

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Постников Михаил Александрович,

доктор медицинских наук, доцент

Каганов Олег Игоревич,

доктор медицинских наук, доцент

Самара – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1 Современные методы диагностики и причины запущенности злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта (обзор)	12
1.1 Распространенность предраковых заболеваний и злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта.....	12
1.2 Причины запущенности злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта	22
1.3 Методы диагностики новообразований слизистой оболочки полости рта у пациентов	24
Глава 2 Материалы и методы исследования.....	32
2.1 Дизайн исследования	32
2.2 Доклиническое исследование	35
2.2.1 Анализ причин запущенности ЗНО СОПР у пациентов Самарской области по архивным данным ГБУЗ СОКОД за период 2014–2019 гг.....	35
2.2.2 Метод определения показаний для выполнения гистологической верификации новообразований СОПР	36
2.2.3 Программа ЭВМ для сопровождения пациента с новообразованием СОПР	36
2.3 Клиническое исследование	38
2.3.1 Характеристика клинического материала	38
2.3.2 Критерии включения и критерии исключения	40
2.3.3 Клиническое обследование пациентов	40
2.3.4 Оценка стоматологического статуса пациентов	42
2.3.5 Аутофлуоресцентная диагностика новообразований слизистой оболочки полости рта	43

2.3.6	Обследование пациентов с новообразованиями СОПР по разработанному протоколу	45
2.3.7	Методики выполнения биопсии.....	45
2.4	Методы доказательной медицины и статистической обработки полученных данных	47
Глава 3 Результаты собственных исследований		49
3.1	Результаты ретроспективного анализа причин запущенности ЗНО СОПР у пациентов Самарской области по архивным данным ГБУЗ СОКОД за период 2014–2019 гг.....	49
3.2	Клиническая характеристика пациентов с новообразованиями СОПР в сформированных группах сравнения.....	54
3.3	Результаты обследования пациентов с новообразованиями СОПР по разработанному протоколу	62
3.4	Результаты выполненных биопсий в основной и контрольной группах	65
3.5	Клинические примеры	71
3.6	Сравнительная оценка эффективности диагностики ПЗ и ЗНО СОПР у пациентов по разработанному протоколу и по традиционной методике	80
3.7	Выбор порогового значения разработанной балльной оценки индекса необходимости гистологической верификации	81
Обсуждение результатов.....		85
Выводы.....		97
Практические рекомендации.....		98
Список сокращений.....		99
Список литературы.....		100
Приложение 1		127
Приложение 2		128
Приложение 3		129
Приложение 4.....		130
Приложение 5.....		131
Приложение 6.....		132

ВВЕДЕНИЕ

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; Bray 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 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 индексируется в базе Scopus, и 1 работа индексируется 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.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРИЧИНЫ ЗАПУЩЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА (ОБЗОР)

1.1 Распространенность предраковых заболеваний и злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта

Заболевания СОПР относятся к одному из самых сложных разделов в медицине, а именно к практической стоматологии; среди них особого внимания заслуживают ПЗ и ЗНО. Распространенность заболеваний слизистой оболочки полости рта, по данным современной литературы, составляет 3–20%, при этом наблюдается неуклонный рост заболеваемости злокачественными опухолями органов полости рта [Гажва С.И. с соавт., 2014; Михальченко А.В. с соавт., 2016].

По данным мировой статистики, ежегодно диагностируется более 355 тыс. новых случаев ЗНО СОПР, причем показатель одногодичной летальности достигает 50% [Bray F. et al., 2018]. На долю ЗНО СОПР среди злокачественных новообразований в структуре онкологической заболеваемости РФ приходится 1–3,5% [Леонтьева Е.С. с соавт., 2012; Соловьев В.А., Решетов И.В. с соавт., 2015; Зыкова Е.А., 2016; Петрова Г.В. с соавт., 2019; Шаймарданова Д.Р. с соавт., 2020]. В России ЗНО СОПР занимают второе место среди опухолевых патологий головы и шеи [Нуриева Н.С. с соавт., 2019; Каприн А.Д. с соавт., 2020]. В мире средний возраст заболевших ЗНО СОПР колеблется от 60 до 70 лет, а в РФ он составляет 60,9 года. Соотношение показателей мужчин и женщин, соответственно, – 9,2 : 1,9 [Александрова Л.М. с соавт., 2017; Сулайманов И.Б., 2021; Bray F. et al., 2018]. За последние 10 лет отмечается существенный прирост заболеваемости ЗНО СОПР как в мире, так и в России [Михальченко Д.В., Жидовинов А.В., 2016; Александрова Л.М. с соавт., 2017; Каприн А.Д. с соавт., 2020; Laura Q.M., Chow M.D., 2020]. Среди стран с высокой заболеваемостью необходимо отметить

Южную Азию, Южную Америку, Центральную и Восточную Европу и некоторые регионы Франции [Будовский А.И. с соавт., 2014; Романенко С.М. с соавт., 2016; Рахманкулова Г.С. с соавт., 2017; Bray F. et al., 2018]. В структуре онкологической заболеваемости десятая часть всех злокачественных опухолей приходится на плоскоклеточный рак головы и шеи, и в большей степени с локализацией на СОПР [Кочурова Е.В. с соавт., 2017; Bray F. et al., 2018].

Макроскопически выделяют 3 формы роста новообразований СОПР: экзофитная (папиллярные и язвенные), эндофитная и смешанная. На долю эндофитных опухолей приходится до 40%, а в 30% случаев – на экзофитные и смешанные формы, которые в начале своего развития могли бы быть диагностированы на ранних стадиях как экзофитные [Соловьев В.А. с соавт., 2015; Несин А.Ф. с соавт., 2019]. Среди ЗНО СОПР выделяют как эпителиальные, так и неэпителиальные опухоли. Эпителиальные опухоли чаще представлены плоскоклеточным раком, реже встречаются другие, такие как: аденокарцинома, цилиндрома, меланома; неэпителиальные – это саркома и ряд других [Дубовская И.В. с соавт., 2017; Madera M et al., 2019]. Наиболее частой локализацией злокачественных эпителиальных опухолей СОПР является слизистая оболочка языка, которая поражается, по данным различных авторов, до 65%; на втором месте – слизистая дна полости рта – 45%; другие локализации – в меньшей степени [Гордиенко В.П., 2017; Дубовская И.В. с соавт., 2017; Гветадзе Ш.Р. с соавт., 2019; Максимовская Л.Н. с соавт., 2019].

В 2019 г. в России диагноз ЗНО СОПР впервые был установлен у 9510 чел., что составило 28,5 случая на 100 тыс. населения при показателе одногодичной летальности 32,3%. За десятилетний период отмечается прирост заболеваемости ЗНО СОПР на 35%. Показатели 5-летней выживаемости в РФ у мужского пола составляют 24%, а у женской половины – 37%. Запущенные стадии диагностируются в 62,8% случаев. Из неблагоприятных областей РФ по заболеваемости и запущенности ЗНО СОПР в 2018 г. необходимо выделить Центральный федеральный округ – 2823 чел. (64%) и Приволжский федеральный

округ – 1976 чел. (58%). При этом показатель активной выявляемости ЗНО СОПР в РФ в 2018 г. увеличился по сравнению с 2011 г. (18,7% против 11,7%).

На долю ЗНО СОПР в Самарской области приходится до 2,4% от всех злокачественных опухолей. Ежегодно в Самарской области регистрируется более 209 новых случаев заболеваний ЗНО СОПР. Ежегодный прирост заболеваемости ЗНО СОПР в РФ и Самарской области составляет в среднем 4,5% [Егорова А.Г., Орлов А.Е., 2017; Каприн А.Д. с соавт., 2020]. В Самарской области в 2019 г. с начальными стадиями ЗНО СОПР взяты на учет 40,2%, а с запущенными – 59,3% больных.

В связи с высокой заболеваемостью ЗНО СОПР необходимо уделять особое внимание предраковым состояниям, так как, по данным литературы, в 61–85% случаев ЗНО СОПР развиваются из ПЗ [Камилов Х.П., Луцкая И.К., 2006; Аксамит Л.А., Цветкова А.А., 2016; Ахмадова М.А. с соавт., 2016; Гажва С.И., Котунова Н.А., 2017; Межевикина Г.С., Глухова Е.А., 2018; Каприн А.Д. с соавт., 2020; Шухорова Ю.А. с соавт., 2020]. Ряд хронических воспалительных заболеваний СОПР относятся к предраковым, при их длительном течении возможно существование болезни без изменения, с регрессией, ростом или прогрессией – развитием злокачественных опухолей. Очень важное значение в развитии ПЗ и ЗНО играют воздействие или длительное существование неблагоприятных факторов, отсутствие адекватной терапии на этапах лечения и диспансерного наблюдения [Шумский А.В., 2014; Аксамит Л.А. с соавт., 2016; Ауезова Э.Т. с соавт., 2018; Пурсанова А.Е. с соавт., 2018; Литвинчук Я.О., 2019; Шухорова Ю.А. с соавт., 2020; Постников М.А. с соавт., 2021; Koray M., Tosun.T., 2019; Wong T. et al., 2020].

Особую группу в практике врача-стоматолога составляют заболевания полости рта, которые могут подвергаться конверсии в злокачественные. Наиболее часто предраковые заболевания трансформируются в плоскоклеточный рак, который составляет 90% гистологического типа ЗНО СОПР [Николенко В.Н. с соавт., 2017; Старикова И.В. с соавт., 2018; Лихачева Д.С., Соловьев В.И., 2020; Madera M. et al., 2019]. Более 20% распространенности ЗНО СОПР во всем мире

может быть связано с инфекционными агентами, включая вирусы, бактерии и паразитов [Лебедев С.Н., 2017; Vombecari G. et al., 2017].

Предраковые заболевания СОПР рассматриваются как промежуточная стадия злокачественных опухолей. В зависимости от частоты озлокачествления они подразделяются на две основные группы: факультативные (с низкой вероятностью малигнизации) и облигатные (перерождающиеся в ЗНО при отсутствии лечения) [Луцкая И.К. с соавт., 2018; Сойхер М.И. с соавт., 2019]. Существует несколько классификаций предраковых заболеваний полости рта.

Согласно классификации предраковых заболеваний Комитета по изучению опухолей головы и шеи Всесоюзного научного медицинского общества онкологов (1976), имеет место подразделение факультативных заболеваний на две группы с малой и высокой частотой озлокачествления. В нашей стране наиболее известной является классификация А.Л. Машкиллейсона (1977), где различают облигатные и факультативные формы предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта [Межевикина Г.С., Глухова Е.А., 2018]. К облигатным заболеваниям относится болезнь Боуэна, к факультативным причисляются: плоская, веррукозная и эрозивная лейкоплакия, папиллома и папилломатоз, эрозивные и гиперкератотические формы красной волчанки и красного плоского лишая, хронические язвы слизистой оболочки полости рта, пострентгеновский стоматит [Быковская Т.Ю. с соавт., 2017; Сидорова А.С., Бароян М.А., 2020].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассмотрела предраковые поражения в рамках одной группы заболеваний, известных как потенциально злокачественные заболевания. Термин «потенциально злокачественные заболевания полости рта» (OPMD), ранее определенный на семинаре ВОЗ в 2005 г., был переопределен как потенциально предраковые поражения эпителия полости рта (PROELs). Важно дифференцировать PROELs, которые являются широким термином для определения большого спектра клинических поражений, от дисплазии эпителия полости рта, которая должна быть зарезервирована специально для поражений с доказанной биопсией очагов дисплазии [Скородумова Л.О. с соавт., 2013; Termine N. et al, 2008]. К сожалению,

номенклатура не является последовательной, и часто термины «PPOELs» и «дисплазия» используются взаимозаменяемо, что создает путаницу в литературе. PPOELs охватывает поражения, которые включают в себя лейкоплакию, эритроплакию, эритролейкоплакию, красный плоский лишай и подслизистый фиброз. По данным ВОЗ, гистологически доказанные предраковые поражения имеют риск злокачественной трансформации [Awadallah M. et al., 2018].

По данным некоторых авторов [Тиунова Н.В. и соавт., 2009], частота встречаемости предраковых заболеваний СОПР распределилась следующим образом: красный плоский лишай – 64,5%, веррукозная и эрозивная лейкоплакия – 24,3%, папилломы – 4,4%, болезнь Боуэна – 1,6%. Необходимо отметить, что возраст заболевших приходится на 50–70 лет [Борисенко А.В., Коленко Ю.Г., Гажва С.И., Дятел А.В., 2014; Костина И.Н., 2014; Кочурова Е.В. с соавт., 2017; Рединова Т.Л. с соавт., 2019; Termine N. et al, 2008].

Одним из представителей облигатных предраков является болезнь Боуэна, или интраэпителиальный рак, клинически проявляется в виде одиночных или множественных папул и бляшек на кожных покровах, у мужчин – на половом члене (болезнь Кейра), реже (до 10%) – на слизистых оболочках полости рта, чаще в возрасте 40–60 лет. На СОПР они имеют влажную бархатистую поверхность и папилломатозный вид [Аksamит Л.А., Цветкова А.А., 2016; Lookingbill D.P. et al, 1987].

Самыми распространенными среди предраковых заболеваний являются различные формы лейкоплакии (плоская, веррукозная, эрозивная), красного плоского лишая и папилломатоза СОПР. По определению ВОЗ, лейкоплакия – белое пятно или бляшка, которая не может быть охарактеризована клинически или патологически как любое другое заболевание [Заркумова А.Е., 2017; Гальченко В.М. с соавт., 2020; Warnakulasuriya S. et al., 2007]. Если белое пятно в ротовой полости диагностировано как какое-то другое заболевание (например, кандидоз, красный плоский лишай и т.д.), то это поражение не следует рассматривать как пример лейкоплакии [Луцкая И.К., Латышева С.В., 2017; Petti S., 2003].

Лейкоплакия СОПР встречается у 2% населения, чаще всего у мужчин среднего и старшего возраста, причем распространенность с возрастом увеличивается [Neville B.W. et al., 2002]. Соотношение мужчин и женщин – 3,22 : 1 [Petti S., 2003]. Этиология лейкоплакии полости рта многофакторна, ряд причин, способствующих этому, являются идиопатическими [Кочурова Е.В. с соавт., 2017; Рабинович О.Ф. с соавт., 2019; Джураева Ш.Ф. с соавт., 2020; Чистенко Г.Н. с соавт., 2020; Narayan T.V. et al., 2016; Warnakulasuriya S. et al., 2016]. Наиболее частым фактором риска ее развития выступают употребление табака в курительной или бездымной форме, хроническая травма [Shah S. et al., 2018], а также употребление препаратов ореха арека (бетель) во многих частях мира (Южная и Юго-Восточная Азия), что представляет значительный риск [Bose S.C. et al., 2012; Будовский А.И. с соавт., 2014; Даурова Ф.Ю. с соавт., 2019].

Распространенность лейкоплакии варьируется, а конверсия ее в злокачественные новообразования может составлять от 0,1% до 17,5% [Field E.A. et al., 1989; Kumar Srivastava V., 2014; Martorell-Calatayud A. et al., 2009; Brouns E. et al., 2014]. Обзор литературных источников (Warnakulasuriya et al.) показал, что общая частота злокачественной трансформации лейкоплакии составила 3,5%, однако эта частота варьировалась в исследованиях от 0,13% до 34% [Сулимов А.Ф. с соавт., 2013; Warnakulasuriya S. et al., 2016; Zain R.B. et al., 2016].

Лейкоплакия может быть в любом отделе полости рта, однако чаще всего возникает на слизистой оболочке щеки (25%), десне (20%), дне полости рта и языке – 10%, другие локализации (45%) встречаются на твердом и мягком небе и альвеолярных отростках [Старикова И.В. с соавт., 2018; Thomson P.J. et al., 2015]. Некоторые лейкоплакии имеют поверхностные неровности и называются зернистыми (или узловатыми) лейкоплакиями [Garcia-Pola M. et al., 2016]. Другие поражения имеют папиллярную поверхность и известны как веррукозная лейкоплакия. Клинически веррукозная лейкоплакия проявляется в виде слегка приподнятой серовато-белой бляшки, которая может либо быть хорошо выражена, либо постепенно сливаться с окружающей нормальной слизистой оболочкой [Fettig A. et al., 2000; Villa A. et al., 2018].

Возможная этиологическая роль вируса папилломы человека при пролиферативной веррукозной лейкоплакии остается спорной [Uradhyaya J.D. et al., 2018]. Частота злокачественной трансформации веррукозной лейкоплакии составляет 61,0% при среднем сроке наблюдения 7,4 года [Abadie W.M. et al., 2015]. Гистопатологическими признаками лейкоплакии являются гиперкератоз, орто- или паракератоз и акантоз эпителия. Кроме того, могут наблюдаться различной степени дисплазии эпителия [Горовая А.С. с соавт., 2017; Семкин В.А. с соавт., 2017; Касперович С.Н. с соавт., 2018; Duncan K.O. et al., 2007; Liu W. et al., 2011; Yang S.V. et al., 2015; Camisasca D.R. et al., 2017; Moretti M. et al., 2019; Kohler H.F. et al., 2020].

Эрозивная форма лейкоплакии расценивается как злокачественная, чаще всего это следствие осложнения простой или веррукозной формы. При данной форме лейкоплакии можно наблюдать эрозии, которые чаще всего возникают вследствие травматизации. Установить диагноз возможно только в сочетании клинических и гистопатологических признаков. При эрозивной форме необходимо обязательно проводить биопсию с гистологическим исследованием, так как в большей части исследованных биоптатов наблюдаются различные формы дисплазий, что может характеризовать «cancer insitu» – рак на месте. Озлокачествление эрозивной формы лейкоплакии, по литературным данным, составляет 21,4–25%, а по времени может занимать от 1 года до 5 лет [Галченко В.М. с соавт., 2016; Семкин В.А. с соавт., 2017].

Некоторые структурные изменения слизистой оболочки проявляются в виде образований красного цвета – эритроплакии. С точки зрения скрининга ЗНО эритроплакия гораздо чаще подвержена злокачественной трансформации, чем лейкоплакия, и поэтому точная оценка данных поражений имеет решающее значение для определения наиболее подходящего обследования или лечения [Sekine R. et al., 2015].

Красный плоский лишай (КПЛ) – это кожно-слизистое воспалительное заболевание, которое может поражать как кожу, так и слизистые оболочки, с широким спектром клинических проявлений; также можно выделить группу лиц

главным образом с оральными проявлениями [Гажва С.И., Касумов Н.С., 2016; Галченко В.М. с соавт., 2016; Искакова М.К. с соавт., 2017; Пурсанова А.Е. с соавт., 2018; Gorouhi F. et al., 2014]. В структуре заболеваний СОПР на КПЛ приходится до 25%, чаще всего заболевают женщины (67%) [Гилева О.С., 2018; Мусейбов Ф.М. с соавт., 2018; Рабинович О.Ф. с соавт., 2019]. В зависимости от географического положения КПЛ поражает СОПР у 0,5% до 2% населения и имеет склонность к среднему возрасту и женскому полу [Чуйкин С.В. с соавт., 2015; Пурсанова А.Е. с соавт., 2018; Regezi J.A. et al., 2002; Bardellini E. et al., 2013]. Клинические проявления КПЛ варьируются от ретикулярного типа, который является наиболее распространенным, до эрозивного, атрофического и бляшечного типа, что создает большое количество диагностических проблем при других белых поражениях, таких как лейкоплакия, особенно при ее пролиферативной веррукозной (гиперкератотической) форме, и кандидоз, а также красных и эрозивных поражениях, таких как эритроплакия [Адамович Ю.А. с соавт., 2016; Garcia-Pola M. et al., 2016].

В 1910 г. был описан первый случай плоскоклеточного рака полости рта, развившегося у пациента с КПЛ, а первый обзор был опубликован в 1978 г., в нем сообщалось о злокачественной трансформации КПЛ (от 0% до 12,5%), к тому же авторы акцентировали внимание на строгих диагностических критериях, характерных для КПЛ [Krutchkoff D. et al, 1978]. Наличие белых папул на СОП с двусторонним и обычно симметричным расположением в сочетании с типичными кожными проявлениями (до 75%) является основным критерием для диагностики КПЛ, но могут быть другие клинические признаки: бляшки, атрофические, язвенные или буллезные поражения [Хамадеева А.М. с соавт., 2017; Tlsty T., Coussens L., 2006; Torrente-Castells E. et al., 2010; Bardellini E. et al., 2013; Aghbari S. et al., 2017; Giuliani M. et al., 2019].

Связь кандидозной инфекции с КПЛ была замечена неоднократно; как сообщается в литературе, кандида часто чрезмерно инфицирует очаги КПЛ и лейкоплакии как при первоначальном диагнозе, так и во время хронической иммуносупрессивной терапии, она может активно способствовать канцерогенезу

[Marable D. et al., 2016; Bombaccari G. et al., 2017]. Важно понимать возможную роль кандидозной инфекции в злокачественной трансформации КПЛ, при этом необходимо обращать внимание на такой факт, как наличие удаляемого налета на спинке языка, проходят ли пациенты хроническую антимикотическую терапию, учитывая, что фармакологическая иммуносупрессия способствует чрезмерной инфекции [Krogh P. et al., 1987; Berman J. et al., 2002; Lodi G. et al., 2007; Sudbery P. et al., 2011; Sousa de L. et al., 2016].

Более 20% распространенности ЗНО СОПР во всем мире связано с инфекционными агентами, включая вирусы, бактерии и паразитов [Лебедев С.Н., 2017; Bombaccari G. et al., 2017].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – эпителиотропный онкогенный ДНК-вирус, редко встречающийся в слизистой оболочке полости рта, вероятно, из-за клиренса слюны [Заркумова А.Е. с соавт., 2017; Campisi G. et al., 2009]. На слизистой оболочке рта было обнаружено более 200 генотипов ВПЧ [Husain N. et al., 2009]. ВПЧ-инфекция слизистой оболочки полости рта может привести к доброкачественному или злокачественному заболеванию. Роль ВПЧ как независимого фактора риска в канцерогенезе полости рта была хорошо изучена в литературе [Аксамит Л.А., Цветкова А.А., 2016; Дворянинова О.Ю. с соавт., 2016; Lookingbill D.P. et al., 1987; Marur S. et al., 2010; Khurshid Z. et al., 2016]. Позитивность ВПЧ, как утверждается, превосходит традиционные прогностические показатели, такие как степень злокачественности опухоли и гистологический подтип [Pannone G. et al., 2011]. Согласно классификации ВОЗ, плоскоклеточная папиллома полости рта представляет собой доброкачественную экзофитную опухоль. Различают два типа: изолированная (одионочная) у взрослых и многократно повторяющаяся у детей. Цвет поражения изменяется в зависимости от уровня ороговения и васкуляризации [Toledano-Serrabona J. et al., 2019]. Плоскоклеточная папиллома полости рта рассматривается как безобидное поражение, которое не является ни трансмиссивным, ни угрожающим [Jaju P.P. et al., 2010].

Вирулентность и инфицированность папиллом полости рта очень низкая, в отличие от других ВПЧ-индуцированных поражений [Nogueira E.F. et al., 2016; Тессо

S. et al., 2019]. Локализация и размер папилломы полости рта могут быть использованы в качестве факторов риска злокачественной трансформации [Pyyri A., Dimaio D., 2008; Bao Z. et al., 2012]. Однако те папилломы, которые присутствуют на десне, ассоциируются с более высоким риском злокачественной трансформации [Liu W. et al., 2011; Lingen M.W. et al., 2013; Aghbari S. et al., 2017; Chuang S.L. et al., 2018]. Кроме того, размер папилломы также коррелирует с риском озлокачествления; например, если папиллома больше 10 мм, риск увеличивается [Herrero R. et al., 2003; Ho P.S. et al., 2009; Stojanov I.J., 2015; Zain R.B. et al., 2016].

Алкоголь и табак считаются основными факторами риска развития рака полости рта, хотя другие авторы сообщают о росте заболеваемости раком полости рта у пациентов, которые не употребляют алкоголь или не курят [Николева А.И., Цепова Л.М., 2018; Giuliani M. et al., 2007; Alaizari N. et al., 2016].

Многими авторами проводилось изучение вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) как онкогенного в развитии ЗНО СОПР, который обладает высокой токсичностью, а длительное присутствие в организме приводит к угнетению иммунной системы. Глоссит, ассоциированный с вирусом Эпштейна – Барр, часто сопровождается кандидозом, имеет тенденцию к хроническому течению с частыми обострениями, что является фоном для развития воспалительного процесса и последующей трансформации клеток [Серазетдинова А.Р., 2016; Пурсанова А.Е. с соавт., 2018].

Хронические язвы слизистой оболочки полости рта заслуживают особого внимания, так как чаще всего могут быть диагностированы как ЗНО. В основном хронические язвы представлены трофическими или травматическими, а также при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите (ХРАС). В структуре заболеваемости СОПР ХРАС диагностируются от 20% до 50%. Реже встречаются специфические (сифилитические и туберкулезные) язвы [Азимбаев Н.М., 2018; Старикова И.В. с соавт., 2018; Громова С.Н. с соавт., 2020; Vu A.N. et al., 2015].

Озлокачествление хронических язв до 30% случаев происходит у пациентов старше 65 лет, так как большая часть пренебрегают консервативным лечением и рекомендациями врача-стоматолога по устранению провоцирующего фактора, а

ХРАС в основном диагностируется у пациентов до 40 лет. Консервативное лечение афтозного/язвенного стоматита проводится в течение двух недель, при отсутствии эффекта от лечения необходимо применять дополнительные методы обследования с последующей консультацией врача-онколога [Саакян Б.С. с соавт., 2017; Забышный А.А. с соавт., 2018; Садыкова О.М. с соавт., 2018; Стрелков Н.Н. с соавт., 2019; Bombaccari G.P. et al., 2017]. Наиболее частой локализацией хронической язвы служат боковая поверхность языка и слизистая дна полости рта.

Рецидивное течение афтозного стоматита в некоторых случаях приводит к развитию хронического состояния – язвы «Микулича» или «Сетона», что требует от врача-клинициста четкой дифференциальной диагностики для исключения ЗНО.

Большинство авторов подчеркивают необходимость установления четкого представления о потенциально злокачественных поражениях [Самоукина М.В. с соавт., 2019; Sekine R. et al., 2015; Sukegawa S. et al., 2020].

Таким образом, раннее выявление, точная диагностика, тщательное наблюдение, оценка эффективности консервативного лечения, своевременное проведение биопсии и междисциплинарный подход – все это имеет первостепенное значение для оптимизации процессов диагностики и своевременного лечения ПЗ и ранних форм ЗНО.

1.2 Причины запущенности злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта

Несмотря на доступную визуальную локализацию ЗНО СОПР, показатели запущенности рака головы и шеи остаются высокими и в 60–70% обнаруживаются на 3-4 стадии. Распространенность онкологических заболеваний головы и шеи на 2019 г. составила 420 случаев на 100 000 чел. при 56% своевременной выявляемости [Каприн А.П. с соавт., 2020]. Причины,

способствующие этому, могут быть различными. Самыми частыми (45–65%) причинами запущенности ЗНО СОПР являются поздняя обращаемость людей в связи с малой выраженностью симптоматики на ранних стадиях, низким уровнем осведомленности о заболевании, в 30% – отказ от обследования и своевременного лечения [Рахманкулова Г.С. с соавт., 2017]. Во многих субъектах РФ данная ситуация сопряжена с недостаточной просвещенностью населения о здоровом образе жизни, низким уровнем санитарно-просветительской работы, что также сказывается на показателях заболеваемости и запущенности [Ахмадова М.А. с соавт., 2016; Гажва С.И. с соавт., 2017; Кряжинова И.А. с соавт., 2019; Муханов А.А. с соавт., 2020].

Недостаточная онкологическая настороженность врачей, недостаточная оснащенность стоматологических учреждений современным диагностическим оборудованием, а также отсутствие достоверных, доступных и информативных скрининговых программ приводят к высокому проценту запущенности онкологического заболевания. В меньшей степени ошибки ранней диагностики ЗНО СОПР связаны с ошибками, допущенными врачами при диспансеризации, не только среди врачей-стоматологов, но и среди врачей других специальностей (9–15%) [Романенко И.Г. с соавт., 2016; Егорова А.Г. с соавт., 2017; Старикова И.В. с соавт., 2018].

Основой ранней диагностики ЗНО СОПР является «онкологическая настороженность», под которой понимаются знание факторов риска онкологических заболеваний, выявление ранних признаков малигнизации и, по возможности, своевременное устранение/ослабление их действия, назначение дополнительных доступных и информативных методов обследования, своевременное направление на консультацию к врачу-онкологу [Иконникова А.В. с соавт., 2019]. К сожалению, онконастороженность при осмотре полости рта на этапах первичной и вторичной профилактики и диспансерного наблюдения чаще всего носит формальный характер, особенно если пациент предъявляет жалобы иного характера, что в последующем приводит к запущенным формам ЗНО СОПР [Гринин В.М. с соавт., 2018; Несин А.Ф. с соавт., 2019].

Несмотря на то, что разработаны различные модели маршрутизации пациентов с подозрениями на ЗНО, некоторые рекомендации сомнительны и не всегда выполнимы в амбулаторной практике врача-стоматолога первичного звена. Ошибки диагностики рака СОПР, приводящие к запущенности, также могут быть допущены при выполнении различных способов биопсии. Биопсия проводится в основном в специализированных учреждениях и входит в стандартный алгоритм обследования, встречаются и ложноотрицательные результаты гистологического исследования, связанные с различными факторами [Сосновская Л.А., 2016; Warnakulasuriya S. et al., 2007].

Недостаточный уровень просвещения и пропаганды здорового образа жизни, неполный охват населения в рамках диспансеризации и формальное проведение онкоосмотра полости рта, а также отсутствие четкого, информативного, доступного, малозатратного алгоритма оценки выявленных факторов риска малигнизации ПЗ на этапах осмотра затрудняют своевременное выявление и последующую маршрутизацию больных ЗНО СОПР на ранних стадиях заболевания [Шухорова Ю.А., Ткач Т.М., Буракшаев С.А., Постников М.А., 2020].

1.3 Методы диагностики новообразований слизистой оболочки полости рта у пациентов

В настоящее время известно большое количество методов диагностики новообразований СОПР и алгоритмов обследования данной категории пациентов, а также отмечается их доступность в условиях практического здравоохранения РФ. Все диагностические методы можно подразделить на неинвазивные и инвазивные, а также основные и дополнительные. Немаловажное значение при применении методов обследования имеет оценка их эффективности с определением валидности, безопасности и простоты проведения [Позднякова Т.И. с соавт., 2013; Гажва С.И.,

Котунова Н.А., 2017; Гринин В.М., Ковалева Л.С., 2018; Казарина Л.Н. с соавт., 2019; Гальченко В.М. с соавт., 2020]. Безусловно, применение одного из методов или их совокупности в диагностике ПЗ или ЗНО требует от специалистов в стоматологической практике прежде всего четких знаний о заболеваниях СОПР, правильности их использования и онкологической настороженности [Доманин А.Ф. с соавт., 2011; Гажва С.И. с соавт., 2015; Романенко И.Г. с соавт., 2017; Постников М.А. с соавт., 2020; Madera M. et al., 2018].

Согласно современным литературным источникам, опрос и визуальный осмотр остаются основными методами в выявлении поражений СОПР для большинства практикующих врачей, они включены в скрининговую программу РФ, но разработанные скрининговые программы широко не применяются в России [Махмутова А.И., Абдрашитова А.Б., 2018; Максимовская Л.Н. с соавт., 2019].

Во время осмотра оцениваются асимметрия лица, степень открывания рта, состояние красной каймы губ, СОПР, цвет, консистенция, наличие первичных или вторичных образований с последующей пальпацией в различной последовательности. Примером может служить осмотр, предложенный ВОЗ, который включает в себя три этапа: обследование внеротовой области головы и шеи, околоротовых и внутриротовых мягких тканей, зубов, а также тканей пародонта [Латышева С.В., Будевская Т.В., 2016]. Осмотр не позволяет поставить точный диагноз, тем более такой, как ЗНО СОПР, дифференцировать опухолевый или предопухолевый процесс и спрогнозировать время трансформации ПЗ СОПР в ЗНО [Несин А.Ф. с соавт., 2019].

Во многом постановка диагноза при осмотре зависит от грамотности и опытности врача [Камилов Х.П. с соавт., 2016; Гилева О.С. с соавт., 2019; Иконникова А.В., 2019; Горбатова Е.А. с соавт., 2020]. Направление пациентов к онкологу с выявленными новообразованиями СОПР при осмотре зачастую приводит к гипердиагностике и перегрузке онкологической службы. Именно на этапе осмотра врачами допускается большое количество ошибок, что говорит о его низкой диагностической значимости для обнаружения предраковых и ранних форм ЗНО СОПР.

Доступным и простым методом в работе врача-стоматолога остается стоматоскопия, при которой осмотр СОПР осуществляется с применением оптики: лупы, микроскопа, бинокляров, эндоскопов. В процессе его проведения осматривается СОПР с оценкой цвета, рельефа, блеска и сосудистого рисунка. Данный метод получил название простой стоматоскопии и преследует визуализацию очаговых изменений, но при увеличении [Доманин А.А. с соавт., 2011; Касперович С.Н. с соавт., 2018; Николаева А.И. с соавт., 2018; Fitzpatrick S.G. et al., 2019]. В дополнение к простой стоматоскопии применяют расширенную, при которой используют медицинские красители (раствор Люголя, окраска гематоксилином, толуидиновым голубым красителем «ТBlue»). Методики с метиленовым синим и толуидиновым голубым в ряде субъектов РФ по-прежнему применяют, но в меньшей степени [Шумский А.В., 2014; Sekine J. et al., 2017; Kansara S., Sivam S., 2021].

Оптические методики диагностики с визуальным контролем достаточно широко распространены, основываясь при этом на световых технологиях. В РФ и в США хорошо зарекомендовал себя метод оптической когерентной томографии. В России работы с его использованием были продемонстрированы еще в 1991 г. в Нижнем Новгороде под руководством врачей и профессора Н.Д. Гладковой [Литвинчук Я.О., 2019]. Главным преимуществом данного метода является неинвазивность, что исключает стрессовые факторы со стороны больных. В ряде стоматологических поликлиник субъектов РФ для ранней диагностики образований СОПР применяют метод оптической когерентной томографии, который основан на получении изображения микроструктуры тканей с использованием света ближнего инфракрасного диапазона. Применение метода дает возможность получить изображения подповерхностных структур на глубине до 2 мм, дифференцировать нормальную слизистую оболочку от пораженной, определить границы поражения, выявить признаки малигнизации очага поражения (потеря структурированности слоев СОПР) [Гажва С.И., Котунова Н.А., 2017; Робинович О.Ф., 2019].

Использование оптической когерентной томографии в диагностике рака СОПР предоставляет хорошие диагностические результаты. В ряде работ данный

метод показал высокий процент чувствительности (до 84%) и специфичности (до 96%) [Гальченко В.М. с соавт., 2016; Межевикина Г.С., Глухова Е.А., 2018]. Однако использование указанного метода в условиях первичного звена не представляется возможным, так как требует специального оборудования, продолжительного времени и соответствующих навыков у врачей.

Среди методов, сочетающих в себе световую технику и стоматоскопию, стоит выделить такую систему, как ViziLitePlus&TBlue (ZilaPharmaceuticals, Phoenix, Arizona, USA). Одним из распространенных методов в России является хемилюминесцентная техника (ViziLitePlus&TBlue) [Подкопаева В.В. с соавт., 2019; Amirchaghmaghi M. et al., 2018; Tiwari L., 2019; Meleti M. et al., 2020]. Стоматоскопия в системе «ViziLitePlus&TBlue» проводится в два этапа и предназначена для выявления скрытых и бессимптомных патологических изменений слизистой рта у пациентов с повышенными факторами риска. Безусловно, методы расширенной стоматоскопии являются дополнением к проведенному опросу и осмотру, но, несмотря на это, ряд из них требует дорогостоящих расходных материалов, умений в их проведении и анализе полученных данных [Гажва С.И., Котунова Н.А., 2017; Филимонова Л.Б. с соавт., 2020; Luo X. et al., 2016; Cănjău S. et al., 2018; Gao R.W. et al., 2018; Chiang T.E. et al., 2019].

Предпочтение отдается более доступным и простым методам обследования. В практическом здравоохранении РФ среди скрининговых методов диагностики ЗНО СОПР нельзя не остановиться на флуоресцентных методиках, которые включены в систему обязательного медицинского страхования [Позднякова Т.И. с соавт., 2013; Максимовская Л.Н. с соавт., 2019]. Одним из таких ярких представителей является аутофлуоресцентная стоматоскопия (АФС), которая проводится при помощи ламп и аппаратов с диапазоном излучения от 380 до 700 нм и различных светофильтров (зеленый, красный, синий) для исследования патологических очагов на СОПР. Принцип работы заключается в свечении слизистой оболочки различным цветом при нормальном и патологическом состоянии [Максимовская Л.Н. с соавт., 2016; Бондаренко О.В. с соавт., 2017; Рыбак О.Г. с соавт., 2019; Постников М.А. с соавт., 2020].

Методика аутофлуоресценции широко используется за рубежом и в России при скрининге заболеваний СОПР. По данным различных авторов, чувствительность аутофлуоресцентной диагностики варьируется от 30% до 100%, специфичность – от 15% до 100% [Шкаредная О.В. с соавт., 2017; Межевикина Г.С., Глухова Е.А., 2018; Рыбак О.Г. с соавт., 2019; Hilgers R.D. et al., 2015; Moro A. et al., 2015; Simonato L.E. et al., 2017; Farah C.S. et al., 2018]. Применение аутофлуоресцентной лампы имеет ряд преимуществ за счет простоты использования и неинвазивности, достаточно высокой чувствительности к любым образованиям СОПР [Бондаренко О.В. с соавт., 2017].

Чувствительность флуоресцентной визуализации в комбинации со стандартным осмотром полости рта для обнаружения предраковых заболеваний и плоскоклеточного рака в проведенных исследованиях колеблется от 46% до 100%, но в 7 из этих 8 исследований наблюдаемые значения чувствительности больше 70%. Специфичность флуоресцентной визуализации в комбинации со стандартным осмотром полости рта для обнаружения предраковых заболеваний и плоскоклеточного рака колеблется от 41,7% до 97,9%. Тем не менее в большинстве исследований не удалось оценить связь флуоресцентной визуализации со стандартным осмотром полости рта [Lalla Y. et al., 2016; Bagri-Manjrekar K. et al., 2018].

В настоящее время отечественными учеными разработаны критерии дифференциальной диагностики различных поражений СОПР при помощи аутофлуоресцентной диагностики [Булгакова Н.Н. с соавт., 2015]. Однако применение только одной аутофлуоресцентной стоматоскопии не всегда позволяет правильно установить диагноз, для этого необходимо использовать ряд других неинвазивных методов, что предполагает необходимость дальнейшего дополнительного обследования с применением инвазивных методик [Шкаредная О.В. с соавт., 2017].

Как в зарубежной, так и в отечественной литературе встречаются работы, посвященные диагностике ЗНО СОПР с определением онкомаркеров в слюне [Moretti M., Lissoni A. et al., 2019]. Метод хорошо зарекомендовал себя в дополнение к имеющемуся визуальному осмотру при постановке диагноза рак, когда пациент уже направлен в специализированное учреждение к врачу-онкологу. Его применение

также целесообразно при оценке эффекта проведенного лечения по поводу ЗНО СОПР, а назначение анализов или забора слюны для исследования онкомаркеров с целью постановки диагноза на стоматологическом приеме не всегда возможно и обосновано [Леонтьева Е.С. с соавт., 2012; Шумский А.В., 2014; Khurshid Z. et al., 2016; Sannam Khan R. et al., 2016; Kaur J. et al., 2018].

Для решения проблем ранней диагностики новообразований СОПР были разработаны новые технологии эндоскопической визуализации, наиболее перспективной из которых является узкоспектральная визуализация (NBI) [Yang S.W. et al., 2015]. Узкоспектральная визуализация выступает неинвазивным оптическим диагностическим методом, позволяющим визуализировать сосуды подслизистого слоя. Данное устройство использует фильтры в виде полосы последовательного освещения красным/зеленым/синим цветом, причем значения длин волн для каждой полосы составляют от 415 нм до 540 нм. Свет 415 нм (синий) выделяет микрососудистую сеть среди эпителиальных сосочков, обеспечивая изображение этих тонких сосудов [Warnakulasuriya S. et al., 2007; Vu A.N. et al., 2015; Sekine R. et al., 2015; Hui Z. et al., 2018; Deganello A. et al., 2021]. Применение данной технологии невозможно, так как требует серьезных затрат на приобретение устройства и длительного времени выполнения.

Среди инвазивных методов диагностики для подтверждения или опровержения ПЗ и ЗНО выделяется соскоб, пункция и биопсия с последующим гистологическим исследованием клеток и тканей [Скородумова Л.О. с соавт., 2013; Olms C. et al., 2018]. Цитологическое исследование, которое основывается на изучении структурных особенностей клеточных элементов и их соединений, информативно при определенных патологических состояниях СОПР, чаще язвенных и подслизистых [Alsarraf A.H., Kujan O., Farah C.S., 2017; Daroit N.B. et al., 2018; Sukegawa S. et al., 2020].

При подслизистых новообразованиях показана пункция с получением материала для цитологического заключения. Процесс исследования полученного патологического образца требует дальнейшего изучения под микроскопом, что, в свою очередь, увеличивает финансовые затраты, если проводится в условиях амбулаторной стоматологической помощи [Шухорова Ю.А. с соавт., 2020].

Применение этого метода при экзофитных образованиях с наличием гиперкератоза на поверхности несет малую информативность, так как полученный материал представлен пластом слущенного эпителия [Николенко В.Н. с соавт., 2018; Sekine J. et al., 2017; Franzmann E.J., Donovan M.J., 2018]. В ряде случаев применение соскоба и пункции с цитологическим исследованием является обоснованием для дальнейшего выполнения биопсии новообразований СОПР [Alsarraf A. et al., 2018; Olms C. et al., 2018].

Биопсия с гистологическим исследованием служит золотым стандартом дифференциальной диагностики новообразований СОПР и постановки диагноза ПЗ или ЗНО. В свою очередь, применяют как инцизионную биопсию с забором части патологической ткани, так и эксцизионную, или тотальную, с забором всего образования [Гальченко В.М. с соавт., 2020; Круглова И.А. с соавт., 2020; Chen S. et al., 2015; Panta P. et al., 2018]. Биопсия образований СОПР с точки зрения доказательной медицины при постановке диагноза является основным и достоверным методом, ее проведение должно базироваться на четких показаниях ранее проведенных обследований, а ее выполнение возможно далеко не во всех стоматологических поликлиниках, так как требует обучения специалистов в правильности ее выполнения, дополнительного обеспечения, грамотной интерпретации полученных результатов [Леонтьева Е.С. с соавт., 2012; Кириллова В.П. с соавт., 2019; Neville B.W. et al., 2002].

Гистологическое исследование образцов образований СОПР, полученных путем инцизионной или эксцизионной биопсии, позволяет поставить диагноз на основании изучения тканевого среза [Рутковская А.С. с соавт., 2020; Труханова И.Г., Трунин Д.А., Зинатулина З.С. с соавт., 2021; Elvers D. et al., 2015; Vu A.N. et al., 2015; Davari P., Fazel N., 2016; Alsarraf A. et al., 2017; Vyas T., 2018]. Согласно данным литературы, показатель морфологической верификации ЗНО СОПР в России в 2018 г. составил 97,9% [Сосновская Л.А. с соавт., 2016; Степанов Д.А. с соавт., 2019; Каприн А.П. с соавт., 2020].

Необходимо отметить, что методы диагностики новообразований СОПР должны быть простыми, доступными и эффективными. Наличие разнообразных

методов диагностики новообразований СОПР свидетельствует об отсутствии четкого алгоритма их применения, объективной оценки значимости и последовательности проведения каждого этапа диагностики [Гажва С.И., Котунова Н.А. с соавт., 2017; Кириллова В.П. с соавт., 2019; Пешков М.С., 2020].

Недоступность оборудования, отсутствие соответствующего инструментария и расходных материалов, а также высокая стоимость в целом не позволяют врачам-стоматологам в амбулаторной практике своевременно поставить правильный диагноз и организовать результативную маршрутизацию.

Таким образом, проблеме ранней диагностики патологических состояний СОПР уделяется особое внимание как отечественными, так и зарубежными учеными. Поэтому поиск новых подходов к ранней диагностике, которые позволили бы выявить патологический процесс и провести идентификацию новообразований СОПР, должен быть направлен на разработку и внедрение новых методов диагностики на этапах обследования с последующим выполнением биопсии для подтверждения/неподтверждения или постановки диагноза.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-исследовательская работа выполнена на кафедре терапевтической стоматологии и кафедре онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России), на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ СОКОД) (консультативно-поликлиническое отделение, стационар) и в следующих государственных лечебных учреждениях стоматологического профиля: государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая стоматологическая поликлиника» (ГБУЗ «СОКСП»), государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская стоматологическая поликлиника № 2» (ГБУЗ «ССП № 2»), государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская стоматологическая поликлиника № 3» (ГБУЗ СО «ССП № 3») и негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная стоматологическая поликлиника открытого акционерного общества «Российские железные дороги» (НУЗ «Дорожная стоматологическая поликлиника ОАО «РЖД»). Работа основывалась на принципах доказательной медицины.

2.1 Дизайн 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.

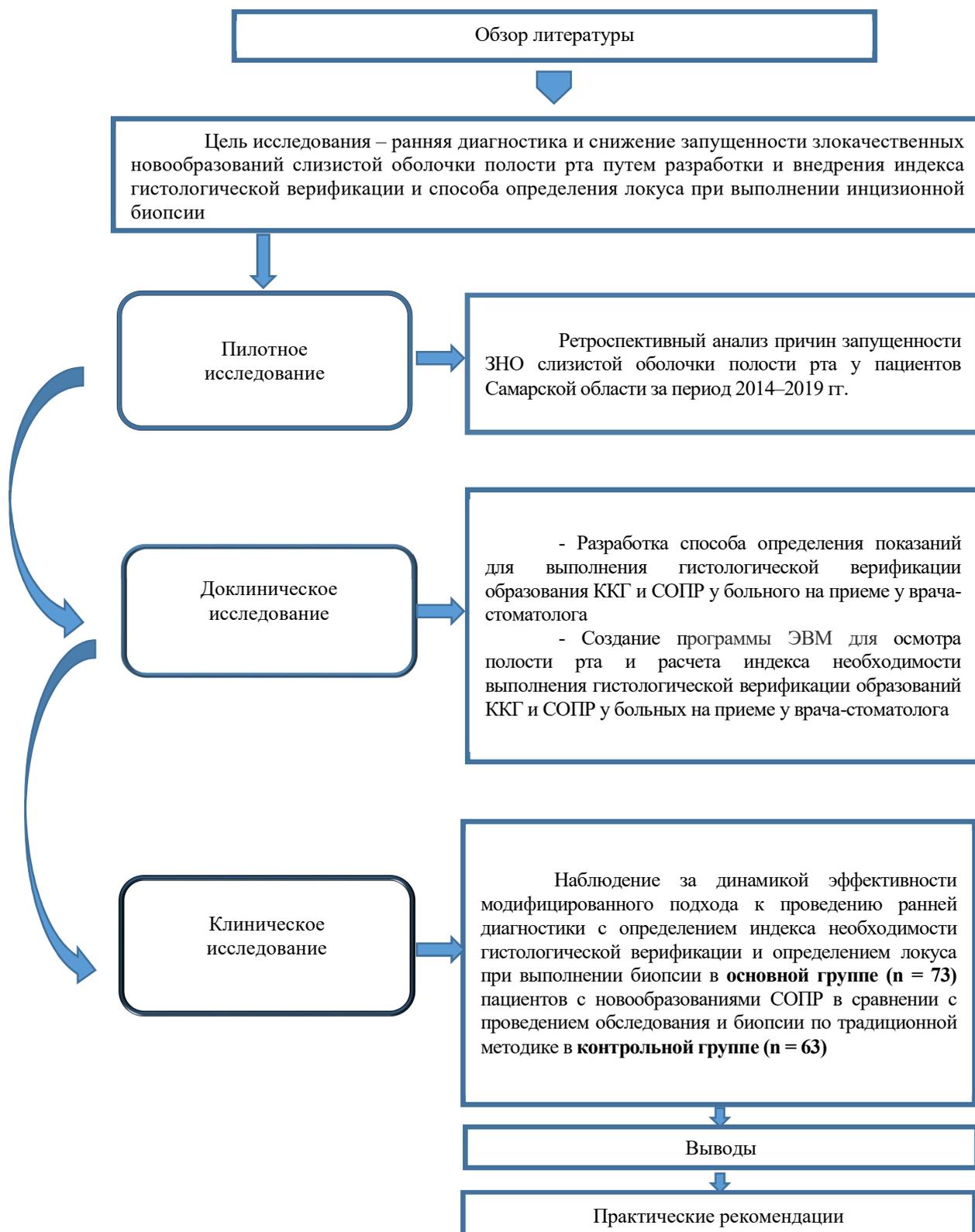


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Первый этап – обзор литературы. Была изучена отечественная и иностранная литература по современным методам диагностики новообразований слизистой оболочки полости рта и причинам запущенности злокачественных новообразований. Сформулирована цель исследования.

Второй этап – пилотное исследование, предполагающее получение предварительных данных, необходимых для планирования дальнейших этапов работы. В рамках этого исследования было проведено 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.

Третий этап – доклиническое исследование, направленное на применение модифицированного подхода с целью ранней диагностики новообразований СОПР у пациентов путем разработки протокола последовательного обследования для определения показаний к выполнению гистологической верификации и программы ЭВМ для расчета ИНГВ.

Четвертый этап – клиническое исследование. 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 ($n = 63$).

Для оценки результатов исследования и совершенствования ранней диагностики применялись методы статистической обработки IBM SPSS Statistics 25, PS IMAGO 4.0, лицензия № 5725-A54. Выводы научно обосновывались с позиций доказательной медицины.

2.2.2 Метод определения показаний для выполнения гистологической верификации новообразований СОПР

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 оболочки полости рта с расчетом индекса необходимости гистологической верификации (патент РФ № 2738855, 2020 г.) (приложения 1, 2).

При обследовании пациента по разработанному протоколу врач-стоматолог определяет наличие и длительность жалоб, факторы риска, проводит визуальный осмотр в определенной последовательности с определением элементов поражения, оценивает результат пальпации и далее проводит осмотр СОПР с применением аутофлуоресцентной лампы «АФС». Каждый признак осмотра оценивается в баллах, а полученная сумма баллов является определением показаний к гистологической верификации.

2.2.3 Программа ЭВМ для сопровождения пациента с новообразованием СОПР

Для обследования стоматологического пациента с подозрением на онкопатологию была разработана и внедрена программа ЭВМ (свидетельство РФ № 2021667870, 2021 г.) (рисунок 3, приложение 3), 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.

Осмотр СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Общие данные
Дата: 1 октября 2018 г. Первичный Вторичный

Пациент
ФИО: _____ Дата рождения: 15 января 1951 г.

ОПРОС
Наличие жалоб: Есть Нет
Длительность жалоб: 14 дней и более менее 14 дней
 Наличие вредных привычек (кроме курения)
 Курение
 Наличие эпизодического контакта с вредными производственными факторами

ОСМОТР
 Полость рта не санирована
 Наличие при визуальном осмотре эрозии, экскориации, афты, язвы, трещины, корки, рубца, гиперкератоза
 Наличие пятен, узла, узелка, бугорка, пузырька, пузыря, гнойника, кисты

ПАЛЬПАЦИЯ
 Наличие пальпируемого образования
 Наличие пальпируемых регионарных лимфатических узлов

ОСМОТР с аутофлуоресцентной лампой «АФС»
 Наличие коричнево-темного свечения
 Наличие розово-красное свечение
 Наличие зеленое свечение

а) Губа красная кайма/слизистая, угол верхняя/нижняя/справа/слева
б) Преддверие верхнее / нижнее/справа/слева
в) Слизистая альвеолярного отростка с вестибулярной стороны на верхней / нижней челюсти, справа/слева/фронтальный отдел
г) Слизистая щеки справа /слева
д) Слизистая альвеолярного отростка с язычной стороны на верхней / нижней челюсти, справа/слева/фронтальный отдел
е) Ретромолярное пространство справа/слева
г) Слизистая дна полости рта фронтального / бокового отделов/справа/слева
ж) Нижняя поверхность языка справа/слева
з) Боковая поверхность языка справа/слева
и) **Кончик языка**
к) Спинка языка справа /слева
л) Корень языка справа/слева
м) Слизистая твердого неба справа/слева
н) Слизистая мягкого неба справа/слева
о) Передние небные дужки справа/слева

ИНГВ : 6 баллов.
показано выполнение биопсии.

и) Кончик языка

Экспорт в Excel

Рисунок 3 – Программа ЭВМ для осмотра полости рта и расчета индекса необходимости выполнения гистологической верификации новообразования СОПР

После загрузки и открытия программы на компьютере, начиная с даты посещения пациента и далее по всем пунктам, врач-стоматолог / врач-онколог отмечает «галочкой» результат обследования. По окончании заполнения протокола осмотра полости рта программа ЭВМ самостоятельно высчитывает индекс необходимости гистологической верификации. Далее осуществляется экспорт данных в таблицу Excel, которые сохраняются в файле Excel на компьютере и на электронном носителе. При необходимости результаты осмотра можно обрабатывать дистанционно и отправлять по электронной почте для консультации с другими специалистами.

2.3 Клиническое исследование

2.3.1 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. В лечебных учреждениях ГБУЗ «СОКСП», ГБУЗ «ССП № 2», ГБУЗ СО «ССП № 3» и НУЗ «Дорожная стоматологическая поликлиника ОАО «РЖД» (негосударственная структура) было проведено обследование для диагностики новообразований слизистой рта 84 пациентов по разработанному протоколу обследования и 64 пациентов из лечебных учреждений стоматологического профиля государственного и негосударственного подчинения по традиционной методике с целью предупреждения запущенности злокачественного процесса.

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, они и составили контрольную группу.

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 (таблицы 1, 2).

Таблица 1 – Распределение пациентов по гендерному признаку и возрасту

Возраст больных (лет)	Основная группа (n = 73)				Контрольная группа (n = 63)				p
	М		Ж		М		Ж		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
до 50	8	10,9	4	5,5	7	11,1	8	17,5	0,390
50–59	14	19,2	11	15,1	11	17,5	11	17,5	0,922
60–69	9	12,3	16	21,9	13	20,6	8	7,9	0,945
70 и 89	6	8,2	5	6,8	2	3,2	3	4,7	0,308
Всего	37	50,6	36	49,4	33	52,4	30	47,6	
Примечание – $\chi^2 = 2,4$, p = 0,494									

**Таблица 2 – Соотношение мужчин (М) и женщин (Ж)
в основной и контрольной группах**

	Основная группа (n = 73)		Контрольная группа (n = 63)		p
М	37	51%	33	52%	0,980
Ж	36	49%	30	48%	0,980
Всего	73	100%	63	100%	

Все пациенты были стандартизированы по гендерным признакам и возрастным категориям. Письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных было получено от всех пациентов.

2.3.2 Критерии включения и критерии исключения

Критерии включения в исследование сформировали следующие группы пациентов:

- пациенты с патологическими состояниями СОПР воспалительного характера, предраковой патологией, сопровождающейся процессами ороговения и/или эрозирования: веррукозная и эрозивно-язвенная формы лейкоплакии, а также экссудативно-гиперемическая, гиперкератотическая и эрозивно-язвенная формы изолированного КПЛ СОПР;

- лица с нетипичной клинической картиной патологии СОПР и подозрением на неоплазию;

- лица, которым планировалось хирургическое лечение по поводу впервые установленного диагноза рак полости рта;

- пациенты с отсутствием декомпенсированных форм сочетанной системной патологии, ограничивающей их активность и составляющей угрозу для жизни.

Критерии исключения:

- лица с тяжелой системной патологией, ограничивающей активность и составляющей угрозу для жизни;

- лица с психическими заболеваниями и нарушениями когнитивных функций;

- лица, имеющие обширные кровоточащие раны в полости рта.

2.3.3 Клиническое обследование пациентов

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.

В ходе осмотра определяли состояние красной каймы губ: цвет, нарушение целостности, наличие пятен, эрозий, изъязвлений корок. Оценивали состояние слизистой оболочки преддверия и собственно полости рта (цвет, влажность, рельеф), локализацию, выраженность и форму новообразований, распространенность патологического процесса.

Пациентам основной ($n = 73$) и контрольной ($n = 63$) групп с подозрением на онкопатологию СОПР проводилось традиционное клиническое обследование по следующей схеме:

- опрос пациента;
- внешний осмотр, обследование региональных лимфатических узлов;
- осмотр ККГ с открытым и закрытым ртом;
- оценка тактильной чувствительности (тройничный нерв) и подвижности (лицевой нерв);
- осмотр слизистой оболочки щек;
- обследование вестибулярной поверхности десны справа налево, затем оральной поверхности – слева направо;
- обследование языка – дорзальной и вентральной поверхностей, оценка подвижности;
- обследование дна полости рта и основания языка;
- обследование боковых поверхностей языка;
- обследование твердого и мягкого неба.

После проведения основных методов обследования пациентам основной и контрольной групп при необходимости проводились дополнительные методы исследования: УЗИ лимфатических узлов шеи, пункция лимфатических узлов шеи под контролем УЗИ с цитологическим исследованием пунктата, КТ ротоглотки и органов шеи с введением контрастного препарата, КТ ротоглотки и органов шеи без введения контрастного препарата, УЗИ брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия.

2.3.4 Оценка стоматологического статуса пациентов

Стоматологический статус пациентов обеих групп оценивали с применением специальных индексов: определение индекса КПУ(з), определение уровня гигиены полости рта, состояние тканей пародонта.

Для объективной оценки состояния зубов индекс КПУ зубов и КПУ поверхностей регистрировали для определения интенсивности кариозного процесса в постоянных зубах и рассчитывали по формуле (1):

$$\text{КПУ} = \text{К} + \text{П} + \text{У}, \quad (1)$$

где К – количество постоянных зубов с кариесом и его осложнениями, а также кариес в ранее реставрированных зубах;

П – количество постоянных зубов с пломбами, не требующих реставрации;

У – количество удаленных постоянных зубов.

Гигиеническое состояние полости рта оценивали с помощью гигиенического индекса Грина – Вермиллиона (ИГР-У) без использования специальных красителей [Хамадеева А.М. с соавт., 2017]. Критерии оценки гигиенического состояния полости рта по показателям зубного налета и зубного камня индекса ИГР-У: 0–0,6 балла – низкий, хорошая гигиена; 0,7–1,6 балла – средний, удовлетворительная; 1,7–2,5 балла – высокий, неудовлетворительная; 2,6 балла и более – очень высокий, плохая гигиена.

Состояние тканей пародонта определяли на основании пародонтального индекса РІ (ПИ) (Russel, 1967), который дает возможность учесть наличие как гингивита, так и других симптомов патологии пародонта.

Использовали следующие оценки:

0 – нет изменений и воспаления;

1 – легкий гингивит (воспаление десны не охватывает весь зуб);

2 – гингивит без повреждения прикрепленного эпителия (патологический карман не определяется);

6 – гингивит (пародонтит) с образованием зубодесневого кармана, нарушения функции нет, зуб не подвижен;

8 – выраженная деструкция всех тканей периодонта, зуб подвижен, может быть смещен. Состояние периодонта оценивается у каждого имеющегося зуба от 0 до 8 с учетом степени воспаления десны, подвижности зуба и глубины зубодесневого кармана.

В сомнительных случаях ставят наивысшую из возможных оценок.

При возможности рентгенологического обследования периодонта вводится оценка «4», где ведущим признаком является состояние костной ткани, проявляющееся исчезновением замыкающих кортикальных пластинок на вершинах альвеолярного гребня. Это особенно важно для диагностики начальной степени развития патологии периодонта. Для расчета индекса полученные оценки складывают и делят на число имеющихся зубов по формуле (2):

$$\text{ПИ} = \frac{\text{Сумма оценок у каждого зуба}}{\text{Число зубов у обследуемого}} \times 100, \quad (2)$$

при этом 0,1–1,0 – начальная и легкая степень патологии периодонта;

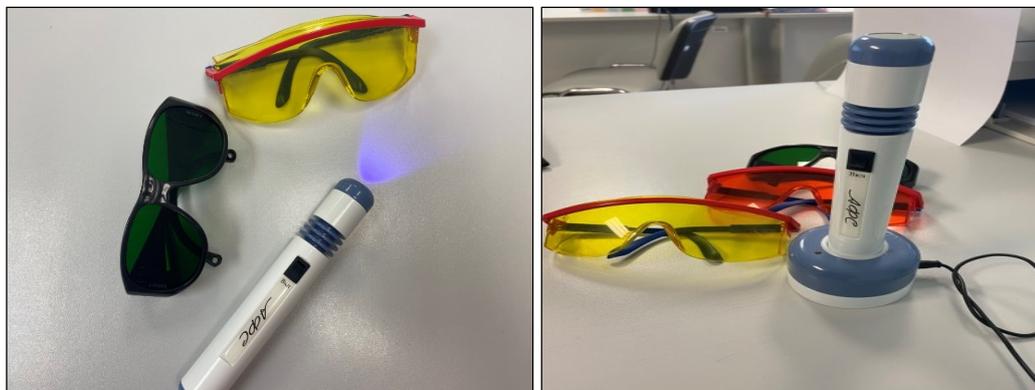
1,5–4,0 – среднетяжелая степень патологии периодонта;

4,0–8,0 – тяжелая степень патологии периодонта.

2.3.5 Аутофлуоресцентная диагностика новообразований слизистой оболочки полости рта

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) (рисунок 4). Аутофлуоресцентную стоматоскопию проводили по следующей схеме: при естественном освещении помещения, пациент в стоматологическом

кресле с защитными очками с красным светофильтром, врач-стоматолог надевает очки с желтым светофильтром. Врач-стоматолог направляет лампу на пациента, освещая полость рта, на расстоянии 25–30 см от лица.



**Рисунок 4 – Аппарат «АФС-400»
(регистрационное удостоверение № ФСР 2011/106669)
с комплектом очков**

Осмотр проводился с соблюдением следующей последовательности: красная кайма губ, слизистая оболочка щеки, боковая поверхность языка с обеих сторон, слизистая оболочка спинки языка, твердое и мягкое небо, дно полости рта; регистрируется свечение очага (белое, красное, коричневое (темное)). Далее врач-стоматолог повторяет осмотр, надевая очки с зеленым фильтром, и регистрирует свечение (зеленое, белое, коричневое, темное (черное)), полученные данные фиксируются в медицинской карте больного.

Различные структурные изменения слизистой и нарушения в ее клеточном метаболизме имеют различные свойства поглощения и отражения света при использовании флуоресцентного света. Так, нормальная слизистая имеет зеленое свечение, красное свечение отмечается при наличии воспалительного процесса, наличии продуктов жизнедеятельности микроорганизмов (эндогенных порфиринов); очаги с потерей флуоресценции характеризуются как темное свечение (эффект гашения) и в редких случаях – коричневое, что говорит о предраковом или злокачественном процессе. Такие очаги в дальнейшем необходимо дообследовать с применением инвазивных методик [Гордеева В.А. с соавт., 2021; Pozdnyakova T.I. et al., 2013; Huang T.T. et al., 2017; Simonato L.E. et al., 2019].

2.3.6 Обследование пациентов с новообразованиями СОПР по разработанному протоколу

На стоматологическом амбулаторном приеме врач-стоматолог перед началом обследования заполняет паспортную часть разработанного протокола, отмечает дату обследования, первичное или вторичное обследование пациента, ФИО пациента и дату рождения. После оформления паспортной части определяют анамнестические данные, проводят визуальный осмотр, оценивают результат пальпации, осуществляют осмотр СОПР с аутофлуоресцентной лампой «АФС» в определенной последовательности. По разработанному протоколу обследование пациента с подозрением на онкопатологию СОПР состоит из четырех последовательных этапов, которые оцениваются по балльной системе, а суммирование баллов служит определением показаний к гистологической верификации. Значение ИНГВ фиксируется с буквенной отметкой топографического расположения очага поражения (например, 3с; 5i). Полученная сумма баллов определяет индекс необходимости гистологической верификации (приложение 2).

2.3.7 Методики выполнения биопсии

Пациентам основной группы ($n = 73$) выполняли биопсию новым способом (патент РФ № 2759077, 2021 г.) (приложение 4).

Осмотр пациента проводили в стоматологическом кресле. После местного обезболивания при естественном освещении с помощью флуоресцентной лампы и очков с зеленым светофильтром определяли наиболее темный локус светового гашения патологически измененного участка слизистой оболочки полости рта в лучах лампы. Затем выполняли маркировку границы темного локуса светового гашения медицинским красителем (метиленовый синий раствор 1%); отступая 2 мм по контуру от границы маркировки, «крестообразно» выполняли биопсию

новообразования СОПР при помощи оториноларингологического конхотома (выкусывателя) при естественном освещении путем погружения рабочей части лезвий конхотома на всю глубину, затем в лучах лампы «АФС» с зеленым фильтром определяли очаг светового гашения новообразования и места выполненной биопсии. Полученные биоптаты при применении обеих методик помещали в контейнер с раствором формалина 40% и направляли в патологоанатомическую лабораторию для гистологического исследования.

После полученного результата гистологического заключения врач-клиницист принимал решение о необходимости дальнейшего лечения в условиях СОКОД или лечения и диспансерного наблюдения у врача-стоматолога.

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.

Инцизионную биопсию проводили следующим образом: пациент в стоматологическом кресле, при искусственном освещении полости рта, под местным обезболиванием (апликационной, инфильтрационной и/или проводниковой анестезией); при помощи оториноларингологических конхотомов делали забор участка ткани по краю новообразования СОПР с захватом здоровой ткани путем погружения рабочей части лезвий конхотома на всю глубину.

Через 7–10 рабочих дней с момента выполнения первой (однократной) биопсии врач – клиницист/онколог, основываясь на данных клинической картины и гистологического заключения, принимал решение о проведении повторной биопсии, то есть двукратной. Повторная инцизионная биопсия проводилась аналогично первичной, забор ткани на исследование осуществлялся с другого края новообразования с захватом здоровой ткани путем погружения рабочей части лезвий конхотома на всю глубину.

После получения гистологического заключения врач – клиницист/онколог, основываясь на данных клинической картины и гистологии, направлял пациента на консультацию к заведующему профильным хирургическим онкологическим отделением (опухоль головы и шеи) для определения показаний к выполнению ЭБ.

По показаниям методику ЭБ выполняли в условиях профильного отделения (опухоли головы и шеи) ГБУЗ СОКОД с последующей госпитализацией пациентов. Под эндотрахеальным наркозом при помощи электроножа и/или хирургического скальпеля, отступая на 0,2–0,3 см от новообразования СОПР, выполняли полное иссечение; образовавшийся дефект оставляли под вторичное заживление в зависимости от размеров дефекта и локализации, в других случаях проводили местную пластику. Полученный материал после ЭБ направляли в патологоанатомическую лабораторию для дальнейшего морфологического исследования. После полученного результата гистологического заключения врач-клиницист принимал решение о необходимости дальнейшего лечения в условиях ГБУЗ СОКОД, далее – диспансерного наблюдения у врача-стоматолога.

2.4 Методы доказательной медицины и статистической обработки полученных данных

Работа основывалась на принципах доказательной медицины. Выводы научно обоснованы с позиций доказательной медицины.

Результаты исследования обработаны с применением методов доказательной медицины по методике Г.П. Котельникова и А.С. Шпигеля (2012). В исследовании использован ретроспективный анализ архивных данных изучения «протоколов запущенности» 507 пациентов.

Клинические исследования проводились в выборочной совокупности с формированием основной и контрольной групп.

Сбор и хранение данных осуществляли на персональном компьютере в операционной системе Microsoft Windows 10 с помощью прикладного пакета Excel 13. Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ SPSS 25, PS IMAGO 4.0 (IBM SPSS Statistics, США, лицензия № 5725-A54).

У количественных показателей предварительно проверяли соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для сравнения групп применяли критерий t Стьюдента и критерий U Манна – Уитни. Описательные статистики представлены средним и среднеквадратическим отклонением ($M \pm SD$). Для визуализации использовался график типа «усатый ящик» (boxplot). Сопоставление частот для номинальных признаков (локализация, тип роста опухоли, ее стадия и т.д.) проводили с помощью анализа таблиц сопряженности с расчетом критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2), применяя поправку Йетса при размерности таблицы сопряженности 2 на 2 или точный метод Фишера.

Выбор оптимальной точки разделения для разработанной прогностической шкалы осуществляли с помощью ROC-анализа. Качество классификации оценивали с помощью показателей чувствительности, специфичности, точности. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты ретроспективного анализа причин запущенности ЗНО СОПР у пациентов Самарской области по архивным данным ГБУЗ СОКОД за период 2014–2019 гг.

Проведен анализ причин запущенности пациентов с ЗНО СОПР по отчетно-статистическим документам ГБУЗ СОКОД за период 2014–2019 гг. Путем ретроспективного анализа было проанализировано 507 отчетно-статистических документов пациентов с ЗНО СОПР, из которых 307 протоколов разобранных случаев запущенности и 200 протоколов неразобранных случаев. Проанализировано 307 протоколов по форме № 027-2/У «Протокол на случай выявления у больного запущенной формы злокачественного новообразования» («протокол запущенности»), в которых были отражены фамилии и инициалы пациентов, пол, возраст, предварительный и окончательный диагноз и разбор причин запущенности. Не включены в анализ организационно-методическим отделом ГБУЗ СОКОД 200 протоколов, так как онкологи первичного звена не предоставили медицинские карты пациентов с указанием причин запущенности.

Проведенный ретроспективный анализ показал, что тенденция к снижению причин запущенности ЗНО СОПР среди взрослого населения по Самарской области не наблюдается (рисунок 5).

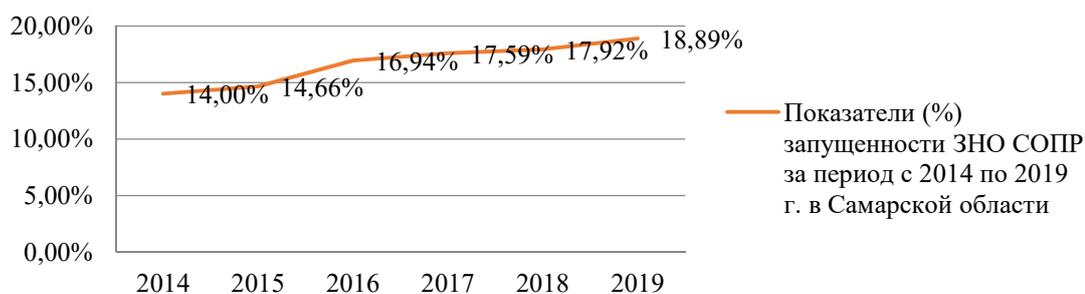


Рисунок 5 – Показатели причин запущенности ЗНО СОПР у пациентов Самарской области за период 2014–2019 гг.

Средний возраст пациентов, указанных в 307 протоколах, составил $58,3 \pm 8,67$ года: мужчин – 217 (70,7%), женщин – 90 (29,3%) ($p = 0,001$). Полученные данные о дефектах, приведших к запущенности ЗНО, представлены в таблице 3 и на рисунке 6.

Таблица 3 – Дефекты, приведшие к запущенности ЗНО СОПР у пациентов Самарской области, за период 2014–2019 гг.

Причина запущенности	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего	
	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	%
Дефект всеобщей диспансеризации	15	10	16	30	19	22	112	36,48
Дефекты при проведении онкологических осмотров	9	5	9	1	11	7	42	13,68
Организационные дефекты	2	2	4	3	1	3	15	4,89
Дефекты диспансеризации онкологических больных	1	5	1	5	1	1	14	4,56
Пропуск патологии при онкологическом осмотре	3	3	9	4	7	12	38	12,38
Дефекты диагностики ЗНО СОПР, допущенные врачом-стоматологом	11	10	9	6	12	9	57	18,57
Ошибка оториноларинголога	2	10	3	4	3	3	25	8,14
Клиническая ошибка врача-онколога			1	1	1	1	4	1,30
Итого	43 (14,0%)	45 (14,66%)	52 (16,94%)	54 (17,59%)	55 (17,92%)	58 (18,89%)	307	100

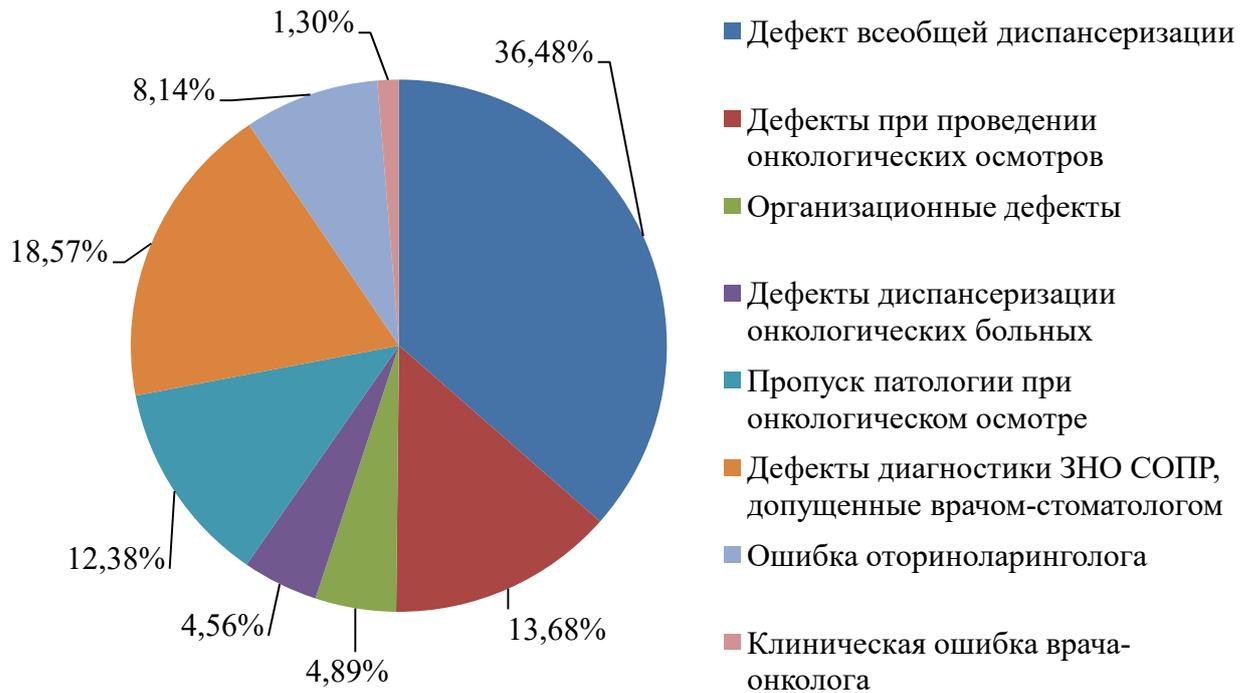


Рисунок 6 – Диаграмма дефектов, приведших к запущенности ЗНО СОПР у пациентов Самарской области, за период 2014–2019 гг.

Необходимо отметить, что 112 дефектов (36,48%) из 307 разобранных случаев запущенности связаны со всеобщей диспансеризацией. По данным регистра ГБУЗ «СОКСП», в самарские стоматологические организации обращается не более 26,8% взрослого населения [Шухорова Ю.А., Ткач Т.М., Буракшаев С.А., Постников М.А., 2020]. При таком охвате населения невозможно выявить факторы риска, предраковые заболевания и ранние формы ЗНО СОПР. Дефекты, допущенные врачами, составили 307 случаев (60,55%).

Для скрининга и ранней диагностики онкопатологии СОПР разработаны рекомендации ВОЗ, которые, возможно, выполняются не в полном объеме, так как осмотр врача-стоматолога не включен для всех категорий диспансеризации. Этим, вероятно, и объясняется высокий процент пропуска патологии в 38 случаях (12,38%) при онкоосмотре (рисунок 6).

Важно отметить тот факт, что при диспансерном наблюдении пациентов с онкопатологией другой локализации (рак легкого, прямой кишки, гортани и др.) проводят формальный осмотр СОПР, если только пациент не предъявляет жалобы

со стороны полости рта; вероятно, это и может привести к поздней диагностике ЗНО СОПР в 14 случаях (4,56%). Анализ «протоколов запущенности» показал, что пропуск патологии или неверная диагностика и лечение наблюдаются при обращении пациента к врачу-оториноларингологу – 25 случаев (8,14%), из них мужчин – 7,1%, женщин – 1,04%. Полученные показатели, возможно, связаны с тем, что внимание фиксируется на сходных жалобах и клинических проявлениях поражений лор-органов, при этом назначается консервативное лечение, включающее в себя физиотерапию.

Дефекты диагностики ЗНО СОПР, допущенные врачами-стоматологами, составляют 57 случаев (18,57%) от общего числа выявленных дефектов из 307 «протоколов запущенности» (таблица 4).

Таблица 4 – Дефекты, допущенные врачами-стоматологами, приведшие к выявлению поздней или запущенной стадии заболевания у пациентов

Выявленные дефекты	Всего	%
Дефекты диагностики ЗНО СОПР, допущенные врачом-стоматологом	57	18,57
Дефекты дифференциальной диагностики	15	4,89
Клинические дефекты	16	5,21
Длительное обследование	3	0,98
Дефекты дифференциальной диагностики стоматолога и онколога	5	1,63
Длительное консервативное лечение	8	2,60
Длительное ожидание госпитализации	2	0,65
Дефект диспансеризации у врача-стоматолога	8	2,60

Дефекты дифференциальной диагностики обнаружены в 15 случаях (4,89%), что связано с недостаточностью онконастороженности врачей-стоматологов, выявления, оценки и устранения факторов риска, а также с отсутствием четких знаний ранних и поздних клинических признаков малигнизации. Некоторые формы ЗНО длительно лечились по поводу таких заболеваний, как хронический пародонтит – 5 (1,63%), язвенно-некротический гингивит – 3 (0,98%), хронический рецидивирующий афтозный стоматит – 2 (0,65%), флегмона – 1 (0,32%), фиброматоз десен – 1 (0,32%), папилломатоз – 3 (0,98%). 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 (рисунок 7).

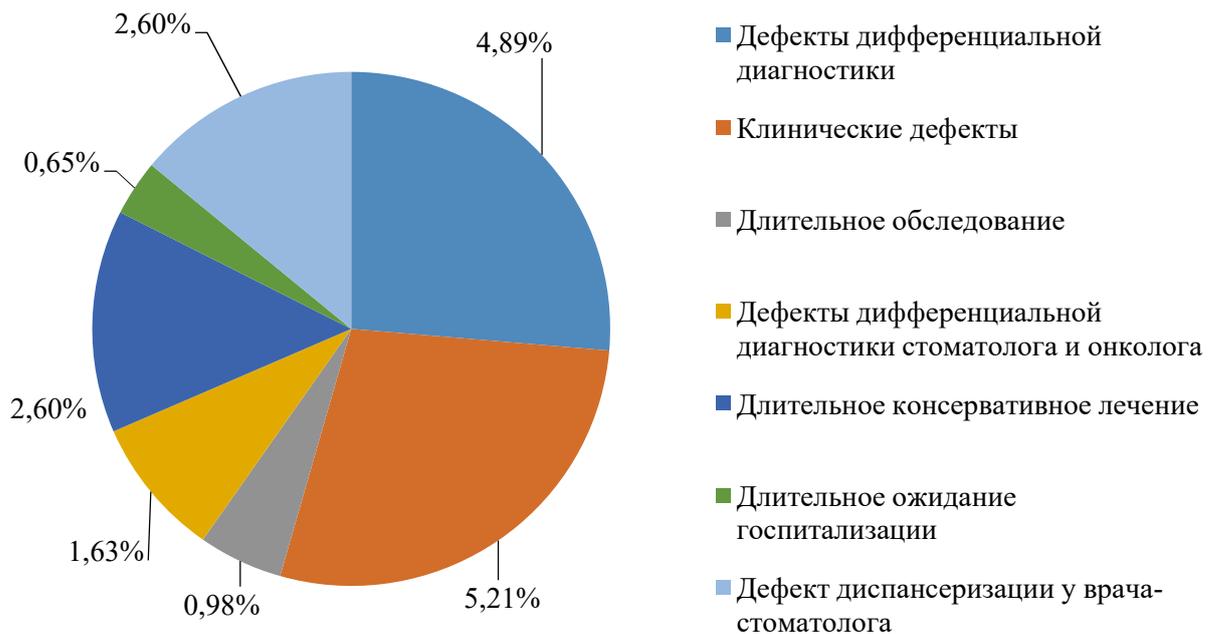


Рисунок 7 – Диаграмма дефектов, приведших к выявлению у пациентов ЗНО СОПР в поздней или запущенной стадии заболевания

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 показывает, что дефекты, допущенные при обследовании пациентов врачом-стоматологом первичного звена, должны послужить мотивацией к разработке модифицированного подхода для раннего выявления ПЗ и ЗНО слизистой оболочки полости рта.

3.2 Клиническая характеристика пациентов с новообразованиями СОПР в сформированных группах сравнения

В условиях амбулаторного приема 73 пациента основной группы после проведенного обследования по разработанному протоколу были направлены на консультацию к врачу-онкологу в ГБУЗ СОКОД с указанием направительного диагноза: лейкоплакия (по МКБ – К 13.2) – 8 пациентов, 65 пациентов – новообразования неизвестного характера полости рта (по МКБ – D 37). Из контрольной группы 63 пациента после проведенного обследования по традиционной методике были направлены на консультацию к врачу-онкологу в ГБУЗ СОКОД с указанием направительного диагноза: лейкоплакия (по МКБ – К 13.2) – 9 пациентов, новообразования неизвестного характера полости рта (по МКБ – D 37) – 8 пациентов, доброкачественные новообразования рта и глотки (по МКБ – D 10) – 46 пациентов.

При проведении основных методов обследования жалобы на наличие новообразования предъявляли пациенты основной группы – 34,2%, контрольной группы – 54,0%; на боль в области новообразования – основная группа – 23,3%, контрольная группа – 47,6%; на дискомфорт в полости рта – основная группа – 64,4%, контрольная группа – 81,0%; на жжение в полости рта – основная группа –

39,7%, контрольная группа – 42,9%; на зуд в полости рта – основная группа – 28,8%, контрольная группа – 39,7%; на кровоточивость из новообразования – основная группа – 6,8%, контрольная группа – 22,2%. Полученный материал представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение пациентов в группах сравнения по предъявляемым жалобам

Жалобы	Основная группа (n = 73)				Контрольная группа (n = 63)				p
	Предъявляют		Отсутствуют		Предъявляют		Отсутствуют		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Наличие новообразования	25	34,2	48	65,8	34	54,0	29	46,0	0,032
Боль в области новообразования	17	23,3	56	76,7	30	47,6	33	52,4	0,005
Дискомфорт в полости рта	47	64,4	26	35,6	51	81,0	12	19,0	0,051
Жжение в полости рта	29	39,7	44	60,3	27	42,9	36	57,1	0,845
Зуд в полости рта	21	28,8	52	71,2	25	39,7	38	60,3	0,246
Кровоточивость из новообразования	5	6,8	68	93,2	14	22,2	49	77,8	0,020

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

Из анамнеза заболевания и жизни у пациентов обеих групп выяснили следующее: длительность заболевания более 2-х недель отмечали пациенты основной группы – 74,0%, контрольной группы – 44,4%; в основной группе курят 69,9% пациентов, в контрольной группе – 46,0%; производственный фактор / профессиональную вредность в основной группе отметили 8,2%, в контрольной группе – 11,1%; вредные привычки кроме курения в основной группе – 63,0%, в контрольной группе – 50,8% (таблица 6).

**Таблица 6 – Распределение пациентов в группах сравнения
по анамнезу заболевания и жизни**

Анамнез	Основная группа (n = 73)				Контрольная группа (n = 63)				p
	Имеются		Отсутствуют		Имеются		Отсутствуют		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Длительность заболевания более 2-х недель	54	74,0	19	26,0	28	44,4	35	55,6	0,001
Курение	51	69,9	22	30,1	29	46,0	34	54,0	0,008
Производственный фактор	6	8,2	67	91,8	7	11,1	56	88,9	0,780
Вредные привычки кроме курения	46	63,0	27	37,0	32	50,8	31	49,2	0,207

Обращает на себя внимание тот факт, что в основной группе чаще присутствовали длительные жалобы, что может быть следствием существования предопухолевого, доброкачественного или злокачественного заболевания. Следует отметить, что длительность болезни более 2-х недель подчеркнули 54 пациента (74,0%) основной группы, курение – 51 пациент (69,9%), вредные привычки кроме курения (злоупотребление алкоголем, прием горячей пищи) отметили 46 пациентов (63%), вредные производственные факторы – 6 пациентов (8,2%). В контрольной группе длительность заболевания более 2-х недель выделили 28 пациентов (44,4%), курение – 29 пациентов (46,0%), вредные привычки кроме курения (злоупотребление алкоголем, прием горячей пищи) – 32 пациента (50,8%), вредные производственные факторы – 7 пациентов (11,1%). Из анамнеза установлено, что 48 пациентов (35,3%) обеих групп длительно лечились самостоятельно и за медицинской помощью обратились в поздние сроки. Среди сопутствующей соматической патологии была выявлена патология желудочно-кишечного тракта вне обострения у 7 пациентов (5,1%) в виде хронического гастрита, хронического холецистита.

Таким образом, в основной группе чаще встречается наличие вредных факторов – 69,9% против 46,0% в контрольной группе ($p = 0,008$); злоупотребление алкоголем, горячей пищей – 63,0% в основной группе против 50,8% ($p = 0,207$) в контрольной.

При осмотре слизистой оболочки преддверия и собственно полости рта обращали внимание на изменение цвета, влажность, наличие налета на слизистой оболочке языка, наличие патологических очагов с гиперкератозом, гиперплазией/гипертрофией, атрофией, эрозией/изъязвлением (таблица 7).

Таблица 7 – Состояние СОПР при осмотре полости рта пациентов в основной и контрольной группах

Осмотр СОПР	Основная группа (n = 73)		Контрольная группа (n = 63)			
	Выявлены	Не выявлены	Выявлены	Не выявлены	p	
Изменение цвета слизистой	54,9%	45,1%	51,4%	48,6%	0,814	
Увлажненность (блеск) слизистой	43,7%	56,3%	53,9%	46,1%	0,310	
Налет на СОПР	Наличие	62,0%	38,0%	60,3%	39,7%	0,979
	Удаляемый	33,0%	-	23,8%	-	0,457
	Неудаляемый	29,0%	-	36,5%	-	0,455
Гиперкератоз	63,4%	36,6%	58,7%	41,3%	0,701	
Гиперплазия/гипертрофия	31,0%	69,0%	17,5%	82,5%	0,105	
Атрофия	12,7%	87,3%	11,1%	88,9%	0,983	
Эрозия/язва	36,6%	63,4%	39,7%	60,3%	0,846	

Наличие налета на слизистой оболочке спинки языка выявлено в обеих группах. При осмотре красной каймы губ у 136 пациентов патологические изменения не были обнаружены.

При осмотре больных с поражением СОПР проводилась пальпация регионарных лимфатических узлов (околоушных, поднижнечелюстных, шейных, надключичных), определяли размер, консистенцию, подвижность и болезненность.

Локализация новообразований на СОПР у пациентов основной и контрольной групп выявлялась последовательно: с альвеолярного отростка верхней челюсти и далее – нижней челюсти, ретромолярных пространств, твердого и мягкого неба, щек, дорсальной и нижней поверхностей языка, дна полости рта. Полученный материал в цифрах представлен на рисунке 8.

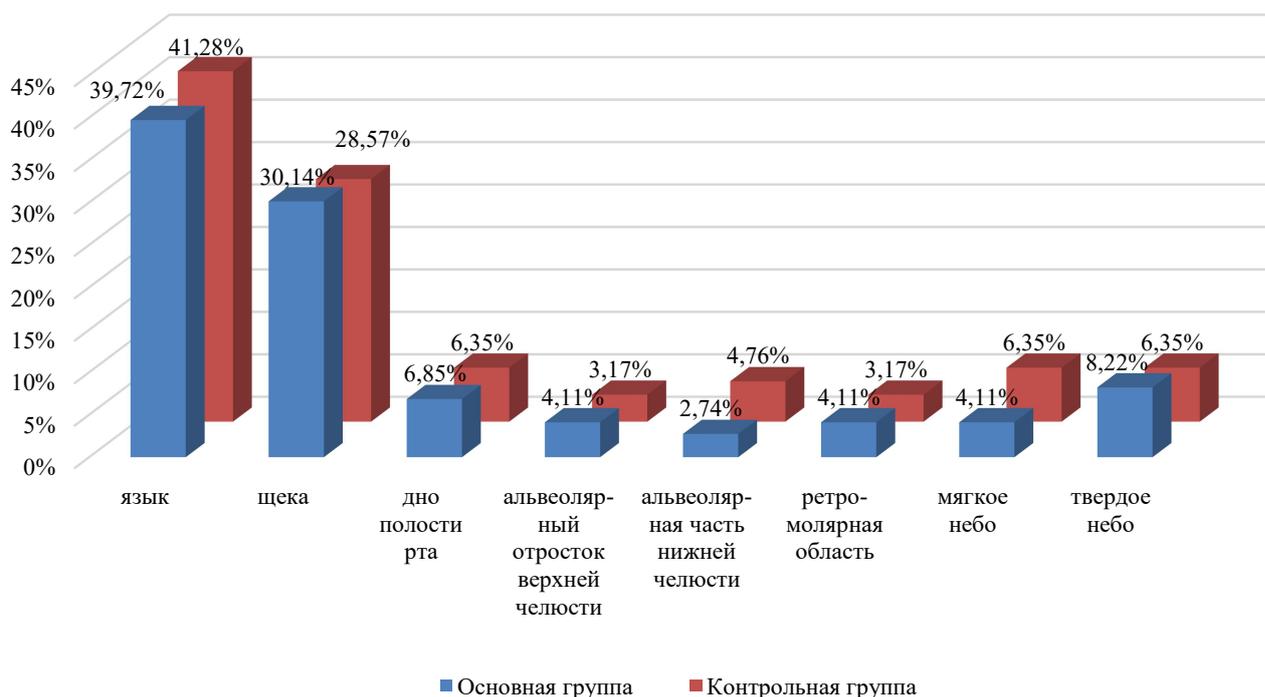


Рисунок 8 – Диаграмма распределения пациентов в группах сравнения по локализации новообразований слизистой оболочки полости рта

Таким образом, 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.

При клиническом осмотре полости рта у пациентов оценивали форму роста новообразования СОПР, сравнительные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение пациентов в группах сравнения по форме опухолевого роста новообразований

Форма опухолевого роста	Основная группа (n = 73)		Контрольная группа (n = 63)		p
	абс.	%	абс.	%	
Экзофитная папиллярная	50	68,5	35	55,5	0,169
Язвенная	9	12,3	11	17,5	0,549
Эндофитная	2	2,7	3	4,8	0,867
Смешанная	12	16,5	14	22,2	0,524
Всего	73	100	63	100	–

Анализируя результаты распределения пациентов в основной и контрольной группах 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% ($p = 0,524$) (рисунки 9, 10, 11, 12).



Рисунок 9 – Пациент В., 56 лет (основная группа).

**Диагноз: экзофитное папиллярное новообразование на слизистой оболочке
дна полости рта фронтального отдела**



Рисунок 10 – Пациент З., 48 лет (контрольная группа).

**Диагноз: экзофитное язвенное новообразование
на слизистой оболочке правой боковой поверхности языка**



Рисунок 11 – Пациент А., 60 лет (основная группа).

Диагноз: новообразование смешанной формы на слизистой оболочке ретромолярной области справа



Рисунок 12 – Пациент П., 62 года (контрольная группа).

Диагноз: новообразование смешанной формы на слизистой оболочке правой боковой поверхности языка

При оценке стоматологического статуса выявлены высокие показатели распространенности основных стоматологических заболеваний: кариеса зубов и его осложнений, заболевания пародонта. 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.

Пациентам основной ($n = 73$) и контрольной ($n = 63$) групп после основных методов обследования по показаниям проводились дополнительные методы обследования: УЗИ лимфатических узлов шеи, пункция лимфатических узлов шеи под контролем УЗИ с цитологическим исследованием пунктата, КТ ротоглотки и органов шеи с введением контрастного препарата, КТ ротоглотки и органов шеи без введения контрастного препарата, УЗИ брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия (рисунок 13).

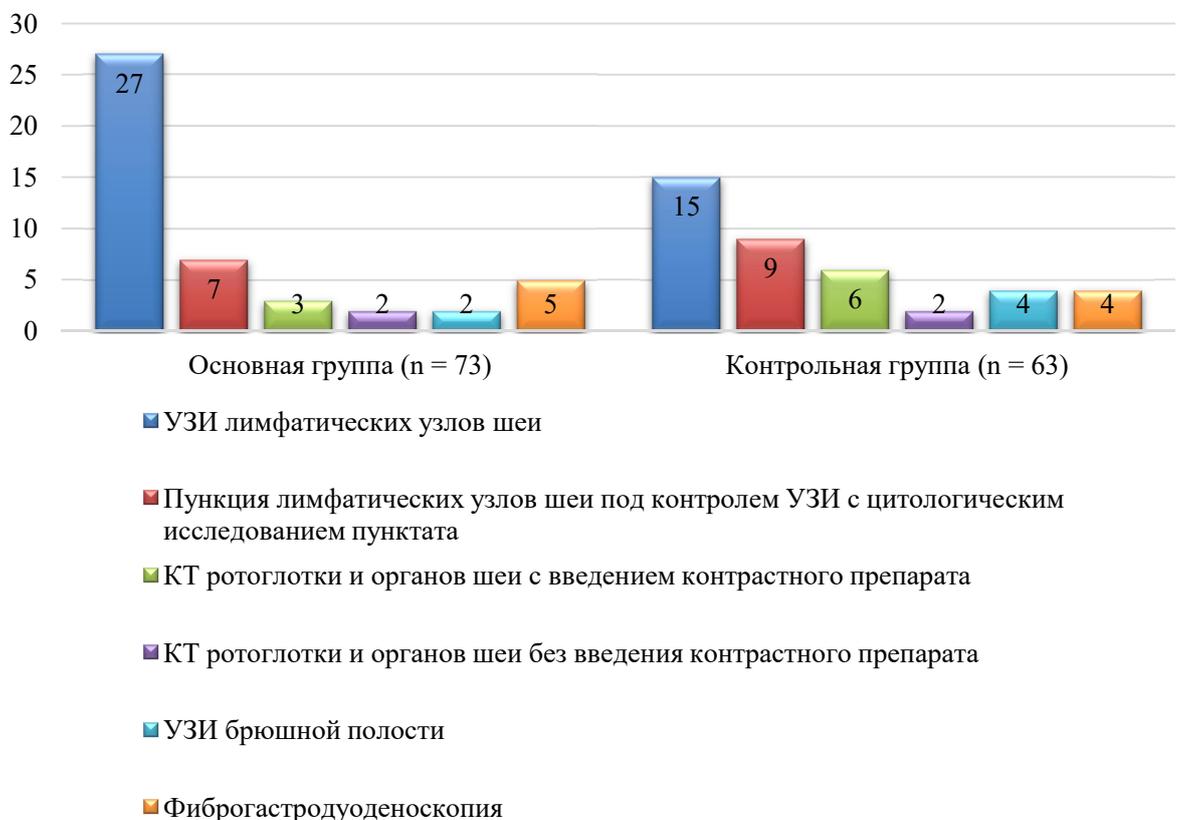


Рисунок 13 – Диаграмма дополнительных методов обследования пациентов основной и контрольной групп

По результатам УЗИ лимфатических узлов шеи в основной группе у 7 пациентов было выявлено подозрение на метастазы в лимфатические узлы шеи, в контрольной – у 9 пациентов. После проведенной пункции под контролем УЗИ с цитологическим исследованием пунктата в основной группе метастазы в лимфатические узлы шеи подтверждены у 5 больных, в контрольной – у 7. По данным КТ ротоглотки и органов шеи с введением контрастного вещества у 3 пациентов основной группы были диагностированы первичная опухоль и метастазы в лимфатические узлы шеи, у пациентов контрольной группы такая картина присутствовала в 6 случаях. После проведенного КТ ротоглотки и органов шеи без введения контрастного препарата в основной и контрольной группах у 2 пациентов диагностированы первичная опухоль и метастазы в лимфатические узлы шеи. По данным УЗИ брюшной полости у пациентов обеих групп в основном диагностированы желчнокаменная болезнь, гепатоз, хронический панкреатит. После выполненной фиброгастродуоденоскопии в обеих группах преимущественно был диагностирован хронический гастрит (эрозивный, атрофический).

Таким образом, полученные результаты основных и дополнительных методов обследования пациентов основной и контрольной групп позволили диагностировать метастазы в лимфатические узлы шеи и оценить распространенность опухолевого процесса, так как опухоли СОПР обладают достаточно быстрым ростом и метастазированием.

3.3 Результаты обследования пациентов с новообразованиями СОПР по разработанному протоколу

Пациенты основной группы ($n = 73$) с подозрением на онкопатологию СОПР были обследованы по разработанному протоколу последовательного опроса, осмотра, пальпации и осмотра с лампой «АФС» СОПР, который состоит непосредственно из четырех этапов: первый – опрос; второй – осмотр внутриротовой; третий –

мануальная пальпация новообразования и лимфатических узлов; четвертый – осмотр полости рта с помощью аутофлуоресцентной лампы «АФС».

Несмотря на то, что визуальный осмотр является основным методом определения патологического изменения СОПР, для определения ПЗ или ЗНО возникает необходимость применения модифицированного подхода к проведению ранней диагностики определения показаний для верификации патологического состояния с целью предупреждения трансформирования в злокачественное новообразование и запущенности злокачественного процесса. В связи с этим гистологическая верификация позволит врачу-онкологу уточнить или подтвердить/опровергнуть диагноз ПЗ и ЗНО СОПР, а в дальнейшем в зависимости от клинической ситуации спланировать тактику лечения и реабилитации.

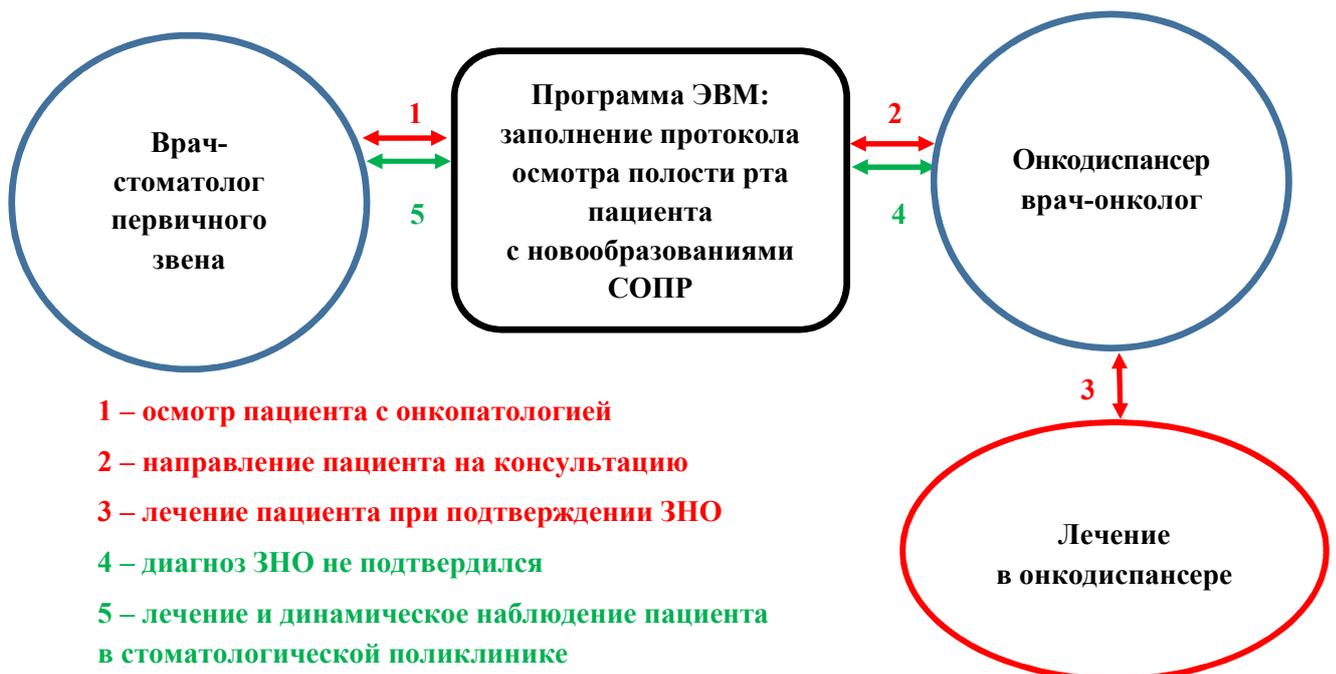
В результате обследования пациентов по разработанному протоколу по каждому этапу осмотра врач-стоматолог получает балльные оценки. Значение ИНГВ регистрируется в графе протокола с буквенной отметкой топографического расположения очага поражения (например, 3с; 5i: 3с – слизистая альвеолярного отростка с вестибулярной стороны; 5i – боковая поверхность языка). На каждый выявленный очаг показатели заполняются отдельно, и рассчитывается индекс.

При значении ИНГВ менее 5 баллов 13 пациентам было рекомендовано лечение и диспансерное наблюдение с последующим повторным осмотром через 14 дней у врача-стоматолога первичного звена. При значении ИНГВ, равном 5 и более баллам, 71 пациент был направлен на биопсию с определением локуса для взятия патологически измененного участка ткани на границе со здоровой.

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, в которой отражалась последовательность опроса, осмотра, пальпации и осмотра с лампой «АФС» слизистой оболочки рта 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, то есть: осмотр пациента на амбулаторном приеме – направление в онкодиспансер – лечение и динамическое наблюдение в условиях поликлиники или в условиях онкодиспансера (рисунок 14).



1 – осмотр пациента с онкопатологией

2 – направление пациента на консультацию

3 – лечение пациента при подтверждении ЗНО

4 – диагноз ЗНО не подтвердился

5 – лечение и динамическое наблюдение пациента в стоматологической поликлинике

Рисунок 14 – Сопровождение пациента с новообразованием СОПР

по принципу обратной связи «врач-стоматолог первичного звена ↔ врач-онколог онкологического диспансера»

Таким образом, разработанный протокол для ранней диагностики ПЗ и ЗНО СОПР и программа ЭВМ для систематизации результатов обследования и расчета

индекса необходимости гистологической верификации позволяют врачу-стоматологу первичного звена при первичном посещении пациента принять обоснованное решение о направлении пациента к врачу-онкологу на гистологическую верификацию обнаруженного образования на слизистой оболочке полости рта для исключения или подтверждения ПЗ и ЗНО.

3.4 Результаты выполненных биопсий в основной и контрольной группах

Пациентам основной группы ($n = 73$) после проведенного последовательного осмотра полости рта по разработанному протоколу для определения индекса необходимости гистологической верификации выполнялась инцизионная одно- или двукратная биопсия с применением нового метода по определению локуса забора ткани новообразования СОПР.

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

Эксцизионная биопсия в обеих группах выполнялась по традиционной методике забора патологического материала на гистологическое исследование (рисунок 15).

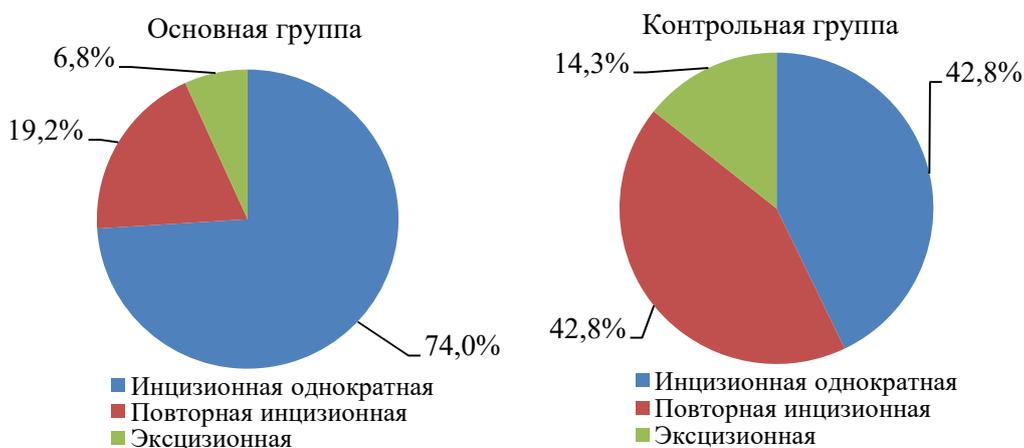


Рисунок 15 – Диаграммы распределения пациентов в группах сравнения по видам проведенных биопсий

Распределение пациентов по виду проведенной биопсии показало, что 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 у 27 пациентов (42,8%) по причине имеющейся клинической картины, схожей с ЗНО, и неинформативности гистологического заключения ($p < 0,001$). При выполнении ЭБ существенные отличия в основной и контрольной группах не наблюдались ($p = 0,254$). Оценивалась связь между видом выполненной биопсии и формой опухолевого роста новообразования СОПР в основной и контрольной группах (таблица 9).

Таблица 9 – Распределение пациентов в группах сравнения в зависимости от вида выполненной биопсии и формы опухолевого роста

	Основная группа (n = 73)		Контрольная группа (n = 63)		p
	абс.	%	абс.	%	
Инцизионная однократная биопсия					
Экзофитная папиллярная	39	53,5	11	17,5	< 0,001
Язвенная	6	8,2	6	9,5	0,972
Эндофитная	2	2,7	2	3,2	0,719
Смешанная	7	9,6	8	12,7	0,762
Итого	54	74,0	27	42,9	< 0,001
Инцизионная двукратная биопсия					
Экзофитная папиллярная	10	13,7	22	34,9	0,007
Язвенная	2	2,7	0	0,0	0,542
Эндофитная	0	0,0	1	1,6	0,941
Смешанная	2	2,7	4	6,3	0,546
Итого	14	19,1	27	42,8	0,005
Эксцизионная биопсия					
Экзофитная папиллярная	1	1,4	2	3,2	0,897
Язвенная	1	1,4	5	7,9	0,150
Эндофитная	0	0,0	0	0,0	–
Смешанная	3	4,1	2	3,2	0,867
Итого	5	6,9	9	14,3	0,254
Итого по всем видам биопсии	73	100	63	100	–

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 ($p < 0,001$). Необходимость выполнения двукратной ИБ в основной группе в 2,5 раза меньше, чем в контрольной, это 13,7% случаев по сравнению с контрольной группой – 34,9% случаев ($p = 0,007$); что касается других форм роста и кратности биопсии, особые отличия не наблюдались.

Таким образом, применение нового метода определения локуса при выполнении биопсии новообразования СОПР показывает высокий процент верификации диагноза, а именно при экзофитном типе роста.

После проведенных биопсий в основной и контрольной группах были получены следующие диагнозы, которые представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Распределение пациентов в группах сравнения в зависимости от вида выполненной биопсии и установленного диагноза

Вид биопсии	Диагноз (верификация)											
	Злокачественные новообразования			Предраковые новообразования			Доброкачественные новообразования			Воспалительные заболевания		
	Группы, %											
	Основная	Контрольная	p	Основная	Контрольная	p	Основная	Контрольная	p	Основная	Контрольная	p
Инцизионная однократная	30,10	12,80	0,026	35,60	7,90	<0,001	6,80	4,70	0,877	1,40	17,40	0,003
Инцизионная двукратная	2,70	7,90	0,326	12,30	17,40	0,552	4,10	3,20	0,858	0	14,30	0,003
Эксцизионная	4,10	3,20	0,858	2,70	11,20	0,101	0	0	–	0	0	–
Всего	37,00	23,80	0,140	50,60	36,50	0,139	11,00	7,90	0,749	1,40	31,70	<0,001

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 – 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 ($p = 0,003$).

Таким образом, применение нового метода определения локуса при выполнении биопсии новообразования позволило сократить количество повторных инцизионных биопсий для верификации ПЗ и ЗНО СОПР в основной группе.

Наиболее частой локализацией ЗНО и ПЗ у пациентов основной группы являлась слизистая языка – 17,8% и 19,2%, соответственно, а слизистая оболочка щеки для предраковых заболеваний – в 23,3% случаев. Наиболее частой локализацией для ПЗ и ВЗ у пациентов контрольной группы была слизистая языка – 6,3% и 17,4%, соответственно, и щеки – 4,8% и 15,9%, соответственно (приложение 5).

На основании гистологического заключения после выполненных биопсий у пациентов в группах сравнения были установлены следующие диагнозы, которые представлены в таблице 11 и на рисунке 16.

Таблица 11 – Распределение пациентов в группах сравнения по установленным диагнозам после выполненной биопсии

Диагнозы	Группы				p
	Основная (n = 73) абс.	%	Контрольная (n = 63) абс.	%	
ПЗ и ЗНО	69	94,5	38	60,3	< 0,001
ДНО	3	4,1	5	8,0	0,550
ВЗ	1	1,4	20	31,7	< 0,001
Всего	73	100	63	100	
Примечание – $\chi^2 = 26,1, p < 0,001$					

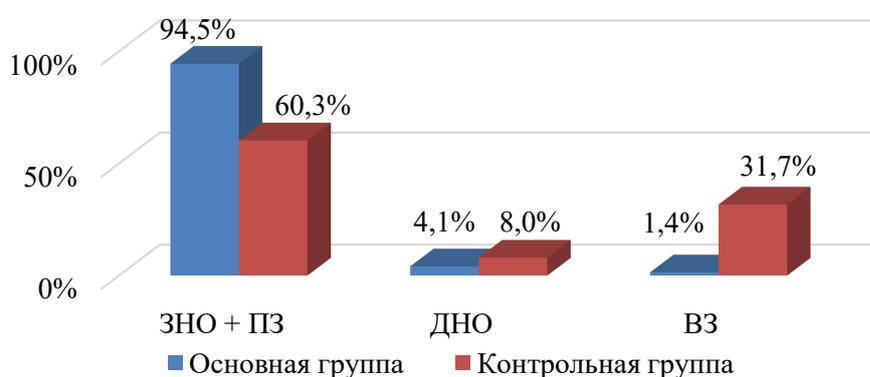


Рисунок 16 – Диаграмма распределения пациентов в группах сравнения по установленным диагнозам после биопсии

Предраковые заболевания и злокачественные новообразования у пациентов основной группы выявлены в 94,5% случаев против 60,3% случаев в контрольной группе ($p < 0,001$). В свою очередь, из факультативных предраковых заболеваний в основной группе диагностирован папилломатоз ($p = 0,033$), чего не наблюдалось в контрольной группе. Воспалительные заболевания в основной группе выявлены всего у 1 пациента (1,4%) против 20 пациентов (31,7%) контрольной группы ($p < 0,001$), среди которых в основном ХРАС ($p = 0,023$), что говорит о высокой специфичности методики, где основной целью является диагностика ранних форм ЗНО и ПЗ (приложение 6).

Таким образом, разработанный протокол для определения показаний к гистологической верификации и программа ЭВМ позволяют 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».

После выполненных биопсий пациенты обеих групп были распределены по стадиям ЗНО СОПР, данные представлены в таблице 12 и на рисунке 17, где начальные стадии – 0, I, II, запущенные стадии – III, IV. В основной и контрольной группах ЗНО СОПР взяты за 100%.

Таблица 12 – Распределение пациентов в группах сравнения по начальным и запущенным стадиям злокачественных новообразований (100% в сумме мужчин и женщин)

Группы	Основная (n = 30)						Контрольная (n = 15)						p
	М		Ж		М + Ж		М		Ж		М + Ж		
ЗНО	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
0, I, II стадия	9	30	12	40	21	70	1	7	3	20	4	27	0,015
III, IV стадия	5	17	4	13	9	30	8	53	3	20	11	73	0,015
Всего	14	47	16	53	30	100	9	60	6	40	15	100	

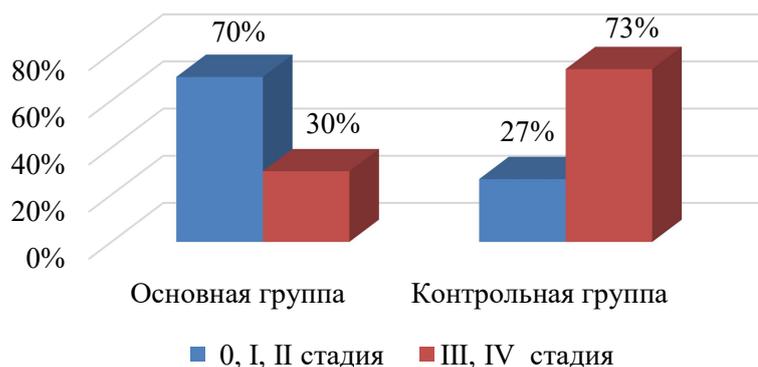


Рисунок 17 – Диаграмма распределения пациентов в группах сравнения по начальным и запущенным стадиям злокачественных новообразований

Частота ранних стадий (0, I, II) в основной группе составила 70%, а в контрольной – 27% ($p = 0,015$). В свою очередь, запущенные стадии диагностированы по большей части в контрольной группе – 73% против 27% в основной, что статистически значимо ($p = 0,015$). Начальные стадии ЗНО чаще были выявлены у женщин основной и контрольной групп, в свою очередь, запущенные стадии ЗНО были выявлены чаще у мужчин контрольной группы – 53%.

Злокачественные новообразования СОПР в группах сравнения после биопсии были распределены по морфологическому типу строения, что отражено в таблице 13 и на рисунке 18.

Таблица 13 – Распределение пациентов в группах сравнения по морфологическому типу ЗНО

Гистологический тип ЗНО	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 15)		p
	абс.	%	абс.	%	
Интраэпителиальный рак (Болезнь Боуэна)	3	10,0	0	0	0,526
Плоскоклеточный ороговевающий рак	17	56,7	11	73,3	0,446
Плоскоклеточный неороговевающий рак	8	26,7	3	20,0	0,906
Аденокарцинома	1	3,3	0	0	0,714
Аденокистозный рак	1	3,3	1	6,7	0,806
Всего	30	100	15	100	



Рисунок 18 – Диаграмма распределения пациентов в группах сравнения по морфологическому типу ЗНО

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.

3.5 Клинические примеры

Клинический пример 1 (основная группа)

Пациентка А., 61 год, медицинская карта № 175404. Направлена в ГБУЗ СОКОД на консультацию к врачу-онкологу из ГБУЗ СО «ССП № 3». Диагноз: D37. Новообразование слизистой оболочки языка неизвестного генеза.

Анамнез заболевания: пациентка предъявляет жалобы на наличие опухолевидного образования слизистой языка, дискомфорт. Считает себя больной около 1 месяца, когда впервые обратила внимание на опухолевидное образование

на слизистой оболочке дна полости рта. Обратилась к врачу-стоматологу по месту жительства, где было проведено обследование с лампой «АФС-400» с заполнением протокола по разработанному способу определения показаний к гистологической верификации образований на слизистой оболочке полости рта с расчетом ИНГВ, который составил 5,75i (i – боковая поверхность языка слева), направлена на консультацию к врачу-онкологу в СОКОД (рисунок 19).

Дата: 18.02.2019		ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ОСМОТРА, ПАЛЬПАЦИИ И ОСМОТРА С «АФС» КРАСНОЙ КАЙМЫ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА
Повторный (укажите подчеркнуть) Ф.И.О. [подпись]	БАЛЛЫ	
Дата рождения: 30.03.1958 г.р.		а) Губа красная кайма/слизистая, угол верхняя/нижняя справа/слева б) Преддверие верхнее / нижнее/справа/слева в) Слизистая альвеолярного отростка с вестибулярной стороны на верхней / нижней челюсти, справа/слева/фронтальный отдел г) Слизистая щека справа /слева д) Слизистая альвеолярного отростка с язычной стороны на верхней / нижней челюсти, справа/слева/фронтальный отдел е) Ретромолярное пространство справа/слева ж) Слизистая дна полости рта фронтального / бокового отдела/справа/слева з) Нижняя поверхность языка справа/слева и) Боковая поверхность языка справа/слева к) Кончик языка л) Корень языка справа/слева м) Слизистая твердого неба справа/слева н) Слизистая мягкого неба справа/слева о) Передние небные дужки справа/слева
ОПРОС Наличие жалоб - 0,25 балла, отсутствие - 0 баллов; Длительность жалоб 14 дней и более - 0,25 балла, менее 14 дней - 0 баллов; Наличие вредных привычек (кроме курения) - 0,25 балла; Курение - 0,5 баллов; Отсутствие вредных привычек - 0 баллов; Наличие эпизодического контакта с вредными производственными факторами - 0,25 баллов, Отсутствие контакта с вредными производственными факторами - 0 баллов Справка: нужно подчеркнуть.	0,5	
ОСМОТР Наличие при визуальном осмотре эрозии, экскориации, афты, дуги, трещины, корки, рубца, гиперкератоза - 2 балла. Наличие пятна, узла, узелка, бугорка, пузырька, пузыря, гнойника, кисты - 1 балл, Отсутствие образований - 0 баллов. Наличие санированной ротовой полости - 0 баллов, Не санированная ротовая полость - 0,25 балла Справка: нужно подчеркнуть.	2,25	
ПАЛЬПАЦИЯ Отсутствие пальпируемого образования - 0 баллов; Наличие пальпируемого образования 1 балл; Наличие пальпируемых регионарных лимфатических узлов - 0,5 баллов; Отсутствие пальпируемых регионарных лимфатических узлов - 0 баллов Справка: нужно подчеркнуть.	1	
ОСМОТР с аутофлуоресцентной лампой «АФС» Наличие коричнево-темного свечения - 2 балла; Наличие розово-красное свечение - 1 балл; Наличие зеленое свечение - 0 баллов Справка: нужно подчеркнуть.	2	
ИНГВ (индекс гистологической верификации)	5,75i	

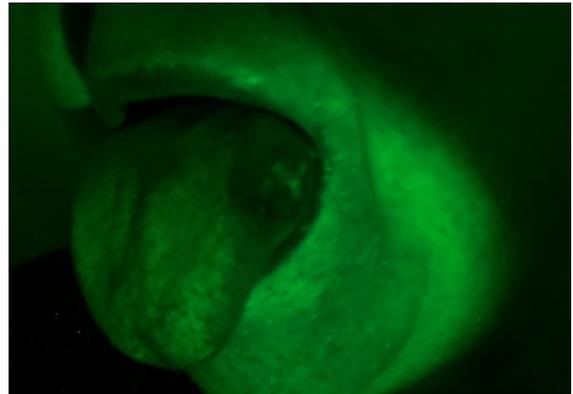
Рисунок 19 – Протокол, заполненный врачом-стоматологом первичного звена, с определением показаний к проведению гистологической верификации

Анамнез жизни: вредные привычки отрицает, работает в супермаркете. Из сопутствующих заболеваний: хронический холецистит. При внешнем осмотре кожные покровы лица и шеи бледно-розовые, с белесоватыми высыпаниями. Телосложение нормостеническое. Выражение лица спокойное. Носогубные складки средние. Красная кайма губ без видимых изменений. Углы рта приподняты. Линия смыкания губ ровная. Положение подбородка прямое. Правая и левая половины лица и шеи симметричны. Морфологические высоты лица, а также высота нижнего отдела лица пропорциональны. Нижняя челюсть

опускается в полном объеме, без ограничений. Речь внятная. При пальпации мягких тканей лица и шеи патологические образования не выявлены. Периферические шейные лимфатические узлы при пальпации не изменены. Осмотр полости рта: полость рта не санирована. Слизистая оболочка полости рта бледная, чистая, увлажненная. Язык выводится из полости рта полностью без ограничений. В средней трети на боковой поверхности слизистой языка слева опухолевидное образование со смешанным типом роста, размером до 2,5 см, в центре с изъязвлением, а по периферии с приподнятыми краями с гиперкератозом на поверхности. При пальпации опухолевидное образование неподвижное, умеренно болезненное (рисунок 20-А).



А



Б

Рисунок 20 – Пациентка А., 61 год. Новообразование на слизистой оболочке боковой поверхности языка слева – А; темный участок гашения новообразования слизистой оболочки боковой поверхности языка слева по периферии при осмотре в лучах лампы «АФС» и зеленого светофильтра – Б

После проведенной аппликационной анестезии (раствор лидокаина 10%) произведен осмотр при помощи флуоресцентной лампы (АФС-400), определен наиболее темный локус светового гашения новообразования слизистой оболочки боковой поверхности языка слева в лучах лампы по краю образования относительно абстрактного циферблата в положении «9 – 13 часов» (рисунок 20-Б).

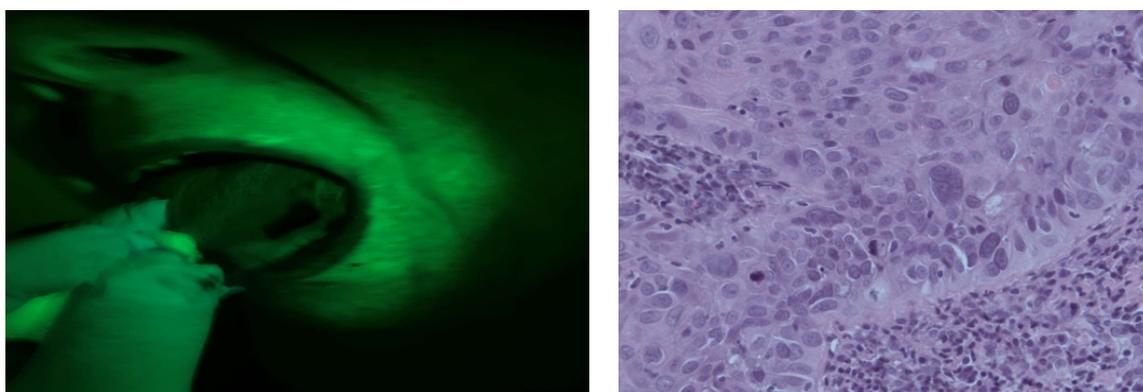


А

Б

Рисунок 21 – Пациентка А., 61 год. Маркировка красителем наиболее темного участка гашения новообразования – А; этап проведения инцизионной однократной биопсии при естественном освещении с применением оториноларингологических конхотомов – Б

Граница темного локуса окрашена медицинским красителем (метиленовый синий раствор 1%) (рисунок 21-А). Затем при искусственном освещении проводили инцизионную биопсию с использованием оториноларингологического выкусывателя наиболее темного локуса светового гашения, отступая 2 мм по контуру от границы маркировки, путем погружения рабочей части лезвий конхотома на всю глубину (рисунок 21-Б). После этого выполнялся контроль при помощи аутофлуоресцентной лампы «АФС-400» и очков с зеленым светофильтром, где определялся дополнительный темный локус светового гашения на фоне зеленого свечения (рисунок 22-А).



А

Б

Рисунок 22 – Пациентка А., 61 год. Увеличение площади светового гашения новообразования в лучах лампы «АФС» и зеленого светофильтра –А; микроскопический срез биоптата – плоскоклеточный ороговевающий рак G1-Б

Полученный препарат отправляли на гистологическое исследование. Гистологическое заключение: плоскоклеточный ороговевающий рак G1 (рисунок 22-Б). Для установления метастазов проводилось ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи: метастазы не обнаружены.

После проведенного клинического обследования установлен клинический диагноз: рак слизистой оболочки боковой поверхности языка слева cT2N0M0, G1, 2 стадия, 2 клиническая группа. На основании поставленного диагноза проведено хирургическое лечение в объеме: половинная резекция языка слева с реконструктивно-пластическим компонентом. Селективная шейная диссекция слева.

Клинический пример 2 (контрольная группа)

Пациентка Р., 67 лет, медицинская карта № 972634. Направлена к врачу-онкологу в ГБУЗ СОКОД из ГБУЗ СО «ССП № 3». Диагноз: K13.2. Веррукозная лейкоплакия слизистой оболочки щеки слева. При опросе пациентка предъявляла жалобы на наличие опухолевидного образования слизистой оболочки щеки слева.

Анамнез заболевания: впервые появился дискомфорт около 1 месяца назад, когда обратила внимание на опухолевидное образование слизистой оболочки щеки слева при чистке зубов. Обратилась к стоматологу по месту жительства, где была осмотрена и направлена к врачу-онкологу. Анамнез жизни: в настоящий момент не работает, домохозяйка, вредная привычка – прикусывание щек. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, сахарный диабет. При внешнем осмотре кожные покровы лица и шеи бледно-розовые, чистые. Телосложение нормостеническое. Выражение лица спокойное. Носогубные складки средние. Красная кайма губ без видимых изменений. Углы рта опущены. Линия смыкания губ ровная. Положение подбородка прямое. Лицо и шея симметричны. Морфологические высоты лица, а также высота нижнего отдела лица пропорциональны. Нижняя челюсть опускается в полном объеме, без ограничений. Речь внятная. Патологические образования при пальпации мягких тканей лица и шеи не выявлены. Периферические шейные лимфатические узлы при пальпации не изменены. При клиническом осмотре установлена удовлетворительная санация полости рта. Слизистая оболочка полости рта бледно-розовая, чистая, увлажненная.

Язык выводится полностью без ограничений. В передней трети слизистой левой щеки определяется опухолевидное образование, размером до 2,8 см, с экзофитным типом роста, без четких границ, с признаками гиперкератоза на всей поверхности образования (рисунок 23).



Рисунок 23 – Пациентка Р., 67 лет. Новообразование на слизистой оболочке передней трети щеки слева

Под местным аппликационным обезболиванием раствором лидокаина 10% выполнена инцизионная биопсия образования слизистой левой щеки при помощи оториноларингологических конхотомов под визуальным контролем с захватом края новообразования и здоровой ткани путем погружения рабочей части лезвий конхотома на всю глубину (рисунок 24).

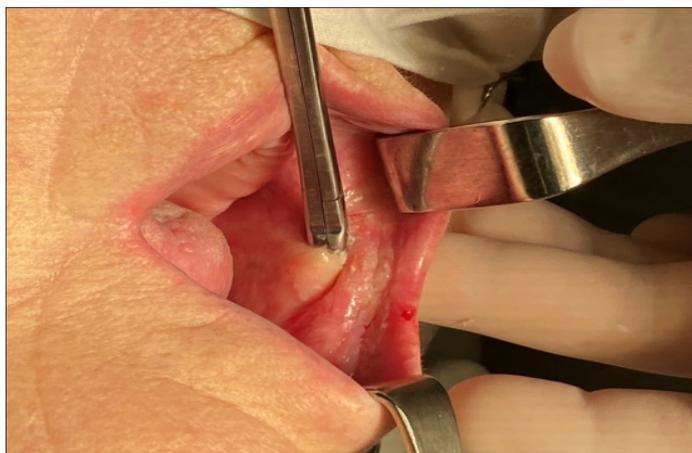
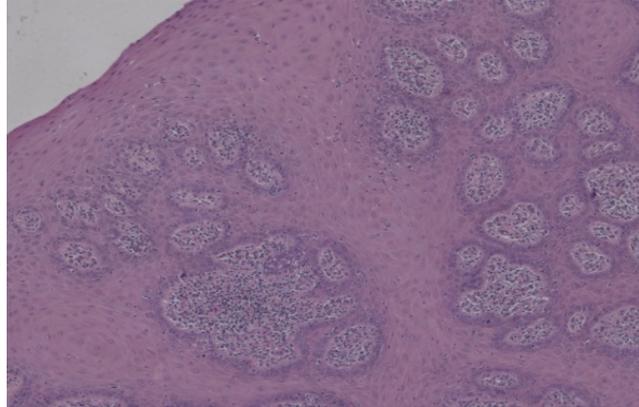


Рисунок 24 – Этап проведения традиционной инцизионной биопсии при помощи оториноларингологических конхотомов

Полученный препарат отправлен на гистологическое исследование. Гистологическое заключение: многослойный плоский эпителий без подлежащей ткани (рисунок 25).



**Рисунок 25 – Микроскопический срез биоптата:
под многослойным плоским эпителием без подлежащей ткани**

Проведено УЗИ лимфатических узлов шеи: данные за метастазы не выявлены. С учетом данных клинической картины (отсутствие четких границ новообразования) и полученного гистологического заключения пациентке была проведена повторная инцизионная биопсия. Под местным аппликационным обезболиванием раствором лидокаина 10% выполнена повторная инцизионная биопсия новообразования на слизистой оболочке щеки слева при помощи оториноларингологических конхотомов под визуальным контролем с захватом ткани с противоположного края образования от первичного забора и на границе здоровой ткани путем погружения рабочей части лезвий конхотома на всю глубину (рисунок 26).



**Рисунок 26 – Этап проведения повторной традиционной инцизионной биопсии
с применением оториноларингологических конхотомов**

Гистологическое заключение: ткань многослойного эпителия с атипичными клетками и веррукозной лейкоплакией (рисунок 27).

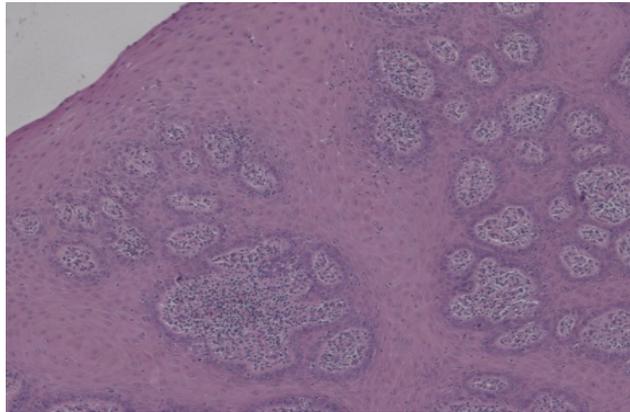


Рисунок 27 – Микроскопический срез биоптата: ткань многослойного эпителия с атипичными клетками и веррукозной лейкоплакией

С учетом данного гистологического заключения пациентка госпитализирована в онкологическое отделение опухолей головы, шеи СОКОД на хирургическое лечение. Под внутривенной седацией в условиях операционной при помощи электрохирургического режущего инструмента с отступом от видимых границ опухолевидного образования слизистой оболочки щеки слева произведено иссечение новообразования до мышечного слоя с отступом в здоровую сторону на 2 мм (рисунок 28).



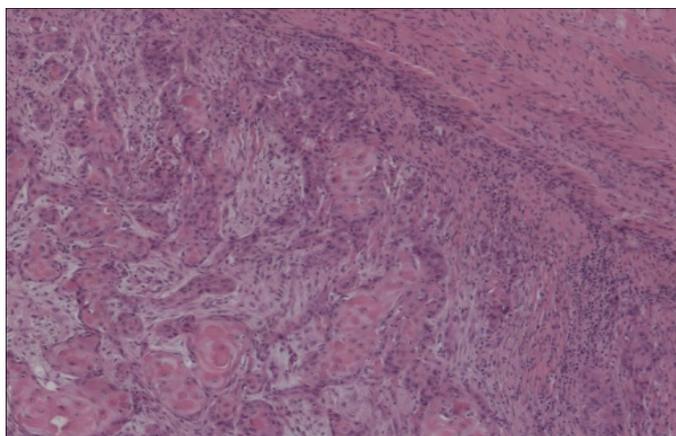
Рисунок 28 – Этап иссечения новообразования при помощи электрохирургического ножа

Реконструкция дефекта слизистой оболочки щеки слева произведена местной пластикой с ушиванием дефекта на себя (рисунок 29).



Рисунок 29 – Дефект слизистой оболочки щеки ушит путем сближения краев раны на себя

Удаленный препарат направлен в патологоанатомическую лабораторию. Гистологическое заключение: плоскоклеточный ороговевающий рак G1 с толщиной инвазии до 0,2 см (рисунок 30).



**Рисунок 30 – Микроскопический срез биоптата:
плоскоклеточный ороговевающий рак G1 с толщиной инвазии до 0,2 см**

Установлен клинический диагноз: рак слизистой оболочки щеки слева pT2N0M0, 2 стадия, Rx, 2 клиническая группа. Решением врачебной комиссии пациентке Р. в дальнейшем была показана лучевая терапия.

3.6 Сравнительная оценка эффективности диагностики ПЗ и ЗНО СОПР у пациентов по разработанному протоколу и по традиционной методике

Разработанный протокол определения показаний для выполнения гистологической верификации образования СОПР был применен у 84 пациентов (таблица 14).

Таблица 14 – Распределение пациентов основной группы с установленными диагнозами после примененного разработанного протокола

Основная группа (84 пациента)		Предварительный диагноз		Итого
		ИНГВ менее 5 баллов – ВЗ и ДНО	ИНГВ 5 и более баллов – ПЗ и подозрение на ЗНО	
Диагноз после биопсии	ВЗ и ДНО	11	4	15
	ПЗ и ЗНО	2	67	69
Всего		13	71	84

Из данных таблицы следует, что разработанный протокол позволяет с высокой степенью достоверности определять показания для распределения потока пациентов с новообразованиями СОПР, предварительно дифференцировать воспалительные, доброкачественные и злокачественные новообразования СОПР. При этом специфичность способа для диагностики ПЗ и ЗНО 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 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.

Традиционная методика определения показаний для проведения биопсии новообразования СОПР применена у 64 пациентов, включает в себя опрос, осмотр, пальпацию (таблица 15).

Таблица 15 – Распределение пациентов контрольной группы с установленными диагнозами после традиционного обследования

Контрольная группа (64 пациента)		Предварительный диагноз		Итого
		ВЗ	ПЗ, ДНО и подозрение на ЗНО	
Диагноз после биопсии	ВЗ и ДНО	1	25	26
	ПЗ и ЗНО	7	31	38
Всего		8	56	64

Специфичность традиционного метода обследования в диагностике ПЗ и ЗНО составила: $Sp=1/26=0,038*100\%=3,8\%$, чувствительность: $Se=31/38=0,816*100\%=81,6\%$, точность $Acc=(1+31)/(26+38)=32/64=0,50*100\%=50\%$. В результате после проведенной 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.

3.7 Выбор порогового значения разработанной балльной оценки индекса необходимости гистологической верификации

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.

ROC-кривая отображает соотношение между долей истинно положительных значений от общего числа положительных значений и долей ложноположительных ответов от общего числа отрицательных значений при варьировании точки разделения (cut off). Для идеального классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где чувствительность равна 100%, а доля ложноположительных значений равна нулю, и специфичность,

следовательно, тоже 100%. Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность шкалы. И наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагональной прямой, тем хуже прогностический алгоритм. Диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, то есть полной неразличимости двух состояний. Количественную характеристику ROC-кривой дает показатель AUC (англ. *Area Under Curve*) – площадь под кривой. Чем больше AUC отличается от 0,5 (то есть отличен от диагонали и «бесполезного» классификатора) и чем ближе к 1, тем качество распознавания выше.

С помощью ROC-анализа оценили наиболее подходящую пороговую точку балльной оценки ИНГВ (рисунок 31). Площадь под кривой (AUC) составила $0,84 \pm 0,07$ ($p < 0,001$) (таблица 16), что характеризует разработанный классификатор как очень хороший.

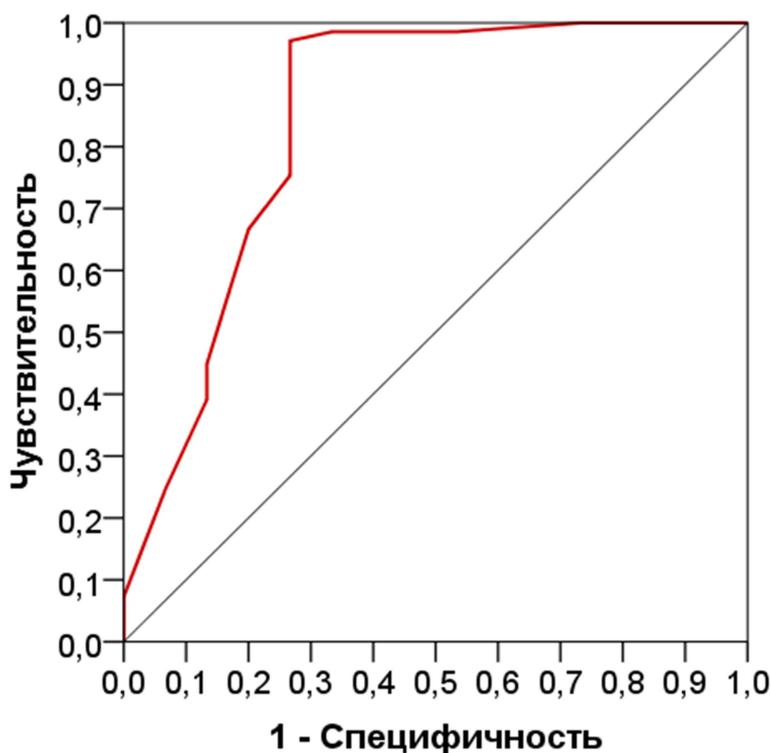


Рисунок 31 – ROC-кривая для оценки прогностической способности разработанной шкалы балльной оценки ИНГВ

Таблица 16 – Количественные характеристики ROC-кривой

Площадь под графиком ROC, AUC	Стандартная ошибка площади под ROC-кривой, SE AUC	p	Границы 95% ДИ для AUC
0,84	0,07	< 0,001	0,70–0,98

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 32).

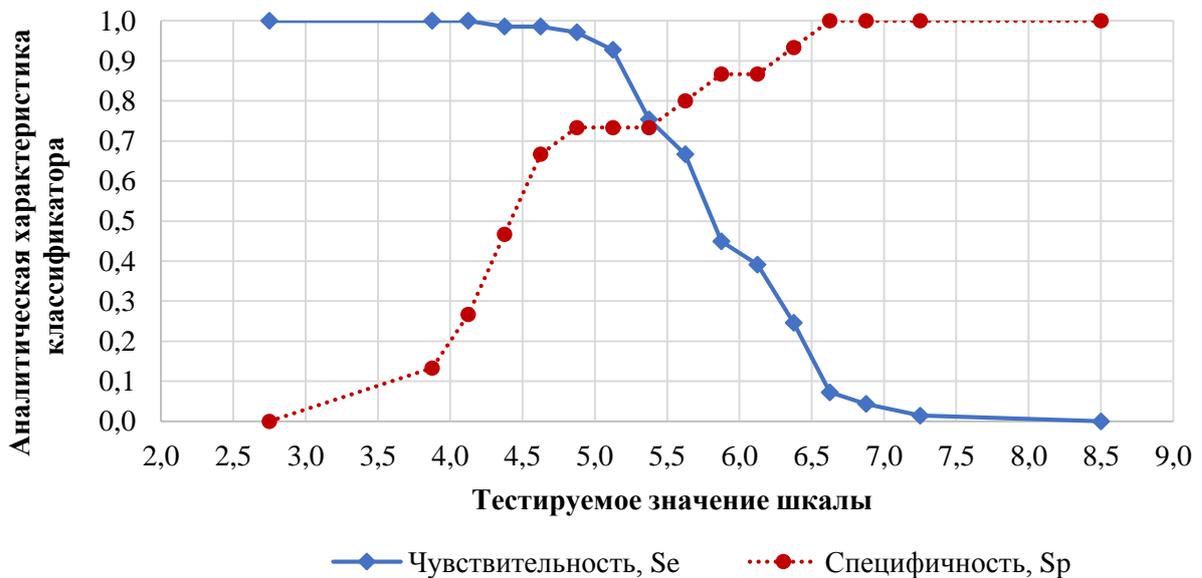


Рисунок 32 – Координаты ROC-кривой в зависимости от возможных точек отсечения значения ИНГВ

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 прямоугольников) – медиана (рисунок 33).

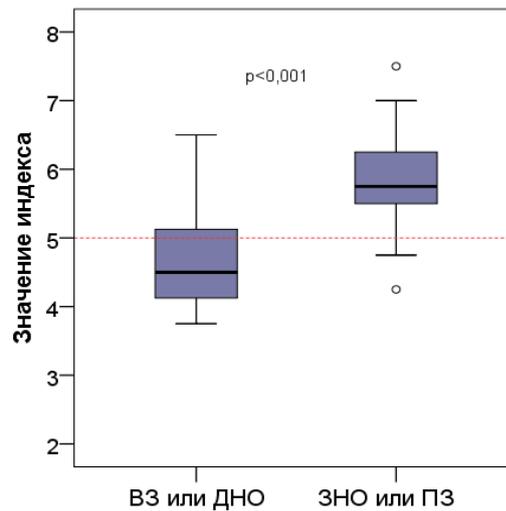


Рисунок 33 – Значения ИНГВ в зависимости от диагноза: график типа «боксплот»

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

Границы прямоугольника – это нижние и верхние квартили (выбросы), то есть минимум вниз и максимум вверх. 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.

Специфичность теста отражает долю отрицательных результатов, которые правильно идентифицированы как «не больны», в нашем случае это пациенты с ВЗ и ДНО. Чувствительность теста отражает долю положительных результатов, которые правильно идентифицированы как «больны», в наших наблюдениях это пациенты с ПЗ и ЗНО.

Таким образом, разработка протокола последовательного обследования и осмотра слизистой оболочки полости рта пациентов с новообразованиями СОПР с балльной оценкой, программы ЭВМ для систематизации данных обследования и автоматизированного расчета ИНГВ, а также способа определения локуса при выполнении биопсии новообразования СОПР позволяет своевременно диагностировать ПЗ и ЗНО на ранних стадиях развития.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема причин запущенности ЗНО слизистой оболочки полости рта – одна из самых значимых в онкостоматологии, что объясняется целым рядом причин. Анализ литературных источников показал высокий процент неудовлетворительных результатов диагностики в практике врача-стоматолога первичного звена. Это и послужило инициальным моментом в поиске новых подходов к раннему выявлению новообразований на СОПР при обследовании пациентов. Как известно, ранняя диагностика клинических признаков предраковых состояний слизистой оболочки полости рта имеет определенные трудности, которые связаны с бесконтрольным развитием патологических процессов до возникновения злокачественной трансформации. В связи с этим необходимо отметить, что одной из причин позднего обращения пациентов с новообразованиями СОПР является смазанная клиническая картина на начальных стадиях заболевания.

Вероятность перехода предраковых заболеваний в злокачественные очень высока, и поэтому выявление признаков малигнизации на ранних стадиях предупреждает запущенность злокачественного процесса, а своевременное лечение способствует снижению смертности пациентов. Существует значительное количество методик для раннего выявления ПЗ и ЗНО СОПР, однако ни одна из них не получила безоговорочного признания. В литературе, посвященной данному вопросу, нам не удалось найти работ по сравнительной оценке существующих методов/подходов, основанных на анализе как непосредственных, так и отдаленных результатов диагностики.

Научно-исследовательская работа выполнена на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ СОКОД) (консультативно-поликлиническое отделение, стационар), именно это и дало нам основание поставить перед собой задачу изучить причины запущенности больных с ЗНО СОПР по архивным

данным ГБУЗ СОКОД за период с 2014 по 2019 г., разработать модифицированный подход к обследованию пациентов для раннего выявления новообразований СОПР на амбулаторном приеме и в условиях онкодиспансера, предложить и внедрить новый способ диагностики.

Для достижения поставленной цели был разработан протокол проведения последовательного осмотра, пальпации и осмотра с применением лампы «АФС» слизистой оболочки полости рта по новому методу с определением ИНГВ для выполнения биопсии новым способом определения локуса для забора материала в целях гистологического исследования.

Таким образом, для определения причин запущенности больных с ЗНО СОПР были проанализированы и изучены отчетно-статистические документы ГБУЗ СОКОД за период с 2014 по 2019 г.

Полученные показатели ретроспективного анализа причин запущенности больных с ЗНО СОПР по отчетно-статистическим документам ГБУЗ СОКОД за период с 2014 по 2019 г. продемонстрировали, что тенденция к снижению запущенности ЗНО СОПР среди взрослого населения по Самарской области не наблюдается.

Особого внимания заслуживает тот факт, что в анализ организационно-методического отдела ГБУЗ СОКОД из 507 «протоколов запущенности» не включены 200 протоколов, так как врачи-стоматологи и врачи-онкологи первичного звена не предоставили медицинские карты больных с указанием причин запущенности.

Необходимо отметить, что 36,48% дефектов из 307 разобранных случаев запущенности связаны со всеобщей диспансеризацией. Дефекты, допущенные врачами, составили 60,55%. Данный показатель можно объяснить тем, что в самарские стоматологические организации обращается не более 26,8% взрослого населения [Шухорова Ю.А., Ткач Т.М., Буракшаев С.А., Постников М.А., 2020], и конечно же, при таком охвате населения невозможно выявить факторы риска, предраковые заболевания и ранние формы ЗНО СОПР. Высокий процент пропуска патологии в 38 случаях (12,38%), вероятно, зависит от того, что осмотр врача-стоматолога не включен для всех категорий при проведении

диспансеризации. Поздняя диагностика ЗНО СОПР составила 4,56% случаев, так как при диспансерном наблюдении пациентов с онкопатологией другой локализации, например, рак легкого, прямой кишки, гортани и др., осмотр СОПР проводится, если только пациент предъявляет жалобы со стороны полости рта. Дефекты диагностики ЗНО СОПР, допущенные врачами-стоматологами, составили значительную часть – 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.

Тем самым, проведенный ретроспективный анализ причин запущенности показал значительную вариабельность различных причин запущенности больных с ПЗ и ЗНО СОПР [Гажва С.И. с соавт., 2017; Кряжинова И.А. с соавт. 2019; Муханов А.А. с соавт., 2020]. Не вызывает сомнений, что основой ранней диагностики ЗНО СОПР является «онкологическая настороженность» врача-стоматолога первичного звена, под которой понимаются знание факторов риска развития онкологических заболеваний, выявление ранних признаков малигнизации и своевременное направление на консультацию к врачу-онкологу. Следует отметить, что особую актуальность приобретает ранняя диагностика с использованием усовершенствованных методов раннего выявления предраковых заболеваний СОПР и ранних стадий бессимптомного рака. Несмотря на то, что существует множество методов своевременной диагностики заболеваний СОПР, наиболее часто применяемым методом в клинической практике выступает стандартный визуальный осмотр полости рта, при котором выявляются только клинически определяемые стадии патологического процесса.

В связи с этим полученные результаты и послужили мотивацией к разработке модифицированного подхода при обследовании пациентов с определением индекса и определением локуса для выявления ПЗ и ЗНО слизистой оболочки полости рта.

В ходе проведения научно-исследовательской работы по клиническим характеристикам пациентов с новообразованиями СОПР были сформированы группы сравнения: основная и контрольная.

При подозрении на ПЗ и ЗНО СОПР проводилось клиническое обследование 136 пациентов по стандартной схеме ВОЗ: основная группа (n = 73) и контрольная группа (n = 63). Следует отметить, что 47 пациентов (34,5%) в возрасте от 50 до 59 лет составили наибольшую группу, то есть это лица трудоспособного возраста.

В условиях амбулаторного приема 73 пациентам основной группы был проведен последовательный опрос, осмотр, пальпация и осмотр с применением лампы «АФС» СОПР по новому методу с заполнением разработанного протокола для определения и расчета ИНГВ. Предложенный нами метод определения показаний для выполнения гистологической верификации новообразования слизистой полости рта у пациента на приеме у врача-стоматолога заключается в выяснении жалоб, определении анамнестических данных, проведении визуального осмотра, оценки результатов пальпации, осмотра с аутофлуоресцентной лампой «АФС».

Каждый признак оценивался в баллах, а именно: наличие жалоб – 0,25 балла, отсутствие – 0 баллов; длительность жалоб 14 дней и более – 0,25 балла, менее 14 дней – 0 баллов; наличие вредных привычек (кроме курения) – 0,25 балла, отсутствие – 0 баллов, курение – 0,5 балла; наличие эпизодического контакта с вредными производственными факторами – 0,25 балла, отсутствие контакта с вредными производственными факторами – 0 баллов; наличие при визуальном осмотре эрозии, эксфолиации, афты, язвы, трещины, корки, рубца, гиперкератоза – 2 балла, наличие пятна, узла, узелка, бугорка, пузырька, пузыря, гнойника, кисты – 1 балл, отсутствие образований – 0 баллов; отсутствие пальпируемого образования – 0 баллов, наличие пальпируемого образования – 1 балл; наличие пальпируемых регионарных лимфатических узлов – 0,5 балла, отсутствие пальпируемых регионарных лимфатических узлов – 0 баллов; при осмотре с аутофлуоресцентной лампой «АФС» наличие коричнево-темного свечения – 2 балла, розово-красного свечения – 1 балл, зеленого свечения – 0 баллов. Полученные баллы суммировались, при сумме менее 5 баллов рекомендовано лечение у врача-стоматолога и диспансерное наблюдение с

последующим повторным осмотром через 14 дней, при 5 и более баллах показано выполнение биопсии.

Пациенты основной группы ($n = 73$) после проведенного обследования по разработанному протоколу были направлены на консультацию к врачу-онкологу в ГБУЗ СОКОД с указанием направительного диагноза: лейкоплакия (по МКБ – К 13.2) – 8 пациентов, 65 пациентов – новообразования неизвестного характера полости рта (по МКБ – D 37). Из контрольной группы 63 пациента после проведенного обследования по традиционной методике были направлены на консультацию к врачу-онкологу в ГБУЗ СОКОД с указанием направительного диагноза: лейкоплакия (по МКБ – К 13.2) – 9 пациентов, новообразования неизвестного характера полости рта (по МКБ – D 37) – 8 пациентов, доброкачественные новообразования рта и глотки (по МКБ – D 10) – 46 пациентов. Применение указанного протокола и последующей проведенной биопсии с гистологическим исследованием и установленными диагнозами с позиции доказательной медицины показывает высокие значения специфичности (73%) и чувствительности (98%) в сравнении с традиционным методом для диагностики ПЗ и ЗНО.

Распределение пациентов в группах сравнения по предъявляемым жалобам продемонстрировало, что пациенты основной и контрольной групп чаще отмечали жалобы на наличие новообразования на СОПР, боль и кровоточивость в области новообразования, что еще не характеризует ПЗ и ранние формы ЗНО, а может иметь связь с наличием ВЗ и запущенной стадии ЗНО. Анализ полученных результатов показал, что пациенты обеих групп предъявляли жалобы в основном идентичного характера, что не позволяет идентифицировать патологию СОПР, то есть говорить утвердительно о ПЗ, ранних/запущенных стадиях ЗНО или исключать ВЗ и запущенные стадии ЗНО. В связи с этим разработанный протокол позволяет определить индекс необходимости проведения гистологической верификации, исключая ВЗ. Для грамотной идентификации патологии СОПР разработанный протокол направлен на определение последовательности опроса, осмотра, пальпации и осмотра с лампой «АФС» СОПР.

При распределении пациентов исследуемых групп по анамнезу заболевания и жизни обращает на себя внимание тот факт, что в основной группе чаще отмечались длительные жалобы, что может быть следствием существования предопухолевого, доброкачественного или злокачественного заболевания. Из анамнеза выяснено, что 48 пациентов (35,3%) обеих групп длительно лечились самостоятельно и за медицинской помощью обратились в поздние сроки. Среди сопутствующей соматической патологии была выявлена патология желудочно-кишечного тракта вне обострения у 7 пациентов (5,1%) в виде хронического гастрита, хронического холецистита.

В основной группе чаще выявлялось наличие вредных факторов, таких как курение, что составило 69,9% против 46,0% в контрольной группе ($p = 0,008$), злоупотребление алкоголем, приемами горячей пищи – 63,0% против 50,8% ($p = 0,207$). Наличие таких факторов, как курение, злоупотребление алкоголем и приемы горячей пищи, подтверждает основополагающий риск в развитии ПЗ и ЗНО; в разработанном протоколе на этапе опроса они занимают ведущие позиции, особенно курение: курение – 0,5 балла, наличие вредных привычек (кроме курения) – 0,25 балла. Влияние вредных производственных факторов в группах статистически не различалось.

Проведенный ROC-анализ в выборе порогового значения ИНГВ в разработанном нами протоколе подтверждает и положительно характеризует выбранные значения ИНГВ: до 5 баллов для ВЗ и ДНО, а 5 и более баллов – ПЗ и ЗНО, что свидетельствует о том, что разная балльная оценка для каждого отдельного признака в протоколе не случайна и выбрана в зависимости от бластомогенного фактора или риска.

Анализ состояния СОПР при осмотре полости рта у пациентов показал, что наличие налета на слизистой оболочке спинки языка выявлено в обеих группах. При осмотре красной каймы губ у 136 пациентов патологические изменения не были обнаружены. Наличие налета на спинке языка может быть проявлением патологии желудочно-кишечного тракта или кандидозной инфекции, которую

допустимо рассматривать как общесоматическую патологию, связанную / не связанную с новообразованием СОПР.

При оценке стоматологического статуса выявлены высокие показатели распространенности основных стоматологических заболеваний: кариеса зубов и его осложнений, заболеваний пародонта. 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) составил $3,87 \pm 0,58$, что соответствует среднетяжелой степени пародонтита. Частичные или полные съемные протезы имели 118 пациентов (86,8%) обеих групп, при этом их качество не всегда удовлетворительно. Все пациенты нуждались в санации полости рта.

Распределение пациентов в группах сравнения по локализации новообразований слизистой оболочки полости рта позволило сделать вывод, что 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. Полученные данные по локализации новообразований на СОПР еще раз подтверждают изложенное в литературном обзоре [Гордиенко В.П., 2017; Дубовская И.В. с соавт., 2017; Гветадзе Ш.Р. с соавт., 2019; Максимовская Л.Н. с соавт., 2019].

Анализируя результаты распределения пациентов в основной и контрольной группах по форме опухолевого роста новообразований СОПР, следует отметить, что наиболее часто новообразования были представлены экзофитной папиллярной формой, в основной группе она наблюдалась в 68,5%, а в контрольной группе – в 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 – 22,2% в контрольной группе и 16,5% в основной ($p = 0,524$). Полученные данные подтверждают тот факт, что новообразования СОПР в начале своего развития имеют папиллярный экзофитный тип роста [Соловьев В.А. с соавт., 2015; Несин А.Ф. с соавт., 2019].

Полученные результаты при использовании основных и дополнительных методов обследования пациентов основной и контрольной групп позволили диагностировать метастазы в лимфатические узлы шеи и оценить распространенность опухолевого процесса; так, опухоли СОПР обладают достаточно быстрым ростом и метастазированием.

Несмотря на то, что визуальный осмотр выступает основным методом определения патологического изменения СОПР, для выявления ПЗ или ЗНО возникает необходимость применения модифицированного подхода к проведению ранней диагностики определения показаний для верификации патологического состояния с целью предупреждения трансформирования в злокачественное новообразование и запущенности злокачественного процесса. Пациентам основной группы ($n = 73$) с подозрением на новообразования СОПР проведенное по разработанному протоколу обследование дает возможность определить показания к гистологической верификации образования на слизистой оболочке полости рта по точным критериям с помощью балльной системы с минимизацией ошибок и, как следствие, внушает уверенность при принятии обоснованного решения врачом-стоматологом о дальнейшем направлении пациента к врачу-онкологу.

Результаты обследования пациентов по разработанному протоколу фиксировались 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, в которой отражается последовательность осмотра, пальпации и осмотра с применением лампы «АФС» слизистой оболочки полости рта как на приеме у врача-стоматолога первичного звена, так и в условиях онкодиспансера. Разработанный метод позволяет с высокой степенью достоверности определять показания для распределения потока пациентов с новообразованиями СОПР, предварительно дифференцировать воспалительные, доброкачественные и злокачественные новообразования СОПР. При этом специфичность способа составила 73%, чувствительность – 97% и точность – 93%.

Необходимо отметить, что разработанный протокол для раннего выявления ПЗ и ЗНО СОПР и заполнение данных в разработанной программе ЭВМ для

систематизации результатов обследования и расчета индекса необходимости гистологической верификации позволяют врачу-стоматологу первичного звена при первичном посещении пациента принять обоснованное решение о направлении пациента к врачу-онкологу на гистологическую верификацию обнаруженного новообразования на слизистой оболочке полости рта для исключения или подтверждения ПЗ и ЗНО. Результаты обследования, зафиксированные в программе ЭВМ, могут служить в качестве сопроводительной документации непосредственно для сопровождения пациента на консультацию к врачу-онкологу ГБУЗ СОКОД или к другому специалисту по электронному ресурсу с использованием принципа телемедицины. Пациентам основной группы ($n = 73$) после проведенного осмотра полости рта по разработанному способу и определения локуса забора ткани новообразования на СОПР с применением нового метода выполнялась инцизионная одно- или двукратная биопсия. Пациентам контрольной группы ($n = 63$) после обследования СОПР выполнялась инцизионная одно- или двукратная биопсия по традиционной методике.

Эксцизионная биопсия в обеих группах выполнялась по традиционной методике забора патологического материала на гистологическое исследование.

Распределение пациентов по виду проведенной биопсии показало, что применение нового метода определения локуса при выполнении биопсии новообразования позволило уже после однократной инцизионной биопсии установить диагноз и провести хирургическое лечение у 54 пациентов (74%) основной группы, а традиционная методика проведения инцизионной биопсии позволила установить диагноз лишь в 42,8% случаев ($p = 0,254$). Инцизионную биопсию приходилось повторять по причине имеющейся клинической картины, схожей с ЗНО, и неинформативности гистологического заключения в 42,8% в контрольной группе и в 19,2% в основной ($p < 0,001$). При выполнении эксцизионной биопсии существенные отличия в основной и контрольной группах не наблюдались.

Определенный интерес представляют полученные показатели при распределении пациентов в группах сравнения в зависимости от вида

выполненной биопсии и формы опухолевого роста. Следует отметить, что выполнение однократной инцизионной биопсии 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 ($p < 0,001$). Необходимость выполнения двукратной инцизионной биопсии была в основной группе в 2,5 раза меньше, чем в контрольной, это 13,7% случаев по сравнению с контрольной группой – 34,9% случаев ($p = 0,007$). Что касается других форм роста и кратности биопсии, особые отличия не наблюдались. Указанные обстоятельства еще раз подчеркивают актуальность разработки нового метода определения локуса при выполнении биопсии новообразования СОПР, так как он обладает высокой чувствительностью по сравнению с традиционной инцизионной биопсией новообразований с экзофитным папиллярным типом роста.

Особый интерес представляет тот факт, что выполнение биопсии новообразования СОПР с применением нового метода определения локуса для забора патологического материала показало высокий процент верификации диагноза после однократной биопсии, который составил 74%. Эффективность нового метода несомненна, поскольку исключает или уменьшает число повторных биопсий. Необходимо отметить, что повторные биопсии удлиняют сроки обследования и влияют на абластику.

При распределении пациентов в группах сравнения в зависимости от вида выполненной биопсии и установленного диагноза было выявлено, что злокачественные новообразования были установлены у пациентов основной группы после выполнения однократной инцизионной биопсии 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 инцизионной биопсии в большем проценте случаев (35,60%) по сравнению с контрольной группой (7,90%) ($p < 0,001$). Особенно информативно выявлены различия в диагностике заболеваний СОПР воспалительного характера в основной группе (1,4%) по сравнению с контрольной группой (17,4%) ($p = 0,003$).

В связи с этим важно отметить, что применение нового метода определения локуса при выполнении биопсии новообразования позволило сократить количество повторных инцизионных биопсий для верификации ПЗ и ЗНО СОПР в основной группе. Это еще раз подчеркивает, что высокий процент (74%) верификации диагноза, а именно диагностика ПЗ и ЗНО, значительно сокращает сроки обследования и исключает необходимость повторной травматизации очага поражения и окружающих тканей, что оказывает негативное воздействие при соблюдении абластики.

При сопоставлении пациентов в группах сравнения по установленным диагнозам после выполненной биопсии было определено, что предраковые заболевания и злокачественные новообразования СОПР у пациентов основной группы выявлены в 94,5% случаев против 60,3% случаев в контрольной группе ($p < 0,001$). Воспалительные заболевания в основной группе выявлены всего у 1 пациента (1,4%) против 20 пациентов (31,7%) контрольной группы ($p < 0,001$), что говорит о высокой специфичности методики, где ключевой целью является диагностика ранних форм ЗНО и ПЗ (приложение 6). Из факультативных ПЗ наиболее часто встречались веррукозная лейкоплакия ($p = 0,120$) и папилломатоз ($p = 0,033$) в основной группе, а в контрольной группе данная патология не наблюдалась. Воспалительные заболевания СОПР диагностированы в большей степени в контрольной группе (31,7%), наиболее явными представителями, которые не наблюдались в основной группе, были гипертрофия сосочков ($p = 0,096$) и хронический рецидивирующий афтозный стоматит ($p = 0,023$), что в очередной раз свидетельствует о высокой специфичности методики.

Указанные обстоятельства еще раз подчеркивают, что 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», что подтверждается высокой специфичностью (73%) и чувствительностью (97%) нового разработанного протокола.

Необходимо отметить, что при распределении пациентов в группах сравнения по начальным и запущенным стадиям злокачественных новообразований (100% в сумме мужчин и женщин) частота ранних стадий (0, I, II) в основной группе составила 70%, а в контрольной – 27% ($p = 0,015$). В свою очередь, запущенные стадии диагностированы чаще в контрольной группе – 73% против 27% в основной, что статистически значимо ($p = 0,015$). Начальные стадии ЗНО чаще были выявлены у женщин основной и контрольной групп, в свою очередь, запущенные стадии ЗНО выявлены чаще у мужчин контрольной группы (53%). Интраэпителиальный рак (Болезнь Боуэна), отнесенный к 0 стадии ЗНО, в основной группе был диагностирован у 3 пациентов, в контрольной группе пациенты с данным диагнозом не были выявлены, так как, возможно, долго и безуспешно лечились по поводу различных форм глоссита, КПЛ, кандидоза или других заболеваний СОПР, вследствие чего болезнь прогрессировала в запущенные стадии ЗНО. Применение разработанного протокола при осмотре пациента позволило выявить в большей степени начальные стадии ЗНО СОПР и в меньшей степени – запущенные, в контрольной группе выявлен высокий процент запущенных стадий, что подтверждается данными опроса (жалобами на боли и кровоточивость).

Распределение пациентов в группах сравнения по морфологическому типу ЗНО показало, что 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.

Полученные данные позволяют внести соответствующие коррективы в тактику применения модифицированного подхода для ранней диагностики у пациентов ПЗ и ЗНО СОПР. Суть представленных в настоящем исследовании научных результатов, обоснованных с позиций доказательной медицины, сформулирована в следующих выводах.

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%), 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 последипломного 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АФС – аутофлуоресцентная стоматоскопия
- ВЗ – воспалительное заболевание
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВПЧ – вирус папилломы человека
- ВЭБ – вирус Эпштейна – Барр
- 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
- КПЛ – красный плоский лишай
- КПУ – интенсивность поражения зубов кариесом, где К – количество кариозных зубов, П – количество пломбированных зубов, У – количество удаленных / подлежащих удалению зубов
- ПЗ – предраковые заболевания
- ПИ – пародонтальный индекс
- СО – Самарская область
- СОПР – слизистая оболочка полости рта
- США – Соединенные Штаты Америки
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХРАС – хронический рецидивирующий афтозный стоматит
- ЭБ – эксцизионная биопсия
- PROELs – потенциально предраковые поражения эпителия полости рта

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксамит, Л. А. Заболевания слизистой оболочки рта. Связь с общей патологией. Диагностика, лечение: учебное пособие / Л. А. Аксамит, А. А. Цветкова. – Москва: МЕДпресс-информ, 2016. – 288 с.
2. Аксамит, Л. А. Клинические проявления предраковых заболеваний на слизистой оболочке рта / Л. А. Аксамит, В. В. Лузина, А. А. Цветкова // Клиническая стоматология. – 2016. – № 4. – С. 22–24.
3. Амхадова, М. А. Онконастороженность в практике врача-стоматолога / М. А. Амхадова, М. И. Сойхер, Е. Ю. Чуюнова // Медицинский алфавит. – 2016. – № 9(272). – С. 6–9.
4. Анализ эпидемиологии злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ у населения Республики Крым / И. Г. Романенко, С. М. Горобец, А. А. Джерелей [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2016. – № 3. – С. 52–57.
5. Ауезова, Э. Т. Динамика основных эпидемиологических показателей онкопатологии за период 1990-2017 гг. / Э. Т. Ауезова, А. М. Арингазина // Вестник Каз. НМИ. – 2018. – № 3. – С. 379–383.
6. Бовтунова, С. С. Морфологические аспекты регенерации тканей и органов полости рта : учебное пособие / С. С. Бовтунова, Г. Н. Суворова, М. А. Постников; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. – Самара: Формат, 2020. – 165 с.
7. Борисенко, А. В. Современный подход к диагностике лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / А. В. Борисенко, Ю. Г. Коленко // Наука вчера, сегодня, завтра. – 2017. – № 3(37). – С. 26–34.
8. Будовский, А. И. Эпидемиология и молекулярный патогенез опухолей полости рта и глотки / А. И. Будовский, С. Н. Алексахина, Е. Н. Имянинов // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 1. – С. 14–17.

9. Быковская, Т. Ю. Алгоритм проведения врачом-стоматологом предварительных и периодических медицинских осмотров работников / Т. Ю. Быковская, Е. Ю. Леонтьева, Р. А. Тлепцеришев // Стоматология. – 2017. – № 55. – С. 1–4.

10. Варианты терапии декубитальных язв при лечении частичного отсутствия зубов съемными протезами / Н. Н. Стрелков, В. В. Волкова, М. К. Шатайло [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 110–113.

11. Влияние способа забора материала на результаты цитоморфологического исследования в диагностике новообразований слизистой оболочки рта / И. А. Круглова, С. В. Зиновьев, А. Е. Пурсанова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66, № 5. – С. 500–506.

12. Возможности аутофлуоресцентной спектроскопии в выявлении предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Т. И. Позднякова, Ю. А. Смирнова, Е. А. Волков [и др.] // Дентал-Ревю. – 2013. – № 2. – С. 46–47.

13. Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением для предоперационной оценки состояния регионарного лимфатического коллектора у пациентов с ранним плоскоклеточным раком полости рта / Ш. Р. Гветадзе, П. Сюн, А. Г. Надточий [и др.] // Стоматология. – 2019. – № 3. – С. 123–129.

14. Возможности ультразвуковой диагностики опухолей языка и дна полости рта / В. А. Соловьев, И. В. Решетов, Л. А. Митина [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2015. – № 4. – С. 18–21.

15. Гажва, С. И. Взаимосвязь структурных изменений полости рта с диффузными поражениями печени / С. И. Гажва, Н. С. Касумов // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 99–101.

16. Гажва, С. И. Повышение эффективности ранней диагностики заболеваний слизистой оболочки рта / С. И. Гажва, Н. А. Котунова. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26913> (дата обращения 21.09.2021).

17. Гажва, С. И. Поражения слизистой оболочки полости рта и их структура при системных заболеваниях / С. И. Гажва, Н. С. Касумов, Д. М. Зызов. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23539> (дата обращения 21.09.2021).
18. Гажва, С. И. Распространенность заболеваний слизистой оболочки красной каймы губ у взрослого населения Нижегородской области / С. И. Гажва, А. В. Дятел // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10, ч. 6. – С. 1076–1080.
19. Гальченко, В. М. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ (Литературный обзор) / В. М. Гальченко, О. М. Ильтибаев, М. О. Ильтибаева // Теоретические и практические основы научного прогресса в современном обществе: сб. ст. Международной науч.-практ. конф. (10 июля 2020 г., г. Калуга). – Уфа: Аэтерна, 2020. – С. 162–171.
20. Герасимова, Л.П. Комплексное лечение плоской лейкоплакии слизистой оболочки рта / Л.П. Герасимова, Т.С. Чемикосова, М.Н. Вильданов // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 61–64.
21. Гилева, О. С. Консервативно профилактическая стоматология: современные тренды развития / О. С. Гилева // Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35, № 6. – С. 61–72.
22. Горбатова, Е. А. Выявление малигнизации предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта / Е. А. Горбатова, М. В. Козлова, Е. В. Лобачева // Кремлевская медицина. – 2020. – № 3. – С. 33–37.
23. Гордиенко, В. П. Заболеваемость и смертность больных злокачественными новообразованиями полости рта / В. П. Гордиенко // Бюллетень. – 2017. – Вып. 64. – С. 43–49.
24. Горовая, А. С. Необходимость профилактики лейкоплакии как факультативного предрака СОПР / А. С. Горовая // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 10. – С. 1517–1519.
25. Гринин, В. М. Организация стоматологической помощи больным с различной соматической патологией / В. М. Гринин, Л. С. Ковалева // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2018. – № 26(2). – С. 115–118.

26. Громова, С. Н. Лечение рецидивирующих афт, осложненных травматическим изъязвлением. Современные достижения стоматологии / С. Н. Громова, С. Ю. Стразова, Л. Н. Дроботько // Современные достижения стоматологии: сб. Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием, «Комплексный подход к лечению патологии зубо-челюстной системы» / под ред. Л. М. Железнова. – Киров: Кировский государственный медицинский университет, 2018. – С. 46–49.

27. Дворянинова, О. Ю. Клинические аспекты ВПЧ-позитивного рака полости рта и ротоглотки / О. Ю. Дворянинова, Е. Л. Чойнзонов, Н. В. Литвяков // Вестник оториноларингологии. – 2016. – № 1. – С. 72–77.

28. Диагностика и лечение предраковых заболеваний полости рта и орофарингеальной области – составляющие стоматологического здоровья / И. Г. Романенко, С. М. Городец, С. А. Бобкова [и др.] // Стоматология славянских городов. Сб. тр. X Международной науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа». – Белгород: Изд. дом «Белгород», 2017. – С. 309–313.

29. Диагностика предраковых заболеваний слизистой оболочки рта методом инфракрасной спектроскопии / Л. Н. Казарина, А. С. Гордцев, О. В. Красникова [и др.] // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2019. – Т. 21, № 12. – С. 77–82.

30. 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.

31. Доманин, А. А. Диагностика предрака слизистой оболочки полости рта / А. А. Доманин, А. Ф. Солнышкина // Приволжский онкологический вестник. – 2011. – № 1. – С. 45–46.

32. Дубовская, И. В. Структура и прогностическое значение злокачественных опухолей полости рта / И. В. Дубовская, Д. А. Сачковский // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2017: сб. тезисов

докладов XXI Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых (Минск, 17–19 апр. 2017 г.) / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск: БГМУ, 2017. – С. 1061–1065.

33. Егорова, А. Г. О состоянии медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями ротовой полости, пищевода и желудка в Самарской области в период 2012-2016 гг. и мерах, направленных на ее совершенствование / А. Г. Егорова, А. Е. Орлов // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – № 3(30). – С. 14–23.

34. Заболевания слизистой оболочки полости рта: методы диагностики и лечения / О. С. Гилеева, Т. В. Либик, А. А. Позднякова [и др.] // Dental Forum. – 2019. – № 1(72). – С. 27–36.

35. Заболевания слизистой оболочки полости рта = Oral mucosa diseases : учебное пособие для студентов пятого курса стоматологического факультета : [на английском языке] / [Ф. Ю. Даурова, И. М. Макеева, О. С. Гилева и др.]. – Москва: Российский ун-т дружбы народов, 2019. – 140 с. : цв. ил.

36. Забышный, А. А. Особенности клиники механических повреждений слизистой оболочки полости рта у детей / А. А. Забышный, И. Д. Ермакова, Е. К. Трофимец // Стоматология славянских государств: сб. трудов XI Международной науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию Заслуженного врача Российской Федерации, доктора мед. наук, проф. А. В. Цимбалистова / под ред. А. В. Цимбалистова, А. А. Копытова. – Белгород: Издательский дом «Белгород», 2018. – С. 108–110.

37. Заридзе, Д. Г. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России / Д. Г. Заридзе, А. Д. Каприн, И. С. Стилиди // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 5. – С. 578–591.

38. Заркумова, А. Е. Структура заболеваемости слизистой оболочки полости рта / А. Е. Заркумова // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 3. – С. 168–174.

39. Зыкова, Е. А. Онкологическая настороженность при заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Е. А. Зыкова // Здравоохранение Югры. Опыт и инновации. – 2016. – № 3. – С. 49–55.

40. 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.

41. Иконникова, А. В. Онконастороженность врачей-стоматологов: вопросы первичной диагностики рака языка / А. В. Иконникова, Ш. Ф. Джураева // Современная стоматология. – 2019. – № 2. – С. 46–48.

42. Индексы и критерии для оценки стоматологического статуса населения: учебно-методическое пособие / А. М. Хамадеева, Д. А. Трунин, И. И. Березин [и др.]. – Самара: Офорт, 2017. – 218 с.

43. Исакова, М. К. Удельный вес заболеваний слизистой оболочки полости рта среди часто встречающихся стоматологических заболеваний / М. К. Исакова, А. Е. Заркумова, Г. К. Нурмухамбетова // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 3. – С. 163–167.

44. Камилов, Х. П. Раннее выявление предраковых образований полости рта / Х. П. Камилов, А. А. Кадырбаева, Э. А. Гайбулаев // Инновационная стратегия развития фундаментальных и прикладных научных исследований: опыт прошлого – взгляд в будущее: сб. науч. ст. по итогам Международной науч.-практ. конф. – Санкт-Петербург: Редакционно-издательский Центр «Культ-Информ-Пресс», 2016. – С. 36–37.

45. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.

46. Касперович, С. Н. Фактическое обоснование разработки неинвазивных методов прогнозирования течения и малигнизации предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта / С. Н. Касперович // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2018: сб. материалов докл. LXXII Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых (Минск, 18–20 апр. 2018 г.) / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск: БГМУ, 2018. – С. 2119–2121.

47. Клинико-иммунологические особенности предраковых заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ / А. Е. Пурсанова, Л. Н. Казарина, О. О. Гущина [и др.] // Стоматология. – 2018. – № 5. – С. 23–26.

48. Костина, И. Н. Структура, локализация опухолевых и опухолеподобных заболеваний полости рта / И. Н. Костина // Проблемы стоматологии. – 2014. – № 4. – С. 33–39.

49. Латышева, С. В. Обследование слизистой оболочки полости рта по рекомендации ВОЗ / С. В. Латышева, Т. В. Будевская // Стоматолог (Минск). – 2016. – № 2. – С. 73–75.

50. Лебедев, С. Н. Актуальные проблемы онкостоматологии России и пути их решения / С. Н. Лебедев // Тверской медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С. 14–20.

51. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: классификация, гистология, методы диагностики и лечения / Л. О. Скородумова, А. А. Мураев, Е. В. Володина [и др.] // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 5. – С. 548–554.

52. Лейкоплакия: клинический и патоморфологический диагноз / В. А. Семкин, О. Ф. Рабинович, И. М. Бабиченко [и др.] // Стоматология. – 2017. – № 1. – С. 72–76.

53. Леонтьева, Е. С. Иммуногистохимические маркеры в диагностике предраковых поражений слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ / Е. С. Леонтьева, М. А. Егоров, Р. Г. Кузнецова // Практическая медицина. – 2012. – № 1. – С. 20–22.

54. Лечение больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / В. М. Галченко, Л. И. Галченко, С. Ю. Бывальцева [и др.] // Научный альманах. – 2016. – № 4-3(16). – С. 302–306.

55. Лечение гингивита с использованием протокола GBT: учебное пособие / М. А. Постников, С. Е. Дудина, Д. А. Еремин [и др.]; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ. – Самара: Издательско-полиграфический комплекс «Право», 2021. – 94 с.

56. Литвинчук, Я. О. Современные скрининговые методы диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Я. О. Литвинчук //

Актуальные вопросы медицинской профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний: сб. ст. Международной науч.-практ. конф. 2-й каф. терапевтической стоматологии УЩ «Белорусский государственный медицинский университет». – Минск: БГМУ, 2019. – С. 82–85.

57. Лихачева, Д. С. О необходимости формирования навыков ранней диагностики опухолей полости рта у студентов стоматологов / Д. С. Лихачева, В. И. Соловьев // Смоленский медицинский альманах. – 2020. – № 4. – С. 88–92.

58. Луцкая, И. К. Заболевания слизистой оболочки полости рта: учебное пособие / И. К. Луцкая. – Москва: Медицинская литература, 2006. – 302 с.

59. Луцкая, И. К. Системное обследование слизистой оболочки полости рта (СОПР) – способ профилактики злокачественных новообразований / И. К. Луцкая, С. В. Латышева // Украинский стоматологический альманах. – 2017. – № 3. – С. 10–14.

60. Луцкая, И. К. Структура заболеваний слизистой оболочки полости рта взрослого населения на стоматологическом приеме / И. К. Луцкая, О. Г. Зиновенко, И. В. Черноштан // Современная стоматология. – 2018. – № 1. – С. 43–46.

61. Максимовская, Л. Н. Реализация национальной программы онкоскрининга предраковых и онкологических заболеваний слизистой оболочки рта у населения Российской Федерации / Л. Н. Максимовская, М. Я. Абрамова, А. А. Эрк // Стоматология. – 2019. – № 4. – С. 44–47.

62. Махмутова, А. И. Онкологическая настороженность в практике врача-стоматолога / А. И. Махмутова, А. Б. Абдрашитова // Лучшая студенческая статья 2018 (Пенза, 25 февраля 2018 г.). – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение», 2018. – № 4. – С. 213–218.

63. Межевикина, Г. С. Современные методы диагностики предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта / Г. С. Межевикина, Е. А. Глухова // Наука молодых. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 600–606.

64. Метод инцизионной биопсии слизистой оболочки полости рта / А. С. Рутковская, Л. Л. Александрова, И. И. Ленькова [и др.] // Паринские чтения

2020. Актуальные вопросы диагностики, лечения и диспансеризации пациентов с хирургической патологией челюстно-лицевой области и шеи : сб. тр. нац. конг. с междунар. участием (Минск, 7–8 мая 2020 г.) / под общ. ред. И. О. Походенько-Чудаковой ; редкол. : Д. С. Аветиков [и др.]. – Минск, 2020. – С. 334–337.

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

66. Михальченко, А. В. Особенности структуры заболеваний слизистой оболочки полости рта у жителей Волгограда и Волгоградской области / А. В. Михальченко, Е. А. Медведева, Д. В. Михальченко // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 3–7.

67. Михальченко, Д. В. Ретроспективный анализ статистических данных заболеваемости злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой локализации / Д. В. Михальченко, А. В. Жидовинов // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 151.

68. Муханов, А. А. Профилактика злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта / А. А. Муханов // Научный электронный журнал «Меридиан». – 2020. – Вып. 2(36). – С. 1–3.

69. Неотложные состояния в амбулаторной стоматологической практике: учебное пособие / И. Г. Труханова, Д. А. Трунин, Д. С. Зинатуллина [и др.]. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2021. – 159 с.

70. Несин, А. Ф. Возможные ошибки в диагностике рака слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ, которых можно избежать / А. Ф. Несин, К. Е. Печковский, И. М. Печковская // Сучасна стоматологія. – Украина, 2019. – № 5. – С. 54–59.

71. Несин, А. Ф. Клиника и дифференциальная диагностика рака слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ / А. Ф. Несин // Oral and General Health. – 2021. – Т. 2, № 1. – С. 37–44.

72. Нечаева, О. Б. Оценка оказания медицинской помощи при онкологических заболеваниях в России / О. Б. Нечаева // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 1. – С. 246–266.

73. Обзор современного состояния проблемы первичной выявляемости злокачественных новообразований органов полости рта / Н. С. Нуриева, А. О. Гузь, А. С. Захаров [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 50–55.

74. Обоснование новых методов диагностики и лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой полости рта / Е. И. Адамович, Ю. А. Македонова, Е. Б. Марымова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 1. – С. 27.

75. Онкологическая настороженность врачей-стоматологов по данным анкетирования в Московской области / И. А. Кряжинова, Е. Е. Олесов, В. В. Садовский [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2019. – № 21(2). – С. 226–232.

76. Онконастороженность в практике врача-стоматолога на амбулаторном приеме / Ю. А. Шухорова, Т. М. Ткач, С. А. Буракшаев [и др.] // Институт стоматологии. – 2020. – № 3(88). – С. 20–22.

77. Оптимизация ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта / О. В. Шкаредная, Т. П. Горячева, А. А. Чунихин [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 119–125.

78. Организация диспансеризации пациентов с онкологическими заболеваниями / М. А. Шарафутдинов, А. Б. Латыпов, И. Р. Валиев [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2017. – № 4. – С. 41–46.

79. Особенности алгоритма обследования пациентов с хроническими травматическими поражениями слизистой оболочки рта с применением аутофлюоресцентной стоматоскопии / В. А. Гордеева, И. В. Кулик, Е. А. Хромова [и др.] // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 163–169.

80. Особенности стоматологического статуса у пациентов с плоскоклеточным раком органов полости рта / Е. В. Кочурова, А. А. Муханов Е. О. Кудасова [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2017. – № 21(2). – С. 117–120.

81. Патент RU 2 678 041 C1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00 (2006.01). Способ прогнозирования неблагоприятного течения новообразований слизистой оболочки полости рта: заявка № 2017146865, 29.12.2017: опубл. 22.01.2019 / А. М. Самоукина, М. В. Насонова, Н. А. Веселова [и др.]. – Бюл. № 3. – 10 с.

82. Патент RU 2674671 C2 Российская Федерация, МПК А61К 35/08 (2015.01), А61Р 1/02 (2006.01). Способ лечения травматических повреждений слизистой оболочки полости рта: заявка № 2015114198, 16.04.2015: опубл. 12.12.2018 / О. М. Садыкова, С. Ф. Гуляева, В. Ю. Никольский. – Бюл. № 35. – 5 с.

83. Пешков, М. С. Ранняя диагностика опухолей головы и шеи / М. С. Пешков // Экономика и социум. – 2020. – № 4(71). – С. 614–619.

84. Подкопаева, В. В. Современные подходы и особенности диагностики злокачественных новообразований на ранних стадиях (с литературным обзором) / В. В. Подкопаева, Н. В. Конопина // Многопрофильный стационар. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 112–117.

85. Поражения ротовой полости: ретроспективная работа / Ф. М. Мусейбов, В. Г. Халилов, М. Х. Бабаева [и др.] // Биомедицина. – 2018. – № 1. – С. 16–18.

86. Практическая терапевтическая стоматология: учебное пособие для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальности 31.05.03 «Стоматология» дисциплины «Терапевтическая стоматология»: в трех томах / под ред. А. И. Николаева, Л. М. Цепова. – 10-е изд., перераб. и доп. – Москва: МЕДпресс-информ, 2018.

87. Применение аутофлуоресцентной стоматоскопии для онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки полости рта / Л. Н. Максимовская, А. А. Эрк, Н. Н. Булгакова [и др.] // Стоматология для всех. – 2016. – № 4(77). – С. 34–37.

88. Принципы онкологической настороженности на амбулаторном приеме у врача-стоматолога / М. И. Сойхер, И. С. Ахмадов, А. Р. Шуайпова [и др.] // Современная медицина. – 2019. – № 3(15). – С. 107–112.

89. Проблема ранней диагностики онкопатологии слизистой оболочки рта / С. И. Гажва, А. В. Грехов, Т. П. Горячева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 107–116.

90. Профилактика онкологических заболеваний как основа взаимодействия онкологической службы с первичным звеном здравоохранения / Л. М. Александрова, В. В. Старинский, А. Д. Каприн [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 74–80.

91. Рабинович, О. Ф. Эпидемиология, этиология, патогенез буллезных поражений слизистой оболочки рта / О. Ф. Рабинович, И. М. Рабинович, Е. С. Абрамова // Стоматология. – 2019. – № 2. – С. 71–75.

92. Рак полости рта: факторы риска и скрининг / Ш. Ф. Джураева, Г. Н. Чистенко, Т. Н. Терехова [и др.] // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2020. – № 2. – С. 7–16.

93. Ранняя диагностика заболеваний слизистой оболочки полости рта с применением флюоресценции / О. В. Бондаренко, С. И. Токмакова, Л. Ю. Побединская [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 26–29.

94. Распространенность заболеваний слизистой оболочки полости рта в различных регионах Удмуртской республики и их структура / Т. Л. Рединова, О. А. Злобина, Н. Р. Дмитракова [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 2(62). – С. 69–72.

95. Рахманкулова, Г. С. Онкологическая настороженность при заболеваниях полости рта (обзор литературы) / Г. С. Рахманкулова, К. А. Тулебаев, С. С. Жолдыбаев // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 1. – С. 168–172.

96. Реабилитация больных с онкозаболеваниями челюстно-лицевой области / И. М. Байриков, Д. В. Монаков, А. Е. Щербовских [и др.] // Актуальные проблемы дополнительного профессионального образования и здравоохранения. Материалы межрегиональной науч.-практ. конф., посвящ. 30-летию Института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета / под ред. Г. П. Котельникова, С. Н. Измалкова. – Самара, 2013. – С. 119–120.

97. Рыбак, О. Г. Аутофлуоресцентная стоматоскопия – метод исследования состояния слизистой оболочки рта / О. Г. Рыбак, Л. Ф. Лучшева, В. А. Кравченко // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2019. – № 4. – С. 40–42.

98. Саакян, Б. С. Острый и хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) / Б. С. Саакян, С. С. Саакян // Авиценна. – 2017. – № 14. – С. 18–23.

99. Серазетдинова, А. Р. Особенности диагностики глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр / А. Р. Серазетдинова // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые – от технологий XXI века к практическому здравоохранению». Аспирантские чтения. – Самара, 2016. – С. 263-264.

100. Сидорова, А. С. Совершенствование ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки полости рта / А. С. Сидорова, М. А. Бароян // Международный студенческий научный вестник. – Пенза, 2020. – № 2. – С. 9.

101. 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.

102. Современные аспекты лечения ангулярного хейлита и хронической трещины губы: учебное пособие / М.А. Постников, С. Е. Дудина, Н. В. Тиунова [и др.]. – Самара, 2020. – 37 с.

103. Современные подходы к внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности в стоматологической практике / Ю. А. Шухорова, М. А. Постников, Д. А. Трунин [и др.] // Cathedra - Кафедра. Стоматологическое образование. – 2020. – № 72-73. – С. 72–74.

104. Современный взгляд на диагностику и лечение рака слизистой оболочки полости рта / В. Н. Николенко, Е. В. Кочурова, А. А. Муханов [и др.] // Голова и шея. – 2018. – № 4. – С. 36–42.

105. Сосновская, Л. А. Частота совпадения пред- и послеоперационного диагнозов и тактические аспекты диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта, губ и кожи челюстно-лицевой области / Л. А. Сосновская // Студенты и молодые ученые Белорусского государственного медицинского университета – медицинской науке и здравоохранению Республики

Беларусь: сб. научных трудов студентов и молодых ученых / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск, 2016. – С. 326–329.

106. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. по данным федерального статистического наблюдения / Г. В. Петрова, В. В. Старинский, О. П. Грецова [и др.] // Журнал. Онкология им. П. А. Герцена. – 2019. – № 1. – С. 32–40.

107. Стариков, В. И. Опухоли головы и шеи: учебное пособие для студентов IV курса стоматологического факультета / В. И. Стариков, А. В. Мужичук; ХНМУ. – Харьков, 2014. – 73 с.

108. Старикова, И. В. Анализ обращаемости пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта / И. В. Старикова, Т. С. Дибцева, Т. Н. Радышевская // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2018. – № 2–3(34). – С. 82–85.

109. Степанов, Д. А. Морфологические исследования в стоматологии / Д. А. Степанов, М. Г. Федорова, Н. С. Аверкин // Вестник Пензенского государственного университета. – 2019. – № 1(25). – С. 80–85.

110. Стоматологическая диспансеризация: учебное пособие / Г. В. Степанов, С. Е. Чигарина, О. А. Багдасарова [и др.]. – Самара: Издательско-полиграфический комплекс «Право», 2019. – 200 с.

111. Сулайманов, И. Б. Злокачественные новообразования челюстно-лицевой области / И. Б. Сулайманов // Новое в хирургии: наука, практика, обучение. Республиканская науч.-практ. конф. с международным участием, посвящ. 100-летию каф. общей хирургии БГМУ (Минск, 24 сентября 2021 г.). – Минск, 2021. – С. 277–285.

112. Сулимов, А. Ф. Клиническая значимость морфологических методов диагностики слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ с целью выявления ранних признаков малигнизации / А. Ф. Сулимов, А. Б. Кузнецова // Российский стоматологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 30–32.

113. Тесевич, Л. И. Тактические аспекты диагностики и онконастороженности при лечении предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта, губ и кожи

челюстно-лицевой области с учетом динамики показателя частоты совпадения пред- и послеоперационного диагнозов / Л. И. Тесевич, Л. А. Сосновская // *Стоматология Эстетика Инновации*. – 2018. – № 2(2). – С. 266–275.

114. Филимонова, Л. Б. Использование аутофлуоресцентной стоматоскопии как скринингового метода диагностики предраковых состояний и онкологических заболеваний слизистой оболочки рта на стоматологическом приеме / Л. Б. Филимонова, Г. С. Межевикина, Л. О. Маршуба // *Наука молодых*. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 80–85.

115. Чуйкин, С. В. Особенности клинического течения красного плоского лишая с локализацией на слизистой оболочки рта / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова, Н. Д. Чернышева // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 72–75.

116. Шаймарданова, Д. Р. Заболеваемость злокачественными новообразованиями органов головы и шеи / Д. Р. Шаймарданова, Р. Р. Мингалеева, Н. М. Попова // *MODERN SCIENCE*. – 2020. – № 11–3. – С. 342–349.

117. Шумский, А. В. Онкология для стоматологов. Стоматология для онкологов. Монография / А. В. Шумский. – Москва: Изд-во «Все правильно!», 2014. – 391 с.

118. Эпидемиологические и диагностические аспекты рака дна полости рта / Г. Н. Чистенко, Т. Н. Терехова, А. В. Иконникова [и др.] // *Медицинский журнал*. – 2020. – № 1. – С. 129–132.

119. A proteomic approach to compare saliva from individuals with and without oral leukoplakia / D. R. Camisasca, L. da Ros Gonçalves, M. R. Soares [et al.] // *J. Proteomics*. – 2017. – Jan. 16, Vol. 151. – P. 43–52.

120. A retrospective 20-year analysis of proliferative verrucous leukoplakia and its progression to malignancy and association with high-risk human papillomavirus / J. D. Upadhyaya, S. G. Fitzpatrick, M. N. Islam [et al.] // *Head Neck Pathol*. – 2018. – Dec., Vol. 12(4). – P. 500–510.

121. A study on the intrapapillary capillary loop detected by narrow band imaging system in early oral squamous cell carcinoma / R. Sekine, T. Yakushiji, Y. Tanaka [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Surg. Med. Pathol.* – 2015. – Vol. 27. – P. 624–630.

122. Accuracy of autofluorescence in diagnosing oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: A comparative study with aero-digestive lesions / X. Luo, H. Xu, M. He [et al.]. – Text: electronic // *Scientific Reports.* – 2016. – Vol. 6. – 29943. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/305369840> (date of access: 09.10.2021).

123. Advances of salivary proteomics in oral squamous cell carcinoma (OSCC) detection: an update / R. Sannam Khan, Z. Khurshid, S. Akhbar [et al.]. – Text: electronic // *Proteomes.* – 2016. – Dec. 15, Vol. 4(4). – 41. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28248250/> (date of access: 09.10.2021).

124. Alsarraf, A. Liquid-based oral brush cytology in the diagnosis of oral leukoplakia using a modified Bethesda Cytology system / A. Alsarraf, O. Kujan, C. S. Farah // *Journal of Oral Pathology & Medicine.* – 2018. – Oct., Vol. 47(9). – P. 887–894.

125. Alsarraf, A. H. The utility of oral brush cytology in the early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: A systematic review / A. H. Alsarraf, O. Kujan, C. S. Farah // *Journal of Oral Pathology & Medicine.* – 2017. – Vol. 47(2). – P. 104–116.

126. Berman, J. *Candida Albicans: A molecular revolution built on lessons from budding yeast* / J. Berman, P. Sudbery // *Nature Reviews Genetics.* – 2002. – Vol. 3(12). – P. 918–930.

127. Bombeccari, G. P. Oral *Candida* colonization and oral lichen planus / G. P. Bombeccari, A. B. Gianni, F. Spadari // *Oral Disease.* – 2017. – Vol. 23(7). – P. 1009–1010.

128. Campisi, G. Controversies surrounding human papilloma virus infection, head & neck vs oral cancer, implications for prophylaxis and treatment / G. Campisi, L. Giovannelli. – Text: electronic // *Head Neck Oncol.* – 2009. – Mar. 30, Vol. 1. – 8. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19331691/> (date of access: 09.10.2021).

129. Clinical characteristics of narrow-band imaging of oral erythroplakia and its correlation with pathology / S. W. Yang, Y. S. Lee, L. C. Chang [et al.]. – Text: electronic // *BMC Cancer*. – 2015. – Vol. 15. – 406. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25975717/> (date of access: 09.10.2021).

130. Clinical comparison of liquid-based and conventional cytology of oral brush biopsies: a randomized controlled trial / C. Olms, N. Hix, H. Neumann [et al.]. – Text: electronic // *Head & Face Medicine*. – 2018. – May 29, Vol. 14(1). – 9. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29843756/> (date of access: 09.10.2021).

131. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases / E. Torrente-Castells, R. Figueiredo, L. Berini-Aytés [et al.] // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. – 2010. – Vol. 15(5). – P. e685–e690.

132. Clinical study on primary screening of oral cancer and precancerous lesions by oral cytology / S. Sukegawa, S. Ono, K. Nakano [et al.]. – Text: electronic // *Diagnostic Pathology*. – 2020. – Sep. 10, Vol. 15(1). – 107. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32912249/> (date of access: 09.10.2021).

133. Clinicopathologic features of oral squamous papilloma and papillary squamous cell carcinoma: a study of 197 patients from eastern China / Z. Bao, X. Yang, L. Shi [et al.] // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2012. – Vol. 16(6). – P. 454–458.

134. Clinicopathological features and malignant transformation of oral lichen planus: A 12-years retrospective study / E. Bardellini, F. Amadori, P. Flocchini [et al.] // *Acta Odontologica Scandinavica*. – 2013. – Vol. 71(3–4). – P. 834–840.

135. Comparative evaluation of autofluorescence imaging and histopathological investigation for oral potentially malignant disorders in Taiwan / T. E. Chiang, Y. C. Lin, Y. H. Li [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2019. – May, Vol. 23(5). – P. 2395–2402.

136. Comparison of different guidelines for oral cancer / H. F. Köhler, H. Mehanna, J. P. Shah [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2020. – Vol. 278(8). – P. 2961–2973.

137. Davari, P. Practical pearls for oral procedures / P. Davari, N. Fazel // *Clinics in Dermatology*. – 2016. – Vol. 34(4). – P. 440–448.

138. Determination of tumor margins with surgical specimen mapping using near-infrared fluorescence / R. W. Gao, N. T. Teraphongphom, N. S. van den Berg [et al.] // *Cancer Research*. – 2018. – Sep. 1, Vol. 78(17). – P. 5144–5154.

139. Diagnostic Accuracy of Narrow Band Imaging in Patients with Oral Lichen Planus: A prospective Study / A. Deganello, A. Paderno, R. Morello [et al.] // *Laryngoscope*. – 2021. – Vol. 131(4). – P. E1156-E1161.

140. Diagnostic accuracy of oral cancer cytology in a pilot study / J. Sekine, E. Nakatani, K. Hideshima [et al.]. – Text: electronic // *Diagnostic Pathology*. – 2017. – Mar. 16, Vol. 12(1). – 27. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298213/> (date of access: 09.10.2021).

141. Double demonstration of oncogenic high risk human papilloma virus DNA and HPV-E7 protein in oral cancers / G. Pannone, A. Santoro, F. Carinci [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. – 2011. – Vol. 24(2). – P. 95–101.

142. Duncan, K. O. Epidermal and appendageal tumors / K. O. Duncan, J. K. Geisse D. J. Leffel // *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* / eds. K. Wolff, L. A. Goldsmith, S. I. Katz [et al.]. – Seventh Ed. – McGraw Hill, 2007. – P. 1024–1026.

143. Exophyticverrucous hyperplasia of the oral cavity – application of standardized criteria for diagnosis from a consensus report / R. B. Zain, T. G. Kallarakkal, A. Ramanathan [et al.]. – Text: electronic // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2016. – Vol. 17(9). – 4491. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865210/> (date of access: 09.10.2021).

144. Expression of hexokinase ii in oral keratotic lesions with or without inflammation / M. Moretti, A. Lissoni, G. Gastaldi [et al.]. – Text: electronic // *Front. Physiol.* – 2019. – Vol. 10. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/337846234> (date of access: 09.10.2021).

145. Field, E. A. Does *Candida* have a role in oral epithelial neoplasia? / E. A. Field, J. K. Field, M. V. Martin // *J. Med. Vet. Mycol.* – 1989. – Vol. 27(5). – P. 277–294.

146. Fitzpatrick, S. G. Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review / S. G. Fitzpatrick, D. M. Cohen, A. N. Clark // *Head and Neck Pathol.* – 2019. – Vol. 13. – P. 91–102.

147. Fluorescence influence on screening decisions for oral malignant lesions / S. Cănjău, D. C. M. Todea, C. Sinescu [et al.] // *Romanian Journal of Morphology and Embryology.* – 2018. – Vol. 59(1). – P. 203–209.

148. Fluorescence visualization efficacy for detecting oral lesions more prone to be dysplastic and potentially malignant disorders: A pilot study / L. E. Simonato, S. Tomo, G. I. Miyahara [et al.] // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* – 2017. – Vol. 17. – P. 1–4.

149. Fluorescence visualization improves the detection of oral, potentially malignant, disorders in population screening / L. E. Simonato, S. Tomo, R. S. Navarro [et al.] // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* – 2019. – Vol. 27. – P. 74–78.

150. Franzmann, E. J. Effective early detection of oral cancer using a simple and inexpensive point of care device in oral rinses / E. J. Franzmann, M. J. Donovan // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2018. – Vol. 18. – P. 837–844.

151. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Nov., Vol. 68(6). – P. 394–424.

152. Gorouhi, F. Cutaneous and mucosal lichen planus: A comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis / F. Gorouhi, P. Davari, N. Fazel. – Text: electronic // *The Scientific World Journal.* – 2014. – Jan., Vol. 2014. – 742826. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24672362/> (date of access: 09.10.2021).

153. Hepatitis C virus chronic infection and oral lichen planus: An Italian case-control study / M. Giuliani, C. Lajolo, M. Miani [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2007. – Vol. 19(8). – P. 647–652.

154. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis / N. Alaizari, S. Al-Maweri, H. Al-Shamiri [et al.] // *Australian Dental Journal.* – 2016. – Vol. 61(3). – P. 282–287.

155. Herrero, R. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study / R. Herrero, X. Castellsague, M. Pawlita // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol. 95(23). – P. 1772–1783.

156. Histopathological determinants of autofluorescence patterns in oral carcinoma / M. Meleti, I. Giovannacci, P. Vescovi [et al.]. – Text: electronic // *Oral Dis.* – 2020. – Feb. 11. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32045089/> (date of access: 09.10.2021).

157. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: A meta-analysis (1988-2007) / N. Termine, V. Panzarella, S. Falaschini [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2008. – Vol. 19(10). – P. 1681–1690.

158. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic / S. Marur, G. D'Souza, W. H. Westra [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2010. – Aug., Vol. 11(8). – P. 781–789.

159. Human papillomavirus type 16 in Bowenoid papulosis, intraoral papillomas, and squamous cell carcinoma of the tongue / D. P. Lookingbill, J. W. Kreider, M. K. Howett [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 1987. – Vol. 123. – P. 363–368.

160. Human saliva collection devices for proteomics: an update / Z. Khurshid, S. Zohaib, S. Najeeb [et al.]. – Text: electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Jun. 6, Vol. 17(6). – 846. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27275816/> (date of access: 09.10.2021).

161. Husain, N. Human papillomavirus associated head and neck squamous cell carcinoma: controversies and new concepts / N. Husain, A. Neyaz // *J. Oral Biol. Craniofac. Res.* – 2017. – Sep.-Dec., Vol. 7(3). – P. 198–205.

162. In vivo autofluorescence of oral squamous cell carcinoma correlated to cell proliferation rate / K. Bagri-Manjrekar, M. Chaudhary, G. Sridharan [et al.] // *J. Cancer Res. Ther.* – 2018. – Vol. 14. – P. 553–558.

163. Isolation and identification of *Candida* species in patients with orogastric cancer: Susceptibility to antifungal drugs, attributes of virulence in vitro and immune response phenotype / L. de Sousa, V. L. Santos, A. de Souza Monteiro [et al.]. – Text:

electronic // BMC Infectious Diseases. – 2016. – Feb. 23, Vol. 10. – 86. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26905729/> (date of access: 09.10.2021).

164. Kansara, S. Premalignant Lesions of The Oral Mucosa. [Updated 2021 Jun 4] / S. Kansara, S. Sivam. – Text: electronic // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572155/> (date of access: 09.10.2021).

165. Koray, M. Oral mucosal trauma and injuries / M. Koray, T. Tosun. – Text: electronic // Trauma in Dentistry. – 2019. – Corpus ID 132173248. – URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Oral-Mucosal-Trauma-and-Injuries-Koray-Tosun/4bc4bd3031b563beea65841524361b8a69b47fc1> (date of access: 06.11.2021).

166. Krogh, P. Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: Catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine / P. Krogh, B. Hald, P. Holmstrup // Carcinogenesis. – 1987. – Vol. 8(10). – P. 1543–1548.

167. Kumar Srivastava, V. To Study the Prevalence of Premalignancies in Teenagers having Betel, Gutkha, Khaini, Tobacco Chewing, Beedi and Ganja Smoking Habit and Their Association with Social Class and Education Status / V. Kumar Srivastava // Int. J. Clin. Pediatr. Dent. – 2014. – May, Vol. 7(2). – P. 86–92.

168. Lalla, Y. Assessment of oral mucosal lesions with autofluorescence imaging and reflectance spectroscopy / Y. Lalla, M. A. T. Matias, C. S. Farah // Journal of the American Dental Association. – 2016. – Vol. 147(8). – P. 650–660.

169. Large oral ulcer of tongue related to dental trauma / G. P. Bombeccari, G. Guzzi, F. Pallotti [et al.] // Stomatologija. – 2017. – Vol. 19(2). – P. 51–54.

170. Laura, Q. M. Head and Neck Cancer / Q. M. Laura, M. D. Chow // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 60–72.

171. Ley, T. Oral bowenoid lesions: differential diagnosis and pathogenetic insights / T. Ley, C. Birek, G. P. Wysocki // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2000. – Vol. 90. – P. 466–473.

172. Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas / M. W. Lingen, W. Xiao, A. Schmitt [et al.] // Oral Oncol. – 2013. – Vol. 49(1). – P. 1–8.

173. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients / E. Brouns, J. Baart, Kh. Karagozoglu [et al.] // *Oral Dis.* – 2014. – Apr., Vol. 20(3). – P. e19–e24.

174. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data / S. Aghbari, A. Abushouk, A. Attia [et al.] // *Oral Oncology.* – 2017. – Vol. 68. – P. 92–102.

175. Malignant transformation of oral potentially malignant disorders in males: a retrospective cohort study / P. S. Ho, P. L. Chen, S. Warnakulasuriya. – Text: electronic // *BMC Cancer.* – 2009. – Jul. 30, Vol. 9. – 260. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19640311/> (date of access: 09.10.2021).

176. Malignant transformation of oral verrucous leukoplakia: a clinicopathologic study of 53 cases / W. Liu, X. M. Shen, Y. Liu [et al.] // *J. Oral Pathol. Med.* – 2011. – Vol. 40(4). – P. 312–316.

177. Malignant transformation to oral cancer by subtype of oral potentially malignant disorder: A prospective cohort study of Taiwanese nationwide oral cancer screening program / S. L. Chuang, C. P. Wang, M. K. Chen [et al.] // *Oral Oncol.* – 2018. – Dec., Vol. 87. – P. 58–63.

178. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions / M. Awadallah, M. Idle, K. Patel [et al.] // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* – 2018. – Vol. 125(6). – P. 628–636.

179. Margins of oral leukoplakia: autofluorescence and histopathology / D. Elvers, T. Brauschweig, R.-D. Hilgers [et al.] // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2015. – Feb., Vol. 53(2). – P. 164–169.

180. Miconazole as adjuvant therapy for oral lichen planus: A double-blind randomized controlled trial / G. Lodi, M. Tarozzi, A. Sardella [et al.] // *British Journal Dermatology.* – 2007. – Vol. 156(6). – P. 1336–1341.

181. Molecular classification of autofluorescence excision margins in oral potentially malignant disorders / C. S. Farah, F. Kordbacheh, K. John [et al.] // *Oral Diseases.* – 2018. – Vol. 24(5). – P. 732–740.

182. Narayan, T. V. Meta-analysis on clinicopathologic risk factors of leukoplakias undergoing malignant transformation / T. V. Narayan, S. Shilpashree // *J. Oral MaxillofacPathol.* – 2016. – Sep.-Dec., Vol. 20(3). – P. 354–361.

183. Neville, B. W. Oral cancer and precancerous lesions / B. W. Neville, T. A. Day // *CA Cancer J. Clin.* – 2002. – Vol. 52(4). – P. 195–215.

184. Noninvasive diagnostic adjuncts for the evaluation of potentially premalignant oral epithelial lesions: current limitations and future directions / E. C. Yang, M. T. Tan, R. A. Schwarz [et al.] // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* – 2018. – Vol. 125, Issue 6, jun. – P. 670–681.

185. Novel quantitative analysis of autofluorescence images for oral cancer screening / T. T. Huang, J. S. Huang, Y. Y. Wang [et al.] // *Oral Oncology.* – 2017. – Vol. 68, may. – P. 20–26.

186. Optical Coherence Tomography: Emerging In Vivo Optical Biopsy Technique for Oral Cancers / P. Panta, C.-W. Lu, P. Kumar [et al.]. – Text: electronic // *Oral Cancer Detection.* – 2018. – Apr. 11. – P. 217–237. – URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-61255-3_11#citeas (date of access: 09.10.2021).

187. Optimal management of proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review of the literature / W. M. Abadie, E. J. Partington, C. B. Fowler [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2015. – Vol. 153. – P. 504–511.

188. *Oral & maxillofacial pathology* / B. W. Neville, D. D. Damm, C. M. Allen [et al.]. – 2nd ed. – Phila., PA: Saunders, 2002. – P. 337–369.

189. Oral candidiasis following steroid therapy for oral lichen planus / D. Marable, L. Bowers, T. Stout [et al.] // *Oral Diseases.* – 2016. – Vol. 22(2). – P. 140–147.

190. Oral leukoplakia: clinical, histopathologic, and molecular features and therapeutic approach / A. Martorell-Calatayud, R. Botella-Estrada, J. V. Bagán-Sebastián [et al.] // *Actas Dermosifiliogr.* – 2009. – Oct., Vol. 100(8). – P. 669–684.

191. Oral lichen planus: The evidence regarding potential malignant transformation / D. Krutchkoff, L. Cutler, S. Laskowski // *Journal of Oral Pathology and Medicine*. – 1978. – Vol. 7(1). – P. 1–7.

192. Partial glossectomy for treating extensive oral squamous cell papilloma / E. Nogueira, P. Lopes, B. Souza [et al.] // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* – 2016. – Vol. 86(5). – P. 654–657.

193. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: Facts and controversies / D. Farhi, N. Dupin // *Clinics in Dermatology*. – 2010. – Vol. 28(1). – P. 100–108.

194. Pentenero, M. Microbiopsy a first-level diagnostic test to rule out oral dysplasia or carcinoma in general dental practice / M. Pentenero, M. Val, S. Rosso // *Oral Dis*. – 2018. – Vol. 24. – P. 109–111.

195. Petti, S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review / S. Petti // *Oral Oncol.* – 2003. – Dec., Vol. 39(8). – P. 770–780.

196. Plasma zinc antioxidant vitamins, glutathione levels and total antioxidant activity in oral leukoplakia / S. C. Bose, M. Singh, P. Vyas [et al.] // *Dent. Res. J. (Isfahan)*. – 2012. – Mar., Vol. 9(2). – P. 158–161.

197. Point-of-care testing for hepatitis C virus infection at an Italian dental clinic: Portrait of the pilot study population / S. Tecco, M. R. Parisi, G. Gastaldi [et al.] // *New Microbiol.* – 2019. – Vol. 42. – P. 133–138.

198. Possibilities of autofluorescence spectroscopy in detecting precancerous diseases of the oral mucosa / T. I. Pozdnyakova, Yu. A. Smirnova, E. A. Volkov [et al.] // *Dental-review*. – 2013. – N 2. – P. 46–47.

199. Proliferation and invasion factors in HIV-associated dysplastic and nondysplastic oral warts and in oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical and RT-PCR evaluation / J. A. Regezi, N. P. Dekker, D. M. Ramos [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2002. – Vol. 94. – P. 724–731.

200. Proliferative leukoplakia: proposed new clinical diagnostic criteria / A. Villa, R. S. Menon, A. R. Kerr [et al.] // *Oral Dis*. – 2018. – Jul., Vol. 24(5). – P. 749–760.

201. Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva / A. Fettig, M. A. Pogrel, S. Jr. Silverman [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2000. – Vol. 90. – P. 723–730.
202. Psyrrri, A. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer / A. Psyrrri, D. DiMaio // *Nature Clinical. Practice Oncology.* – 2008. – Vol. 5(1). – P. 24–31.
203. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review / M. Giuliani, G. Troiano, M. Cordaro [et al.] // *Oral Diseases.* – 2019. – Apr., Vol. 25(3). – P. 693–709.
204. Recurrence rate of oral squamous cell papilloma after excision with surgical scalpel or laser therapy: a retrospective cohort study / J. Toledano-Serrabona, M. López-Ramírez, A. Sánchez-Torres [et al.] // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2019. – Vol. 24(4). – P. e433–e437.
205. Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer screening: A review / J. Kaur, R. Jacobs, Y. Huang [et al.] // *Clin. Oral Investig.* – 2018. – Vol. 22. – P. 633–640.
206. Screening and diagnosis of oral cancer: a critical quality appraisal of clinical guidelines / M. Madera, J. Franco, I. Solà [et al.] // *Clinical Oral Investigations.* – 2019. – May, Vol. 23(5). – P. 2212–2226.
207. Socioeconomic and cultural impact of tobacco in India / S. Shah, B. Dave, R. Shah [et al.] // *J. Family Med. Prim. Care.* – 2018. – Nov.-Dec., Vol. 7(6). – P. 1173–1176.
208. Squamous papilloma: case report and review of literature / P. P. Jaju, P. V. Suvarna, R. S. Desai // *Int. J. Oral Sci.* – 2010. – Vol. 2(4). – P. 222–225.
209. Stojanov, I. J. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus associated conditions of the oral mucosa, *Semin* / I. J. Stojanov, S. B. Woo // *Diagn. Pathol.* – 2015. – Jan., Vol. 32(1). – P. 3–11.
210. Sudbery, P. E. Growth of *Candida albicans* hyphae / P. E. Sudbery // *Nature Reviews Microbiology.* – 2011. – Aug. 16, Vol. 9(10). – P. 737–748.

211. The development of proliferative verrucous leukoplakia in oral lichen planus. A preliminary study / M. Garcia-Pola, S. Llorente-Pendás, M. González-García [et al.] // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2016. – Vol. 21(3). – P. 328–334.

212. The diagnostic accuracy of incisional biopsy in the oral cavity / S. Chen, M. Forman, P. M. Sadow [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2016. – Vol. 74(5). – P. 959–964.

213. The diagnostic value of the native fluorescence visualization device for early detection of premalignant/malignant lesions of the oral cavity / M. Amirchaghmaghi, N. Mohtasham, Z. Delavarian [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2018. – Vol. 21. – P. 19–27.

214. The GOCCLES® medical device is effective in detecting oral cancer and dysplasia in dental clinical setting. Results from a multicentre clinical trial / A. Moro, C. De Waure, F. Di Nardo [et al.] // *Acta Otorhinolaryngologica Italica.* – 2015. – Vol. 35(6). – P. 449–454.

215. The use of cytopathology to identify disturbances in oral squamous cell carcinoma at early stage: A case report / N. B. Daroit, A. P. Salgueiro, F. L. D. M. Maito [et al.] // *Diagnostic Cytopathology.* – 2018. – Dec., Vol. 46(12). – P. 1068–1072.

216. The value of narrow band imaging in diagnosis of head and neck cancer: a meta-analysis / Z. Hui, Z. Jing, G. Linghong [et al.]. – Text: electronic // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8(1). – 515. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29323235/> (date of access: 09.10.2021).

217. Tiwari, L. Optical fluorescence imaging in oral cancer and potentially malignant disorders: A systematic review / L. Tiwari, O. Kujan, C. S. Farah // *Oral Dis.* – 2019. – Vol. 26. – P. 491–510.

218. Tlsty, T. Tumor stroma and regulation of cancer development / T. Tlsty, L. Coussens // *Annual Review of Pathology.* – 2006. – Vol. 1. – P. 119–150.

219. To treat...or not to treat? clinicians' views on the management of oral potentially malignant disorders / P. J. Thomson, J. A. McCaul, F. Ridout [et al.] // *Br. J. Oral Max-illofacSurg.* – 2015. – Vol. 53(10). – P. 1027–1031.

220. Vu, A. N. Diagnostic accuracy of Narrow Band Imaging for the detection of oral potentially malignant disorders / A. N. Vu, M. Matias, C. S. Farah // *Oral Dis.* – 2015. – Vol. 21. – P. 519–529.

221. Vyas, T. Biopsy of Oral lesion / T. Vyas // *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences.* – 2018. – Vol. 6(1). – P. 27–35.

222. Warnakulasuriya, S. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies / S. Warnakulasuriya, A. Ariyawardana // *J. Oral Pathol. Med.* – 2016. – Vol. 45. – P. 155–166.

223. Warnakulasuriya, S. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa / S. Warnakulasuriya, N. W. Johnson, I. van der Waal // *J. Oral Pathol. Med.* – 2007. – Vol. 36. – P. 575–580.

224. Wong, T. Common benign and malignant oral mucosal disease / T. Wong, T. Yap, D. Wiesenfeld // *Aust. J. Gen. Pract.* – 2020. – Sep., vol. 49(9). – P. 568–573.

225. Zur Hausen, H. The search for infectious causes of human cancers: where and why (Nobel lecture) / H. zur Hausen // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2009. – Vol. 48(32). – P. 5798–5808.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1



ПРИЛОЖЕНИЕ 2

**Протокол последовательного проведения осмотра, пальпации и осмотра СОПР
 с применением лампы «АФС» для определения ИНГВ
 (патент РФ № 2738855, 2020 г.)**

Дата: Первичный/Повторный (нужное подчеркнуть)	БАЛЛЫ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ОСМОТРА, ПАЛЬПАЦИИ И ОСМОТРА С «АФС» КРАСНОЙ КАЙМЫ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА
Ф.И.О.		а) Губа красная кайма / слизистая, угол верхняя/ нижняя/справа/слева б) Преддверие верхнее/нижнее/справа/слева в) Слизистая альвеолярного отростка с вестибулярной стороны на верхней/нижней челюсти, справа/слева / фронтальный отдел д) Слизистая щеки справа/слева е) Слизистая альвеолярного отростка с язычной стороны на верхней/нижней челюсти, справа/слева / фронтальный отдел ф) Ретромолярное пространство справа/слева г) Слизистая дна полости рта фронтального/ бокового отделов / справа/слева h) Нижняя поверхность языка справа/слева i) Боковая поверхность языка справа/слева j) Кончик языка k) Спинка языка справа/слева l) Корень языка справа/слева m) Слизистая твердого неба справа/слева n) Слизистая мягкого неба справа/слева o) Передние небные дужки справа/слева Справка: нужное подчеркнуть
Дата рождения		
ОПРОС Наличие жалоб – 0,25 балла, отсутствие – 0 баллов; Длительность жалоб 14 дней и более – 0,25 балла, менее 14 дней – 0 баллов; Наличие вредных привычек (кроме курения) – 0,25 балла; Курение – 0,5 балла; Отсутствие вредных привычек – 0 баллов; Наличие эпизодического контакта с вредными производственными факторами – 0,25 балла, Отсутствие контакта с вредными производственными факторами – 0 баллов Справка: нужное подчеркнуть		
ОСМОТР Наличие при визуальном осмотре эрозии, эскориации, афты, язвы, трещины, корки, рубца, гиперкератоза – 2 балла, Наличие пятен, узла, узелка, бугорка, пузырька, пузыря, гнойника, кисты – 1 балл, Отсутствие образований – 0 баллов Справка: нужное подчеркнуть		
ПАЛЬПАЦИЯ Отсутствие пальпируемого образования – 0 баллов, Наличие пальпируемого образования – 1 балл; Наличие пальпируемых регионарных лимфатических узлов – 0,5 балла, Отсутствие пальпируемых регионарных лимфатических узлов – 0 баллов Справка: нужное подчеркнуть		
ОСМОТР с аутофлуоресцентной лампой «АФС» Наличие коричнево-темного свечения – 2 балла; Наличие розово-красного свечения – 1 балл; Наличие зеленого свечения – 0 баллов Справка: нужное подчеркнуть		
ИНГВ		Примечание: ИНГВ - Индекс необходимости проведения гистологической верификации Локализация указывается буквенным символом позади балла ИНГВ менее 5 баллов – рекомендуется лечение у стоматолога-терапевта и диспансерное наблюдение с последующим повторным осмотром через 14 дней; ИНГВ 5 и более баллов – показано выполнение биопсии

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации программы для ЭВМ
№ 2021667870

**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**

Правообладатель: *Габриелян Алексей Григорьевич (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2021664009
Дата поступления 06 сентября 2021 г.
Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ 03 ноября 2021 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 759 077** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК

A61B 6/14 (2006.01)A61B 5/00 (2006.01)A61P 35/00 (2006.01)

(52) СПК

A61B 5/0059 (2021.08)A61B 6/145 (2021.08)A61P 35/00 (2021.08)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: действует (последнее изменение статуса: 10.11.2021)
 Пошлина: учтена за 3 год с 21.05.2022 по 20.05.2023. Установленный срок для уплаты пошлины за 4 год: с 21.05.2022 по 20.05.2023. При уплате пошлины за 4 год в дополнительный 6-месячный срок с 21.05.2023 по 20.11.2023 размер пошлины увеличивается на 50%.

(21)(22) Заявка: **2020117108**, **20.05.2020**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.05.2020Дата регистрации:
09.11.2021Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **20.05.2020**(45) Опубликовано: **09.11.2021** Бюл. № **31**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2007116154 А**, **10.11.2008**. **US 6241672 В1**, **05.06.2001**. **ELVERSA D. et al. Margins of oral leukoplakia: autofluorescence and histopathology. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, 2015, 53 pp. 164-169. **STEVENSON P. et al. Improving diagnostic accuracy of skin biopsies. AJGP**, 2018, April, Volume 47, Issue 4, pp. 216-220. doi:

10.31128/AFP-10-17-4376. Стоматоскоп АФС (Ссылка помещена на сайт в Интернет 17 декабря 2018 года; дата размещения подтверждена по адресу Web-архива
 URL:<http://web.archive.org/web/20181217045111/http://www.polironik.ru/?pgid=185>).

Адрес для переписки:
446379, Самарская обл., Красноярский р-н, пос. Новосемейкино, ул. Советская, 46, кв. 64, Габриелян А.Г.

(72) Автор(ы):

**Орлов Андрей
 Евгеньевич (RU),
 Каганов Олег
 Игоревич (RU),
 Постников Михаил
 Александрович (RU),
 Воздвиженский
 Михаил Олегович
 (RU),
 Трунин Дмитрий
 Александрович (RU),
 Махонин Александр
 Александрович (RU),
 Габриелян Алексей
 Григорьевич (RU),
 Ткачев Максим
 Валерьевич (RU),
 Кириллова
 Валентина Павловна
 (RU),
 Осокин Олег
 Владиславович (RU),
 Гончаров Максим
 Александрович (RU),
 Синотин Андрей
 Игоревич (RU)**

(73)

Патентообладатель(и):
**Габриелян Алексей
 Григорьевич (RU)**

(54) Способ определения локуса при выполнении биопсии новообразования слизистой оболочки полости рта

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Распределение пациентов в группах сравнения по локализациям и диагнозам

НОВООБРАЗОВАНИЯ СОПР	Основная группа		Контрольная группа		p
	абс.	%	абс.	%	
ЗНО					
Язык	13	17,8%	4	6,3%	0,079
Щека	4	5,5%	3	4,8%	0,841
Дно полости рта	5	6,8%	4	6,3%	0,819
Альвеолярный отросток верхней челюсти	2	2,7%	1	1,6%	1,000
Альвеолярная часть нижней челюсти	0	0,0%	0	0,0%	–
Ретромолярная область	0	0,0%	2	3,2%	0,413
Мягкое небо	3	4,1%	1	1,6%	0,719
Твердое небо	0	0,0%	0	0,0%	–
Итого ЗНО	27	37,0%	15	23,8%	0,141
ПЗ					
Язык	14	19,2%	11	17,4%	0,971
Щека	17	23,3%	10	15,9%	0,387
Дно полости рта	0	0,0%	0	0,0%	
Альвеолярный отросток верхней челюсти	2	2,7%	1	1,6%	1,000
Альвеолярная часть нижней челюсти	0	0,0%	0	0,0%	–
Ретромолярная область	3	4,1%	0	0,0%	0,298
Мягкое небо	0	0,0%	0	0,0%	–
Твердое небо	6	8,2%	1	1,6%	0,175
Итого ПНО	42	57,5%	23	36,5%	0,023
ДНО					
Язык	1	1,4%	0	0,0%	1,000
Щека	1	1,4%	0	0,0%	1,000
Дно полости рта	0	0,0%	0	0,0%	–
Альвеолярный отросток верхней челюсти	1	1,4%	0	0,0%	1,000
Альвеолярная часть нижней челюсти	0	0,0%	3	4,8%	0,194
Ретромолярная область	0	0,0%	0	0,0%	–
Мягкое небо	0	0,0%	2	3,2%	0,413
Твердое небо	0	0,0%	0	0,0%	1,000
Итого ДНО	3	4,1%	5	8,0%	0,562
ВЗ		0,0%		0,0%	
Язык	1	1,4%	11	17,4%	0,003
Щека	0	0,0%	5	7,9%	0,046
Дно полости рта	0	0,0%	0	0,0%	–
Альвеолярный отросток верхней челюсти	0	0,0%	0	0,0%	–
Альвеолярная часть нижней челюсти	0	0,0%	0	0,0%	–
Ретромолярная область	0	0,0%	0	0,0%	
Мягкое небо	0	0,0%	1	1,6%	0,941
Твердое небо	0	0,0%	3	4,8%	0,194
Итого ВЗ	1	1,4%	20	31,7%	< 0,001

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Распределение пациентов в группах сравнения по установленным диагнозам
после биопсий

Диагноз	Группы				p
	Основная (n = 73) абс.	%	Контрольная (n = 63) абс.	%	
Злокачественные новообразования	27	37,0%	15	23,8%	0,141
Предраковые заболевания	42	57,5%	23	36,5%	0,023
Облигатные					
Болезнь Боуэна	3	4,1%	0	0%	0,298
Факультативные предраковые заболевания с большей потенциальной злокачественностью					
Веррукозная лейкоплакия	12	16,4%	4	6,3%	0,120
Эрозивная лейкоплакия	6	8,2%	1	1,6%	0,175
Папиллома	6	8,2%	4	6,3%	0,931
Папилломатоз	7	9,5%	0	0%	0,033
Факультативные предраковые заболевания с меньшей потенциальной злокачественностью					
КПЛ гиперкератотическая	1	1,4%	2	3,2%	0,897
КПЛ язвенная форма	2	2,7%	0	0%	0,542
Плоская лейкоплакия	4	5,5%	8	12,7%	0,239
Хроническая язва	1	1,4%	4	6,3%	0,279
Доброкачественные новообразования	3	4,2%	5	8,0%	0,569
Фибромы	1	1,4%	1	1,6%	0,542
Кисты и аденомы	1	1,4%	3	4,8%	0,510
Эпулис	1	1,4%	0	0%	0,941
Ангиофиброма	0	0%	1	1,6%	0,941
Воспалительные заболевания	1	1,4%	20	31,7%	<0,001
КПЛ типичная форма	1	1,4%	1	1,6%	0,542
Гиперплазия сосочков	0	0%	3	4,8%	0,194
Гипертрофия сосочков	0	0%	4	6,3%	0,094
Гранулема	0	0%	3	4,8%	0,194
Воспаление малой слюнной железы	0	0%	3	4,8%	0,194
ХРАС	0	0%	6	9,5%	0,023
Всего НЕ ЗНО	46	63,0%	48	76,2%	
Всего	73	100%	63	100%	