов. - 2022 - 75 с.

42. Современные аспекты этиологии, патогенеза красного плоского лишая с проявлением в полости рта, принципы оказания ортопедической стоматологической помощи пациентам / А. Ш. Карнаева, И. М. – К. Расулов, М. А. Магомедов [и др.] // Стоматология для всех. – 2021. – № 4(97) – С. 10–15.

43. Сравнение компонентов микробиома кожи, изученных культуральным методом, у пациентов с аутоиммунной пузырчаткой / Н. П. Теплюк, Ю. В. Колесова, Н. О. Варганова, А. Ю. Леонова. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. – Т. 26 – № 1 – С. 51–61.

44. Сравнительная характеристика клинической эффективности применения комбинированного метода лечения красного плоского лишая слизистой полости рта / С. В. Поройский, Ю. А. Македонова, И. В. Фирсова., Н. Н. Тригонос // Вестник ВолГМУ. – 2018. – Т. 15 – № 1 – С.97–101.

45. Старшина, В. А. Оценка эффективности комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ при папилломавирусной инфекции : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : / Старшина Виктория Александровна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). — Москва, 2024. — 24 с.

46. Степанов, М. А. Хирургическое лечение лихеноидных поражений челюстно-лицевой области с помощью высокоинтенсивных лазеров : специальность 14.01.14 - Стоматология: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук :/ Степанов Михаил Александрович ФГАОУ ВО

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). — Москва, 2024. — 24 с.

47. Сурдина, Э. Д. Оценка микробиоты полости рта, тонкой и толстой кишки у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта. / Э. Д. Сурдина, Г. Г. Родионов // Пародонтология. – 2017. - Т. 22. - № 2. – С. 47-52

48. Тихоновская, И. В. Субэпидермальные буллезные дерматозы. Часть II. Буллезный пемфигоид, пемфигоид слизистых оболочек, приобретенный буллезный эпидермолиз / И. В. Тихоновская, М. А. Катина. // Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет. – 2019. – Т. 18 – № 3 – С. 7–15.

49. Тлиш, М. М., Красный плоский лишай: современные аспекты этиологии и патогенеза (обзор)/ М. М. Тлиш, П. С. Осмоловская // Лечебное дело. - 2021. – С. 140-146.

50. Токмакова, С. И. Особенности лечения плоского лишая у пациентов с нарушением микробиоценоза полости рта / О. В. Бондаренко, А. А Боярская, О. А. Казакова //Бюллетень медицинской науки. - 2015. № 3. – С. 52-54.

51. Фотогалерея. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Часть I / Н. П. Теплюк, Е. В. Грекова, Б. Ш. Дамдинова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2022. - Т. 25. - № 5. - С. 427-433.

52. Цитологический метод исследования в диагностике и лечении красного плоского лишая слизистой полости рта / С. В. Поройский, Ю. А. Македонова, И. В. Фирсова [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2019. – Т. 16 – № 1 – С.96–99.

53. Чернышева, Н. Д. Состояние тканей пародонта у пациентов с дерматозами / Н. Д. Чернышева, С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова. // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14 – № 4. – С. 60-63.

54. Чуйкин, С. В. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: клинические формы и лечение / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова. // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95 – № 5. – С. 680-685.

55. Шкарин, В. В. Анализ распространенности красного плоского лишая сли - зистой оболочки полости рта у жителей Волгограда / В. В. Шкарин, Ю. А. Македонова, С. В. Дьяченко. // Медико-фармацевтический журнал «ПУЛЬС». – 2022. – С.143–148.

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

57. Эффективность топического применения мукоадгезивных препаратов при лечении красного плоского лишая полости рта / И. В. Фирсова, Ю.М. Федотова, А. В. Поройская [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2019. – Т. 16 – № 1 – С. 59–64.

58. Юсупова, Л. А Современный взгляд на проблему красного плоского лишая / Л. А. Юсупова, К. Ф. Хайретдинова // Медицинский научно-практический портал. URL: <https://www.lvrach.ru/2015/07/15436264>. Дата публикации: 19.08.2015.

59. Alqahtani, S. Association of Oral Candidiasis with Oral Lichen planus in patients using corticosteroid therapy - Meta-analysis / S. Alqahtani // Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology. – 2023. – Vol. 30. – № 1. – P. 1-13.

60. Alrashdan, M. Oral Lichen Planus: a literature review and update / M. Alrashdan, N. Cirillo, M. Mccullough // Archives of Dermatological Research. - 2016. – Vol. 308. – P. 539-551.

61. Anitua E. Histopathological features of oral lichen planus and its response to corticosteroid therapy: A retrospective study / Anitua E., Piñas L., Alkhraisat M.H // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98. – P. 1-6.

62. Association of periodontal disease with oral lichen planus: A systematic review and meta analysis / R. Sanadi, P. Khandekar, S. Chaudhari, [et al.] // Journal of Oral and Maxillofacial Pathology. – 2023. Vol. 27. – P. 173-180.

63. Autoimmune Bullous Dermatoses: A Review / P. Patrício, C. Ferreira, M. Gomes, [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2009. – Vol. 1173. – P. 203–210.
64. Beibei, L. Dysbiosis and interactions of the mycobiome and bacteriome in mucosal lesions of erosive and non-erosive oral lichen planus patients/ L. Beibei, Wei Mengying // *Journal of microbiology*. -2024 – Vol. 16. – P. 1-13.
65. Bornstein, M. Microbiological Findings in Subjects With Asymptomatic Oral Lichen Planus: A Cross-Sectional Comparative Study / M. Bornstein, B. Hakimi, G. Persson // *Journal of Periodontology*. – 2008. – Vol. 79. – P. 2347–2355.
66. Changes in the Oral Cavity in Menopausal Women—A Narrative Review / A. Ciesielska, A. Kusiak, A. Ossowska, [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 19. – P. 253.
67. Childhood lichen planus: demographics of a U.S. population / K. Walton, E. Bowers, B. Drolet, [et al.] // *Pediatric Dermatology*. – 2010. – Vol. 27. – P. 34–38.
68. Chitsazi, M. Questions on the new classification of periodontal and preimplantation diseases / M. Chitsazi, A. Babaloo, H. Mohammadi // *Journal of Advanced Periodontology & Implant Dentistry*. – 2021. – Vol. 13. – № 2 – P. 95–96.
69. Cigarette smoking induces overexpression of c-Met receptor in microvessels of oral lichen planus / S. Kłosek, S. Sporny, O. Stasikowska-Kanicka, [et al.] // *Archives of medical science: AMS*. – 2011. – Vol. 7. – P. 706–712.
70. Clinical characteristics and treatment of patients with oral lichen planus in Israel / M. Gorsky, M. Raviv, D. Moskona, [et al.] // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endod.* – 1996. – Vol. 82. – C. 644–649.
71. Correlation between Oral Lichen Planus and Viral Infections Other Than HCV: A Systematic Review / A. Lucchese, D. Di Stasio, A. Romano, [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – P. 5487.
72. Diagnostic Criteria of Oral Lichen Planus: A Narrative Review / D. Rotaru, D. Sofineti, S. Bolboacă, [et al.] // *Acta Clinica Croatica*. – 2020. – Vol. 59. – P. 513–522.

73. Didona, D. Detection of anti-desmoglein antibodies in oral lichen planus: What do we know so far / D. Didona, M. Hertl // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P.1001970
74. Different Treatment Modalities of Oral Lichen Planus / A. Andabak-Rogulj, E. Vindiš, L. Aleksijević, [et al.] // *A Narrative Review Dentistry Journal* – 2023. – Vol. 11. – P. 26.
75. Does oral lichen planus aggravate the state of periodontal disease? A systematic review and meta-analysis / G. Nunes, B. Pirovani, L. Nunes, [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2022. – Vol. 26. – P. 3357–3371.
76. Dreiher, J. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study / J. Dreiher, J. Shapiro, A. Cohen // *The British Journal of Dermatology*. – 2009. – Vol. 161. – P. 626–629.
77. Dysbiosis of saliva microbiome in patients with oral lichen planus / F. Yu, Q. Wang, M. Li, [et al.] // *BMC Microbiology*. – 2020. – Vol. 20. – P. 75.
78. Efficacy of low-level laser therapy compared to steroid therapy in the treatment of oral lichen planus: A systematic review / Z. Akram, T. Abduljabbar, F. Vohra, [et al.] // *Oral Pathol Med*. - 2021.- Vol. 47. – P. 11-17.
79. Eisen, D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients / D. Eisen // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2002. – Vol. 46. – P .207–214.
80. Garlapati, K. The Grinspan Syndrome: “Fact” or “fiction” – A Meta Analysis research / K. Garlapati, V. Naik, G. Sharma // *Journal of Pierre Fauchard Academy (India Section)*. – 2017. – Vol. 14. – P.84–88.
81. Genomic Analysis of Oral Lichen Planus and Related Oral Microbiome Pathogens/ E. Zhong, A. Chang, A. Stucky, [et al.] // *Pathogens* – 2020. – Vol. 9. – P 952.
82. Global Prevalence and Incidence Estimates of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Li, X. Tang, X. Zheng, [et al.] // *JAMA dermatology*. – 2020. – Vol. 156. – P. 172–181.

83. Grinspan Syndrome / C. Smitha, S. Shergill, S. Jain, [et al.] // *Advances in Human Biology*. – 2024. – Vol. 14. – P. 83–85.
84. Gupta, S. Oral lichen planus: An update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management / S. Gupta, M. Jawanda // *Indian Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 60. – C. 222-229.
85. Hasan, S. Oral lichen planus and associated comorbidities: An approach to holistic health / S. Hasan, S. Ahmed, R. Kiran // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. – 2019. – Vol. 8. – P. 3504–3517.
86. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis / L. Shengyuan, Y. Songpo, W. Wen, [et al.] // *Archives of Dermatology*. – 2009. – Vol. 145. – P. 1040–1047.
87. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis / N. Alaizari, S. Al-Maweri, H. Al-Shamiri, [et al.] // *Australian Dental Journal*. – 2016. – Vol. 61. – № 3 – P .282–287.
88. Histamine metabolism and transport are deranged in human keratinocytes in oral lichen planus / A. Salem, S. Rozov, A. Al-Samadi, [et al.] // *The British Journal of Dermatology*. – 2017. – Vol. 176. – P. 1213–1223.
89. Husein-ElAhmed, H. Lichen planus: a comprehensive evidence-based analysis of medical treatment/ H. Husein-ElAhmed // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. - 2019. – Vol. 33. – P. 1847-1862.
90. Immunofluorescence in oral lesions / S. Nithya, R. Sankarnarayanan, V. Hemalatha, [et al.] // *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. – 2017. – Vol. 21. – P. 402–406.
91. Impact of Oral Lichen Planus on Oral Health-Related Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Yuwanati, S. Gondivkar, S. Sarode, [et al.] // *Clinics and Practice*. – 2021. – Vol. 11. – P. 272–286.
92. Ju, H. Microbial Profiles in Oral Lichen Planus: Comparisons with Healthy Controls and Erosive vs. Non-Erosive Subtypes/ H. Ju, Yong-Woo Ahn // *Diagnostics*. - 2024. – Vol. 14. – P. 828

93. Kaomongkolgit, R. Oral lichen planus following mRNA COVID-19 vaccination / R. Kaomongkolgit, W. Sawangarun // *Oral Diseases*. – 2022. – Vol. 28. – C.2622–2623.
94. Kaomongkolgit, R. Oral lichenoid drug reaction associated with antihypertensive and hypoglycemic drugs / R. Kaomongkolgit // *Journal of drugs in dermatology*. – 2010. – Vol. 9. – P. 73–75.
95. Krutchkoff, D. Oral lichen planus: The evidence regarding potential malignant transformation / D. Krutchkoff, L. Cutler, S. Laskowski // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. - 1978 – Vol. 7. – P. 1-7.
96. Lai, Y. Lichen planus and lichenoid drug eruption after vaccination / Y. Lai, Y. Yew // *Cutis*. – 2017. – Vol. 100. – P. E6–E20.
97. Li, X. The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions /X. Li // *Frontiers in Microbiology*. – 2022 – Vol. 13. - P. -895537.
98. Lichen planus and lichenoid dermatoses/ C. Tziotzios, J. Lee, T. Brier, [et al.] // *Clinical overview and molecular basis*. - 2018. - Vol. 79. – P. 789-804.
99. Liu, H. Comparative Analyses of the Subgingival Microbiome in Chronic Periodontitis Patients with and without Gingival Erosive Oral Lichen Planus Based on 16S rRNA Gene Sequencing / H. Liu, H. Chen, Y. Liao // *BioMed research international*. - 2021. – Iss. 1. – P. 8.
100. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges / G. Berg, D. Rybakova, D. Fischer, [et al.] // *Microbiome*. – 2020. – Vol. 8. – P. 1-22.
101. Neumann-Jensen, B. Smoking habits of 611 patients with oral lichen planus / B. Neumann-Jensen, P. Holmstrup, J. Pindborg // *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*. – 1977. – Vol. 43. – P. 410–415.
102. No evidence for *Helicobacter pylori* in oral lichen planus / S. Hulimavu, L. Mohanty, V. Tondikulam, [et al.] // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2014. – Vol. 43. – P. 576–578.

103. Oral Lichen Planus – Known and Unknown: a Review / Z. Mutafchieva, N. Draganova-Filipova, P. Zagorchev, [et al.] // *Folia Medica*. – 2018. – Vol. 60. – P. 528-535.
104. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations / I. Al-Hashimi, M. Schifter, P. Lockhart, [et al.] // *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiol Endod*. – 2007. – Vol. 103. – P. 1-12.
105. Oral Lichen Planus: An Updated Review of Etiopathogenesis, Clinical Presentation, and Management / Y. Manchanda, S. Rathi, A. Joshi, [et al.] // *Indian Dermatology Online Journal*. – 2024. – Vol. 15. – P. 8–23.
106. Özkur, E. Dyslipidemia in lichen planus: A case control study / E. Özkur. // *SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni*. – 2018. – Vol. 54. – P. 62-66.
107. Panagiotopoulou, N. Vulvovaginal-gingival syndrome / N. Panagiotopoulou, C. Wong, B. Winter-Roach // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2010. – Vol. 30. – P. 226–230.
108. Pathogenesis of oral lichen planus-a review / M. Roopashree, R. Gondhalekar, M. Shashikanth, [et al.] // *Journal of Oral Pathology & Medicine*:/ Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology. – 2010. – Vol. 39. – P. 729–734.
109. Peno-Gingival Lichen Planus / M. Petruzzi, M. De Benedittis, L. Pastore, [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2005. – Vol. 76. – P. 2293–2298.
110. Psychological disorders and oral lichen planus: matched case–control study and literature review / R. Pippi, U. Romeo, M. Santoro, [et al.] // *Oral Diseases*. – 2016. – Vol. 22. – P. 226–234.
111. Robledo-Sierra, J. Use of systemic medication in patients with oral lichen planus – a possible association with hypothyroidism / J. Robledo-Sierra, U. Mattsson, M. Jontell // *Oral Diseases*. – 2013. – Vol. 19. – P. 313–319.
112. Schwiertz, A. Microbiota of the human body: implications in health and disease. Preface. /A. Schwiertz // *Advances in experimental medicine and biology*. - 2016 - P.45.

113. Association between oral lichen planus and hepatitis C: retrospective study and case report / C. Silva, W. Jacomacci, H. Borges Junior, [et al.] // *Acta Scientiarum. Health Sciences*. – 2017. – Vol. 39. – P. 107-113.

114. Therapeutic strategies for oral lichen planus: State of the art and new insights / D. Didona, R. Caposiena Caro, A. Sequeira Santos, [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P.997190.

115. Tonelli, A. The oral microbiome in the pathophysiology of cardiovascular disease / A. Tonelli, E. Lumngwena, N. Ntusi // *Nature Reviews Cardiology*. – 2023. – Vol. 20. – P. 386–403.

116. Treatment trends in oral lichen planus and oral lichenoid lesions (Review) / D. Rotaru, R. Chisnoiu, A. Picos, [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2020. – Vol. 20. – P. 198.

117. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus / M. Carrozzo, M. Ubaldi de Capei, E. Dametto, [et al.] // *The Journal of Investigative Dermatology*. – 2004. – Vol. 122. – P. 87–94.

118. Van Der Meij, E. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications / E. Van Der Meij, Schepman K., Smeele L.J. // *Oral Pathol. Med.* – 2003. – Vol. 32. - P. 507–512.

119. Villa, T. Oral lichen planus: a microbiologist point of view / T. Villa, Á. Sánchez-Pérez, C. Sieiro // *International Microbiology: The Official Journal of the Spanish Society for Microbiology*. – 2021. – Vol. 24. – P. 275–289.

120. Wang, P. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide signaling in gingival fibroblasts-CD14 and Toll-like receptors / P. Wang, K. Ohura // *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. – 2002. – Vol. 13. – P. 132–142.

121. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis / M. González-Moles, S. Warnakulasuriya, I. González-Ruiz, [et al.] // *Oral Diseases*. – 2021. – Vol. 27. – P. 813–828.