

© Team of authors, 2024 / © Коллектив авторов, 2024

3.1.6. Oncology, radiation therapy, 3.1.7. Dentistry / 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.7. Стоматология

## Implementation of the principles of oncological alertness in the treatment of patients with pathological processes of the oral mucosa

I.V. Reshetov<sup>1</sup>, V.N. Nikolenko<sup>1,2</sup>, E.V. Kochurova<sup>1</sup>, E.V. Izhnina<sup>4</sup>,  
O.I. Panferova<sup>1</sup>, A.V. Zotov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>FSBEI M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow, Russia

<sup>3</sup>LLC "Gemotest Laboratory", Moscow, Russia

<sup>4</sup>FSBEI Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

Contacts: Ekaterina Kochurova – e-mail: evkochurova@mail.ru

## Реализация принципов онкологической настороженности в лечении пациентов с патологическими процессами слизистой оболочки рта

И.В. Решетов<sup>1</sup>, В.Н. Николенко<sup>1,2</sup>, Е.В. Кочурова<sup>1</sup>, Е.В. Ижнина<sup>4</sup>,  
О.И. Панферова<sup>1</sup>, А.В. Зотов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>3</sup>ООО «Лаборатория Гемотест», Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар, Россия

Контакты: Кочурова Екатерина Владимировна – e-mail: evkochurova@mail.ru

## 在治疗口腔粘膜病变患者时实施肿瘤警觉原则

I.V. Reshetov<sup>1</sup>, V.N. Nikolenko<sup>1,2</sup>, E.V. Kochurova<sup>1</sup>, E.V. Izhnina<sup>4</sup>,  
O.I. Panferova<sup>1</sup>, A.V. Zotov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University),

Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>FSBEI M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow, Russia

<sup>3</sup>LLC "Gemotest Laboratory", Moscow, Russia

<sup>4</sup>FSBEI Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

通讯作者: Ekaterina Kochurova – e-mail: evkochurova@mail.ru

**Background.** Due to frequent traumatization, especially in the presence of harmful habits, the oral mucosa is subject to high risks of cancer development during a person's life. Early diagnostics of possible mucosal cancers during dental examination is a basic principle of cancer awareness. However, despite this, the disease is frequently diagnosed only at stages III-IV, when the main therapeutic measures are symptomatic and palliative.

**Clinical Cases** are presented from the practice of early detection of carcinoma in situ in patient Y., 48 years old and patient B., 35 years old, who consulted a dental clinic for clinical professional cleaning of teeth.

**Conclusion.** If a malignant process of the oral mucosa is suspected at the stage of the dental polyclinic, the use of enzyme-linked immunosorbent assay of the oral fluid allows to increase the diagnostic performance non-invasively. The inclusion of saliva enzyme-linked immunosorbent assay in the algorithm improves the diagnostic efficacy and allows early detection of oral squamous cell carcinoma.

**Key words:** oral fluid, dental status, matrixins, early diagnosis, cancer, oral mucosa

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study.

**For citations:** Reshetov I.V., Nikolenko V.N., Kochurova E.V., Izhnina E.V., Panferova O.I., Zotov A.V. Implementation of the principles of oncological alertness in the treatment of patients with pathological processes of the oral mucosa. Head and neck. Russian Journal. 2024;12(2):97–105

**Doi:** 10.25792/HN.2024.12.2.97-105

The authors are responsible for the originality of the presented data and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

**Введение.** В связи с высокой травматизацией, особенно при наличии вредных привычек в период жизнедеятельности человека, слизистая оболочка рта имеет высокие риски малигнизации. При этом ранняя диагностика возможной онкопатологии слизистой оболочки на стоматологическом приеме является базовым принципом онконастороженности. Но, несмотря на это, онкодиагностика выявляет лишь III–IV стадии заболевания, когда основными лечебными мероприятиями являются симптоматические и паллиативные.

**Целью** работы явилось применение ранней неинвазивной диагностики возможного опухолевого процесса на этапе стоматологического поликлинического звена.

Клинические наблюдения представлены случаями из практики раннего выявления carcinoma in situ пациентов Я. 48 лет и Б. 35 лет, обратившихся в стоматологическую клинику для проведения клинической профессиональной чистки зубов.

**Заключение.** При подозрении на злокачественный процесс слизистой оболочки рта на этапе стоматологического поликлинического звена применение иммуноферментного анализа ротовой жидкости позволяет повысить уровень диагностики неинвазивно. Включение в алгоритм иммуноферментного анализа слюны позволяет повысить диагностическую эффективность раннего выявления плоскоклеточного рака полости рта.

**Ключевые слова:** ротовая жидкость, стоматологический статус, матриксины, ранняя диагностика, рак, слизистая оболочка рта

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Решетов И.В., Николенко В.Н., Кочурова Е.В., Ижнина Е.В., Панферова О.И., Зотов А.В. Реализация принципов онкологической настороженности в лечении пациентов с патологическими процессами слизистой оболочки рта. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2024;12(2):97–105

**Doi:** 10.25792/HN.2024.12.2.97-105

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

背景：由于经常受到创伤，尤其是在不良习惯的影响下，口腔粘膜在一个人的一生中面临较高的癌症发展风险。在牙科检查中对可能的粘膜癌症进行早期诊断是癌症意识的基本原则。然而，尽管如此，这种疾病通常只在III–IV期被诊断出来，那时主要的治疗措施是对症和姑息治疗。

临床案例：介绍了在Y患者（48岁）和B患者（35岁）中早期发现原位癌的实践，他们就诊牙科诊所进行牙齿临床专业清洁。

结论：如果在牙科门诊阶段怀疑口腔粘膜的恶性过程，使用口腔液体的酶联免疫吸附测定可以无创地提高诊断性能。将唾液酶联免疫吸附测定纳入算法可以提高诊断效率，并允许早期检测口腔鳞状细胞癌。

关键词：口腔液体，牙齿状况，基质金属蛋白酶，早期诊断，癌症，口腔粘膜

利益冲突：作者声明无任何利益冲突。

资金来源：本研究没有资金支持。

引用本文：Reshetov I.V., Nikolenko V.N., Kochurova E.V., Izhnina E.V., Panferova O.I., Zotov A.V. Implementation of the principles of oncological alertness in the treatment of patients with pathological processes of the oral mucosa. *Head and neck. Russian Journal.* 2024;12(2):97–105

**Doi:** 10.25792/HN.2024.12.2.97-105

作者需对所呈现数据的原创性及出版插图材料——表格、图纸、患者照片的可能性负责。

## Введение

Онконастороженность на стоматологическом приеме является базовым принципом профилактики и ранней диагностики новообразований полости рта. Важность ранней диагностики определяется не только частотой случаев, но и особенностью течения злокачественных процессов челюстно-лицевой области. Характерными областями локализации плоскоклеточного рака (ПКР) являются боковая поверхность языка, слизистая оболочка дна полости рта, щеки и ретромолярная область, как наиболее подверженные факторам рискам [1–3].

В Российской Федерации за 2020 г. был зарегистрирован 640 391 случай злокачественных новообразований (у мужчин – 291 497 случаев, у женщин – 348 894). Число пациентов возросло на 2,5% по сравнению с 2018 г. Совокупный показатель распространенности составил 2676,6 на 100 тыс. населения [4–6].

Мировая статистика заболеваемости раком органов полости рта создает тревожную ситуацию и вызывает озабоченность, поскольку находится на 11-м месте по распространенности от общего объема новообразований области головы и шеи и составляет 20% [7–9]. Большая часть злокачественных новообразований (до 90%) приходится на ПКР слизистой оболочки

полости рта (СОПР). В странах Европы каждый год диагностируют около 700 тыс. новых случаев ПКР органов головы и шеи. Мужчины болеют примерно в 2 раза чаще женщин, средний возраст пациента с новообразованием области головы и шеи составляет 62 года [10–12].

Малигнизация лейкоплакии встречается в 3–36% случаев в зависимости от формы патологии, но у большинства пациентов она не прогрессирует до рака [13, 14]. Точная скорость злокачественной трансформации лейкоплакии в ПКР полости рта неизвестна. Исследователи сообщили о более высокой скорости малигнизации для гомогенной лейкоплакии, чем для негомогенной лейкоплакии, и определили, что область языка находится в зоне риска в большем числе случаев (более 22%).

Многочисленные исследования по оценке влияния хронической травмы при канцерогенезе показали, что, с одной стороны, стойкое механическое раздражение вызывает повреждение ДНК, что сопровождается повышенной активностью поли-АДФ-рибозной полимеразы, с другой стороны, воспаление приводит к окислительному стрессу и сопровождается высвобождением химических медиаторов цитокинов, простагландинов и фактора некроза опухоли [15–18].

Несмотря на стремительное развитие диагностических подходов при исследовании ПКР СОПР, заболеваемость и смертность от него неизменно растут. Сохраняется также вектор на омоложение данной патологии, которая ранее считалась более характерной для лиц пожилого возраста.

В данной работе представлены клинические примеры, иллюстрирующие применение иммуноферментного анализа экспрессии матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в ротовой жидкости для неинвазивной ранней диагностики злокачественных состояний слизистой оболочки рта. Этот метод может быть применен на всех этапах первичного обращения пациентов за специализированной помощью.

## Клинический случай 1

Пациент Я., 48 лет, обратился в клинику с жалобами на образование на нижней губе справа. Общесоматический индекс ECOG Performance Status при обращении соответствовал «0» (ВОЗ).

Со слов пациента, употребление табачных изделий, алкогольной и наркотической продукции, профессиональные вредности отрицает. Считает себя практически здоровым, аллергологический анамнез не отягощен, туберкулез, ВИЧ, гепатиты, сифилис отрицает. Условия жизни и быта удовлетворительные. Наследственность не отягощена.

Из анамнеза: образование на внутренней поверхности слизистой оболочки губы обнаружил 2 дня назад, за специализированной помощью не обращался.

Местно: конфигурация лица не изменена. Кожный покров лица обычной окраски. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Открывание рта свободное. Слизистая оболочка



Рис. 1. Пациент Я., 48 лет: образование на нижней губе справа  
Figure 1. Patient Ya., 48 years old: lower lip mass on the right.

бледно-розового цвета, умеренно увлажнена. На внутренней поверхности слизистой оболочки губы справа безболезненное образование в виде эрозии размером до 10 мм в наибольшем измерении, с нечеткими границами. В центральной части элемента наблюдается участок белесоватого пятна (рис. 1), визуально без инфильтрации подлежащих тканей. Данных о наличии регионарных и отдаленных метастазов не получено.

Объективно: отсутствие зубов 1.7–1.5, 2.5–2.6 и 4.6; кариес зубов 2.7, 3.6, 3.7, 4.4; некариозное поражение зубов 1.4, 2.2–2.4; наддесневой зубной камень на внутренней поверхности зубов 3.4–4.4. Рецессии десны в области зубов 1.4–1.3, 2.2–2.4, 2.7, 3.3–3.4, 3.6, 4.4–4.5, в т.ч. как результат феномена Попова-Годона, подвижность зубов отсутствует (табл. 1).

Ортопедические конструкции отсутствуют, их наличие в анамнезе пациент отрицает. Зубы фронтальной группы на нижней челюсти имеют острый режущий край, предположительно ввиду повышенной стираемости (рис. 2).

Для определения состояния стоматологического здоровья у пациента определены основные индексы состояния гигиены, пародонта и твердых тканей зубов (табл. 2).

Предположительный клинический диагноз: «частичное отсутствие зубов (K08.1), множественный кариес (K02.0, K02.1), образование на слизистой оболочке нижней губы справа (K12.19, K13.09)».

После забора ротовой жидкости пациенту С. была проведена профессиональная гигиена полости рта, полировка/сглаживание острых краев твердых тканей зубов. От предложенного плана/вариантов санации полости рта пациент отказался. В плане консервативного лечения (согласно клиническим рекомендациям ассоциаций онкологов и стоматологов России) пациенту назначены витаминотерапия (витамины А и Е), аппликации кератопластическими и антисептическими средствами, щадящая диета.

Для подтверждения клинического диагноза на этапе первичного обследования до проведения лечебных мероприятий про-

Таблица 1. Зубная формула пациента С. 48 лет на этапе первичного обращения  
Table 1. Dental formula of patient S., 48 years old, at the time of primary treatment

0	0	0	0	Кд Wd					Кд Wd	Кд Wd	Кд Wd	0	0	П/С F/C	С C
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
0	П/С F/C	0		С C										П/С F/C	П/С F/C

Примечание. 0 – отсутствует, С – кариес, П – пломба, К – коронка, Кд – клиновидный дефект.  
Note. A – absent, C – caries, F – filling, Cr – crown, Wd – wedge-shaped defect.



Рис. 2. Состояние твердых тканей зубов пациента Я., 48 лет  
 Фронтальный отдел (а), вид полости рта справа (б) и слева (в), отраженный в интраоральное зеркало.  
 Figure 2. The condition of the hard tissues of the teeth of the patient Ya., 48 years old  
 The frontal section (a), the view of the oral cavity on the right (b) and on the left (c), reflected in the intraoral mirror.

изведен забор ротовой жидкости с целью определения уровня матричных металлопротеиназ (MMPs) типов 2, 8 и 9, а также их тканевых ингибиторов (TIMP) типов 1 и 2. Забор ротовой жидкости проводили за 2 часа до или после приема пищи, аликвотировали стандартным способом. Уровень экспрессии биомаркеров MMP-2,8,9 и TIMP-1,2 в ротовой жидкости соответствовал средним показателям экспрессии при ПКР СОПР и статистически значимо ( $p < 0,005$ ) отличался от полученных данных от группы контроля. Для поражения слизистой оболочки данной локализации высокой диагностической эффективностью (>60%) обладают MMP-9 и TIMP-2 [19].

Клинико-стоматологический осмотр через 2 недели показал наличие на слизистой оболочке нижней губы справа язвы с очагом ороговения в центре в виде рога, предположительно – гиперкератоз (рис. 3).

Повторный анализ экспрессии биомаркеров в ротовой жидкости после проведения профессиональной гигиены полости рта и консервативного лечения язвы слизистой оболочки на



Рис. 3. Пациент Я., 48 лет: образование на нижней губе справа через 2 недели  
 Figure 3. Patient Ya., 48 years old: the lower lip mass on the right after 2 weeks.

**Таблица 2. Определение индексов стоматологического здоровья пациента Я., 48 лет**  
**Table 2. Determination of dental health indices of patient Ya., 48 years old**

Индексы <i>Indices</i>	Группы пациентов, средние показатели <i>Patient groups, mean values</i>			Пациент Я., 48 лет <i>Patient Ya., 48 years old</i>
	Группа контроля <i>Control group</i>	Группа сравнения <i>Comparison group</i>	Основная группа <i>Main group</i>	
RHP <i>RHP</i>	0	1	2	3
Грин–Вермиллиона (OHI-S) <i>Greene-Vermillion (OHI-S)</i>	0	0	2	1
Силнес–Лоз <i>Silness-Löe</i>	0	2	2	1
СРITN <i>CRITN</i>	0	4	3	0
Пародонтальный <i>Periodontal</i>	0	1	2	0
Мюллемана–Коуэлла <i>Muhleman-Cowell</i>	0	0	2	1
PMA <i>PMA</i>	0	1	2	2
КПУ <i>CFE</i>	1	1	2	4

Примечание. RHP – индекс гигиены полости рта, PMA – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, КПУ – показатель степени поражения зубов кариесом: К – зубы с кариесом, П – зубы с пломбами, У – уже отсутствующие зубы либо те, которые скоро удалят.  
 Note. RHP – oral hygiene index, PMA – papillary-marginal-alveolar index, CFE – an indicator of the degree of tooth decay: C – teeth with caries, F – teeth with fillings, E – already missing teeth or those that will be extracted soon.

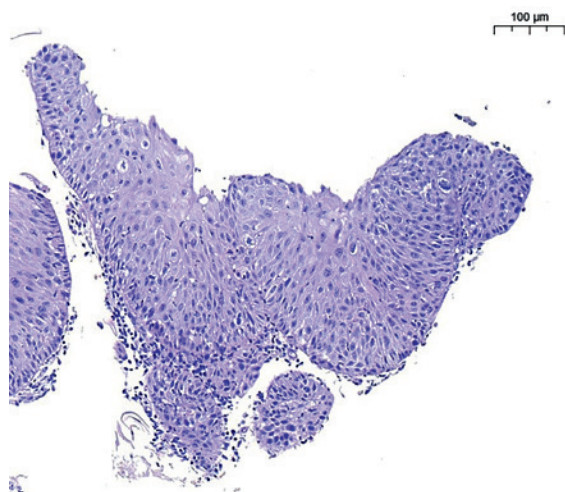


Рис. 4. Всю толщину эпителиального слоя занимают крупные, полиморфные клетки с плеоморфными, гиперхромными ядрами разной величины, с многочисленными фигурами митоза, в т.ч. патологическими, что соответствует тяжелой дисплазии слизистой оболочки рта/carcinoma in situ, окраска Г-Э,  $\times 100$ .

Figure 4. The entire thickness of the epithelial layer is filled by large, polymorphic cells with polymorphic, hyperchromic nuclei of different sizes, with numerous figures of mitosis, including pathological figures, which corresponds to severe dysplasia of the oral mucosa/ carcinoma in situ, H-E stain,  $\times 100$ .

нижней губе слева показал небольшое снижение экспрессии MMP-2 и TIMP-2 и повышение остальных. Однако уровень соответствовал злокачественному процессу. Результаты приведены в табл. 3.

В связи с отсутствием динамического эффекта от консервативного лечения пациент был направлен на морфологическое исследование патологического элемента слизистой оболочки рта нижней губы справа. При гистологическом исследовании в материале биопсии картина тяжелой дисплазии/ПКР in situ без достоверных признаков инвазивного роста. Данных о наличии регионарных и отдаленных метастазов не получено (рис. 4).

Окончательный диагноз: «ПКР слизистой оболочки внутренней поверхности нижней губы TisNOMO, частичное отсутствие зубов (K08.1), множественный кариес (K02.0, K02.1)».

Таким образом, предположительный клинический диагноз подтвержден морфологически и соответствовал уровню стоматологического здоровья и экспрессии протеомного анализа пациентов основной группы.

## Клинический случай 2

Пациент Б., 35 лет, обратился в клинику для планового осмотра и проведения профессиональной гигиены полости рта. Общесоматический индекс ECOG Performance Status при обращении соответствовал «0» (ВОЗ).

Со слов пациента, употребление табачных изделий и наркотической продукции, профессиональные вредности отрицает, алкогольной продукции – в умеренном количестве. В анамнезе подтверждает чрезмерное употребление табачных изделий (более 20 сигарет в день) более 3 лет назад. Считает себя практически здоровым, аллергологический анамнез не отягощен, туберкулез, ВИЧ, гепатиты, сифилис отрицает. Условия жизни и быта удовлетворительные. Наследственность не отягощена.

Местно: конфигурация лица не изменена. Кожный покров лица обычной окраски. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Открывание рта свободное. Слизистая оболочка бледно-розового цвета, умеренно увлажнена. На внутренней поверхности слизистой оболочки щеки по линии смыкания зубов слева определяется безболезненное образование в виде узелков с участками гиперкератоза размером  $0,5 \times 0,5$  см с четкими границами (рис. 5), визуальное без инфильтрации подлежащих тканей. Данных о наличии регионарных и отдаленных метастазов не получено.

Объективно: над- и поддесневой зубной камень в области моляров верхней челюсти и фронтальной группы зубов нижней челюсти, мягкие зубные отложения; отсутствие зуба 3.6 с замещением комбинированной коронкой на имплантате; пломбы на коронковой части зубов 1.6–1.7, 2.6–2.7, 3.7, 4.6–4.7, кариозное поражение зубов 2.4–2.5, 3.7 – вторичный кариес по периметру пломбы. Подвижность зубов отсутствует, рецессия десны в области 2.5, предположительно, как результат после удаления зуба 3.6 (табл. 4).

Таблица 3. Экспрессия матриксинов в ротовой жидкости пациента Я. 48 лет  
Table 3. Matrixin expression in the oral fluid of patient Y., 48 years old

Группа Group	Биомаркеры ротовой жидкости, нг/мл Oral fluid biomarkers, ng/mL				
	MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
Контроля Control	2,85 $\pm$ 0,53	76,63 $\pm$ 14,77	258,35 $\pm$ 52,86	136,31 $\pm$ 27,45	13,90 $\pm$ 2,42
ГКС губы CComG of the lip	83,84 $\pm$ 28,41	90,18 $\pm$ 38,52	190,50 $\pm$ 13,57	214,00 $\pm$ 35,07	29,44 $\pm$ 4,15
ОГ губы MG of the lip	9,9 $\pm$ 1,52	931,60 $\pm$ 116,10	2663,00 $\pm$ 164,22	429,40 $\pm$ 17,92	62,40 $\pm$ 3,88
Пациент Я. Patient Ya.					
Через 2 дня After 2 days	9,22	1005,00	2622,37	407,50	65,80
Через 2 недели After 2 weeks	9,00	1023,57	2738,00	432,88	63,20

Примечание. ГКС – группа клинического контроля, ГКС – группа клинического сравнения, ОГ – основная группа пациентов с ПКР СОПР.

Note. CCG – clinical control group, CComG – clinical comparison group, MG – main group of patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa.

Для определения состояния стоматологического здоровья у пациента были определены основные индексы состояния гигиены, пародонта и твердых тканей зубов (табл. 5).

Со слов пациента, зуб 3.6 удален более 5 лет назад в результате неудовлетворительного эндодонтического лечения с отдаленной установкой имплантата (рис. 6).

Предположительный клинический диагноз: «частичное отсутствие зубов (K08.1), образование на слизистой оболочке щеки слева (K13.78), множественный кариес (K02.0, K02.1)».

После забора ротовой жидкости пациенту С. была проведена профессиональная гигиена и санация полости рта, согласно плану лечения. В связи со стираемостью твердых тканей зубов и с целью профилактики чрезмерной травмы слизистой оболочки



Рис. 5. Пациент Б., 35 лет: образование на щеке слева  
Figure 5. Patient B., 35 years old: buccal mass on the left.



Рис. 6. Состояние твердых тканей зубов пациента Б., 35 лет

Фронтальный отдел (а), вид полости рта справа (б) и слева (в), отраженный в интраоральное зеркало

Figure 6. The condition of hard tissues of the teeth of patient B., 35 years old: frontal section (a), view of the oral cavity on the right (b) and left (c), reflected in the intraoral mirror.

Таблица 4. Зубная формула пациента Б. 35 лет на этапе первичного обращения  
Table 4. Dental formula of patient B., 35 years old at the time of primary treatment

0	П F	П F									С C	С C	П F	П F	0
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
0	П F	П F											И/К I/DC	П/С F/C	0

Примечание. 0 – отсутствует, С – кариес, П – пломба, И – имплантат, К – коронка.  
Note. A – absent, C – caries, F – filling, I – implant, DC – dental crown.

Таблица 5. Определение индексов стоматологического здоровья пациента Б., 35 лет  
Table 5. Determination of dental health indices for patient B., 35 years old

Индексы Indices	Группы пациентов, средние показатели Patient groups, mean values			Пациент Б., 35 лет Patient B., 35 years old
	Группа контроля Control group	Группа сравнения Comparison group	Основная группа Main group	
РНР RHP	0	1	2	3
Грин-Вермиллиона (OHI-S) Greene-Vermillion (OHI-S)	0	0	2	2
Силнес-Лоз Silness-Löe	0	2	2	2
СПИТН CPITN	0	4	3	3
Пародонтальный Periodontal	0	1	2	2
Мюллемана-Коуэлла Muhleman-Cowell	0	0	2	2
РМА PMA	0	1	2	2
КПУ CFE	1	1	2	4

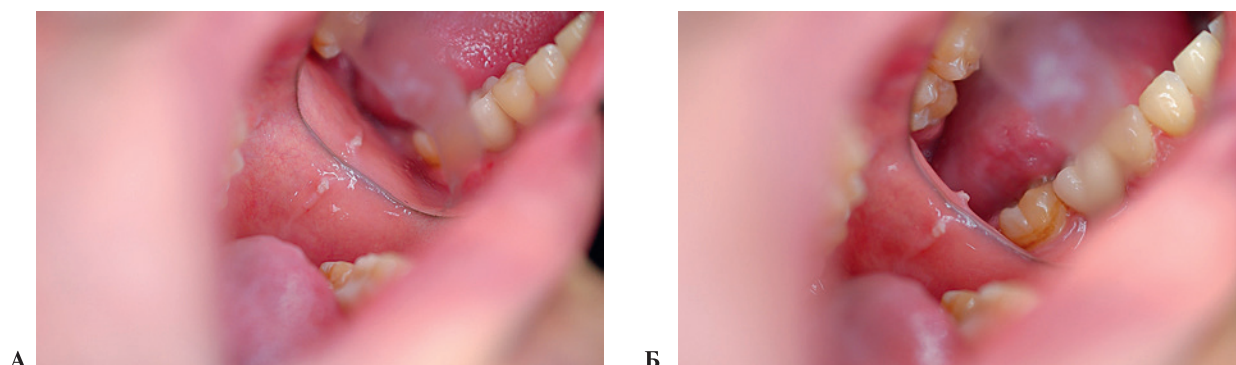


Рис. 7. Пациент Б., 35 лет: образование на щеке слева через 2 недели  
 а – образование на слизистой оболочке щеки слева, б – образование возвышается над эпителием слизистой оболочки щеки, вид, отраженный в интраоральное зеркало.

Figure 7. Patient B., 35 years old: buccal mass on the left after 2 weeks  
 а – buccal mucosa mass on the left, b – the mass rises above the epithelium of the buccal mucosa, the view is reflected in the intraoral mirror.

рта 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.

Клинико-стоматологический осмотр через 2 недели показал наличие на слизистой оболочке щеки слева образование в виде узелков с участками гиперкератоза размером до 7 мм в наибольшем измерении, с четкими границами (рис. 7).

Для подтверждения клинического диагноза на этапе первичного обследования до проведения лечебных мероприятий произведен забор ротовой жидкости с целью определения уровня MMPs типов 2, 8 и 9, а также их тканевых ингибиторов (TIMP) типов 1 и 2. Забор ротовой жидкости производили за 2 часа до или после приема пищи, алиquotировали стандартным способом. Уровень экспрессии биомаркеров MMP-2,8,9 и TIMP-1,2 в ротовой жидкости соответствовал средним показателям экспрессии при ПКР СОПР и статистически значимо ( $p < 0,005$ ) отличался от полученных данных от группы контроля. При этом высокой диагностической эффективностью ( $>60\%$ ) обладают MMP-2 и MMP-8 [20].

Повторный анализ экспрессии биомаркеров в ротовой жидкости после проведения профессиональной гигиены полости рта и консервативного лечения слизистой оболочки щеки слева показал повышение уровней всех биомаркеров, причем в пределах определения злокачественного процесса. Результаты приведены в табл. 6.

В связи с отсутствием динамического эффекта от консервативного лечения, пациент направлен на морфологическое исследование патологического элемента слизистой оболочки щеки слева.

При гистологическом исследовании в материале биопсии картина дисплазии слизистой оболочки рта от умеренной до тяжелой/ПКР in situ без достоверных признаков инвазивного роста (рис. 8). Данных о наличии регионарных и отдаленных метастазов не получено.

Окончательный диагноз: «ПКР слизистой оболочки щеки TisNOMO, частичное отсутствие зубов (K08.1), множественный кариес (K02.0, K02.1)».

Таким образом, предположительный клинический диагноз подтвержден морфологически и соответствовал уровню стоматологического здоровья и экспрессии протеомного анализа пациентов основной группы.

Таблица 6. Экспрессия биомаркеров в ротовой жидкости пациента Б. 35 лет  
 Table 6. Matrixin expression in the oral fluid of patient B., 35 years old

Группа	Биомаркеры ротовой жидкости, нг/мл Oral fluid biomarkers, ng/mL				
	MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
ГКК CCG	2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42
ГКС щеки CComG buccal	156,4±35,14	47,18±13,4	337,35±26,95	223,96±21,51	35,61±4,12
ОГ щеки MG buccal	7,13±2,15	1332,22±268,26	783,17±420,77	251,67±89,98	31,47±8,36
Пациент Б. Patient B.					
На осмотре At examination	6,20	1253,00	956,00	187,16	25,42
Через 2 недели After 2 weeks	8,76	1483,22	1103,00	320,00	32,88

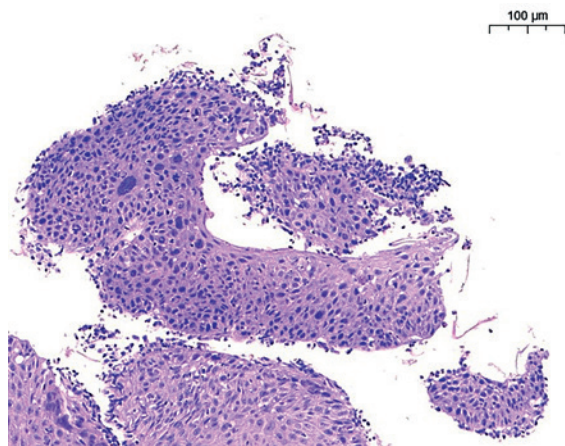


Рис. 8. Эпителий неравномерной толщины с акантотическими тяжами каплевидной формы, в которых определяется выраженный полиморфизм и ядерная атипия, митозами за пределами базального слоя с патологическими формами, апоптозами, на некоторых участках атипичные клетки занимают всю толщину эпителиального пласта. Достоверные признаки инвазивного роста не выявлены (carcinoma in situ), окраска Г-Э,  $\times 100$ .

Figure 8. The epithelium is of uneven thickness with acanthotic tear-shaped strands, in which pronounced polymorphism and nuclear atypia are determined, mitoses outside the basal layer with pathological forms, apoptosis, atypical cells occupy the entire thickness of the epithelial layer in some areas, which corresponds to severe dysplasia of the oral mucosa/carcinoma in situ, H-E stain,  $\times 100$ .

## Заключение

Расширение протокола обследования пациентов с элементами поражения слизистой оболочки рта при помощи иммуноферментного анализа ротовой жидкости позволяет повысить диагностическую эффективность раннего выявления ПКР полости рта. Неинвазивность забора материала позволяет расширить число обследуемых пациентов, включая гериатрическую и педиатрическую группы, а свойства биоматериала позволяют применять увеличенные сроки хранения по сравнению с плазмой крови.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Machiels J.P., Rene Leemans C., Golusinski W., et al. Reprint of Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNES-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Oral Oncol.* 2021;113:105042. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105042.
- Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Панферова О.И. и др. Экспрессия биомаркеров слюны у пациентов с плоскоклеточным раком различных участков слизистой оболочки полости рта. *Российский стоматологический журнал.* 2021;25(1):29–34. [Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Panferova O.I. et al. Expression of saliva biomarkers in patients with squamous cell carcinoma of various areas of the oral mucosa. *Russian Journal of Dentistry.* 2021;25(1):29–34 (In Russ.)].
- Kranjčić J., Džakula N., Vojvodić D. Simplified Prosthetic Rehabilitation of a Patient after Oral Cancer Removal. *Acta Stomatol. Croat.* 2016;50(3):258–64. [PMID: 27847400].
- Kalaskar R.R., Ganvir S. Oral mucormycosis in an 18-month-old child: a rare case report with a literature review. *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 2016;42(2):105–10. Doi: 10.5125/jkaoms.2016.42.2.105.
- Hong C.H.L., Hu S., Haverman T., et al. A systematic review of dental disease management in cancer patients. *Supp. Care Cancer.* 2018;26:1:155–74. Doi: 10.1007/s00520-017-3829-y.
- Seong D.J., Hong S.J., Ha S.R. Prosthetic reconstruction with an obturator using swing-lock attachment for a patient underwent maxillectomy: A clinical report. *J. Adv. Prosthodont.* 2016;8(5):411–6. Doi: 10.4047/jap.2016.8.5.411.
- Кочурова Е.В. Значение онкомаркеров слюнной жидкости при плоскоклеточном раке органов полости рта: Дисс. канд. мед. наук. М., 2009. [Kochurova E.V. The value of salivary fluid tumor markers in squamous cell carcinoma of the oral cavity: Thesis for the Degree of Candidate of Medical Sciences, Moscow, 2009 (In Russ.)].
- Кудасова Е.О., Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Панферова О.И. Стоматологическое лечение пациентов при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта. *Российский стоматологический журнал.* 2021;25(3):259–66. [Kudasova E.O., Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Panferova O.I. Dental treatment of patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa. *Russian Journal of Dentistry.* 2021;25(3):259–66 (In Russ.)].
- Patil G., Nimbalkar-Patil S. Implant-Retained Obturator for an Edentulous Patient with a Hemimaxillectomy Defect Complicated with Microstomia. *Publishing Corporation Case Rep. Dent.* 2016;46:18510. Doi: 10.1155/2016/4618510.
- Yue-Zhong H., Zhi H., Hong-Qiang Y., Yong-Sheng Zh. Inflatable hollow obturator prostheses for patients undergoing an extensive maxillectomy: a case report. *Int. J. Oral Sci.* 2012;4(2):114–8. Doi: 10.1038/ijos.2012.22.
- Mundhe K., Pruthi G., Jain V. Prosthetic rehabilitation of patient with marginal mandibular resection using attachment supported prostheses: A clinical report. *Contemp. Clin. Dent.* 2014;5(1):123–6.
- Carini F., Gatti G., Saggese V. Implant-supported denture rehabilitation on a hemimandibulectomized patient: a case report. *Ann. Stomatol. (Roma).* 2012;3:26–31.
- Arora V., Singh K., Agrawal K.K., Alvi H.A. Management of mandibular deviation after mandibulectomy by simplified approach. *BMJ. Case Rep.* 2013. Doi: 10.1136/bcr-2012-008492.
- Kwon J., Young Eo M., Jae Park S. Newly designed retentive posts of mandibular reconstruction plate in oral cancer patients based on preliminary FEM study. *World J. Surg. Oncol.* 2016;14:292. Doi: 10.1186/s12957-016-1043-x.
- Kumar S., Arora A., Yadav R. Foldable denture: for microstomia patient. *Case Rep. Dent.* 2012. Doi: 10.1155/2012/757025.
- Nooh N. Dental implant survival in irradiated oral cancer patients: a systematic review of the literature. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2013;28(5):1233–42.
- Shugaa-Addin B., Al-Shamiri H.M., Al-Maweri S. The effect of radiotherapy on survival of dental implants in head and neck cancer patients. *J. Clin. Exp. Dent.* 2016;8(2):194–200.
- Решетов И.В., Святославов Д.С., Кудрин К.Г., Дуб В.А. Прецизионные металлические комплексы для имплантации в челюстно-лицевой области. Голова и шея. *Head and neck. Rus. J.* 2017;3:58–61. [Reshetov I.V., Svyatoslavov D.S., Kudrin K.G., Dub V.A. Precision metal complexes for implantation in maxillo-facial region. *Head and neck. Russian Journal.* 2017;3:58–64 (In Russ.)].
- Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Панферова О.И., Кудасова Е.О. Способ дифференциальной диагностики образования слизистой оболочки губы по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента. Патент на изобретение 2782092 С1, 21.10.2022. Заявка №2022105883 от 05.03.2022. [Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Panferova O.I., Kudasova E.O. A method for the differential diagnosis of the formation of the mucous



membrane of the lip according to the content of biomarkers in the oral fluid of the patient. Patent for invention 2782092 C1, 10/21/2022. Application No. 2022105883 dated 03/05/2022. (In Russ.)].

20. Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Панферова О.И., Кудасова Е.О. Способ дифференциальной диагностики образования слизистой оболочки щеки по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента. Патент на изобретение 2782093 C1, 21.10.2022. Заявка №2022105886 от 05.03.2022. [Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Panferova O.I., Kudasova E.O. A method for the differential diagnosis of buccal mucosa formation by the content of biomarkers in the patient's oral fluid. Patent for invention 2782093 C1, 10/21/2022. Application No. 2022105886 dated 03/05/2022. (In Russ.)].

Получена 05.05.2023

Получены положительные рецензии 25.10.23

Принята в печать 10.02.24

Received 05.05.2023

Positive reviews received 25.10.23

Accepted 10.02.24

### Информация об авторах:

Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, Директор института кластерной онкологии им. проф. Л.Л.Левшина Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава РФ. Адрес: Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2.

Николенко Владимир Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава РФ. Адрес: Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2.

Кочурова Екатерина Владимировна – д.м.н., доцент, профессор кафедры ортопедической стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава РФ. Адрес: Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2. e-mail: evkochurova@mail.ru.

Ижнина Екатерина Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры стоматологии общей практики Кубанского государственного медицинского университета

Минздрава РФ. Адрес: Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; e-mail: med\_stomat@mail.ru.

Панферова Ольга Игоревна – ассистент кафедры анатомии и гистологии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава РФ. Адрес: Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2.

Зотов Александр Владимирович – врач-патологоанатом ООО «Лаборатория Гемотест». Адрес: Москва; e-mail:alekzotov@mail.ru.

### About the authors:

Igor Vladimirovich Reshetov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Cluster Oncology named after Prof. L.L. Levshin of the FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Moscow;

Vladimir Nikolaevich Nikolenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology of the FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Moscow;

Ekaterina Vladimirovna Kochurova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Orthopedic Dentistry of the FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Moscow; e-mail: evkochurova@mail.ru.

Ekaterina Valerievna Izhnina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Practice Dentistry, Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Krasnodar; e-mail: med\_stomat@mail.ru.

Olga Igorevna Panferova – Assistant of the Department of Human Anatomy and Histology, FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Moscow;

Alexander Vladimirovich Zotov – Pathologist, LLC “Gemotest Laboratory”. Address: Moscow; e-mail:alekzotov@mail.ru.