

На правах рукописи

**Габриелян Алексей Григорьевич**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА  
В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-СТОМАТОЛОГА**

3.1.7. Стоматология  
3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Самара – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, доцент

**Постников Михаил Александрович**

доктор медицинских наук, доцент

**Каганов Олег Игоревич**

**Официальные оппоненты:**

**Гажва Светлана Иосифовна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний, г. Нижний Новгород.

**Задеренко Игорь Александрович**, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 10 (опухоли головы и шеи), г. Москва.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Республика Башкортостан, г. Уфа.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, профессор

**Малов Игорь Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В последние годы отмечается рост заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР), что связано не только с тенденцией старения населения, общесоматическими заболеваниями, наличием вредных привычек, ухудшением окружающей среды, но и с распространением системных заболеваний, которые проявляются на слизистой полости рта. Распространенность заболеваний СОПР среди населения России варьируется от 3% до 20% [Гажва С.И. с соавт., 2014; Михальченко А.В. с соавт., 2016; Дубовская И.В., 2017; Старикова И.В. с соавт., 2017; Исакова М.К. с соавт., 2018]. Многие заболевания СОПР имеют хроническое течение, а при неадекватной диагностике и лечении – тенденцию к малигнизации. Злокачественные новообразования (ЗНО) СОПР являются тяжелой патологией челюстно-лицевой области, которая отражается на качестве жизни пациентов [Байриков И.М. с соавт., 2013; Муханов А.А., 2020; Сидорова А.С. с соавт., 2020; R. Sannam Khan. et al., 2016].

Ежегодно в России регистрируется более 9500 новых случаев заболеваний ЗНО СОПР, а запущенность достигает 62,8% [Каприн А.П. с соавт., 2020]. Запущенность случаев ЗНО СОПР продолжает иметь тенденцию к росту, несмотря на визуальную доступность при обследовании полости рта и наличие современных методов диагностики новообразований [Герасимова Л.П. с соавт., 2017; Ауезова Э.Т. с соавт., 2018; Постников М.А. с соавт., 2021; Gray F. et al. 2018]. Пациенты с запущенными стадиями ЗНО СОПР нуждаются в проведении дорогостоящего комбинированного или комплексного специального лечения, которое может привести как к инвалидизации, так и к неблагоприятному исходу [Егорова А.Г. с соавт., 2017; Заридзе Д.Г. с соавт., 2018; Нечаева О.Б., 2020].

Одной из актуальных проблем в стоматологии является ранняя диагностика предраковых заболеваний и ЗНО слизистой оболочки полости рта. Предраковые заболевания (ПЗ), как правило, не диагностируются на ранних стадиях развития, так как протекают без видимых клинических признаков, и пациенты не обращаются за медицинской помощью [Гажва С.И., 2017; Гилева О.С., 2018; Муханов А.А., 2020]. Внедрение массовых скрининговых программ с использованием современных и доступных методов обследования позволило бы решить проблему ранней диагностики новообразований СОПР [Быковская Т.Ю. с соавт., 2017; Гринин В.М., 2018; Максимовская Л.Н., 2019]. Особая роль в

выявлении ПЗ и ЗНО СОПР отводится врачу-стоматологу первичного звена при оказании стоматологической помощи пациентам [Шкаредная О.В. с соавт., 2017].

Диагноз ЗНО СОПР устанавливает врач-онколог на основании гистологического заключения после выполненной биопсии и проведения ряда дополнительных методов обследования. Установленные ошибочные диагнозы пациентам с новообразованиями СОПР после проведенной биопсии чаще всего связаны с отсутствием соответствующего инструментария, определением точного места для забора материала и, как следствие, с неточным заключением морфолога [Сулимов А.Ф. с соавт., 2013; Сосновская Л.А. с соавт., 2014; Степанов Д.А. с соавт., 2019; Круглова И.А. с соавт., 2020; Орлов А.Е. с соавт., 2020; Рутковская А.С. с соавт., 2020; Постников М.А. с соавт., 2021; Farhi D. et al., 2010; Alsarraf A.H. et al., 2017; Pentenero M. et al., 2018].

Исходя из вышеизложенного, отметим, что наиболее перспективным направлением является усовершенствование неинвазивных и инвазивных простых и доступных методов диагностики на стоматологическом и онкологическом приемах для снижения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, которые влияют на постановку диагноза и последующее лечение.

Таким образом, высокая значимость выявления новообразований слизистой оболочки полости рта подтверждает необходимость разработки и внедрения новых подходов к проведению ранней диагностики ПЗ и ранних форм ЗНО СОПР.

### **Степень разработанности темы исследования**

В отечественной и зарубежной литературе недостаточно полно представлена проблема применения информативных методов ранней диагностики ПЗ и ЗНО СОПР у пациентов в условиях амбулаторного приема врача-стоматолога.

Не в полной мере учитываются клинические признаки, и не определены критерии оценки патологического состояния при подозрении на новообразование СОПР при обследовании пациентов в условиях первичного звена.

Существующие подходы к осуществлению диагностики новообразований СОПР не имеют четкой последовательности проведения осмотра пациента, отсутствуют четкие рекомендации по выполнению биопсии.

Все это послужило мотивацией к проведению настоящего исследования для дальнейшего совершенствования способов ранней диагностики у пациентов новообразований СОПР.

### **Цель исследования**

Ранняя диагностика и снижение запущенности злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта путем разработки и внедрения индекса гистологической верификации и способа определения локуса при выполнении инцизионной биопсии.

### **Задачи исследования**

1. Провести ретроспективный анализ причин запущенности ЗНО слизистой оболочки полости рта у пациентов Самарской области за период 2014–2019 гг.

2. Разработать протокол последовательного обследования и осмотра слизистой оболочки полости рта пациентов с новообразованиями СОПР с применением балльной системы их оценки.

3. Создать программу ЭВМ для систематизации и расчета данных последовательного обследования и осмотра слизистой оболочки полости рта.

4. Оптимизировать методику выполнения биопсии у пациентов с новообразованиями СОПР путем определения локуса.

5. Провести сравнительную оценку эффективности новых методов диагностики с традиционными методами и разработать практические рекомендации.

### **Научная новизна исследования**

Изучены и представлены показатели диагностики у пациентов новообразований СОПР с применением основных и дополнительных методов исследования.

Впервые предложен способ определения показаний для выполнения гистологической верификации образования красной каймы губ и слизистой полости рта у больного на приеме у врача-стоматолога с применением балльной системы (патент РФ № 2738855, 2020 г.).

Впервые разработана программа ЭВМ для систематизации данных осмотра полости рта и расчета индекса необходимости выполнения гистологической верификации образований красной каймы губ и слизистой

оболочки полости рта у больных на приеме у врача-стоматолога (свидетельство РФ № 2021667870, 2021 г.).

Впервые предложен и внедрен способ определения локуса при выполнении биопсии новообразования слизистой оболочки полости рта, основанный на определении достоверно точного участка и двойном контроле при выполнении биопсии (патент РФ № 2759077, 2021 г.).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные научно обоснованные данные определения показаний по балльной системе с расчетом индекса необходимости гистологической верификации (патент РФ № 2738855, 2020 г.) и определения локуса при выполнении биопсии (патент РФ № 2759077, 2021 г.) расширяют теоретические знания проведения дифференциальной диагностики новообразований СОПР и служат ориентиром раннего выявления ПЗ и ЗНО у пациентов.

Практическое значение предложенных методов диагностики в условиях первичного звена и онкологического диспансера, определение ИНГВ и локуса инцизионной биопсии позволят с достоверной точностью определить зону забора материала для гистологического исследования, исключая повторные биопсии. Систематизация полученных данных при обследовании пациента с новообразованием СОПР в программе ЭВМ позволит осуществлять сопровождение пациента по принципу обратной связи между врачом-стоматологом первичного звена и врачом-онкологом онкологического диспансера.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Методология диссертационного исследования построена на анализе отечественной и зарубежной литературы, которая позволила определить актуальность изучаемой проблемы по диагностике предраковых заболеваний и злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта. В соответствии с поставленными целью и задачами был разработан дизайн диссертационного исследования, который включал в себя: изучение архивных данных отчетно-статистических документов по форме № 027-2/У «Протокол на случай выявления у пациента запущенной формы злокачественного новообразования» ГБУЗ СОКОД за период 2014–2019 гг.; разработку протокола последовательного обследования для определения показаний к выполнению гистологической верификации и программы ЭВМ для расчета ИНГВ; наблюдение за динамикой эффективности модифицированного подхода к проведению ранней диагностики с определением индекса необходимости

гистологической верификации и определением локуса при выполнении биопсии в основной группе (n = 73) пациентов с новообразованиями СОПР в сравнении с проведением обследования и биопсии по традиционной методике в контрольной группе (n = 63). Выбранные объекты исследования послужили методологической основой выполнения научного исследования, базирующейся на принципах доказательной медицины, соблюдении принципов клинической практики и оформлении добровольного информированного согласия всех пациентов на участие в исследовании.

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

1. Разработка и применение индекса необходимости гистологической верификации с высокой степенью достоверности позволяют диагностировать ПЗ и ЗНО СОПР на ранних стадиях развития.

2. Однократная биопсия методом определения локуса новообразования СОПР по авторской методике является клинически обоснованной, морфологически подтвержденной и не требует проведения повторных биопсий.

3. Разработанные практические рекомендации носят междисциплинарный характер и являются персонифицированными в каждой конкретной клинической ситуации.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом использованных клинических методов обследования, рекомендованных ВОЗ, в группах сравнения, а также разработанных методов обследования для определения ИНГВ по балльной системе, определения локуса при выполнении биопсии у пациентов основной группы с новообразованиями СОПР и статистического анализа в группах сравнения пациентов с новообразованиями СОПР, сформированных с целью проведения проспективного исследования по критериям включения и исключения. Исследования проводились с применением современного оборудования и средств обработки полученных данных, включающих в себя методы доказательной медицины, с внедрением результатов работы в практическое здравоохранение.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты научных исследований внедрены: в лечебно-диагностический процесс государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ СОКОД)

(консультативно-поликлиническое отделение, стационар), государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская стоматологическая поликлиника № 3» (ГБУЗ СО «ССП № 3»), в учебный процесс студентов, ординаторов и аспирантов кафедр онкологии, терапевтической стоматологии СамГМУ, на лекционных и практических занятиях для врачей на кафедре стоматологии ИПО СамГМУ.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены: на симпозиуме «Актуальные вопросы в стоматологии» в рамках XXII Всероссийского форума с международным участием «Стоматология XXI века» (г. Самара, 6–8 ноября 2019 г.); в рамках: научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в онкологии» (г. Самара, 4–5 декабря 2019 г.); Третьей междисциплинарной научно-практической конференции научно-образовательного медицинского кластера «Нижеволжский» «Вопросы интеграции и междисциплинарного взаимодействия в оториноларингологии» (г. Самара, 23 марта 2019 г.); Третьего международного форума онкологии и радиологии, IV конгресс РАТРО (г. Москва, 21–25 сентября 2020 г.); Научно-практической конференции с международным участием «Персонализированная медицина в диагностике и полном лечении опухолей у детей» (Молдавия, г. Кишинев, 23–24 апреля 2021 г.); на XI Съезде онкологов России (г. Ярославль, 13–15 мая 2021 г.).

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, определены цель и задачи исследования, осуществлен подробный анализ специальной современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме. Автор непосредственно участвовал во всех этапах процесса получения исходных данных при проведении диагностики пациентов с новообразованиями СОПР, лично участвовал в апробации результатов исследования, подготовке в соавторстве основных публикаций по выполненной работе. Разработаны методология и алгоритм научно-исследовательской работы.

### **Соответствие диссертации паспорту заявленной специальности**

Диссертация соответствует шифрам специальностей 3.1.7. Стоматология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Работа выполнена в соответствии с комплексной темой НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России: «Этиология,

патогенез, эпидемиология, особенности клинического течения стоматологических заболеваний. Профилактика, диагностика, разработка методов лечения и реабилитации» (регистрационный номер 121051700039-5 от 14.05.2021г.).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 1 работа индексирована в базе Scopus, и 1 работа индексирована в базе Web of Science.

Научная новизна разработанных предложений подтверждена 2 патентами РФ на изобретения и 1 свидетельством на программу ЭВМ.

### **Структура и объем диссертации**

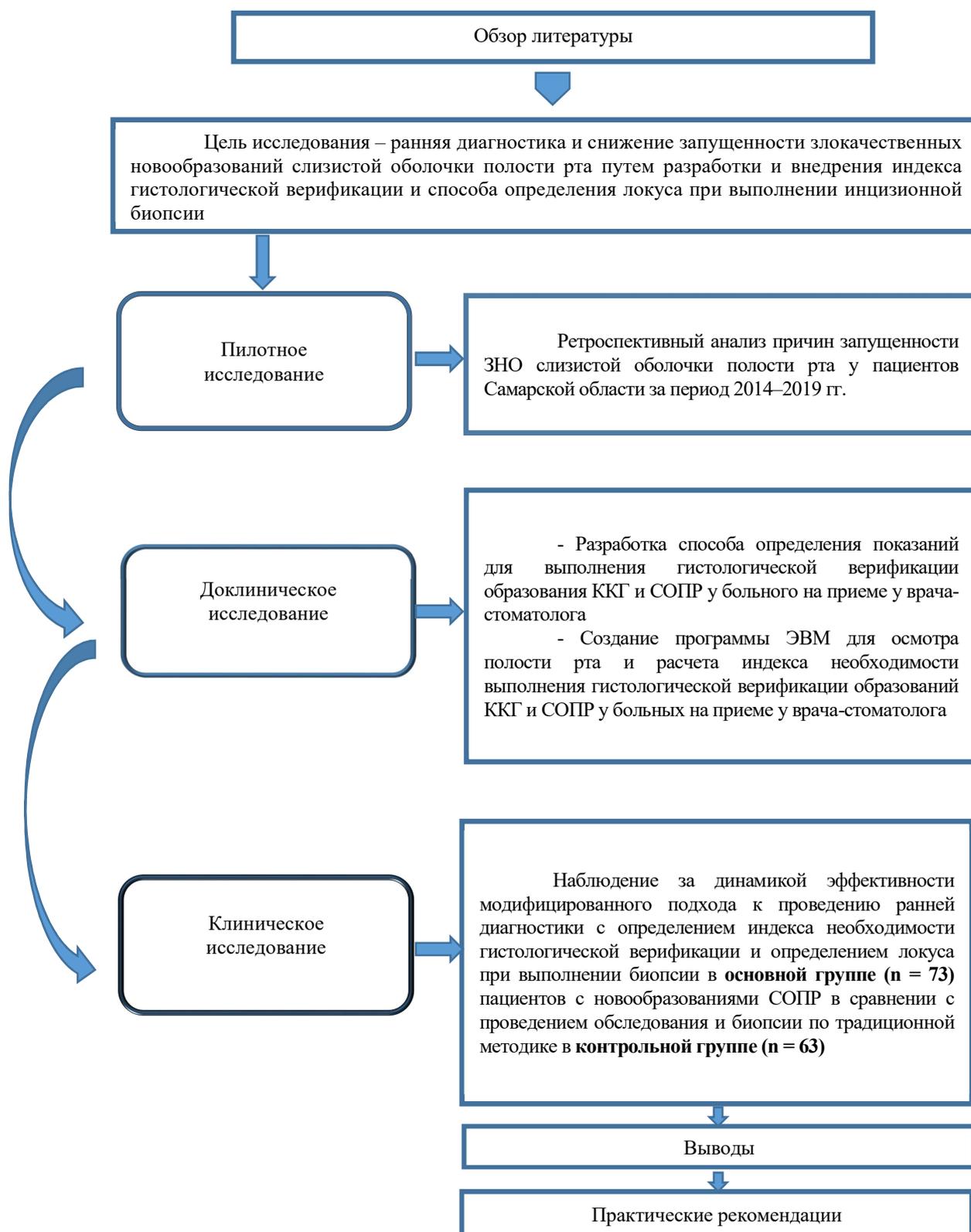
Диссертационная работа представлена на 132 страницах компьютерного текста и состоит из: введения, основной части, включающей в себя обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы (225 источников: 118 отечественных и 107 иностранных), 6 приложений; содержит 16 таблиц и 33 рисунка.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Для достижения цели научно-исследовательской работы был разработан дизайн исследования (рисунок 1). Поэтапная структуризация работы обеспечила системность выполнения исследований, а полученные результаты на каждом этапе служили логическим продолжением для выполнения следующих этапов. Проведенное исследование состояло из четырех этапов.

Для изучения причин запущенности ЗНО СОПР у пациентов по отчетно-статистическим документам Самарского областного клинического онкологического диспансера проведен ретроспективный анализ протоколов на случай выявления у больного запущенной формы злокачественного новообразования за период с 2014 по 2019 г.



**Рисунок 1 – Дизайн исследования**

Для проведения ранней диагностики ЗНО СОПР у пациентов в условиях амбулаторного приема и в условиях онкодиспансера был разработан протокол определения показаний для выполнения гистологической верификации новообразований на красной кайме губ и слизистой оболочке полости рта с расчетом индекса необходимости гистологической верификации (патент РФ № 2738855, 2020 г.).

Для обследования стоматологического пациента с подозрением на онкопатологию была разработана и внедрена программа ЭВМ (свидетельство РФ № 2021667870, 2021 г.), состоящая из четырех блоков, для фиксирования полученных данных. Программа обеспечивает систематизацию и автоматизацию показателей осмотра полости рта и расчета индекса необходимости выполнения гистологической верификации образований слизистой рта, в ней отражается последовательность осмотра, пальпации и осмотра с «АФС» слизистой оболочки полости рта.

### **Характеристика клинического материала**

В амбулаторных условиях лечебных учреждений стоматологического профиля (стоматологические поликлиники, клиники, отделения, кабинеты) государственного и негосударственного подчинения на территории г.о. Самара и Самарской области проведено обследование по обращаемости 148 пациентов с новообразованиями слизистой оболочки полости рта. Разработанный протокол определения показаний для выполнения гистологической верификации образования СОПР был применен у 84 пациентов, 13 из которых были оставлены под наблюдение и консервативное лечение у врача-стоматолога, так как эти пациенты набрали менее 5 баллов по ИНГВ. У 11 пациентов через 14 дней лечения наблюдалась ремиссия, у 2 пациентов – без удовлетворительной динамики. В итоге 71 пациент, набравший сумму баллов 5 и более, и 2 пациента без эффекта от консервативного лечения составили основную группу – 73 пациента, которые были направлены в ГБУЗ СОКОД к врачу-онкологу с целью проведения биопсии. Традиционная методика определения показаний для проведения биопсии новообразования СОПР применена у 64 пациентов, включает в себя опрос, осмотр, пальпацию. После опроса и осмотра 8 пациентов оставили под наблюдение и консервативное лечение с диагнозом заболевания воспалительного характера. У 1 пациента после 14 дней наступила ремиссия от консервативного лечения, в связи с чем 63 пациента были направлены в ГБУЗ СОКОД к врачу-онкологу с диагнозом ПЗ, ДНО или ЗНО с целью дообследования, а именно проведения биопсии.

Все пациенты с направительным диагнозом от врача-стоматолога первичного звена были направлены на консультацию к врачу-онкологу в консультативно-поликлиническое отделение ГБУЗ СОКОД. После консультации и проведенного обследования в ГБУЗ СОКОД под наблюдением врача-онколога по клиническим показаниям осталось 136 пациентов, которые были распределены на две группы. С целью проведения проспективного исследования пациенты основной группы ( $n = 73$ ) и контрольной группы ( $n = 63$ ) были распределены по гендерному признаку: мужчин – 70, женщин – 66, возраст – 27–89 лет.

Клиническое обследование 136 пациентов состояло из проведения основных и дополнительных методов обследования. Результаты обследования фиксировали в медицинской карте пациента, получавшего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, которая заполняется врачом-стоматологом первичного звена и врачом-онкологом в ГБУЗ СОКОД. Стоматологический статус пациентов обеих групп оценивали с применением специальных индексов: определение индекса КПУ(з), определение уровня гигиены полости рта, состояние тканей пародонта.

Для диагностики изменений СОПР пациентам основной группы после применения основных методов обследования проводили аутофлуоресцентную стоматоскопию аппаратом «АФС» (Д-400) (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/106669, фирма «Полироник», г. Москва), который представлен лампой, тремя парами очков (зеленый, красный и желтый светофильтры).

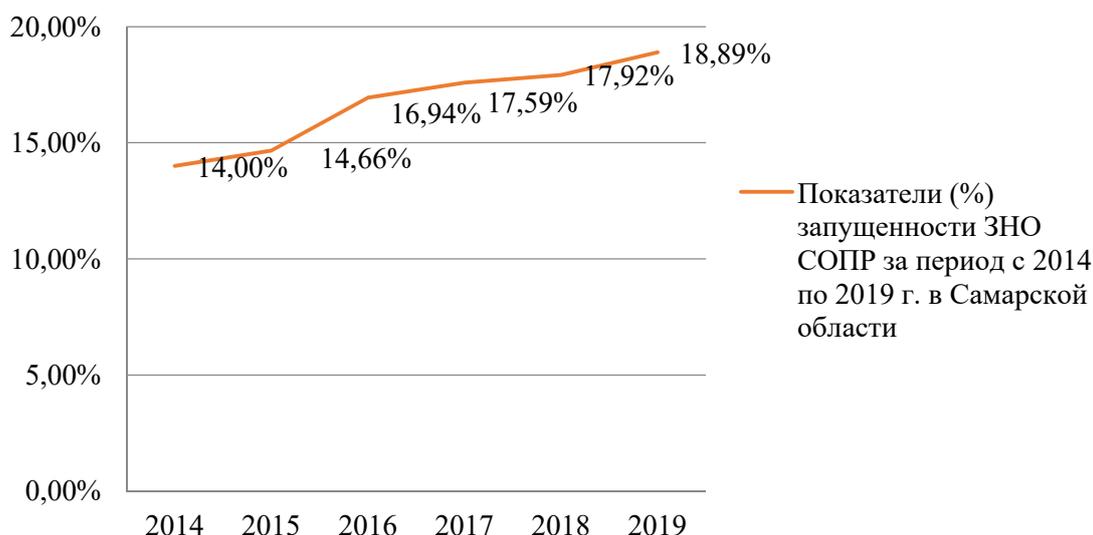
Пациентам основной группы ( $n = 73$ ) с индексом необходимости проведения гистологической верификации, равным 5 и более, проводили биопсию новым методом (патент РФ № 2759077, 2021 г.), то есть выполнялась инцизионная одно- или двукратная биопсия с определением локуса забора ткани новообразования на СОПР. С целью постановки точного диагноза для гистологической верификации пациентам контрольной группы ( $n = 63$ ) на приеме у врача-онколога проводили традиционную ИБ, которая выполнялась однократно, а при необходимости – двукратно. По показаниям пациентам исследуемых групп выполняли традиционную инцизионную биопсию (ЭБ) в условиях профильного отделения (опухоль головы и шеи) ГБУЗ СОКОД с госпитализацией пациентов.

Для выбора наиболее подходящей точки отсечения балльной оценки ИНГВ применили ROC-анализ. ROC-кривая (англ. *Receiver Operating Characteristic*), или кривая операционной характеристики теста, представляет собой график, позволяющий оценить качество бинарной классификации. Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ SPSS 25, PS IMAGO 4.0 (IBM SPSS Statistics, США, лицензия № 5725-A54).

### **Результаты и их обсуждение**

В рамках проведенного ретроспективного анализа причин запущенности пациентов с ЗНО СОПР по отчетно-статистическим документам ГБУЗ СОКОД за период 2014–2019 гг. исследовано 507 протоколов, из них 307 разобранных случаев запущенности у пациентов с ЗНО СОПР, по форме № 027-2/У «Протокол на случай выявления у больного запущенной формы злокачественного новообразования».

Проведенный анализ показал, что тенденция к снижению причин запущенности ЗНО СОПР среди взрослого населения по Самарской области не наблюдается (рисунок 2).



**Рисунок 2 – Показатели причин запущенности ЗНО СОПР у пациентов Самарской области за период 2014–2019 гг.**

Следует отметить, что 47 пациентов (34,5%) в возрасте от 50 до 59 лет составили наибольшую группу, то есть это лица трудоспособного возраста.

Дефекты, допущенные врачами, составили 307 случаев (60,55%). Необходимо отметить, что 112 дефектов (36,48%) из 307 разобранных случаев запущенности связаны со всеобщей диспансеризацией (рисунок 3).



**Рисунок 3 – Диаграмма дефектов, приведших к запущенности ЗНО СОПР у пациентов Самарской области, за период 2014–2019 гг.**

Дефекты диагностики ЗНО СОПР, допущенные врачами-стоматологами, составляют 57 случаев (18,57%) от общего числа выявленных дефектов из 307 «протоколов запущенности». Дефекты дифференциальной диагностики выявлены в 15 случаях (4,89%), что связано с недостаточной онконастороженностью врачей-стоматологов. Длительное консервативное лечение предопухолевых заболеваний СОПР без видимого улучшения проводилось в 8 случаях (2,60%). Клинические дефекты, связанные с удалением зубов, выявлены в 16 случаях (5,21%), при этом из зоны опухоли удалялось от 1 до 15 зубов. В 5 случаях (1,63%) пациенты с целью диагностики были направлены к онкологам для проведения биопсии, однако признаки малигнизации не были выявлены, поэтому проводилось дальнейшее консервативное лечение от 1 месяца до 1 года. Организационные дефекты выявлены в 2 случаях (0,65%): в 1 случае обследование пациента проводилось длительное время из-за отсутствия свободной записи на процедуру УЗИ и на консультацию к врачу-онкологу, во втором – пациент длительное время оформлял документы на госпитализацию. Особое внимание хочется обратить на то, что не все больные с заболеваниями СОПР (лейкоплакия, красный плоский лишай) были поставлены на диспансерный учет. Диспансерное наблюдение проводилось без выполнения четкого алгоритма онкологического осмотра, что и послужило причиной пропуска патологии в 8 случаях (2,60%).

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ причин запущенности послужил мотивацией к разработке модифицированного подхода для раннего выявления ПЗ и ЗНО слизистой оболочки полости рта.

Следует отметить, что пациенты основной и контрольной групп чаще отмечали жалобы на наличие новообразования на СОПР, боль и кровоточивость в области новообразования.

Обращает на себя внимание тот факт, что в основной группе чаще присутствовали длительные жалобы, что может быть следствием существования предопухолевого, доброкачественного или злокачественного заболевания. В основной группе чаще выявлено наличие вредных факторов, таких как курение (69,9% против 46,0% в контрольной ( $p = 0,008$ )), злоупотребление алкоголем, горячей пищей (63,0% против 50,8% ( $p = 0,207$ )). Локализация поражений СОПР в группах статистически не различалась, наиболее часто поражалась слизистая языка (39,72% в основной и 41,28% в контрольной группе ( $p = 0,994$ )), далее – слизистая щеки (30,14% и 28,57%, соответственно ( $p = 0,991$ )) и в меньшей степени другие локализации. По форме опухолевого роста новообразований следует отметить, что наиболее часто новообразования были представлены экзофитной папиллярной формой, но в основной группе они наблюдались чаще – в 68,5% случаев, а в

контрольной группе – 55,5% ( $p = 0,169$ ), но в контрольной группе несколько чаще наблюдались язвенная форма – 17,5% против 12,3% в основной ( $p = 0,549$ ) и смешанная форма – в 22,2% встречалась в контрольной группе, а в основной – в 16,5% ( $p = 0,524$ ).

При оценке стоматологического статуса выявлены высокие показатели распространенности основных стоматологических заболеваний: кариеса зубов и его осложнений, заболеваний пародонта. Так, показатель распространенности кариеса у обследованных пациентов составил 84,5%. Показатель интенсивности кариеса был равен  $26,12 \pm 4,13$ , при этом среднее значение компонента «К» составило  $5,72 \pm 1,35$ , «П» –  $8,46 \pm 1,35$ , «У» –  $9,12 \pm 2,35$ . Наибольшее число удаленных зубов наблюдалось у пациентов старше 60 лет, а в группе возрастных пациентов (от 60 до 89 лет) было полное отсутствие зубов на одной или обеих челюстях. При оценке гигиенического состояния полости рта с использованием индекса ИГР-У у всех обследованных был выявлен плохой уровень гигиены, который составил в среднем  $3,7 \pm 0,63$ . Пародонтальный индекс Russel (PI) был равен  $3,87 \pm 0,58$ , что соответствует среднетяжелой степени пародонтита. Частичные или полные съемные протезы имели 118 пациентов (86,8%) обеих групп, при этом их качество было не всегда удовлетворительным. Все пациенты нуждались в санации полости рта.

В результате обследования пациентов по разработанному протоколу по каждому этапу осмотра врач-стоматолог фиксирует в графе протокола ИНГВ с буквенной и балльной отметкой, например, 3с – слизистая альвеолярного отростка с вестибулярной стороны; 5i – боковая поверхность языка.

Результаты обследования пациентов по разработанному протоколу регистрировались и обрабатывались в программе ЭВМ (свидетельство РФ на программу ЭВМ № 2021667870, 2021 г.) для осмотра полости рта и расчета индекса необходимости выполнения гистологической верификации образований как на приеме у врача-стоматолога первичного звена (поликлиника, отделение, кабинет), так и в условиях онкодиспансера.

По данной программе результаты 13 пациентов из 84, набравших менее 5 баллов по новому разработанному протоколу, были обработаны дистанционно и направлены по электронному ресурсу в ГБУЗ СОКОД.

Программа позволяет дистанционно проводить контроль диагностики по разработанному протоколу определения показаний для гистологической верификации новообразований СОПР, лечения или диспансерного наблюдения пациентов с онкопатологией, работает обратная связь между врачом-стоматологом первичного звена и врачом-онкологом консультативно-поликлинического отделения / стационара онкодиспансера.

Пациентам контрольной группы ( $n = 63$ ) после обследования СОПР выполнялась инцизионная одно- или двукратная биопсия по традиционной методике.

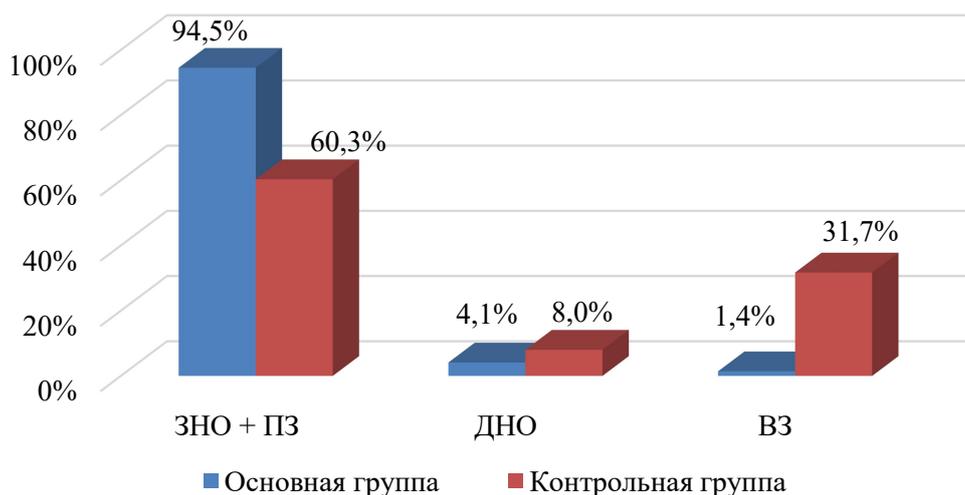
Применение нового метода определения локуса при выполнении биопсии новообразования позволило уже после однократной ИБ установить диагноз и провести хирургическое лечение у 54 пациентов (74,0%) основной группы, а традиционную методику проведения ИБ приходилось повторять в 42,8% случаев по причине неинформативности гистологического заключения ( $p < 0,001$ ). При выполнении ЭБ существенные отличия в основной и контрольной группах не наблюдались ( $p = 0,254$ ).

Выполнение однократной ИБ для постановки диагноза позволило в 53,5% случаев верифицировать экзофитные папиллярные новообразования у пациентов основной группы и только в 17,5% случаев – у пациентов контрольной группы, соответственно ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, применение нового метода определения локуса при выполнении биопсии новообразования СОПР показывает высокий процент верификации диагноза.

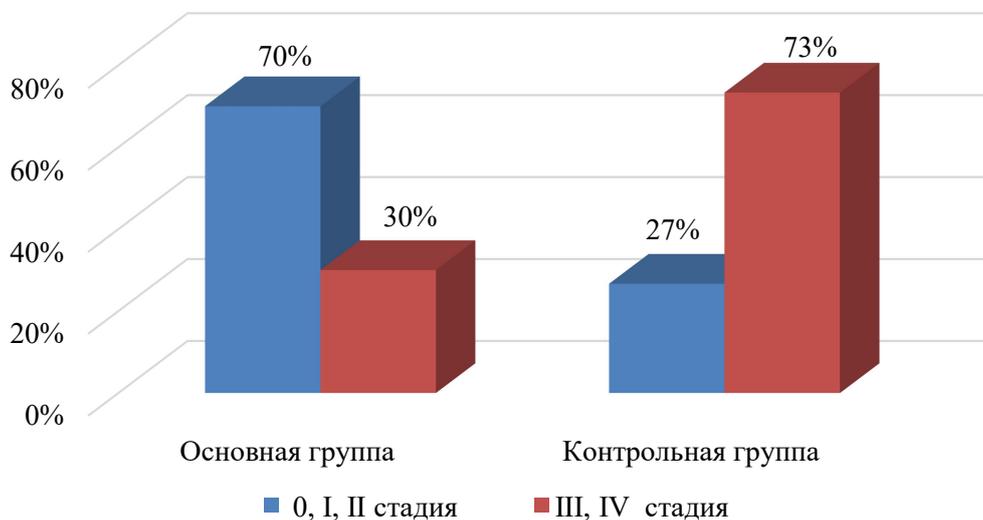
Злокачественные новообразования были установлены у пациентов основной группы после выполнения однократной ИБ в большей степени, что составило 30,10% случаев в сравнении с контрольной группой – 12,80% случаев ( $p = 0,026$ ). Предраковые заболевания СОПР были диагностированы после однократной ИБ в большем проценте случаев в основной группе – 35,60% по сравнению с контрольной группой – 7,90% случаев ( $p < 0,001$ ). Особенно информативно выявлены различия в диагностике заболеваний СОПР воспалительного характера в основной группе – 1,40% случаев по сравнению с контрольной группой – 17,40% случаев ( $p = 0,003$ ).

Применение нового метода определения локуса при выполнении биопсии новообразования позволило сократить количество повторных инцизионных биопсий для верификации ПЗ и ЗНО СОПР в основной группе. На основании гистологического заключения после выполненных биопсий у пациентов в группах сравнения были установлены следующие диагнозы: ПЗ и ЗНО у пациентов основной группы выявлены в 94,5% случаев против 60,3% случаев в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), из факультативных ПЗ диагностирован папилломатоз только в основной группе ( $p = 0,033$ ), ВЗ в основной группе выявлены у 1 пациента (1,4%), а в контрольной группе – у 20 пациентов (31,7%) ( $p < 0,001$ ), среди которых в основном ХРАС ( $p = 0,023$ ), что говорит о высокой специфичности методики, где основной целью является диагностика ранних форм ЗНО и ПЗ (рисунок 4).



**Рисунок 4 – Диаграмма распределения пациентов в группах сравнения по установленным диагнозам после биопсии**

После выполненных биопсий пациенты обеих групп были распределены по стадиям ЗНО СОПР: начальные стадии – 0, I, II, запущенные стадии – III, IV. В основной и контрольной группах ЗНО СОПР взяты за 100%. Частота ранних стадий (0, I, II) в основной группе составила 70%, а в контрольной – 27% ( $p = 0,015$ ). Запущенные стадии диагностированы по большей части в контрольной группе – 73% против 27% в основной, что статистически значимо ( $p = 0,015$ ) (рисунок 5).



**Рисунок 5 – Диаграмма распределения пациентов в группах сравнения по начальным и запущенным стадиям злокачественных новообразований**

Злокачественные новообразования СОПР в группах сравнения после биопсии были распределены по морфологическому типу строения. Наиболее часто на основании гистологического заключения был подтвержден плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак в обеих группах. Морфологические типы железистого рака, такие как аденокарцинома и

аденокистозный рак, определялись редко, в основном у курильщиков, с локализацией преимущественно на слизистой оболочке мягкого неба.

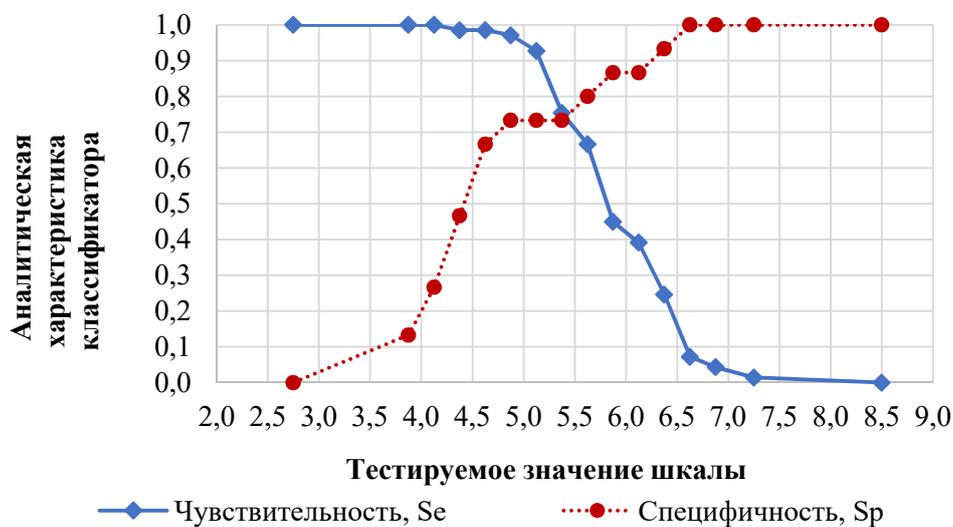
При этом специфичность разработанного протокола для диагностики ПЗ и ЗНО СОПР составила:  $Sp=11/15=0,73*100\%=73\%$ , чувствительность:  $Se=67/69=0,97*100\%=97\%$ , точность:  $Acc=78/84=0,93*100\%=93\%$  в сравнении с традиционным осмотром:  $Sp=1/26=0,038*100\%=3,8\%$ , чувствительность:  $Se=31/38=0,816*100\%=81,6\%$ , точность  $Acc=(1+31)/(26+38)=32/64=0,50*100\%=50\%$ .

В результате после применения нового метода определения локуса при выполнении биопсии новообразования СОПР – инцизионной одно- или двукратной и традиционной эксцизионной – у 69 пациентов подтвержден диагноз ПЗ (42) и ЗНО (27), ДНО – у 3 пациентов, ВЗ – у 1 пациента.

После проведенной традиционной биопсии новообразований СОПР (инцизионной одно- или двукратной, эксцизионной) у 38 пациентов подтвержден диагноз ПЗ (15) и ЗНО (23), у 5 пациентов – ДНО, ВЗ – у 20 больных.

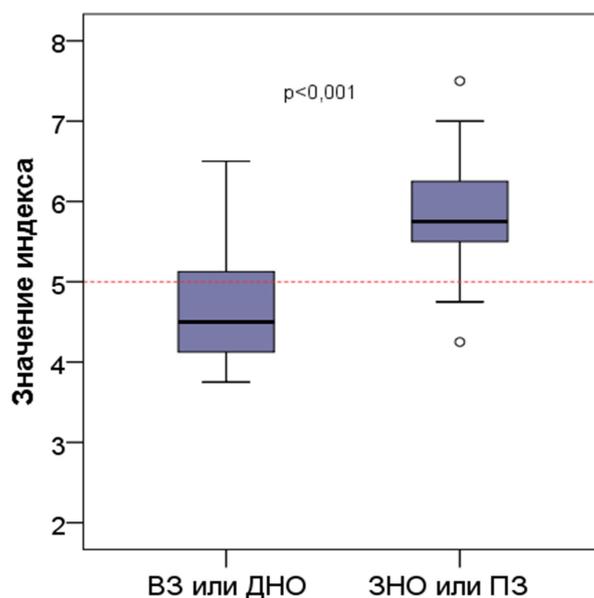
Разработанный протокол для определения показаний к гистологической верификации позволяет с высокой точностью проводить дифференциальную диагностику ПЗ и ранних форм ЗНО, при этом сократить число ложноположительных диагнозов, оптимизировать сопровождение пациентов по принципу обратной связи «врач-стоматолог первичного звена ↔ врач-онколог онкологического диспансера».

Анализ координат ROC-кривой показал, что оптимальной точкой разделения является значение ИНГВ в 5 баллов, при котором значения чувствительности и специфичности максимальны:  $Se = 0,97$ ,  $Sp = 0,73$ . Их полусумма в этом значении равна 0,85. Меньший порог, например, 4,6 или 4,8 балла, дал бы недостаточную специфичность, а больший, начиная от 5,4 балла и выше, – недостаточную чувствительность (рисунок 6).



**Рисунок 6 – Координаты ROC-кривой в зависимости от возможных точек отсечения значения ИНГВ**

Таким образом, предложенное значение точки отсечения (cut off) для разработанной шкалы является оптимальным как с точки зрения математики, так и с точки зрения клинической практики. ROC-кривая с «боксплотами» в зависимости от диагноза показывает, что значение ИНГВ 5 баллов – это пороговое значение (пунктирная линия), по которому ведется классификатор. Линия в «боксплоте» (синих прямоугольниках) – медиана (рисунок 7).



**Рисунок 7 – Значения ИНГВ в зависимости от диагноза:  
график типа «боксплот»**

Примечание – Пунктирной линией обозначено пороговое значение индекса, при котором в ROC-анализе получены оптимальные значения чувствительности и специфичности.

По разработанному способу определения показаний к гистологической верификации было определено значение ИНГВ до 5 баллов для ВЗ и ДНО, а значение ИНГВ 5 и более – для ПЗ и ЗНО, что характеризует положительно выбранное значение ИНГВ до 5 и более 5 баллов в зависимости от диагноза.

Таким образом, разработанные метод определения показаний для выполнения гистологической верификации образования красной каймы губ и слизистой полости рта у больного на приеме у врача-стоматолога с применением ИНГВ по балльной системе, программа ЭВМ для систематизации данных обследования и автоматизированного расчета ИНГВ и метод определения локуса при выполнении биопсии новообразования СОПР позволяют своевременно диагностировать ПЗ и ЗНО на ранних стадиях развития.

## ВЫВОДЫ

1. Проведенный ретроспективный анализ медицинской документации подтвердил рост причин запущенности ЗНО СОПР у пациентов Самарской области за период 2014–2019 гг. с 14% до 18,89%. Дефекты, допущенные врачами, составили 60,55%, из которых стоматологами – 18,56%. При этом 39,45% запущенных случаев связано со скрытым течением заболевания, несвоевременным обращением и отказом пациента от обследования.

2. Для ранней диагностики и снижения запущенности злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта у пациентов на амбулаторном приеме разработан протокол последовательного обследования с применением аутофлуоресцентной стоматоскопии и ИНГВ. Пороговое значение балльной оценки ИНГВ, соответствующее 5 баллам и более, на базе ROC-анализа является основанием для проведения биопсии.

3. Программа ЭВМ в автоматическом режиме систематизирует результаты обследования и рассчитывает значение ИНГВ, что позволяет врачу-стоматологу при первичном посещении пациента принять обоснованное решение о маршрутизации пациента с онкопатологией.

4. Метод определения локуса новообразования СОПР позволил с достоверной точностью выполнить однократную инцизионную биопсию и установить диагноз у 54 пациентов (74,0%), а при традиционной методике – у 27 пациентов (42,8%) ( $p < 0,001$ ), экзофитные папиллярные новообразования верифицированы в основной группе в 53,5% случаев и только в 17,5% случаев – в контрольной группе, соответственно ( $p < 0,001$ ).

5. Разработанный метод расчета ИНГВ позволил диагностировать ПЗ и ЗНО СОПР с высокой точностью (93%), специфичностью (73%) и чувствительностью (97%) по сравнению с контрольной группой (50%, 3,8% и 81,6%, соответственно). Частота ранних стадий (0, I, II) ЗНО в основной группе составила 70%, а в контрольной – 27% ( $p = 0,015$ ). В свою очередь, запущенные стадии ЗНО диагностированы в контрольной группе в 73% против 27% в основной ( $p = 0,015$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для раннего выявления ПЗ и ЗНО СОПР у пациентов в условиях амбулаторного стоматологического и онкологического приема рекомендовать применение протокола последовательного обследования пациентов с

новообразованиями СОПР и определения локуса при выполнении биопсии. При ИНГВ менее 5 баллов рекомендуется лечение у врача-стоматолога-терапевта с последующим повторным осмотром через 14 дней и диспансерное наблюдение; при значении ИНГВ, равном 5 баллам и более, показано выполнение биопсии.

2. Рекомендовать использование программы ЭВМ для заполнения результатов осмотра и автоматизированного расчета ИНГВ, а также сопровождения пациента с новообразованием СОПР путем обратной связи «врач-стоматолог первичного звена ↔ консультация в онкодиспансере ↔ врач-стоматолог первичного звена».

3. В рамках НМО и дополнительного образования врачей-стоматологов включить в планы занятий протоколы осмотра с определением ИНГВ с целью оптимизации маршрутизации пациентов.

4. В рамках до- и последиplomного образования врачей-онкологов включить в циклы занятий рекомендации по определению локуса для проведения биопсии.

## **ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспектива диссертационного исследования включает в себя возможность использования ИНГВ и определения локуса при выполнении биопсии в других областях стоматологии, например, у пациентов при онкопатологии челюстно-лицевой области, тканей пародонта.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Заболеваемость раком слизистой полости рта в Самарской области / А. Е. Орлов, О. И. Каганов, А. Г. Габриелян [и др.] // Новые технологии в онкологии. Сб. материалов ежегодной науч.-практ. конф. – Самара: Акцент, 2019. – С. 108.

**2. Методы ранней диагностики рака слизистой оболочки полости рта / В. П. Кириллова, О. И. Каганов, А. Г. Габриелян, М. А. Постников [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 5-6. – С. 86–90.**

3. Ранняя диагностика рака слизистой оболочки полости рта / О. И. Каганов, М. А. Постников, А. Г. Габриелян [и др.] // Новые технологии в

онкологии. Сб. материалов ежегодной науч.-практ. конф. – Самара: Акцент, 2019. – С. 45–46.

4. Аутофлуоресцентная стоматоскопия в диагностике новообразований слизистой оболочки полости рта / А. Е. Орлов, О. И. Каганов, А. Г. Габриелян [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2020. – Т. 11, № 4(44). – С. 7–10.

5. Выполнение биопсии в диагностике рака слизистой оболочки полости рта / А. Г. Габриелян, М. А. Постников, А. Е. Орлов [и др.] // Вестник стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 22–27.

**6. Диагностические возможности врача-стоматолога при выявлении новообразований слизистой оболочки полости рта / М. А. Постников, Д. А. Трунин, А. Г. Габриелян [и др.] // Клиническая стоматология. – 2020. – № 4(96). – С. 32–36.**

7. Значение аутофлуоресцентной стоматоскопии в диагностике предрака и рака слизистой оболочки полости рта / А. Г. Габриелян, О. И. Каганов, М. А. Постников [и др.] // Институт стоматологии. – 2020. – № 1(86). – С. 76–77.

8. Идентификация локализации участков для забора материала при выполнении биопсии в диагностике рака слизистой оболочки полости рта / А. Е. Орлов, А. Г. Габриелян, О. И. Каганов [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2020. – Т. 5, № 3. – С. 181–185.

9. Место биопсии в диагностике рака слизистой оболочки полости рта / А. Г. Габриелян, О. И. Каганов, Т. Ю. Владимирова [и др.] // Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. – 2020. – № 1(01). – С. 15–19.

10. Метод ранней диагностики рака слизистой оболочки полости рта / О. И. Каганов, М. А. Постников, А. Г. Габриелян [и др.] // Новые технологии в онкологии. Сб. материалов ежегодной науч.-практ. конф. – Самара: Акцент, 2020. – С. 66.

11. Габриелян, А. Г. Запущенность злокачественными новообразованиями слизистой оболочки полости рта в Самарской области / А. Г. Габриелян // **Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 10-2(112). – С. 23–29.**

12. Диагностика предрака и рака слизистой оболочки рта с применением аутофлуоресцентной стоматоскопии / А. Г. Габриелян, О. И. Каганов, М. А. Постников [и др.] // Ортодонтия. – 2021. – № 3(95). – С. 44–45.

13. Совершенствование неинвазивных методов диагностики предраковых и злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта на

**приеме у стоматолога / М. А. Постников, А. Г. Габриелян, Д. А. Трунин [и др.] // Вестник РГМУ. – 2021. – № 1. – С. 71–77.**

14. Современные методы диагностики предрака и рака слизистой оболочки полости рта / М. А. Постников, А. Г. Габриелян, О. И. Каганов [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 52–57.

**15. Improved diagnosis for oral mucosal tumors in the dentist's office / Mikhail Postnikov, Alexey Gabrielyan, Dmitry Trunin [et al.] // Archiv euromedica. – 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 104–108.**

### **СПИСОК ИЗОБРЕТЕНИЙ**

1. Патент RU 2 738 855 С1 Российская Федерация, МПК А61В 6/00 (2006.01). Способ определения показаний для выполнения гистологической верификации образования красной каймы губ и слизистой полости рта у больного на приеме у врача стоматолога: заявка № 2019133760, 22.10.2019: опубл. 22.10.2019 / А. Е. Орлова, О. И. Каганов, М. А. Постников, М. О. Воздвиженский, Д. А. Трунин, А. А. Махонин, А. Г. Габриелян [и др.]. – Бюл. № 35. – 8 с.

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021667870 Российская Федерация. Программа осмотра полости рта и расчета индекса необходимости выполнения гистологической верификации образований красной каймы губ и слизистой оболочки полости рта у больных на приеме у врача стоматолога: заявка № 2021664009: дата поступления 06.09.2021: дата публикации 03.11.2021: дата регистрации 03.11.2021 / А. Г. Габриелян, А. П. Керосиров, Я. Э. Антонян [и др.].

3. Патент RU 2 759 077 С1 Российская Федерация, МПК А61В 6/14 (2006.01), А61В 5/00 (2006.01), А61Р 35/00 (2006.01); СПК А61В 5/0059 (2021.08), А61В 6/145 (2021.08), А61Р 35/00 (2021.08). Способ определения локуса при выполнении биопсии новообразования слизистой оболочки полости рта: заявка № 2020117108, 20.05.2020: опубл. 09.11.2021 / А. Е. Орлов, О. И. Каганов, М. А. Постников, М. О. Воздвиженский, Д. А. Трунин, А. А. Махонин, А. Г. Габриелян [и др.]. – Бюл. № 31. – 4 с.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АФС – аутофлуоресцентная стоматоскопия

ВЗ – воспалительное заболевание

ДНО – доброкачественное новообразование

ЗНО – злокачественное новообразование

ИБ – инцизионная биопсия

ИГР-У – упрощенный индекс гигиены полости рта

ИНГВ – индекс необходимости гистологической верификации

ККГ – красная кайма губ

КПУ – интенсивность поражения зубов кариесом, где К – количество кариозных зубов, П – количество пломбированных зубов, У – количество удаленных / подлежащих удалению зубов

ПЗ – предраковое заболевание

СОПР – слизистая оболочка полости рта

ЭБ – эксцизионная биопсия

РІ – пародонтальный индекс