

На правах рукописи



Панферова Ольга Игоревна

**Онконастороженность как компонент стоматологического здоровья
у пациентов с риском развития злокачественных
новообразований полости рта**

3.1.7. Стоматология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Кочурова Екатерина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Решетов Игорь Владимирович

Официальные оппоненты:

Амхадова Малкан Абдрашидовна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», кафедра хирургической стоматологии и имплантологии, заведующая кафедрой

Ратушный Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение микрохирургии, заведующий отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «28» сентября 2023 г. года 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.27 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

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

Автореферат разослан «____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Дикопова Наталья Жоржевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Роль онконастороженности в стоматологии год от года возрастает, так как количество патологии в полости рта с высоким риском малигнизации имеет неизменный прирост. Несмотря на хорошую визуализацию опухолей полости рта, в большинстве случаев пациенты обращаются за медицинской помощью на последних стадиях заболевания (Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году, 2021). На неблагоприятный прогноз оказывает влияние не только поздняя обращаемость пациентов. В связи с тем, что восприятие человеческого глаза ограничено, что особенно осложняется влажной и блестящей слизистой оболочкой, дающей переменное отражение (Kouffman S.A., 2019; Machiels J.-P., 2020), что при развитии заболевания приводит к высокой инвалидизации пациента. Начальная стадия процесса, по статистике, диагностируется приблизительно в 30% случаев (Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность), 2021). В связи с чем актуальным является поиск маркеров ранней диагностики. Новые диагностические подходы разрабатываются с использованием биомаркеров, но без учета особенностей стоматологического здоровья пациента (Антонов И.И. 2021; Кочурова Е.В. 2020; Николенко В.Н., 2017).

Злокачественная патология органов головы и шеи требует особого внимания в связи с высоким риском ограничения жизненной деятельности пациента даже при ранней стадии процесса. Общемировая статистика свидетельствует о ежегодном возрастании числа случаев выявления опухолевого процесса, несмотря на активное проведение профилактических мероприятий (Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность), 2021; Ратушный М.В., 2021). По распространенности из общего объема всех новообразований онкопатология области головы и шеи составляет 20% (Антонов И.И., 2021; Базарный В.В. 2021).

В Российской Федерации в 2020 году впервые выявлено 556 036 случаев злокачественных новообразований, среднегодовой прирост — 14,2% (Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году, 2021). Наиболее распространенным среди всех злокачественных опухолей (до 90% случаев) является плоскоклеточный рак (ПКР), особенно органов полости рта и слизистой оболочки полости рта (СОПР, Аллахвердиева Г.Ф., 2019; Путь В.А. 2019; Akrish S., 2019; Alves A.M., 2018; Andrade S.A. 2019). Тем не менее, несмотря на стремительное развитие диагностических подходов при исследовании ПКР СОПР, заболеваемость и смертность от этого заболевания все еще сохраняют неизменный прирост (Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность), 2021; Решетов И.В., 2018).

Данная патология все чаще стала встречаться у людей молодого и среднего возраста, хотя ранее эта болезнь была более характерной для лиц пожилого возраста. Отмечено, что рецидивы опухоли чаще встречается у более молодых пациентов с раком полости рта (Hussein A.A., 2017).

Неудовлетворительные тенденции течения болезни можно объяснить длительностью большинства современных диагностических мероприятий (Аллахвердиева Г.Ф., 2020), что приводит к задержке постановки диагноза и, соответственно, назначения лечения, а также отсутствием стоматологического здоровья (Navarro C.C., 2021; Pranata N., 2020; Schiegnitz E., 2015). Большую роль в развитии ПКР СОПР играют недостаточная санация полости рта, вредные привычки и низкая онконастороженность пациентов (Ernst N., 2016).

В свою очередь биомаркеры, как молекулярные сигнатуры, являются индикаторами нормального биологического или патологического процесса и фармакологическим ответом на лечение, поэтому они могут предоставить полезную информацию для обнаружения, диагностики и прогноза заболевания (Горбатова Е.А., 2021; Максимов А.Ю., 2021).

Таким образом, самым доступным вариантом профилактики развития ПКР СОПР является своевременная санация полости рта, но, учитывая высокую степень малигнизации и неблагоприятный прогноз, необходимы также следующие мероприятия: ранняя диагностика и диспансеризация, регулярная профессиональная гигиена, просветительская работа среди населения и образовательные мероприятия для врачей.

Степень ее разработанности

К настоящему времени стоматологическое здоровье пациентов с опухолевой патологией полости рта стало предметом изучения многих как отечественных (Борисова Э.Г. и соавт., 2019; Джураева Ш.Ф. и соавт., 2020; Кудасова Е.О. и соавт., 2021; Решетов И.В. и соавт., 2021), так и зарубежных авторов (Buchakjian M.R. et al., 2018; De Almeida J.R. et al., 2020; Koymfman S.A. et al., 2019). Значимость проблемы отражается в частоте встречаемости врачом-стоматологом в клинической практике пациентов с элементами поражения СОПР, также она обозначена в научных публикациях, тезисах конференций. Согласно статистическим данным, обращаемость пациентов при злокачественных новообразованиях полости рта за специализированной помощью на III стадии составляет 27,0% и на IV стадии — 36,0% (Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году, 2021), 10-летний прирост — 28,58% (Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность), 2021). Влияние стоматологического статуса на риск развития опухолевой патологии в полости рта или изменения здоровья в связи с онкологической интоксикацией у данной категории пациентов требуют анализа, систематизации и поиска научно-клинического решения для врачей-стоматологов, что обосновывает актуальность исследования. Практическим обоснованием для

выполнения диссертационного исследования является определение влияния стоматологического здоровья на возникновение злокачественной патологии в полости рта. Актуально изучение иммуноферментного анализа матриксинов ротовой жидкости для повышения эффективности ранней диагностики злокачественной патологии слизистой оболочки полости рта.

Цель исследования: выявить характер возможного влияния неблагоприятных факторов стоматологического здоровья на возникновение плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта на основе комплексного анализа клинических, морфологических и лабораторных данных.

Задачи исследования:

1. Определить распространенность нарушений стоматологического статуса у пациентов с элементами поражения слизистой оболочки полости рта на этапе первичного обращения.
2. Охарактеризовать значение индексов стоматологического здоровья у пациентов с элементами поражения слизистой оболочки полости рта на этапе первичного обращения.
3. Уточнить основные анатомические локализации патологических элементов у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.
4. Выявить уровень матриксинов у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от признака стоматологического здоровья.
5. Составить определяющие взаимосвязи возникновения патологии слизистой оболочки, стоматологического статуса и реакции биомаркеров ротовой жидкости.

Научная новизна

Впервые изучен стоматологический статус, в том числе в аспекте наличия/отсутствия признака здоровья, индексы стоматологического состояния полости рта при сопоставлении с локализацией элемента поражения слизистой оболочки полости рта и морфологическим диагнозом.

Выявлены особенности стоматологического здоровья и индексов его определения у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Впервые выявлены значимые корреляционные взаимосвязи для неинвазивной ранней диагностики плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта на стоматологическом приеме:

1. «Способ дифференциальной диагностики образования слизистой оболочки ретромолярной области по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента» (патент на изобретение RU 2777180).
2. «Способ дифференциальной диагностики образования слизистой оболочки губы по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента» (патент на изобретение RU 2782092).

3. «Способ дифференциальной диагностики образования слизистой оболочки щеки по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента» (патент на изобретение RU 2782093).

4. «Способ дифференциальной диагностики воспаления и плоскоклеточного рака слизистой оболочки языка по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента» (патент на изобретение RU 2786804).

Личный вклад

Исследования, указанные в диссертации, включая сбор материала и документации, обработка историй болезни, клинико-стоматологическое обследование, анализ ротовой жидкости, стоматологическая санация пациентов, выполнены лично О.И. Пнферовой. Автор самостоятельно проанализировала результаты исследований и провела статистическую обработку полученных данных. Использование объективных и вспомогательных операционных характеристик позволило подтвердить информативность полученных данных. Научные положения, выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию диссертационной работы, обоснованы с теоретической и практической позиции.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Подтверждена роль врача-стоматолога в ранней диагностике плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, особенно на этапе первичного стоматологического обращения.

Охарактеризовано стоматологическое здоровье, а также его влияние на развитие элемента поражения слизистой оболочки полости рта.

Разработаны и внедрены в стоматологическую практику неинвазивные наборы дифференциальной диагностики плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Установлен объем и характер оказания экстренной стоматологической помощи пациентам с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Полученные результаты внедрены в лечебный процесс клиники ООО «Гармония», отделения центра челюстно-лицевой хирургии ФГБУ ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко Минобороны России; отделения онкологии хирургического профиля ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; стоматологическое отделение ФГБУЗ «72 центральная поликлиника МЧС России».

Основные положения диссертации используются в учебном процессе кафедр анатомии и гистологии человека, онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского; кафедры ортопедической стоматологии Института стоматологии им. Е. В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Методология и методы исследования

Научное исследование выполнено в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Морфологическая верификация биопсийного материала проведена цитологическим и/или гистологическим способами. Экспериментальный метод по определению экспрессии матриксинов выполнен иммуноферментным анализом. Динамическое наблюдение пациентов с элементами поражения слизистой оболочки полости рта включало клинικο-стоматологический осмотр, опрос, сбор анамнеза, изучение стоматологического здоровья. Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SAS 9.3. Уровень статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. Информативность диагностического теста определяли диагностической эффективностью/точность (Efficiency/accuracy, $E/Ac > 60\%$).

Положения, выносимые на защиту

1. Стоматологический статус не является специфическим детерминантом плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта даже в сравнительном аспекте наличия/отсутствия признака ($p < 0,05$). Диагностическая эффективность неинвазивного теста не показала достоверного значения в зависимости от признака стоматологического здоровья ($De < 60\%$).

2. Показатели индексов, определяющих стоматологическое здоровье, у пациентов с поражением слизистой оболочки полости рта при подозрении на плоскоклеточный рак достоверно ($p < 0,005$) отличаются от значений при неопухолевых поражениях у референтной группы.

3. Локализация элемента поражения слизистой оболочки полости рта коррелирует со стоматологическим здоровьем и экспрессией матриксинов ротовой жидкости. Стоматологический статус, а также индексы его определения имеют корреляционную взаимосвязь с тяжестью морфологического диагноза патологии слизистой оболочки полости рта.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология п. 5, занимающейся изучением этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта; этиологии, патогенеза основных стоматологических заболеваний, разработкой методов их профилактики, диагностики и лечения. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия п. 3, занимающейся разработкой и совершенствованием программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний. Отрасль наук: медицинские науки.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности определяется проведением клинико-стоматологического, иммуноферментного и морфологического исследований достаточного количества пациентов с элементами поражения слизистой оболочки полости рта различной локализации и этиологии, в том числе в динамическом наблюдении. Полученные данные обработаны в соответствии с требованиями, предъявляемыми в области медицины.

Апробация диссертационной работы проведена 23 декабря 2022 г. на совместном заседании кафедр ортопедической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии им. акад. Н.Н. Бажанова, пропедевтики стоматологических заболеваний Института стоматологии им. Е.В. Боровского; кафедр анатомии и гистологии человека, онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные результаты и положения исследования доложены и обсуждены на конференциях кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Россия, Москва 2021–2023 гг.); на международных конференциях «Современные аспекты комплексной стоматологической реабилитации пациентов с дефектами челюстно-лицевой области» (Россия, Краснодар, 2021; 2022 гг.).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 6 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России и индексируемых в международных базах данных Scopus, Chemical Abstracts; 4 патента на изобретение РФ; 2 публикации в сборниках материалов международных научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы из 262 источников (51 отечественных и 211 зарубежных авторов). Работа проиллюстрирована 70 таблицами и 46 рисунками (гистограммы, диаграммы, схемы и фотографии).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для выполнения научно-исследовательской работы было проведено контролируемое проспективное нерандомизированное распределение без параллельного или последовательного включения в группы 230 пациентов в возрасте от 20 до 84 лет (медиана возраста $53,0 \pm 0,7$ года), из них 51 мужчина и 179 женщин.

Основными критериями отбора пациентов в исследование являлось согласие на исследование, наличие элемента поражения на СОПР неуточненного генеза для последующей дифференциальной диагностики, отсутствие в анамнезе онкопатологии или сочетанной патологии. Критерии невключения: возраст моложе 20 лет или старше 84 лет, женщины в период беременности и/или лактации, отдаленное метастазирование, рецидив или прогрессирование опухоли любой локализации, сочетанная онкопатология. Из исследования исключали при изменении диагноза на любом этапе исследования.

Дизайн исследования (Таблица 1) утвержден локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, протокол № 23-22 от 17.11.2022.

Таблица 1 – Дизайн исследования

Обследование пациентов	Группы пациентов		
	контроля	сравнения	основная
Клинико-стоматологический осмотр:	19	69	142
– индексы гигиены	19	58	61
– индексы кровоточивости	19	58	53
– индексы заболевания пародонта	19	58	53
– индекс интенсивности кариеса	19	69	116
Протеомный анализ:	19	69	142
– при первичном обследовании	—	69	142
– при динамическом наблюдении	—	—	—
Морфологическая верификация	—	7	142
<i>Всего</i>	<i>230 человек</i>		

Группы исследования формировали по принципу наличия/отсутствия ПКР СОПР: 69 человек — пациенты с элементами поражения слизистой оболочки полости рта неонкологического генеза (группа клинического сравнения, ГКС), 142 — с подтвержденным морфологическим диагнозом «плоскоклеточный рак» слизистой оболочки полости рта (основная группа, ОГ). Также ввели группу клинического контроля (ГКК), состоящую из 19 здоровых волонтеров с хорошим уровнем стоматологического здоровья, без клинических проявлений опухолевого процесса в полости рта.

Во всех группах исследования преобладали пациенты женского пола (77,83%), что может быть связано с эстетической составляющей обращаемости (Рисунок 1) и подтверждается статистическими данными, полученными в ходе 10-летнего наблюдения за приростом заболеваемости злокачественными новообразованиями полости рта (Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность), 2021). Наиболее выраженный возрастной период у пациентов с поражением СОПР — молодость (18,7%) без опухолевой патологии и пожилой (30,0%) с ПКР СОПР (Рисунок 2).

Обследование пациентов исследуемых групп проводили в клинике ООО «Гармония», отделении ортопедической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); отделениях центра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ ГВКГ им. ак. Н.Н. Бурденко Министерства обороны РФ; отделения онкологии хирургического профиля ФГАОУ НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; стоматологическом отделении ФГБУЗ 72 ЦП МЧС России.

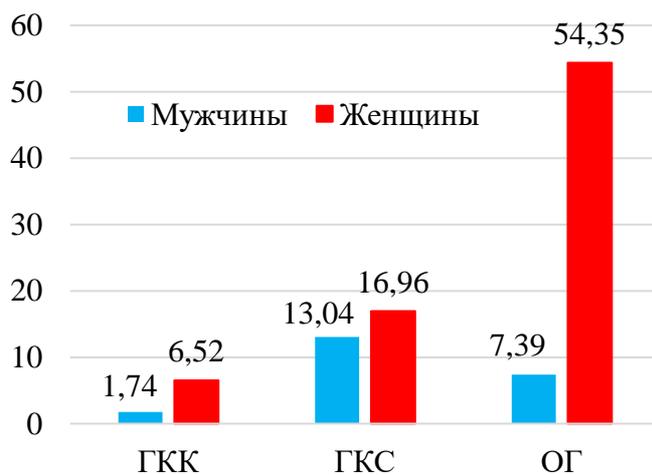


Рисунок 1 – Распределение пациентов групп исследования по полу, %

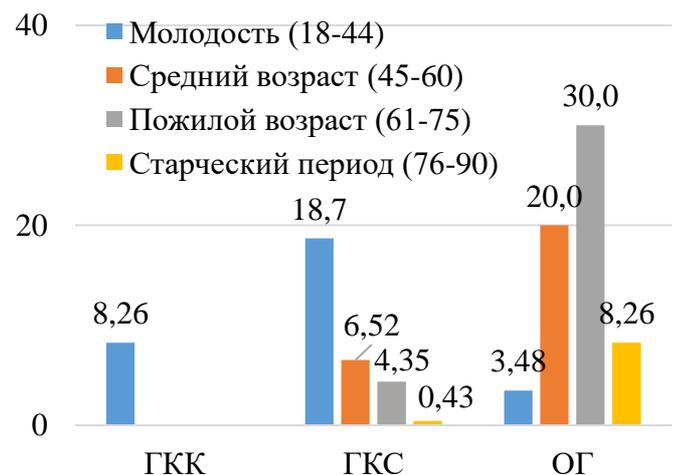


Рисунок 2 – Распределение пациентов с по возрасту согласно классификации ВОЗ

Комплекс методов исследования представлен опросом, клинко-стоматологическим осмотром, лабораторными исследованиями (Рисунок 3).



Рисунок 3

При стоматологическом осмотре особое внимание обращали на состояние слизистой оболочки внутренней поверхности губ, щек по линии смыкания зубов, дна, а также область, граничащую с пораженными зубами/несостоятельными протезами (Рисунок 4).

Окончательный клинический диагноз «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта» устанавливали после морфологической верификации биопсийного материала цитологическим, гистологическими и/или иммуногистохимическими методами (Рисунки 5-6).



Рисунок 4 – Элемент поражения слизистой оболочки полости рта на: *а* – языке, *б* – боковой поверхности языка и щеки по линии смыкания зубов слева, *в* – дне полости рта с переходом на язык

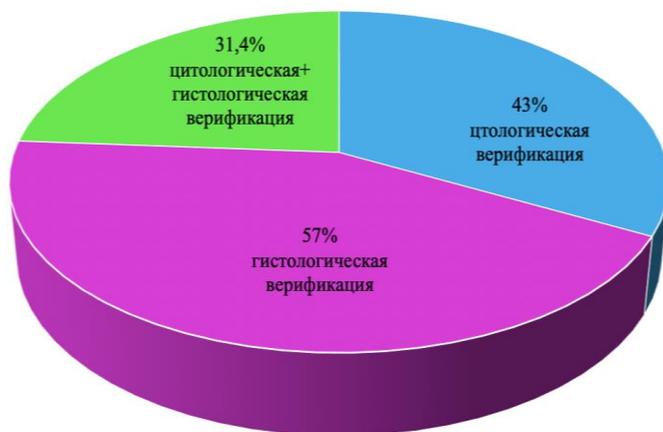


Рисунок 5 – Морфологическая верификация плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

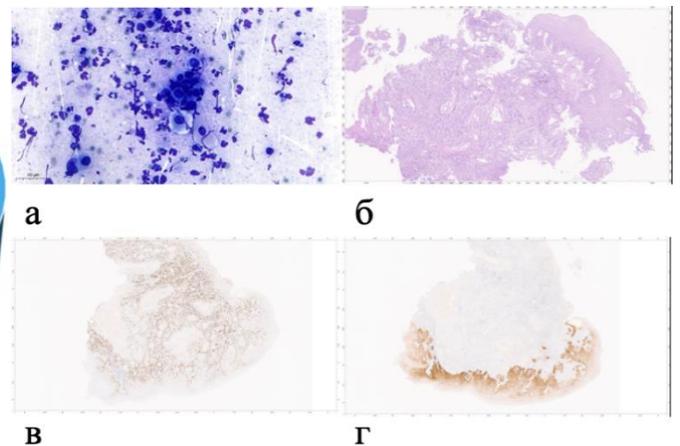


Рисунок 6 – *а* – окраска по Лейшману, $\times 400$; *б* – окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$; *в* – экспрессия *p63*, $\times 20$; *г* – экспрессия *p16*, $\times 20$

Среди локализаций элементов поражения СОПР у пациентов ОГ и ГКС наиболее частой локализацией являлся язык, самой редкой — нёбо, что соответствует статистическим данным, полученным в МНИОИ им. П.А. Герцена (Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году, 2021). Остальные локализации распределены равномерно (Рисунок 7).

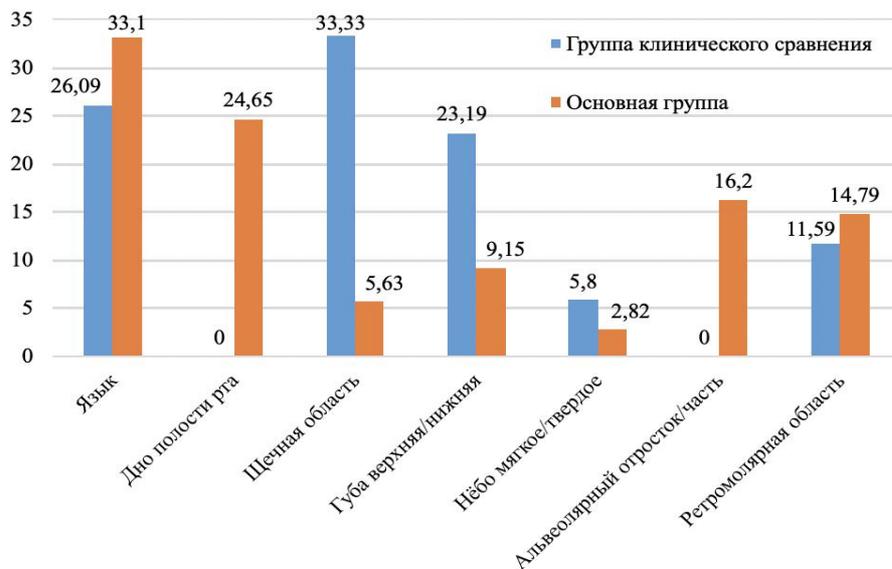


Рисунок 7– Распределение пациентов с поражением СОПР в зависимости от локализации элемента поражения слизистой оболочки полости рта на этапе первичного обращения, %

В ряде случаев встречали поражение опухолевым процессом сочетанных анатомических локализаций, либо на границе нескольких областей (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов основной группы при сочетанном поражении слизистой оболочки

Сочетание опухолевого поражения на слизистой оболочке	Основная группа	
	абс.	%
Язык и дно полости рта	5	3,52
Альвеолярный отросток/часть и небо	1	0,70
Язык с дном полости рта и альвеолярным отростком/частью челюсти	3	2,11

Определение стадии плоскоклеточного рака СОПР проводили по классификации TNM. Оценку общесоматического состояния по шкале Performance Status (ECOG WHO/ВОЗ) – согласно клиническим рекомендациям ассоциаций: РОСОГШ, ESMO и NCCN. Распределение пациентов с диагностированным плоскоклеточным раком СОПР представлено на рисунках 8 и 9.

Для определения влияния стоматологического здоровья на экспрессию биомаркеров в ротовой жидкости нами была исследована нестимулированная слюна пациентов всех исследуемых групп ($n=230$) до начала лечения (Таблица 3).

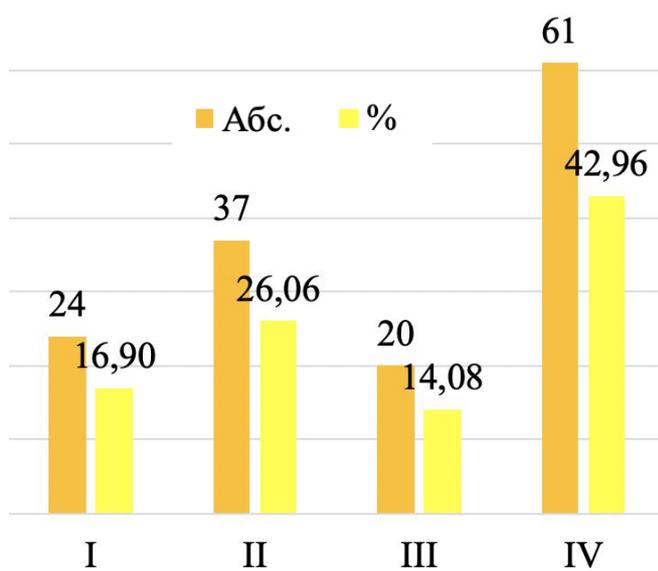


Рисунок 8 – Распределение пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от стадии по классификации TNM

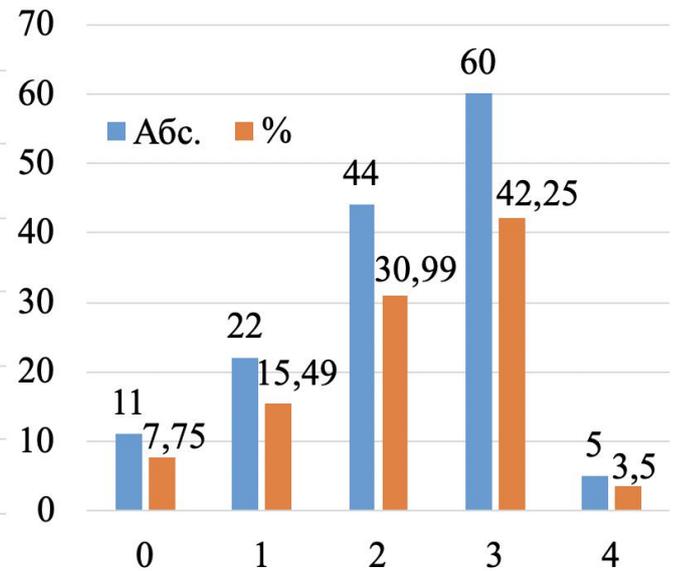


Рисунок 9 – Распределение пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта по шкале ECOG Performance Status, ВОЗ

Таблица 3 – Распределение пациентов для протеомного анализа слюны

Группа пациентов	MMP-2, нг/мл	MMP-2, нг/мл	MMP-2, нг/мл	TIMP-1, нг/мл	TIMP-1, нг/мл
PDB					
ГКК	19	19	19	19	19
ГКС	69	69	69	69	69
ОГ	142	142	142	142	142

Примечание — PDB — Protein Data Bank / банк данных трехмерных структур белков и нуклеиновых кислот.

Уровень статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В случае превышения уровня значимости величины принимали нулевую гипотезу. Для количественных признаков в сравниваемых группах производили оценку среднего значения, дисперсии и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего. Исходные статистические данные в тексте представлены как $M \pm m$, где M — среднее, а m — ошибка среднего. Информативность диагностического теста определяли *диагностической эффективностью/точность* (Efficiency/accuracy, E/As) со значением более 60%.

Для определения достоверности реакции экспрессию биомаркеров ротовой жидкости на изменения/особенности стоматологического здоровья были изучены некоторые индексы гигиенического состояния полости рта, пародонта, твердых тканей зубов. Определение

индексов стоматологического здоровья показала хаотичный разброс среди групп обследуемых пациентов (Таблица 4). Выраженность признаков стоматологического здоровья соответствовала тяжести поражения СОПР обследуемых пациентов (рисунок 10). Исключение составили индексы РНР, пародонтальный и РМА, градация которых соответствовала морфологическому диагнозу (Рисунок 11).

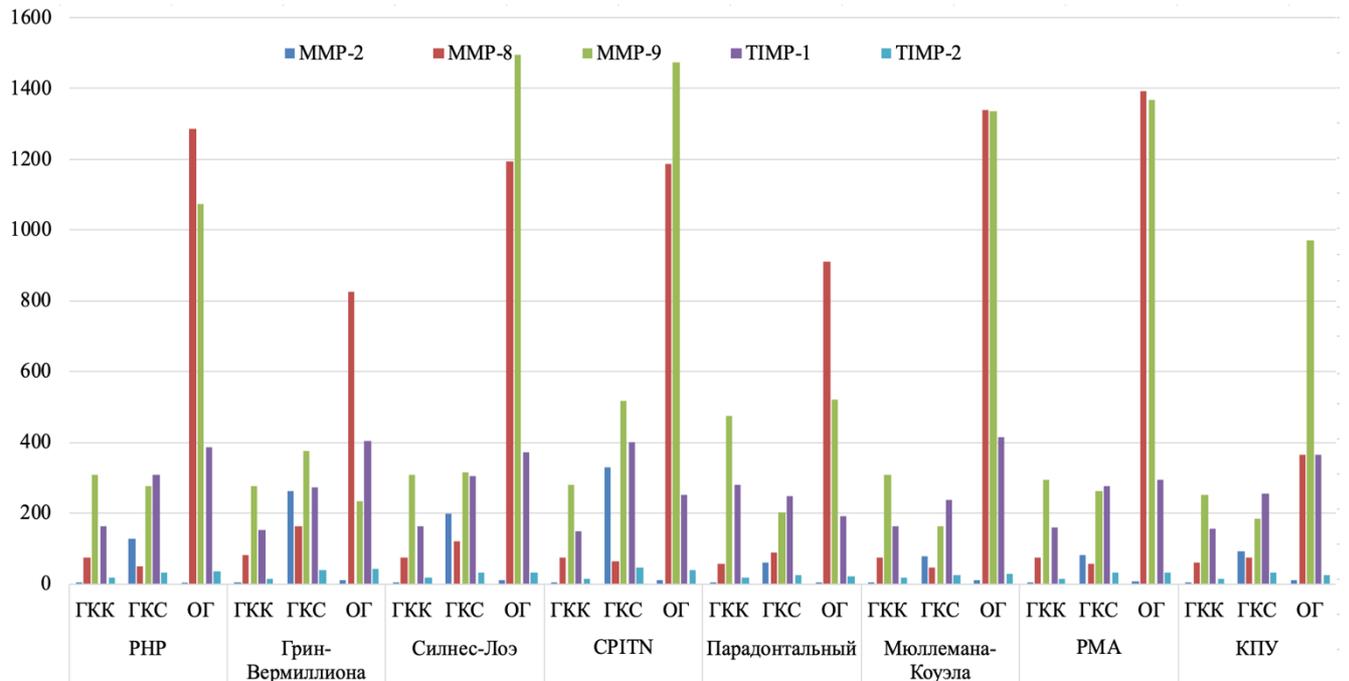


Рисунок 10 – Экспрессия матриксинов в зависимости от индекса стоматологического здоровья в обследуемых группах пациентов, нг/мл

Таблица 4 – Индексы стоматологического здоровья обследуемых пациентов

Индексы	Группы пациентов, баллы		
	контроля	сравнения	основная
РНР	0 (68,42%)	1 (46,38%)	2 (19,72%)
Грин-Вермиллиона	0 (78,95%)	0 (43,48%)	2 (18,31%)
Силнес-Лоэ	0 (68,42%)	2 (37,68%)	2 (19,72%)
СРITN	0 (84,21%)	4 (30,43%)	3 (14,79%)
Пародонтальный	0 (84,21%)	1 (30,43%)	2 (19,01%)
Мюллемана-Коуэлла	0 (68,42%)	0 (30,43%)	2 (16,20%)
РМА	0 (73,68%)	1 (37,68%)	2 (21,13%)
КПУ	1 (47,37%)	1 (36,23%)	2 (28,87%)

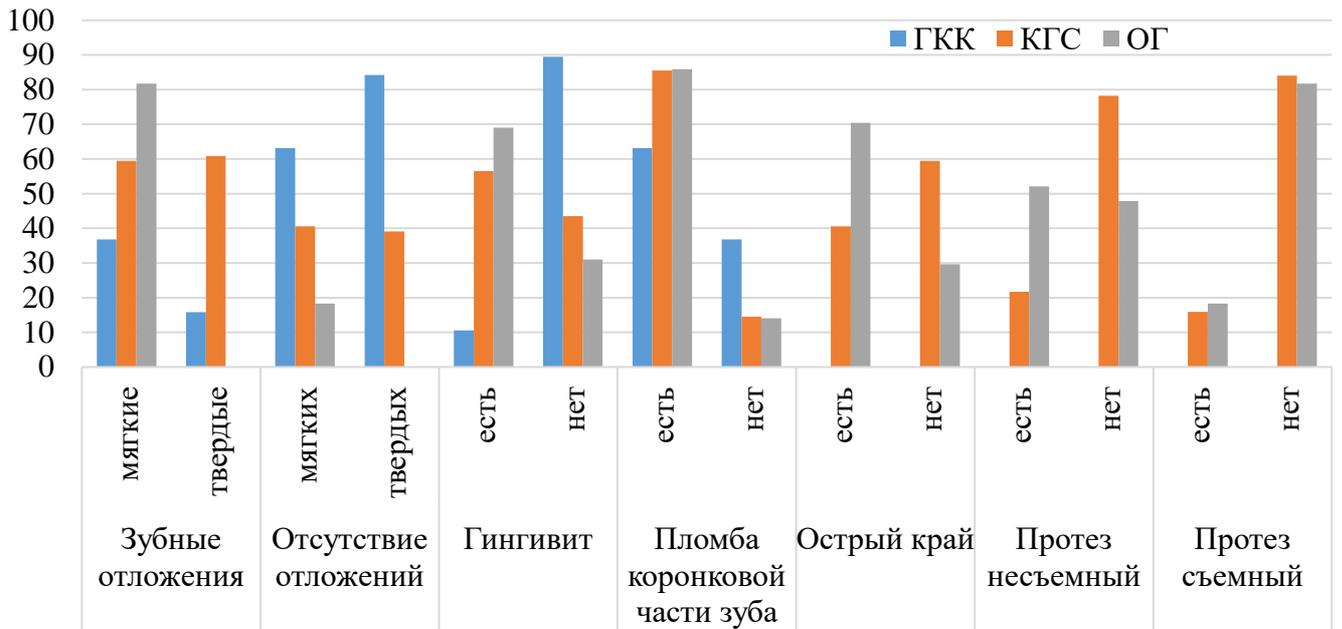


Рисунок 11 – Признаки стоматологического здоровья в исследуемых группах, %

Экспрессия биомаркеров в зависимости от локализации элемента поражения имела достоверные отличия при сравнении всех групп пациентов ($p < 0,005$, ДЭ $> 60\%$): при поражении слизистой оболочки языка или щечной области — MMP-2/MMP-8, губы – MMP-9/TIMP-2; щеки – MMP-2/MMP-8; ретромолярной области – TIMP-1/TIMP-2. Остальные маркеры не показали диагностической активности (Рисунок 12).

Экспрессия биомаркеров при злокачественной форме патологии достоверно ($p < 0,005$) отличалась при сравнении с ГКК, однако различий в зависимости от стадии TNM не наблюдали (Рисунок 13а). Оценка экспрессии матриксинов при различном индексе ECOG Performance Status (ВОЗ) показала достоверные различия у всех биомаркеров за исключением MMP-2 на последних индексах (3–4), что может быть связано с реакцией организма на токсичность опухолевого процесса. Диагностическая эффективность признака значима лишь у TIMP-2 (Рисунок 13б).

Клинический пример 1. Пациентка М., 40 лет, обратилась в клинику с жалобами на образование на кончике языка.

Со слов пациентки, употребление табачных изделий, алкогольной и наркотической продукции, профессиональные вредности отрицает. Образование на слизистой оболочке кончика языка обнаружила за 2 дня до обращения. На слизистой оболочке кончика языка болезненное образование предположительно грибовидной формы, не выходящее за пределы

сосочка, с выраженной гиперемией (Рисунок 14-15), визуально без инфильтрации подлежащих тканей.

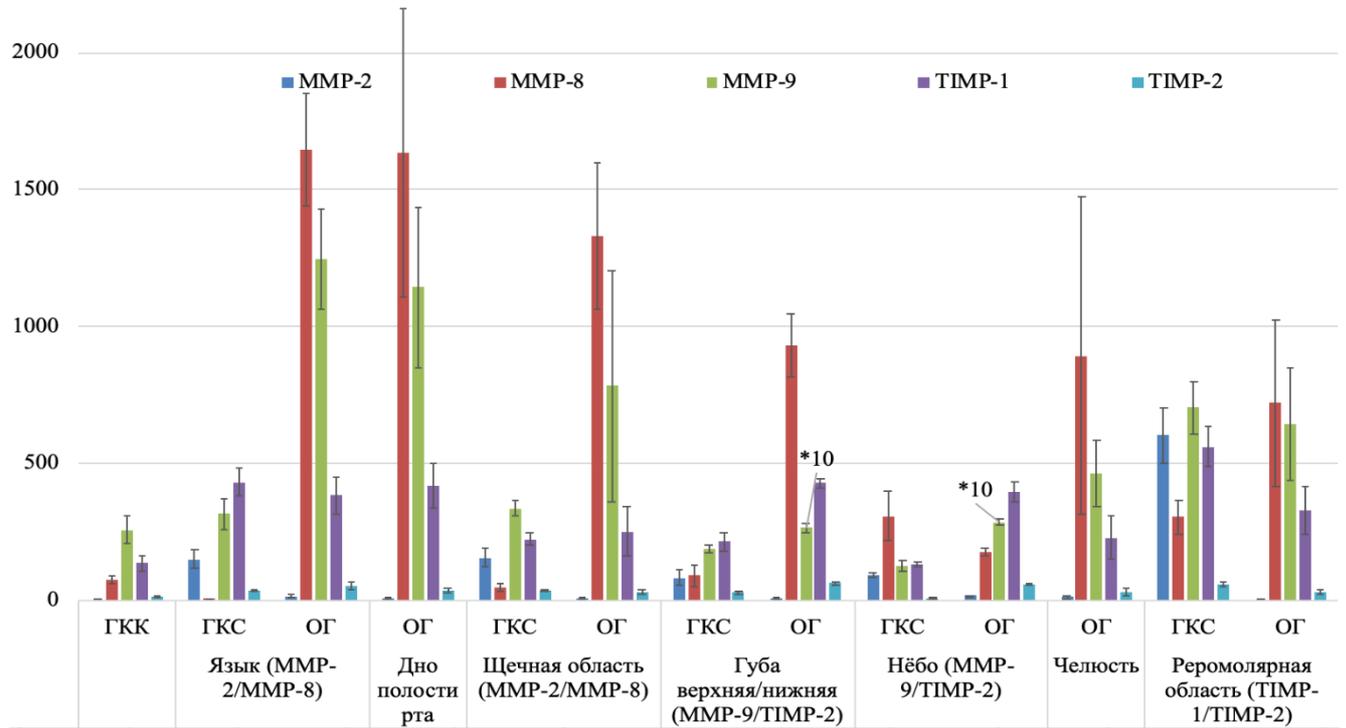


Рисунок 12 – Экспрессия матриксинов в зависимости от локализации элемента поражения слизистой оболочки полости рта, $M \pm m$, нг/мл

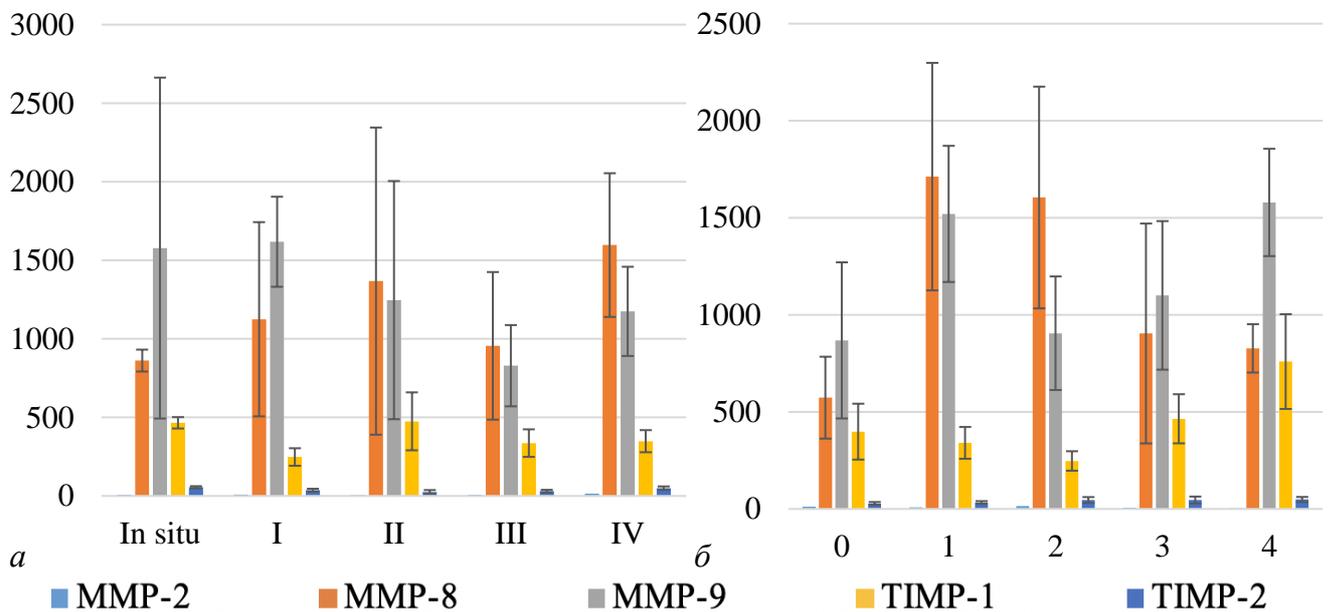


Рисунок 13 – Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов основной группы в зависимости от: а – от стадии TNM, б – индекса ECOG Performance Status (ВОЗ), $M \pm m$, нг/мл

Зубная формула пациентки М., 40 лет, на этапе первичного обращения

0	С	П			С	С	П/С	П/С				П	П	П	0
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
0	П	П											И/К	П	0

Примечание – О – отсутствует, С – кариес, П – пломба, И – имплантат, К – коронка

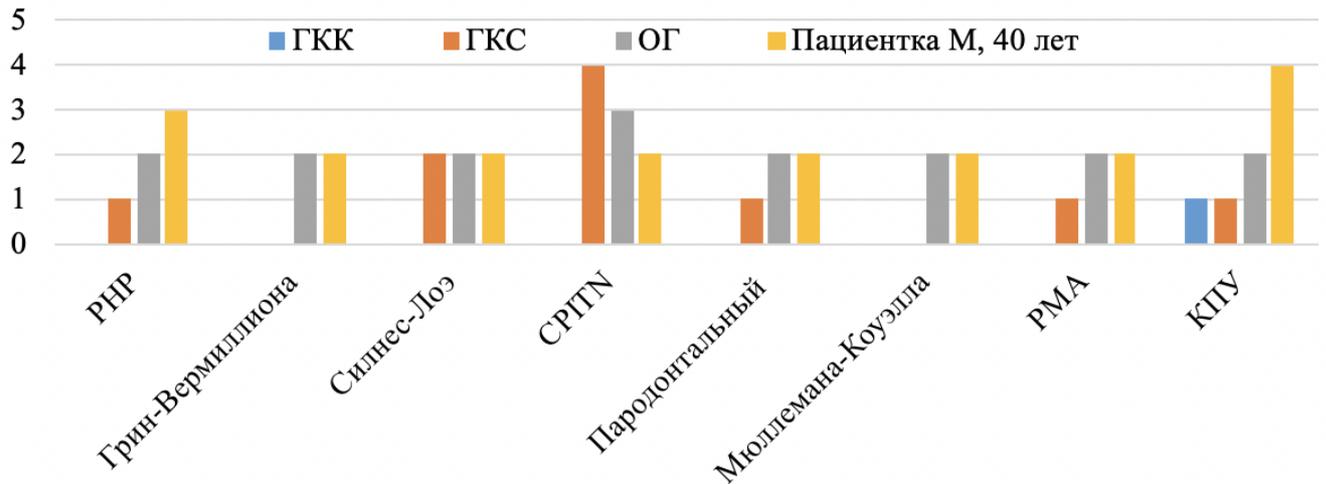


Рисунок 14 – Индексы стоматологического здоровья пациентки М., 40 лет

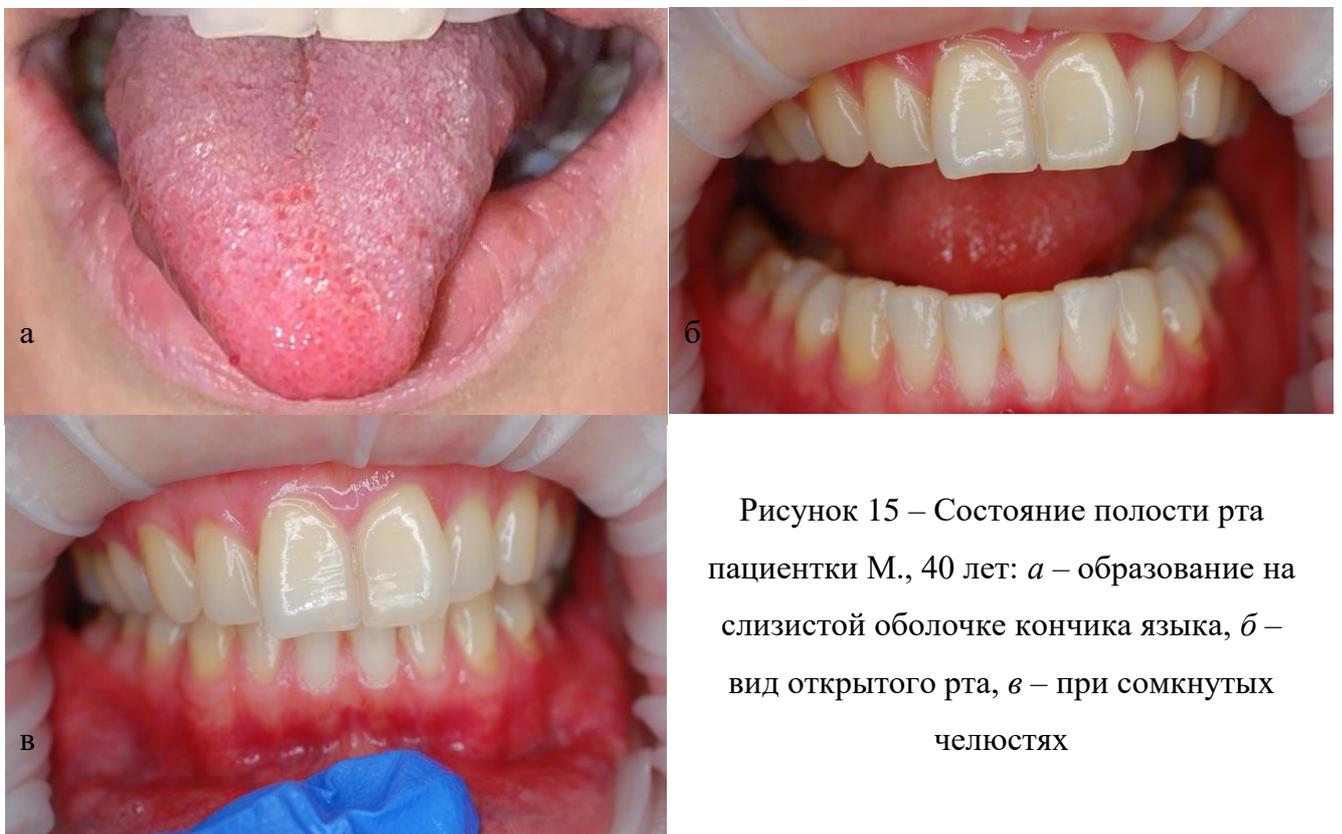


Рисунок 15 – Состояние полости рта пациентки М., 40 лет: *а* – образование на слизистой оболочке кончика языка, *б* – вид открытого рта, *в* – при сомкнутых челюстях

После забора ротовой жидкости пациентке М. была проведена профессиональная гигиена и санация полости рта согласно плану лечения.

В плане консервативного лечения (согласно клиническим рекомендациям ассоциаций онкологов и стоматологов России) пациентке назначены аппликации в области слизистой оболочки кончика языка кератопластическими и антисептическими средствами, рекомендовано повышение качества гигиенических мероприятий в полости рта, щадящая диета.

Клинико-стоматологический осмотр через 2 недели показал положительную динамику лечения, однако при наличии элемента поражения слизистой оболочки (Рисунок 16 а). В связи с этим пациентка направлена для морфологической верификации. В лечебно-профилактическом учреждении пациентке назначены прижигания языка фукорцином в домашних условиях. В морфологической верификации отказали. В связи с необоснованностью назначения врача терапевта общей практики пациентке назначили продолжение консервативного лечения. Осмотр через 2 недели показал практически полный регресс элемента поражения слизистой оболочки языка (Рисунок 16 б). Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости соответствовала диапазонам неопухолевого поражения СОПР. При этом высокой диагностической эффективностью (>60%) обладают MMP-2 и MMP-8 (таблица 5, патент на изобретение RU 2786804).



Рисунок 16 – Пациентка М., 40 лет:
а – образование на слизистой оболочке кончика языка, состояние через 2 недели консервативного лечения, б – после консервативного лечения

Таблица 5 – Экспрессия матриксинов в ротовой жидкости пациентки М., 40 лет

Пациенты	Биомаркеры ротовой жидкости, нг/мл				
	MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
ГКК	2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42
ГКС языка	150,69±35,17	6,3±0,77	316,06±58,07	433,28±49,16	37,22±3,61
ОГ языка	14,32±5,43	1644,98±203,91	1246,98±183,29	383,77±66,74	52,08±13,14
Данные динамического наблюдения					
до санации	115,76	6,2	312,60	430,75	38,55
через 2 нед	161,34	4,2	280,22	296,12	33,18

Окончательный клинический диагноз: воспаление сосочка слизистой оболочки кончика языка (K14.0, K14.39), множественный кариес (K02.0, K02.1).

Клинический пример 2. Пациент Б., 35 лет, обратился в клинику для планового осмотра и проведения клинической гигиены полости рта.

Со слов пациента, в анамнезе подтверждает чрезмерное употребление табачных изделий (более 20 сигарет в день) более 3 лет назад. На внутренней поверхности слизистой оболочки щеки по линии смыкания зубов слева определяется безболезненное образование в виде узелков с участками гиперкератоза размером 0,5×0,5 см с четкими границами (Рисунки 17-18), визуально без инфильтрации подлежащих тканей.



Рисунок 17 – Пациент Б., 35 лет: образование на щеке слева (а), состояние твердых тканей зубов (б); фронтальный отдел – вид справа (в) и слева (г)

Зубная формула пациента Б., 35 лет, на этапе первичного обращения

0	П	П									С	С	П	П	0
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
0	П	П											И/К	П/С	0

Примечание — О — отсутствует, С — кариес, П — пломба, И — имплантат, К — коронка.

После забора ротовой жидкости пациенту Б. проведена профессиональная гигиена и санация полости рта согласно плану лечения. В связи со стираемостью твердых тканей зубов

и с целью профилактики чрезмерной травмы СОПР до начала консервативного лечения пациенту проведена полировка и сглаживание острых краев зубов. В плане консервативного лечения (согласно клиническим рекомендациям ассоциаций онкологов и стоматологов России) пациенту назначены аппликации кератопластическими и антисептическими средствами, витаминотерапия, щадящая диета.

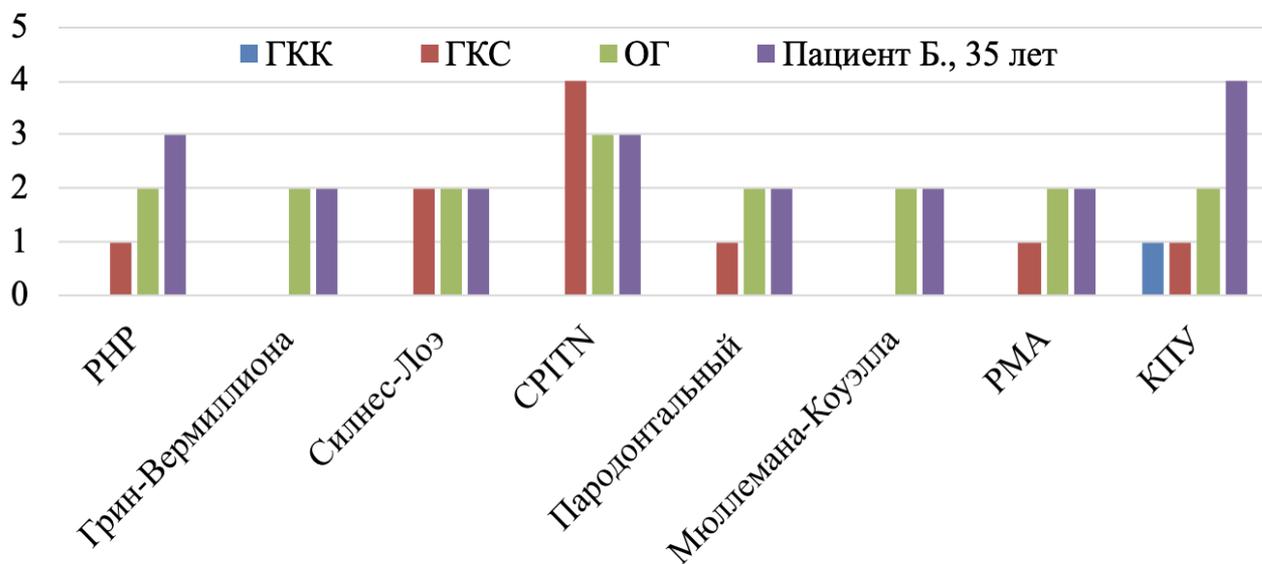


Рисунок 18 – Индексы стоматологического здоровья пациента Б., 35 лет

Клинико-стоматологический осмотр через 2 недели показал наличие на слизистой оболочке щеки слева образования в виде узелков с участками гиперкератоза размером до 7 мм в наибольшем измерении, с четкими границами (Рисунок 19 а). В связи с отсутствием динамического эффекта от консервативного лечения пациент направлен на морфологическое исследование патологического элемента слизистой оболочки щеки слева (Рисунок 19 б). Данных о наличии регионарных и отдаленных метастазов не получено.

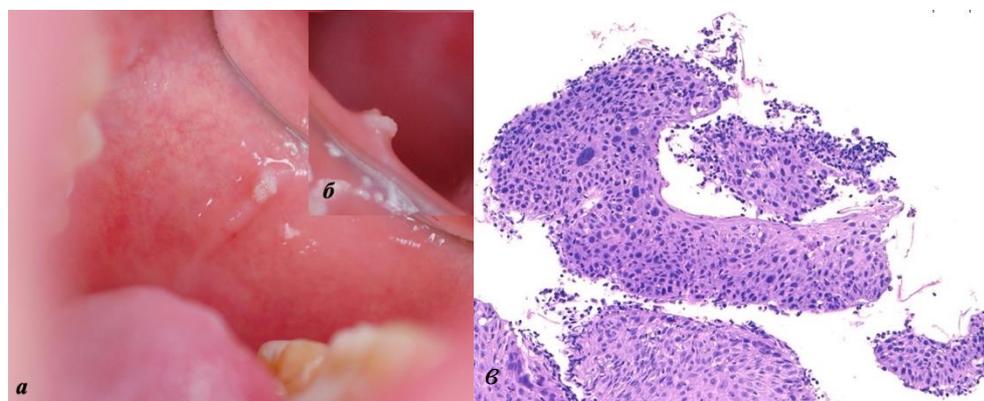


Рисунок 19 – Пациент Б., 35 лет: образование на щеке слева: а – через 2 недели, б – вид сбоку, в – плоскоклеточный рак слизистой оболочки щеки (*Carcinoma in situ*), окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости соответствовала диапазонам плоскоклеточного рака СОПР. При этом высокой диагностической эффективностью (>60%) обладают MMP-2 и MMP-8 ((патент на изобретение RU 2782093).

Таблица 6 – Экспрессия матриксинов в ротовой жидкости пациента Б., 35 лет

Группа	Биомаркеры ротовой жидкости, нг/мл				
	MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
ГКК	2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42
ГКС щеки	156,4±35,14	47,18±13,4	337,35±26,95	223,96±21,51	35,61±4,12
ОГ щеки	7,13±2,15	1332,22±268,26	783,17±420,77	251,67±89,98	31,47±8,36
Данные динамического наблюдения					
на осмотре	6,20	1253,00	956,00	187,16	25,42
через 2 нед	8,76	1483,22	1103,00	320,00	32,88

Окончательный диагноз: плоскоклеточный рак слизистой оболочки щеки (C06.0, 8070/3), T_{is}N₀M₀, частичное отсутствие зубов (K08.1), множественный кариес (K02.0, K02.1).

ВЫВОДЫ

1. На этапе первичного обследования пациентов с элементами поражения слизистой оболочки полости рта неонкологического генеза чаще других неблагоприятных признаков встречали зубные отложения — 60,87%, гингивит — 56,52%, пломба — 85,51%, протез несъемный/съемный 21,74/15,94% при этом с острым краем — 40,58%. При плоскоклеточном раке зубные отложения — 74,60%, пломба — 76,19%, протез несъемный/съемный — 38,10/20,63% при этом с острым краем — 61,90%.

2. Обследование пациентов с поражением слизистой оболочки полости рта на этапе первичного обследования показало, что индексы, определяющие стоматологическое здоровье, представлены у группы сравнения 1–2 баллами, при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта 2–3 баллами. При этом средние показатели у группы здоровых волонтеров — 0 баллов.

3. Стоматологический осмотр в условиях повышенной онконастороженности выявил отсутствие поражения слизистой оболочки дна полости рта и альвеолярного отростка/части (0%) у пациентов группы сравнения; самая распространенная локализация — слизистая оболочка щеки (33,33%), при плоскоклеточном раке, наоборот, слизистая оболочка языка (33,1%) и/или дна полости рта (24,65%).

4. Достоверные изменения экспрессии матриксинов в зависимости от локализации элемента поражения слизистой оболочки возможно использовать для ранней и

дифференциальной диагностики плоскоклеточного рака слизистой оболочки языка — MMP-2 ($14,32 \pm 5,43$), MMP-8 ($1644,98 \pm 203,91$); губы — MMP-9 ($2663,00 \pm 164,22$), TIMP-2 ($62,4 \pm 3,88$); щеки — MMP-2 ($7,13 \pm 2,15$), MMP-8 ($1332,22 \pm 268,26$); ретромолярной области — TIMP-1 ($331,16 \pm 32,33$), TIMP-2 ($32,33 \pm 9,41$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявлена прямая корреляция усугубления показателей стоматологического здоровья в зависимости от тяжести патологического процесса при поражении слизистой оболочки полости рта, что необходимо учитывать при осмотре пациентов на этапе стоматологического звена.

2. Сочетанная локализация элемента поражения слизистой оболочки полости рта в 100% случаев морфологически соответствовала плоскоклеточному раку, что может быть диагностическим критерием, в том числе при дифференциальной диагностике на поликлиническом этапе обследования.

3. Данные протеомного анализа градации факторов стоматологического здоровья у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта показали наивысшую степень негативного влияния твердых зубных отложений, пародонтита и функционально несостоятельных съемных протезов, что необходимо учитывать при оказании экстренной стоматологической помощи, а также при мониторинге на этапах основного лечения.

4. Предвзятый онкопоиск поражений слизистой оболочки полости рта у пациентов со сниженным уровнем стоматологического здоровья в 42,25% обращений приводит к обнаружению элемента.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кочурова, Е.В. Экспрессия биомаркеров слюны у пациентов с плоскоклеточным раком различных участков слизистой оболочки полости рта / Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко, **О.И. Панферова**, Е.В. Ижнина, Е.О. Кудасова, А.В. Юмашев, М.В. Михайлова // **Российский стоматологический журнал**. – 2021. – Т. 25. – № 1. – С. 29-34. [**Chemical Abstracts**]

2. Кудасова, Е.О. Улучшение адаптивности пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области / Е.О. Кудасова, Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко, **О.И. Панферова** // Современные аспекты комплексной стоматологической реабилитации пациентов с дефектами челюстно-лицевой области: сб. науч. тр. Междунар. науч.-практ. конф. (Краснодар, 27–28 мая 2021 г.) / под ред. А.Н. Редько, Т.В. Гайворонской,

Н.В. Лапиной, Е.В. Кочуровой. – Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. – 2021. – С. 58-65.

3. Кудасова, Е.О. Стоматологическое лечение пациентов при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта / Е.О. Кудасова, Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко, **О.И. Панферова** // **Российский стоматологический журнал**. – 2021. – Т. 25. – № 3. – С. 259-266. [**Chemical Abstracts**]

4. Кочурова, Е.В. Применение адаптационного тренинга в ближайший послеоперационный период у пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области / Е.В. Кочурова, Е.О. Кудасова, В.Н. Николенко, Д.В. Уклонская, **О.И. Панферова** // **Опухоли головы и шеи**. – 2021. – Т. 11. – № 4. – С. 35-40. [**Scopus**]

5. **Панферова, О.И.** Стоматологическое здоровье как провоцирующий фактор канцерогенеза / **О.И. Панферова**, Е.О. Кудасова, Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко // **Российский стоматологический журнал**. – 2021. – Т. 25. – № 5. – С. 455-463. [**Chemical Abstracts**]

6. **Панферова, О.И.** Этиология, патогенез, основные принципы лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта / О.И. Панферова, В.Н. Николенко, Е.В. Кочурова, Е.О. Кудасова // **Head and Neck / Голова и шея. Российское издание. Журнал общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи»**. – 2022. – № 2 (10). – С. 69-77. [**Scopus**].

7. **Панферова, О.И.** Стоматологическое здоровье у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта / **О.И. Панферова**, Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко // **Современные аспекты комплексной стоматологической реабилитации пациентов с дефектами челюстно-лицевой области: сб. науч. тр. Междунар. науч.-практ. конф. (Краснодар, 13–14 мая 2022 г.) / под ред. А.Н. Редько, Т.В. Гайворонской, Н.В. Лапиной, Е.В. Кочуровой.** — Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 2022. – С. 131-134.

8. Кочурова, Е.В. Роль биомаркеров ротовой жидкости в диагностике рака слизистой оболочки полости рта / Е.В. Кочурова, Е.О. Кудасова, В.Н. Николенко, **О.И. Панферова** // **Вопросы онкологии**. – 2022. – № 5. – С. 565–570. [**Scopus**]

9. **Патент на изобретение № 2777180**, Российская Федерация, СПК G01N 33/50 (2022.05) A61B 5/00 (2022.05). Способ дифференциальной диагностики образования слизистой оболочки ретромолярной области по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента / **Панферова О.И.**, Кочурова Е.В., Николенко В.Н, Кудасова Е.О – 2022105885, заявл. 05.03.2022, **опубл. 01.08.2022, Бюл. № 7 – 11 с.**

10. Патент на изобретение № 2782092, Российская Федерация СПК G01N 33/50 (2022.08) A61B 5/00 (2022.08). Способ дифференциальной диагностики образования слизистой оболочки губы по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента / **Панферова О.И.**, Кочурова Е.В., Николенко В.Н, Кудасова Е.О – 2022105883, заявл. 05.03.2022, **опубл. 21.10.2022; Бюл. № 30** – 10 с.

11. Патент на изобретение № 2782093, Российская Федерация СПК G01N 33/50 (2022.08) A61B 5/00 (2022.08). Способ дифференциальной диагностики образования слизистой оболочки щеки по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента / **Панферова О.И.**, Кочурова Е.В., Николенко В.Н, Кудасова Е.О – 2022105886, заявл. 05.03.2022, **опубл. 21.10.2022; Бюл. № 30** – 10 с.

12. Патент на изобретение № 2786804, Российская Федерация СПК G01N 33/577 (2022.08), G01N 33/57488 (2022.08), G01N 33/573 (2022.08). Способ дифференциальной диагностики воспаления и плоскоклеточного рака слизистой оболочки языка по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента / **Панферова О.И.**, Кочурова Е.В., Николенко В.Н, Кудасова Е.О – 2022105884, заявл. 05.03.2022, **опубл. 26.12.2022; Бюл. № 36** – 9 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГКК	группа клинического контроля
ГКС	группа клинического сравнения
ЗНО	злокачественное новообразование
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОГ	основная группа пациентов
ПКР	плоскоклеточный рак
СОПР	слизистая оболочка полости рта
ФИБ	формализованная история болезни
ЧЛО	челюстно-лицевая область
De	диагностическая эффективность
ММР	матриксная металлопротеиназа
ТИМР	тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы