

*На правах рукописи*

**ГОРБАТОВА ЕКАТЕРИНА АЛЕКСАНДРОВНА**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ  
С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ СОСТОЯНИЯМИ  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И ОРГАНОВ РТА**

3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

**Научный консультант:**

Заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

**Козлова Марина Владленовна**

**Официальные оппоненты:**

**Гилева Ольга Сергеевна** – Заслуженный работник здравоохранения РФ, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, заведующая кафедрой

**Иорданишвили Андрей Константинович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, профессор кафедры

**Макеева Ирина Михайловна** – Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), институт стоматологии имени Е.В. Боровского, директор института, кафедра терапевтической стоматологии, заведующая кафедрой

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 6 » февраля 2024 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.06, созданного на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, по адресу 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10, стр. 2 и на сайте [https:// dissov.msmsu-portal.ru](https://dissov.msmsu-portal.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Атрушкевич Виктория Геннадьевна**

### Актуальность исследования

Мониторинг распространенности предопухолевых состояний (ПС) слизистой оболочки рта (СОР) вызывает определенные сложности, связанные с отсутствием общестатистических данных в масштабах Российской Федерации. Большинство исследователей формируют базу данных о заболеваемости ПС в рамках собственного клинического приема или области проживания, что обуславливает вариативность размаха процента встречаемости ПС СОР. По данным разных авторов, в структуре заболеваний СОР указанная патология составляет от 15 до 40% [Гажва С.И. и соавт., 2018; Гилева О.С. и соавт., 2017; Заркумова А.Е., 2017; Исакова М.К. и соавт., 2017; Луцкая И.К. и соавт., 2018; Максимовская Л.Н. и соавт., 2019; Михальченко, А.В. и соавт., 2016; Токмакова С.И. и соавт., 2017; Харитоновна, М.П. и соавт., 2012].

Кроме того, затруднение вызывает понимание терминов «предопухолевое состояние» (ПС) или «предопухолевое заболевание» (ПЗ), отличительными характеристиками которых является отсутствие одного или более критериев, определяющих начало неопластического процесса [Белева Н.С. и соавт., 2012; Галченко, В.М. и соавт., 2020; Гилева О.С., 2018]. Формирование онконастороженности основано на степени вероятности риска появления дисплазии из различных нозологических единиц ПС, относящихся к патологии СОР [Амхадова, М.А. и соавт., 2016; Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М., 2019; Сойхер, М.И. и соавт., 2019; Шухорова Ю.А. и соавт., 2020; Dineshkumar T. et al., 2019; D'Souza W., Saranath D., 2017].

Известно, что предикторами в развитии рака являются различного вида хронические травмы и воспалительные процессы, сопровождающиеся нарушением целостности СОР с образованием вторичных элементов поражения, таких как эрозия, язва или гиперкератотические отложения [Гилева О.С. и соавт., 2013; Насонова, Т.В. и соавт., 2020]. Надо отметить, что внимание на местные факторы риска в развитии ПС обращают после появления начальных или выраженных признаков озлокачествления патологического очага СОР.

Значимым аргументом для постоянного наблюдения за ПС являются сведения о том, что раннее выявление процесса малигнизации элементов поражения СОР увеличивает процент выживаемости и обуславливает качество жизни (КЖ) пациентов [Касперович С.Н. и соавт., 2018]. Так, после комби-

нированного лечения ЗНО языка выживаемость пациентов через 5 лет низкая, остаются в живых 41% больных [Михалев Д.Е. и соавт., 2022]. Подобные операции сопровождаются инвалидизацией, требуют значительных усилий для реабилитации онкологических больных и влияют на КЖ пациентов [Карпенко А.В. и соавт., 2018; Муханов А.А. и соавт., 2020; Тризна, Н.М. и соавт., 2021; Rana M. et al., 2015].

Одним из основных критериев, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент диагностики [Горбатова Е.А. и соавт., 2022]. Все исследователи указывают (1990–2022 гг.) на парадоксальную ситуацию, когда при хорошей визуализации области обследования диагноз «новообразование СОР» регистрируется на III и IV стадиях, тогда как I – в 11–15% случаев [Ауезова Э.Т. и соавт., 2018; Чистенко Г.Н. и соавт., 2020]. По статистическим данным, в 2021 году поздние стадии опухолей полости рта выявлены у 62% пациентов, и данный показатель не снижается по сравнению с 2016 годом [Каприн А.Д. и соавт., 2020; 2021].

В связи с вышесказанным следует признать, что усилия исследователей направлены на поиск диагностических методов, способных выявить клеточную дисплазию у пациентов на ранней стадии развития неопластического процесса и определить прогноз ПС, однако до настоящего времени данный вопрос окончательно не решен [Горбатова Е.А. и соавт., 2022].

Самым распространенным методом исследования в амбулаторной практике врача-стоматолога является аутофлуоресцентная стоматоскопия (АФС) [Булгакова Н.Н. и соавт., 2015; Гажва С.И. и соавт., 2014; Крихели Н.И. и соавт., 2016; Максимовская Л.Н. и соавт., 2016; Позднякова Т.И. и соавт., 2013; Рыбак О.Г. и соавт., 2019; Cântjău S. et al., 2018; Simonato L.E. et al., 2017].

Перспективным диагностическим тестом для верификации заболеваний СОР считают оптическую когерентную томографию (ОКТ) [Гладкова Н.Д. и соавт., 2011; Boadi J. et al., 2015; Davoudi B. et al., 2016; Hamdoon Z. et al., 2013].

В последнее десятилетие возрос интерес к выявлению разноплановых маркеров в биологических жидкостях (кровь, ротовая жидкость), которые позволяют диагностировать состояние организма, что связано с появлением новых возможностей исследований [Ивина А.А. и соавт., 2018; Кочурова Е.В. и соавт., 2017; Wöckelman C. et al., 2018; Charakorn C. et al., 2018; Chen I.H. et

al., 2014; Choi К.Н. et al., 2019; Nema Shree K. et al., 2019]. Подтверждено, что состав первичной слюны не отличается от плазмы крови, данный факт расширяет возможности неинвазивных методов распознавания и изучения патологии, в том числе и на ранних стадиях [Nema Shree K. et al., 2019; Sannam Khan R. et al., 2016; Wu, J.Y. et al., 2010]. В проведенных клинических испытаниях у пациентов с неопластической трансформацией отмечено возрастание значений концентрации матриксных металлопротеиназ и снижение их ингибиторов в ротовой жидкости [Герштейн Е.С. и соавт., 2013; Кочурова Е.В. и соавт., 2022].

Перечисленные методы показали надежные результаты для подтверждения диагноза ЗНО СОР на выраженных стадиях заболевания, но относятся к дорогостоящим и требуют специального оснащения клинической лаборатории [Джураева Ш.Ф. и соавт., 2020; Ивина А.А. и соавт., 2018; Кочурова Е.В. и соавт., 2022; Charakorn С. et al., 2018; Tampa M. et al., 2018]. Обработка библиотечных данных с использованием искусственного интеллекта Big Data для структурированного массива информации показала целесообразность изучения онкомаркеров в биологических жидкостях для определения прогноза ПС и ЗНО [Nema Shree K. et al., 2019; Li K. et al., 2020; Sannam Khan R. et al., 2016].

Одно из современных направлений дополнительных исследований основано на методах лучевой диагностики в определении размера, толщины первичного очага и рецидивов опухоли орофарингеальной области. У больных с выявленным впервые плоскоклеточным раком языка точность ультразвукового исследования совпадает с данными биопсии в 88,3% случаев [Аллахвердиева Г.Ф. и соавт., 2020; Соловьев, В.А. и соавт., 2015; Степанов С.О. и соавт., 2013]. Сравнение методик УЗИ и МРТ показало, что достоверность совпадений результатов ультразвукового обследования с гистологическим на 25,4% выше, чем при МРТ [Аллахвердиева Г.Ф. и соавт., 2020; Горбатова Е.А. и соавт., 2022; Евдокимов Б.С. и соавт., 2012; Петровичев В.С. и соавт., 2013].

Анализ проводимых исследований по вопросу диагностики ПС и новообразований органов и СО ПР показал, что результаты носят разрозненный хаотичный характер и представляют в большей степени научный интерес, недостаточно разработан системный подход к их применению в клинической практике. Своевременная диагностика и постоянное наблюдение за ПС яв-

ляются социально значимыми направлениями, так как напрямую связаны с качеством жизни людей, что обуславливает активный поиск решения указанной проблемы.

Таким образом, актуальной проблемой является формирование междисциплинарного взаимодействия врачей различных специализаций для комплексного обследования пациентов с ПС СОР, организации маршрутизации, выбора методов лечения, их мониторинга, определившее направление нашего исследования.

### **Степень разработанности темы**

Вопросу диагностики заболеваний СОР, в особенности ПС, в последнее десятилетие уделяется значительное внимание. Активно внедряется в практическую стоматологию АФС-методика обследования СОР в рамках программы онкоскрининга, которая позволяет выявить патологические очаги на СО. Но вызывает затруднения интерпретация результатов исследования, что обусловлено отсутствием объективных критериев оценки [Булгакова Н.Н. и соавт., 2015; Гажва С.И. и соавт., 2014; Крихели Н.И. и соавт., 2016; Максимова Л.Н. и соавт., 2016; Позднякова Т.И. и соавт., 2013; Рыбак О.Г. и соавт., 2019].

Отечественные и зарубежные исследователи разрабатывают и адаптируют к массовому применению в клинике метод оптической когерентной томографии для изучения гиперкератотических элементов СОР. Ограниченное проникновение сигнала в ткани СО до 1,5 мм снижает эффективность диагностики заболеваний СОР, тем не менее данный метод считают перспективным и сопоставимыми с гистологическими исследованиями [Boadi J. et al., 2015 Davoudi V. et al., 2016; Hamdoon Z. et al., 2013].

Для выявления на начальных стадиях ЗНО СОР в смешанной слюне пациентов оценивают нарушение соотношений матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, однако подобные исследования для определения ПС не проводились [Ивина А.А. и соавт., 2018; Кочурова Е.В. и соавт., 2022; Böckelman C. et al., 2018; Charakorn C. et al., 2018; Chen I.H. et al., 2014; Choi K.H. et al., 2019; Nema Shree K. et al., 2019].

Методы лучевой диагностики с высокой точностью до 88% диагностируют ПКР языка, при этом для обследования состояния морфологических

элементов ПС не применяются [Аллахвердиева Г.Ф. и соавт., 2020; Евдокимов, Б.С. и соавт., 2012; Петровичев В.С. и соавт., 2013].

Анализ проводимых исследований по вопросу диагностики ПС и раннего выявления новообразований органов и СО ПР показал, что результаты носят разрозненный характер и представляют в большей степени научный интерес; недостаточно разработан системный подход к их применению в клинической практике. Своевременная диагностика и постоянное наблюдение за ПС являются социально значимыми направлениями, так как напрямую связаны с качеством жизни людей, что и обуславливает активный поиск решения указанной проблемы, определяет цель и задачи исследования.

**Цель исследования:** повышение эффективности диагностики, лечения, прогнозирования течения предопухолевых состояний слизистой оболочки рта.

**Задачи исследования:**

1. Установить частоту встречаемости предопухолевых состояний слизистой оболочки и органов рта на амбулаторном приеме врача - стоматолога в зависимости от нозологической формы.
2. Усовершенствовать метод аутофлуоресцентной стоматоскопии с помощью окрашивания раствором 1%-го толуидинового синего для выявления малигнизации эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки.
3. Сравнить эффективность методов усовершенствованной и стандартной аутофлуоресцентной стоматоскопии в выявлении неопластических изменений эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки рта.
4. Разработать способ трансорального ультразвукового исследования предопухолевых состояний слизистой оболочки рта с помощью линейного датчика с частотой 22 МГц.
5. Описать эхопризнаки предопухолевых состояний слизистой оболочки рта и злокачественного новообразования.
6. Обосновать по результатам трансорального ультразвукового исследования основные принципы лечения пациентов с лейкоплакией плоской и веррукозной формами, хронической язвой, эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта.
7. Создать и адаптировать в клиническую практику схемы прогноза течения, диспансерного наблюдения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта на основании показателей концентрации

биологических маркеров в ротовой жидкости: матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы и их соотношений.

8. Разработать программу комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проведено усовершенствование метода аутофлуоресцентной стоматоскопии и оценка его эффективности в выявлении неопластической трансформации язвенных поражений слизистой оболочки рта на первичном приеме врача-стоматолога.

Впервые разработан способ трансорального ультразвукового исследования предопухолевых состояний слизистой оболочки рта с помощью линейного датчика с частотой 22 МГц.

Впервые по данным трансорального ультразвукового исследования описана эхосемиотика различных форм лейкоплакии (плоской и веррукозной), хронической язвы, эрозивно-язвенной формы плоского лишая и выделены дифференциальные признаки, характерные для озлокачествления хронического язвенного процесса слизистой оболочки рта.

Впервые на основе концентрации биологических маркеров в ротовой жидкости (матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы) разработаны схемы прогноза течения и обоснования сроков диспансерного наблюдения предопухолевых состояний слизистой оболочки рта.

Впервые разработана комплексная программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями на основании результатов диагностики, лечения, диспансерного наблюдения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В результате проведенного исследования представлено аргументированное обоснование включения высокотехнологических диагностических методов в алгоритм действий для определения маршрутизации пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки и органов рта, тактики и методов их лечения, течения и сроков диспансерного наблюдения, составления прогноза.

Усовершенствованная аутофлуоресцентная стоматоскопия эффективна в выявлении диспластических изменений слизистой оболочки рта врачами-стоматологами и определении «первого мнения» об этиологии патологических изменений [Патент №2722766 от 16.01.2020].

Предложенный способ трансорального ультразвукового исследования предопухолевых состояний слизистой оболочки рта с помощью линейного датчика с частотой 22 МГц позволяет оценить состояние морфологических элементов, на основании полученных результатов провести дифференциальную диагностику хронического воспалительного процесса и неопластической трансформации, рассчитать размеры патологических очагов, составить маршрутизацию, определить план лечения и выбрать методы местной терапии [Патент №2795178 от 28.04.2023].

Анализ концентрации биологических маркеров в ротовой жидкости: матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы на этапах первичной диагностики и после лечения позволяет прогнозировать течение предопухолевых состояний слизистой оболочки рта, скорректировать фармакотерапию, установить сроки диспансерного наблюдения [Заявка на изобретение №2022114064 от 25.05.2022].

Разработанная программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта, охватывает этапы диагностики, лечения и диспансеризации, разрешает вопросы взаимодействия между врачами стоматологических и лечебных отделений поликлиники или лечебно-профилактических учреждений здравоохранения.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины, включает 3 этапа: диагностика, лечение, диспансерное наблюдение. На основании комплексного обследования 294 пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки аргументировано принимается решение о маршрутизации, выборе метода лечения, определении прогноза заболевания. Реализация цели и задач исследования осуществляется с помощью современных методов: клинических, лучевых (рентгенологический, ультразвуковой), оптических (аутофлуоресцентная стоматоскопия, стоматоскопия с окрашиванием), биохимических (крови и ротовой жидко-

сти), морфологических (цитологический, гистологический). С целью оценки развития заболевания слизистой оболочки рта, соматического статуса, качества жизни проводится анкетирование, в том числе по опросникам, разработанным автором. Полученные результаты в зависимости от закона распределения данных проанализированы с применением параметрических и непараметрических методов статистики.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Установлена частота встречаемости предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта на амбулаторном стоматологическом приеме – 12,1%: лейкоплакия диагностирована в 5,9% (плоская форма – 3,1%, веррукозная – 2,8%), эрозивно-язвенная форма плоского лишая – в 4,2%, хроническая язва – в 2% от общего числа наблюдений.
2. Усовершенствованный метод аутофлуоресцентной стоматоскопии позволяет эффективно выявлять неопластические изменения слизистой оболочки рта у пациентов с язвенными элементами и может быть рекомендован для применения врачами первичного звена на стоматологическом приеме.
3. На основании предложенного способа трансорального ультразвукового исследования линейным датчиком с частотой 22 МГц морфологических элементов (кератотических, язвенных) слизистой оболочки рта описана эхо семиотика предопухолевых состояний, разработана маршрутизация, обоснованы методы выбора лечения.
4. Анализ концентрации белков матриксной металлопротеиназы-8, антигена плоскоклеточной карциномы, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и их соотношений у пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта позволяет составить прогноз течения заболевания и планировать сроки диспансерного наблюдения.
5. Создана и научно аргументирована программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми заболеваниями слизистой оболочки рта по разработанным схемам комплексного обследования, лечения и диспансерного наблюдения.

## **Внедрение результатов исследования**

Материалы исследования внедрены в программы обучения ординаторов по специальностям: «стоматология терапевтическая», «стоматология хирургическая», «стоматология ортопедическая», «стоматология детская», «ортодонтия», в циклы повышения квалификации врачей-стоматологов и профессиональной переподготовки на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия», в практическую деятельность отделений: терапевтической стоматологии, ортопедической стоматологии, челюстно-лицевой и хирургической стоматологии «Центра клинической и эстетической стоматологии» ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, стоматологического отделения «Клинической больницы № 1» УД Президента РФ, ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 66» Департамента здравоохранения города Москвы, стоматологической поликлиники ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-МЕДИЦИНА».

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов работы подтверждена достаточным количеством клинических, лучевых, оптических, лабораторных, морфологических исследований. Проведены многоуровневое обследование, комплексное лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки: с лейкоплакией (плоской и веррукозной форм) – 143, плоским лишаем эрозивно-язвенной формы – 103, хронической язвой – 48. Исследования выполнены на высоком технологическом уровне с применением оборудования экспертного класса и современных методов: аутофлуоресцентной стоматоскопии, рентгенологического, трансорального ультразвукового сканирования в режимах «В» и доплеровского картирования, иммуноферментного анализа ротовой жидкости с определением биологических маркеров (матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы), статистической обработки.

### **Апробация работы**

Основные результаты исследования доложены на совместном межвузовском заседании кафедр: стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»; оториноларингология ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»; терапевтической стома-

тологии и заболеваний слизистой оболочки полости рта ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»; челюстно-лицевой хирургии имени академика Н.Н. Бажанова; института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»; терапевтической стоматологии и протезирования стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» протокол №9 от 30 июня 2023 года.

Значимые результаты исследования обсуждены на 15 научно-практических конференциях международного и всероссийского уровня, таких как: II Межвузовская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» в рамках научно-образовательного проекта «Кремлевские чтения», Москва, 20 октября 2017 года; III Межвузовская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» в рамках научно-образовательного проекта «Кремлевские чтения», посвященная 10-летию кафедры стоматологии, Москва, 24 октября 2018 года; междисциплинарный конгресс с международным участием «Современный комплексный подход к лечению пациентов с аномалиями зубочелюстной системы» в рамках научно-образовательного проекта «Кремлевские чтения», Москва, 17 мая 2019 года; international Conference «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration», Beijing, 28 september 2019; IV Межвузовская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» в рамках научно-образовательного проекта «Кремлевские чтения», Москва, 23 октября 2019 года; междисциплинарная конференция «Ранняя диагностика злокачественных опухолей головы и шеи», Москва, 24 октября 2020 года; национальный конгресс с международным участием «Паринские чтения 2020–2021. Актуальные вопросы диагностики, лечения и диспансеризации пациентов с хирургической патологией черепно-челюстно-лицевой области и шеи», Минск, 6–7 мая 2021 года; XIX Всероссийский стоматологический форум с международным участием – 2022, посвященный 100-летию МГМСУ имени А.И. Евдокимова, Москва, 9–10 февраля 2022 года; национальный конгресс с международным участием «Паринские чтения 2022. Инновации в прогнозировании, диагностике, лечении и медицинской реабилитации пациентов с хирургической патологией черепно-челюстно-

лицевой области и шеи», посвященный памяти профессора, Заслуженного деятеля науки Республики Беларусь О.П. Чудакова, Минск, 5–6 мая 2022 года; II Конференция «Интегративная дерматовенерология и косметология. Новые стандарты взаимодействия», Москва, 16–17 декабря 2022 года; московская межрегиональная конференция с международным участием «Проблемы ранней диагностики, лечения, маршрутизации и реабилитации больных со ЗНО органов головы и шеи», Москва, 3–4 февраля 2023 года; XX Всероссийский стоматологический форум с международным участием – 2023, Москва, 7–8 февраля 2023 года; XLVI Международная научная конференция «Высокие технологии и инновации в науке», Тюмень, 26 мая 2023 года; XIV Всероссийская научно-практическая конференция, Ростов-на-Дону, 22 июня 2023 года; I Foreign International Scientific Conference «Joint innovation – Joint development», Gingdao (China), 29 June 2023.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует шифру научной специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки) и включает направление исследований по изучению эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта.

#### **Личный вклад автора в исследование**

Автор лично провела все научные исследования, проанализировала результаты, написала и оформила диссертационную работу, автореферат, обследовала и провела лечение 2468 пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта, из которых были сформированы группы с предопухолевыми состояниями. Автором созданы и внедрены 2 изобретения и 1 заявка на изобретение, сформулирована программа комплексного междисциплинарная ведения пациентов с предопухолевыми состояниями на основе разработанных методов диагностики, лечения и прогнозирования течения лейкоплакии плоской и веррукозной форм, хронической язвы, плоского лишая эрозивно-язвенной формы.

#### **Объем и структура диссертационного исследования**

Диссертация изложена на 319 страницах, построена по традиционному типу, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, библиографии, которая

включает 283 источника (отечественных – 168, зарубежных – 115), приложений. Работа иллюстрирована 142 рисунками и содержит 50 таблиц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В период с 2012 по 2022 гг. проведено обследование и лечение 2428 пациентов с заболеваниями СОР, в возрасте от 24 до 82 лет на клинической базе кафедры ФГБУ «Поликлиника №1». В соответствии с критериями включения и невключения опираясь на цель и задачи исследования пациентов рандомизировали по группам:

**I – предопухолевые состояния СОР с кератотическими морфологическими элементами** – лейкоплакия 143 пациента: *1a* – лейкоплакия плоская форма – 75 человек; *2a* – лейкоплакия веррукозная форма – 68 человек.

**II – предопухолевые состояния СОР с эрозивно-язвенными поражениями** – 151 пациент: *1б* – хроническая («декубитальная») язва – 48 человек; *2б* – плоский лишай эрозивно-язвенная форма – 103 человека.

**III – здоровые, без патологии СОР** – 60 человек (группа сравнения).

Диссертационное исследование включало 3 этапа: диагностика, лечение, диспансерное наблюдение (рис. 1).

### **Анкетирование**

Все пациенты в первое посещение заполняли анкеты по вопросам: наличия соматической патологии, развития имеющегося заболевания СОР, качества жизни (ОНП-14).

### **Клинические исследования**

Основные методы обследования: опрос, осмотр внешний и полости рта, инструментальные исследования (зондирование, перкуссия), определение индексов: КПУ, гигиенического (ОНИ-S), пародонтальный (SBI). Выявляли причины местной травмой СО. Морфологические элементы фотографировали цифровой зеркальной камерой «Canon EOS 550D» с объективом для макросъемки с последующим измерением размеров морфологических элементов в программе «ImageMeter».

Дополнительные исследования включали специальные (оптические, лучевые средства диагностики) и лабораторные (изучение биологических жидкостей: крови и смешанной слюны, морфологические) методы.

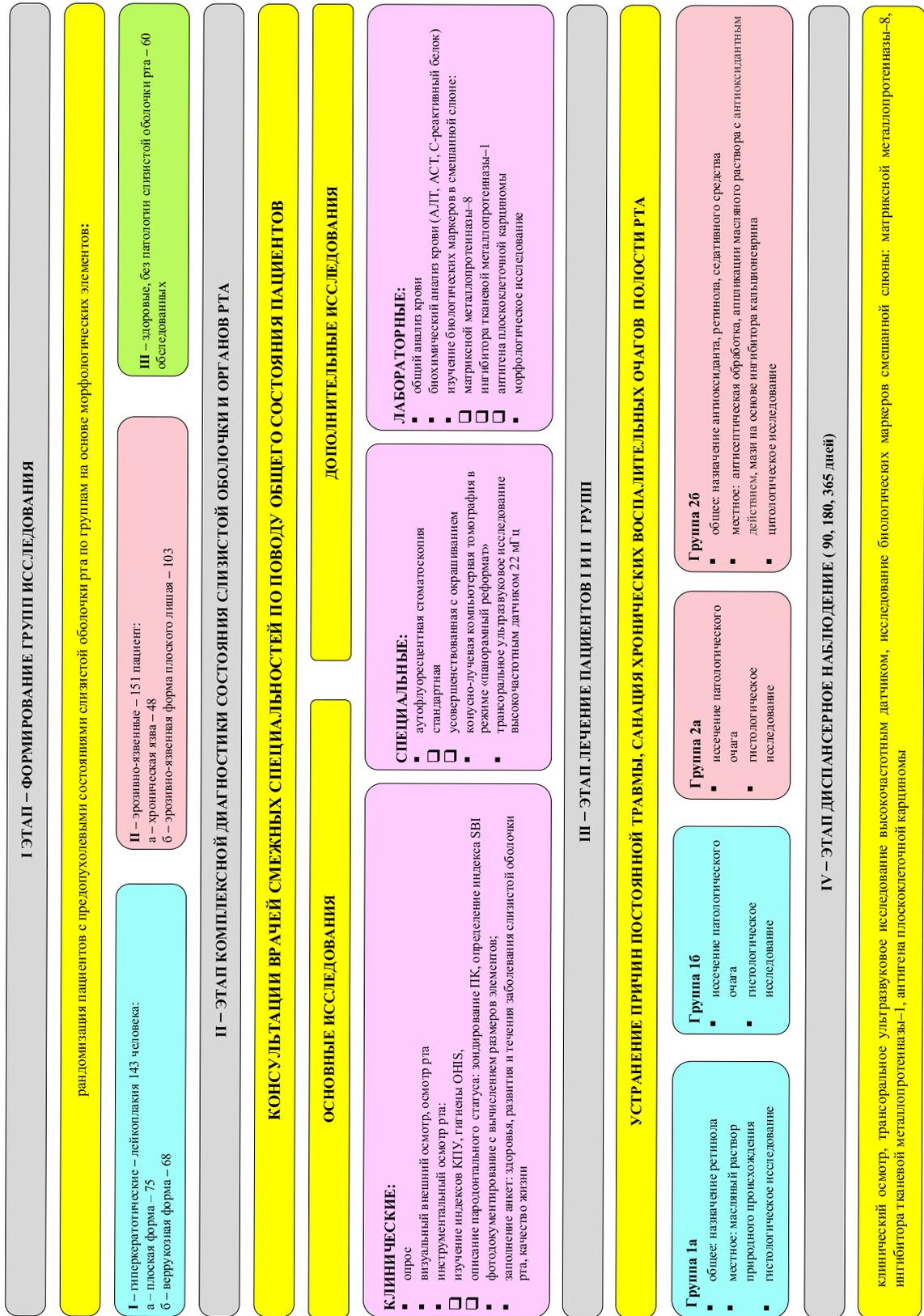


Рисунок 1. Схема дизайна диссертационного исследования

## Метод стандартной аутофлуоресцентной стоматоскопии

У пациентов I и II групп освещали морфологический элемент СО аппаратом АФС и по цвету флуоресценции делали заключение характеристике о характере патологических изменений, данные вносили в медицинскую карту.

### **Метод усовершенствованной аутофлуоресцентной стоматоскопии**

У пациентов I и II групп проводили окрашивание патологических очагов СО 1%-м раствором толуидинового синего. Последующая АФ-стоматоскопия позволяла оценить ответ от морфологических элементов или его отсутствие, сделать предварительное заключение о состоянии СО, и определить участок для взятия биопсии. Патент на изобретение № 2722766 «Способ визуализации элементов поражения слизистой оболочки рта с помощью аутофлуоресцентной стоматоскопии с окрашиванием для проведения биопсии». Разработанный способ осуществляли следующим образом: пациент ополаскивал рот водой; стерильной ватной палочкой выполняли окрашивание элемента СО 1%-м раствором толуидинового синего в течении 5 секунд; повторно ополаскивали рот водой; наносили 1% раствор уксусной кислоты на элемент поражения слизистой полости рта стерильной ватной палочкой в течении 5 секунд; ополаскивали рот водой; в условиях естественного освещения при выключенном стоматологическом светильнике освещали элемент поражения с помощью стоматоскопа АФС («Полироник», Россия); проводили оценку площади и определяли границы патологического очага и здоровой ткани для проведения биопсии.

### **Метод трансорального ультразвукового сканирования патологических элементов слизистой оболочки рта**

Исследование проводили на клинической базе ФГБУ ДПО «Центральная клиническая больница» совместно с кафедрой лучевой диагностики и терапии. Изучали морфологические элементы СО на ультразвуковом аппарате экспертного класса трансоральным доступом линейным датчиком с частотой 22 МГц и размером сканирующей поверхности 30 мм. Пациента располагали лежа на кушетке с открытым ртом, при обследовании языка его кончик удерживали марлевой салфеткой. На рабочую часть датчика наносили гель для ультразвукового исследования и устанавливали перпендикулярно к СО (рис. 2). Исследования осуществляли в В-режиме, выявляли патологический очаг, определяли его эхоструктуру, однородность, размеры в трех плоскостях, контуры, оценивали состояние окружающих тканей. В режиме доплеровского цветного картирования визуализировали объем кровотока с построением сосудистого русла в 3D-изображении.



**Рисунок 2.** Трансоральное ультразвуковое сканирование патологических элементов слизистой оболочки рта:

- а) высокочастотный ультразвуковой датчик с рабочей сканирующей поверхностью 30 мм;  
 б) фотография полости рта пациента Б., расположение сканирующей поверхности датчика относительно поверхности языка и морфологического элемента слизистой оболочки

Патент на изобретение № 2795178 «Способ исследования патологических очагов полости рта».

### **Метод конусно–лучевой компьютерной томографии**

Рентгенологическое исследование пациентов, включенных в исследование, выполняли на аппарате «ORTHOPANTOMOGRAP OP 3D VISION» с размером сканирования 13x16 см по стандартной методике, пациент располагался сидя.

### **Метод биохимического исследования смешанной слюны**

Собирали не стимулированную смешанную слюну пациентов I, II, III групп. Просили за час до начала процедуры воздержаться от приема пищи и любых напитков, за исключением воды, не курить и употреблять жевательную резинку. Время сборы слюны не превышало 15 минут, за указанный период набирали не менее 3 мл слюны, пробирку плотно закрывали крышкой и помещали в лед и транспортировали в лабораторию клинической биохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Содержание белков: металлопротеиназы–8, тканевого ингибитора металлопротеиназы–1, антигена плоскоклеточной карциномы определяли с помощью стандартных наборов для иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями производителей. Результаты показателей MMP–8, TIMP–1 получали в нг/мл, SCC – в мкг/мл и интер-

претировали с учетом клинической картины течения предопухолевого состояния СОР. Дополнительно для выявления диагностической ценности определения перечисленных белков в смешанной слюне изучали соотношения ММП–8/ТИМП–1, SCC/ТИМП–1 методами статистического анализа.

### **Методы морфологического исследования**

На этапе хирургического лечения у пациентов 1а, 1б, 2а групп проводили забор биологического материала и направляли для дальнейшей верификации результатов гистологического исследования в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НИМЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». После фиксации и промывки в проточной воде осуществляли стандартную парафиновую проводку, блоки нарезали на микротоме с шагом 5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином («Биовитрум», Россия), по Маллори. Полученные препараты просветляли и покрывали стеклом для просмотра в световом микроскопе «Zess Axio» Lab.F1 с последующим документированием, встроенной в микроскоп цифровой фотокамерой.

У пациентов 2б группы проводили цитологическое исследование патологического очага методом соскоба. Изучение препаратов осуществляли в клинико-диагностической лаборатории отделения онкоцитологии поликлиники МНИОИ им. П.А. Герцена Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». Биологический материал окрашивали гематоксилином и эозином («Биовитрум», Россия), анализировали клеточный состав под микроскопом при увеличении  $\times 1000$ -кратном.

### **Методы лечения**

Всем обследуемым рекомендовали соблюдать диету: исключить острые, кислые, пряные продукты и выдерживать температурный режим приема пищи. Обследуемым с вредными привычками объясняли вред от курения сигарет, мотивировали к отказу от курения. Устраняли выявленные травмирующие факторы СОР.

Всем пациентам с учетом соматической патологии составляли комплексный индивидуальный план лечения с привлечением врачей смежных специальностей (дерматолога, невролога, терапевта, гастроэнтеролога, кардиолога), ориентированный на патогенетические процессы заболевания СОР.

В I группе и после снятия острой фазы воспалительных явлений во II группе приступали к санации полости рта.

Пациентам с плоской формой лейкоплакии и глубиной патологических изменений 0,01–0,02 см осуществляли местную консервативную медикаментозную терапию с назначением ротовых ванночек масляного раствора природного происхождения на основе комплекса биологических активных веществ из семян тыквы с регенерирующим, метаболическим, антиоксидантным свойствами по 1 столовой ложке, 1 минуту 2 раза в день после еды 14 дней. После консультации с врачом-терапевтом лечебного профиля о состоянии здоровья системно назначали витамин Е (100 мг) и ретинол (55 мг) по 1 капсуле 1 раз в день 1 месяц.

У больных с лейкоплакии плоской формой и толщиной кератотического пятна более 0,02 см, лейкоплакией веррукозной формы, хронической язвой иссекали патологический очаг, ориентируясь на результаты трансорального ультразвукового исследования о размерах: ширине, длине, глубине.

Удаление ЛП глубиной более 0,02 см в соответствии с данными трансорального УЗИ проводили скальпелем по стандартной методике: под инфильтрационной анестезией 4%-м раствором артикаина с сосудосуживающим препаратом наносили два сходящихся разреза, срезали измененную ткань, биологический материал направляли на морфологическое исследование. Рану ушивали, назначали местную терапию.

Пациентам 26 группы с эрозивно-язвенной формой ПЛ после консультации врачей: дерматолога, гастроэнтеролога, кардиолога согласовали план лечения плоского лишая и назначили для приема внутрь: витамина Е (100 мг) и ретинола (55 мг) по 1 драже 1 раз в сутки после еды продолжительностью 1 месяц; антиоксиданта по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки курсом 1 месяц; седативного средства растительного происхождения по 3 таблетки в день 14–30 дней. Местная медикаментозная терапия включала применение ротовых ванночек масляного раствора природного происхождения на основе комплекса биологически активных веществ из семян тыквы с противовоспалительными, регенерирующими, метаболическими, антиоксидантными свойствами по 1 столовой ложке, 1 минуту 2 раза в день после еды, полоскания рта раствором антисептика 30 мл 4 раза в день, аппликации мази ингибитора кальциневрина, синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов на морфологические элементы СОР по 15 минут 2 раз в день. Продолжительность терапии ПЛ составила 2–3 недели.

После завершения консервативного лечения ПЛ у пациентов проводили определение концентрации биологических маркеров (ММР-8, ТИМР-1, SCC) в смешанной слюне для понимания причин вариабельности течения хронического воспалительного процесса: определения прогноза, возникновения рецидива или обострения, коррекции лекарственной терапии, сроков динамического наблюдения.

Клинические осмотры больных I и II групп осуществляли на этапах после окончания курса приема медикаментозных средств через 7, 14, 21, 30 дней и динамического наблюдения через 90, 180 и 365 дней.

### **Оценка качества жизни пациентов**

Изучали влияние стоматологического статуса на качество жизни пациента с заболеваниями СОР до и после окончания терапии. Применяли валидизированную версию опросника «ОНIP–14», который включал блоки вопросов, характеризующих восприятие физического здоровья, социальной и бытовой сфер. За ответ присваивали определенное количество баллов: 0 – никогда; 1 – редко; 3 – часто; 4 – постоянно. Пациенту не давали ключ к ответам. По результатам опроса выделили уровни, характеризующие показатель качества жизни: хороший – 0–12; удовлетворительный – 13–24; неудовлетворительный – 25–56.

### **Методы статистической обработки результатов**

Статистический анализ полученных данных исследования выполнен с помощью табличного процессора «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «SPSS Statistics 17.0», «Statistica for Windows» v. 7.0. Для сравнения анализируемых групп на достоверность различий применялись параметрические методы анализа (t-статистика Стьюдента для анализа данных в группах сравнения) при характере распределения, близкого к нормальному, и непараметрические методы анализа (U-критерий Манна-Уитни для сравнения данных в 2-х группах, критерий Краскела-Уоллиса для сравнения данных в трех и более группах) при типе распределения, отличного от нормального. При сравнении двух групп уровни статистической значимости  $p$  рассчитывали непараметрическим критерием Манна–Уитни. Для сравнения динамических наблюдений применяли непараметрический парный критерий Wilcoxon Matched Pairs Test. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (уровень значимости 95 %).

Статистическая обработка данных, представленных в таблицах сопряженности, и расчет достоверности различий  $p$ , проводился с помощью точного критерия Фишера (при небольшом числе наблюдений) и непараметрического критерия  $\chi^2$  Пирсона.

Тесноту связи двух и более переменных оценивали непараметрическим коэффициентом корреляции Спирмена с установлением уровня его значимости.

Расчет статистических показателей чувствительности и специфичности дал возможность проанализировать информативность и разрешающую способность диагностических методов АФС, трансорального УЗИ. Полученные данные сравнивали с аналогичными показателями общепринятого («золотого») стандарта диагностического теста.

Оценку достоверности изменения качества жизни устанавливали на основании метода дисперсионного анализа ( $t$ -критерий Стьюдента). Различия считали достоверными в тех случаях, когда вероятность принадлежности к одной из общностей не превышала 0,05.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Анализ данных анкетирования показал, что обследованные с ЛП курили более 10 лет в группах: 1а – 45,3%, 1б – 73,6%. Установлено наибольшее количество пациентов-курильщиков с веррукозной формой ЛП ( $p < 0,05$ ), по литературным данным, табачный дым считается ведущим экзогенным этиопатогенетическим фактором развития ЛП [Алиева Г.К. и соавт., 2021; Aguirre-Urizar J.M. et al., 2021].

Пациенты с эрозивно-язвенными поражениями СО курили меньше, в группе 2а составили 41,6% от общего числа, 2б – 5,8%, результаты имели достоверное отличие при сравнении с I группой ( $p < 0,05$ ).

В результате мониторинга местных факторов, являющихся одним из основных пусковых механизмов развития и течения ПС, выявлена закономерность, что в возрасте до 65 лет на первый план выходила постоянная травма СО зубами в 89,2%, у пациентов старше 65 – съемными ортопедическими конструкциями – 81,2%.

В качестве дополнительных методов исследования морфологических элементов СОР применяли АФ-стоматоскопию. Стандартная методика у пациентов с ЛП плоской (1а) и веррукозной (1б) формами выявила патологиче-

ские очаги, которые давали ярко-белое свечение по сравнению с неизменной СО. Оценить состояние гиперкератотического пятна или бляшки по критериям изменения цвета флуоресценции не представлялось возможным. По указанной причине определить чувствительность и специфичность АФС, основанную на получении истинных или ложных результатов стоматоскопии, не смогли осуществить. Таким образом, для пациентов с различными формами ЛП дополнительный метод АФС не имел диагностической ценности.

У обследованных 2а группы в 64,5% случаев АФ-стоматоскопия обладала недостоверной информацией относительно дифференциальной диагностики хронической язвы, так, у 35,4% пациентов не выявили начало развития рака, у 29,1% произошло ложное срабатывание теста. Чувствительность диагностической методики довольно низкая, только в 30,5% показала наличие ЗНО трансформации. Специфичности АФС составила 44,1%, что является неприемлемым в определении вероятности развития дисплазии.

Диагностика эрозивно-язвенных поражений ПЛ с применением АФС в определении воспалительного характера заболевания показала достоверные данные в 47,6%, сомнительную информацию (ложноположительный и отрицательный ответы) метод давал в 52,4% случаев. Установили аналогичные результаты способности стоматоскопии в выявлении неопластических изменений у пациентов 2б группы: чувствительность 39,6%, специфичность 48%.

Заключение о состоянии патологического очага основано на субъективных критериях оценки цветопередачи исследователем, без цифровых показателей анализ и стандартизация изменений СО затруднены.

Проведение АФ-стоматоскопии в качестве первого мнения обосновано для определения патологии СОР врачами общей практики, имеющими недостаточный клинический опыт в установлении и дифференциальной диагностике заболеваний СО.

Усовершенствованная стоматоскопия с применением красителя 1%-го раствора толудинового синего улучшила визуальное восприятие патологического очага в I и II группах.

Но в то же время АФС у пациентов с ЛП не обеспечила дополнительными объективными данными для описания состояния морфологического элемента (пятно, бляшка) и расчета чувствительности и специфичности методики.

В группе 2а АФС с окрашиванием показала следующие результаты: истинно положительные установили в 3,1 раза чаще в сравнении со стандартной методикой, истинно отрицательные – в 2,4 раза, таким образом, выявление дисплазии с применением данной методики эффективнее.

В группе 2б определили показатели: истинно положительные – 4,9%, истинно отрицательные – 95,1%, следует отметить, что ложных срабатываний не выявили. Количество определений истинно отрицательных ответов данного диагностического теста возросло в 2,1 раза по сравнению со стандартной методикой, истинно положительных – в 2,6 раза.

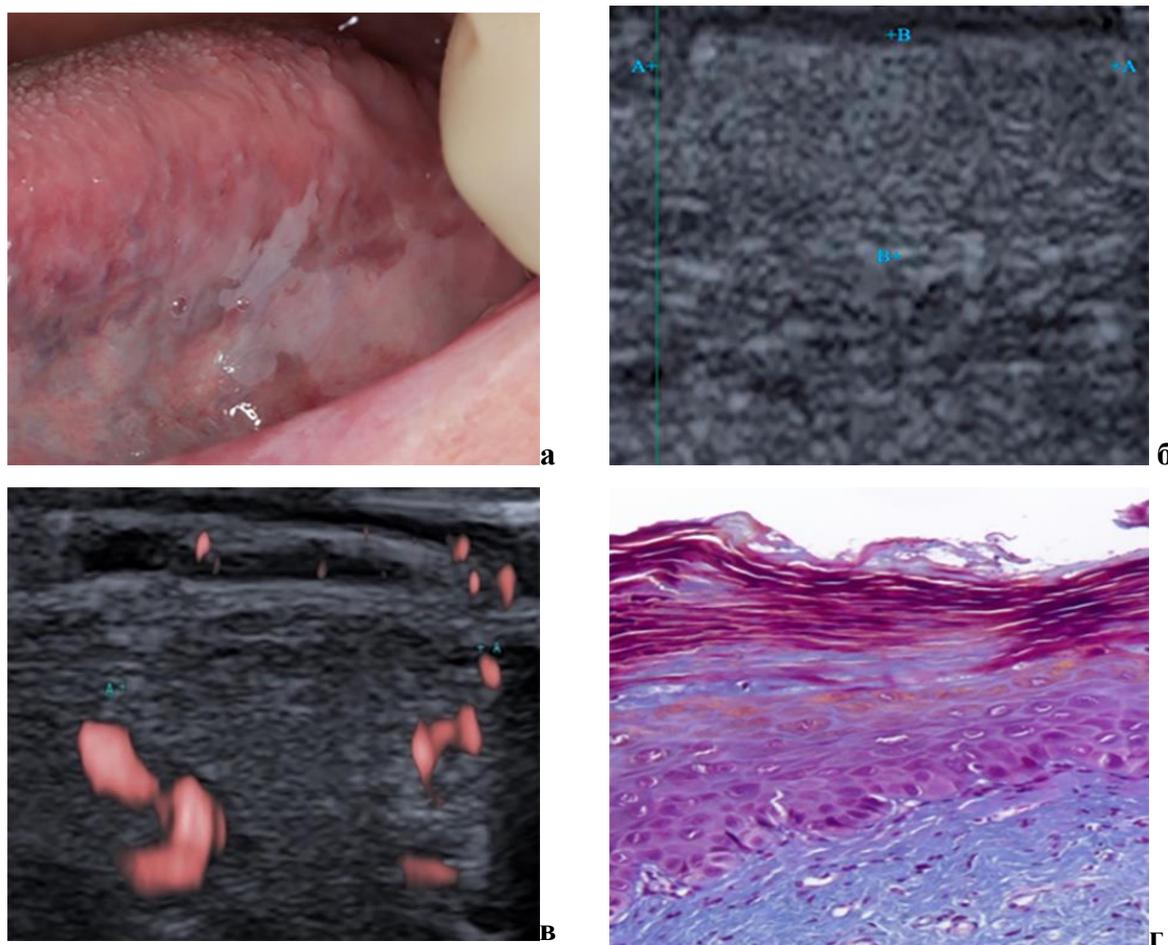
У пациентов II группы чувствительность и специфичность усовершенствованной стоматоскопии составили 100%.

Таким образом, в клинических ситуациях применение АФ-стоматоскопии с окрашиванием эффективно для дифференциальной диагностики хронического процесса, определения размеров морфологического элемента, области забора биологического материала для гистологического исследования. Однако полученные данные стоматоскопии не обладали информацией о глубине патологических изменений СО.

В связи с отсутствием полной информации о состоянии кератотических и эрозивно-язвенных поражений было продолжено изучение возможностей современных диагностических систем для выявления изменений СО.

Трансоральное ультразвуковое обследование состояния СО показало способность оценить структурные нарушения, трансформацию показателей микрокровотока при разного рода патологических процессах.

По результатам УЗИ выделили характерные эхопризнаки для ДП плоской формы: утолщение эпителиального слоя, нечеткая структура СО, отсутствие микрокровотока в зоне исследования и наличие по границам патологического очага. Визуализация сосудистой архитектоники по периферии кератотического пятна подтверждала размеры измененной СО и доброкачественный характер ЛП [Горбатова Е.А. и соавт., 2022] (рис. 3).



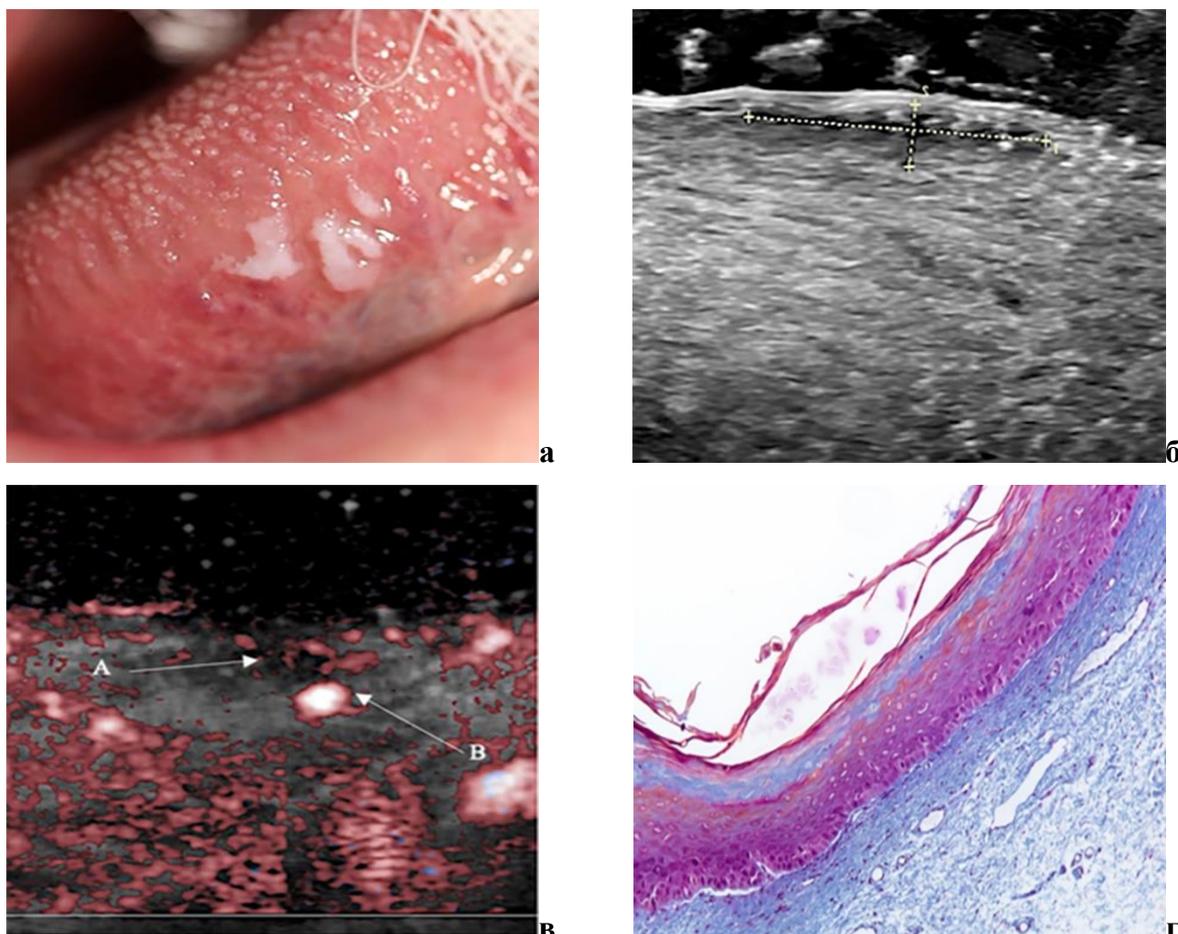
**Рисунок 3.** Фотографии полости рта, скриншот эхограммы, гистологический образец пациента Л., с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта:

а) обширное белое кератотическое пятно на боковой поверхности языка слева; б) В-режим в проекции кератотического пятна утолщение и уплотнение эпителиального слоя с нечеткой структурой; в) режим доплеровского картирования – аваскулярная зона с признаками восстановления микрокровотока по ее границам; г) морфологическая картина – утолщение эпителиального слоя слизистой оболочки за счет гиперкератоза, акантоза и отложениями кератогиалина в зернистом слое

При лейкоплакиях веррукозной формы морфологические элементы на эхосканах визуализировались в слизистом слое СО как гипоэхогенные участки с ровными контурами, доплеровское картирование показало микрокрово-ток вокруг патологического очага и его отсутствие внутри (Рис. 4).

Полученные данные о размерах изменений в СО являлись обоснованием для выбора тактики лечения различных форм ЛП. Консервативную терапию назначали при толщине пятна 0,01–0,02 см. Очаги с глубиной более 0,02 см иссекали, так как проникновение лекарственных средств затруднено, что свя-

зано в первую очередь с обедненным микрокровоотком, отсутствием метаболических процессов в морфологических элементах и со значительными плотными по структуре кератотическими отложениями.

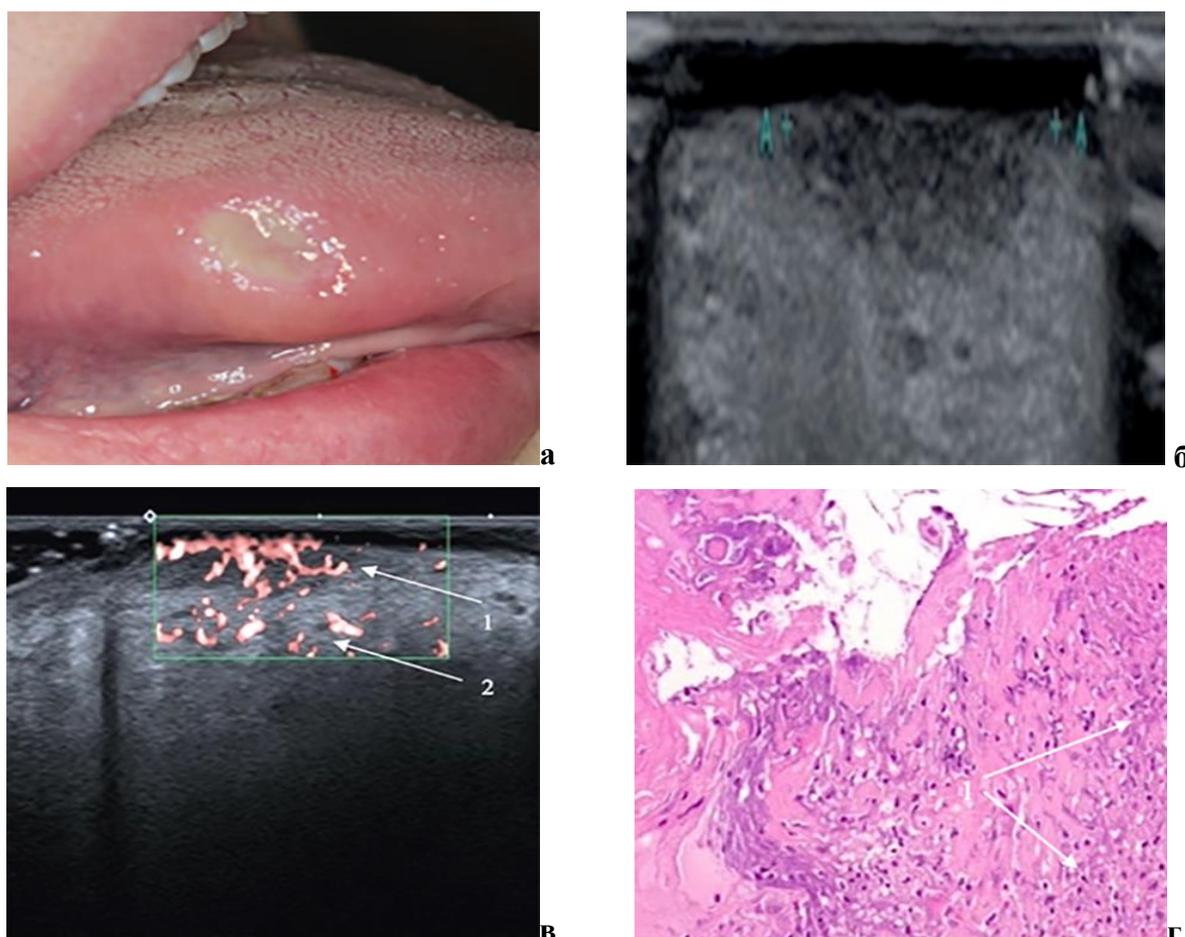


**Рисунок 4.** Фотографии полости рта, скриншот эхограммы, гистологический образец пациента Т., с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта:

а) гиперкератотические бляшки белого цвета на боковой поверхности языка в области зубов 4.4, 4.5, возвышающиеся над поверхностью слизистой оболочки, неправильной формы, мягкой консистенции; б) В-режим в проекции гиперкератотической бляшки гипоэхогенный участок с ровными контурами в слизистом слое; в) режим доплеровского картирования – аваскулярная зона (А) с признаками восстановления микрокровоотока по ее границам (В); г) морфологическая картина – утолщение эпителиального слоя слизистой оболочки с отшнурованными акантотическими тяжами, явления гиперкератоза и акантоза

Информация о величине (3D-размерах) патологических изменений СО имела значение при планировании хирургического метода. Кроме того, иссечение веррукозных бляшек являлось профилактикой малигнизации ЛП [Безруков А.А. и соав., 2016].

У пациентов с хронической язвой на УЗИ-изображениях вычисляли длину –  $1,7\pm 0,98$  см, ширину –  $0,9\pm 0,67$  см, глубину –  $0,45\pm 0,99$  см. В 54,2% случаев определили однородную гипоэхогенную зону с ровными четкими контурами и увеличенный объем микрокровотока по поверхности элемента, в окружающей ткани степень васкуляризации соответствовала критериям нормального кровотока. Выявленные эхопризнаки свидетельствовали о воспалительном процессе СО, что в дальнейшем подтвердили гистологические исследования [Горбатова Е.А. и соавт., 2023] (рис. 5).

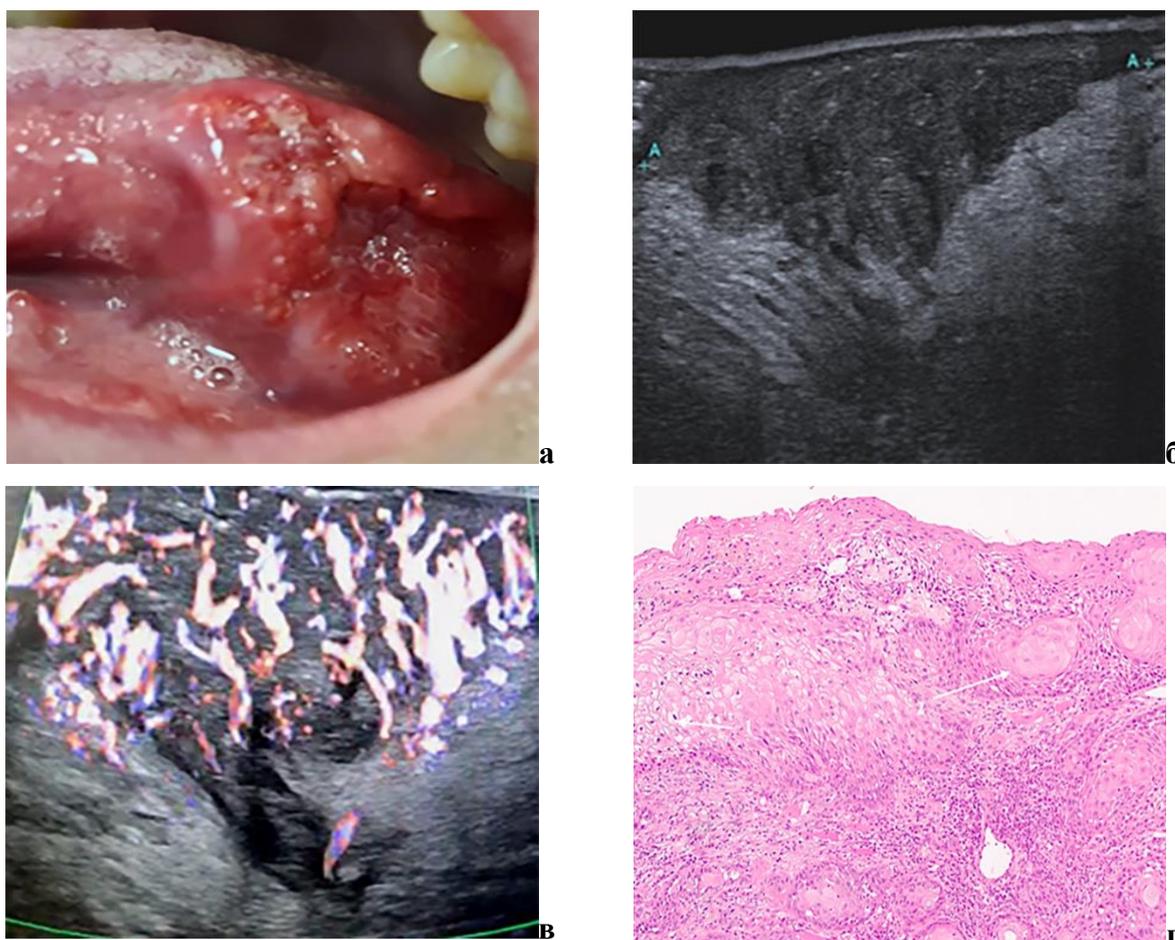


**Рисунок 5.** Фотографии полости рта, скриншот эхограммы, гистологический образец пациента С. с хронической язвой слизистой оболочки рта:

а) язва на боковой поверхности языка в проекции зубов 4.5, 4.6, округлой формы, с ровными краями, покрытая фибринозным налетом, слабо-болезненная, инфильтрация краев не выражена, мягкоэластической консистенции; б) В-режиме в проекции язвы гипоэхогенный однородный очаг с четкими границами округлой формы; в) режим доплеровского картирования – выраженный объем микрокровотока на поверхности гипоэхогенной зоны (1), ниже изменения в характеристике микрокровотока отсутствуют (2) г) на морфологиче-

ской картине – дефект эпителиального слоя слизистой оболочки с выраженной лимфоидной инфильтрацией (1)

При проведении трансорального УЗИ у 45,8% пациентов группы 2а диагностировали гипоэхогенные зоны с неоднородной структурой с гиперэхогенными включениями, неровными, рваными контурами, «сосочками» инвазии по периферии очага. Доплеровское картирование показало формирование неоангеогенеза с характерными извитыми капиллярами «сосудистыми стебельками», появлением питающих сосудов. Указанная семиотика характерна для ЗНО СО и верифицирована морфологическим анализом (рис. 6).



**Рисунок 6.** Фотографии полости рта, скриншот эхограммы, гистологический образец пациента Я. с малигнизацией хронической язвы слизистой оболочки рта:

а) язва на боковой поверхности языка слева в задней трети, неправильной формы, с неровными подрытыми краями и бугристым дном, болезненная, плотноэластической консистенции; б) В-режиме в проекции язвы гипоэхогенный неоднородный очаг с гиперэхогенными включениями, неровными (изрезанными) контурами; в) режим доплеровского картирования в проекции язвы обильная васкуляризация гипоэхогенной зоны: неоангиогенез, множество микрокапилляров «стеблевидной» формы, два питающих сосуда; г) на морфо-

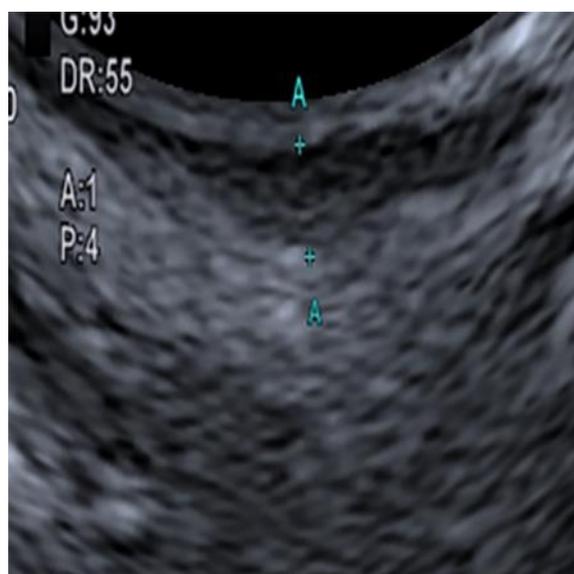
логической картине фрагмент слизистой оболочки языка с озлокачествлением с гиперхромными ядрами (1) в эпителиальных клетках и наличием «роговых» жемчужин (2)

Таким образом, по результатам трансорального УЗИ сформировали дифференциальные признаки воспаления и неопластической трансформации язвенных патологических очагов.

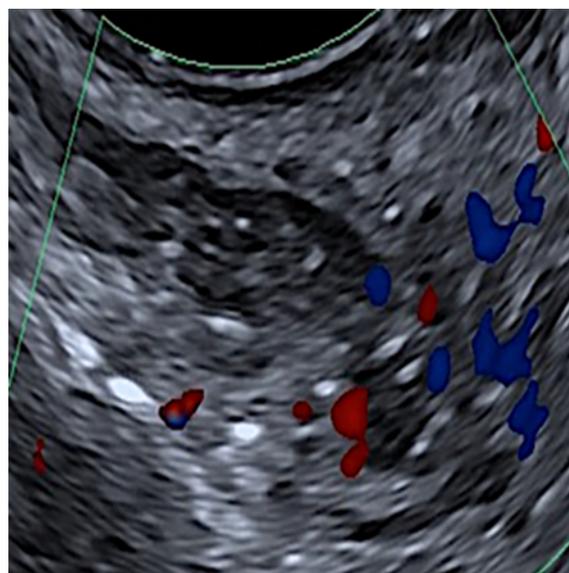
В отношении пациентов с ПЛ УЗ-исследование показало точные параметры эрозии или язвы ПЛ: длина –  $1,1 \pm 0,56$  см, ширина –  $0,6 \pm 0,43$  см, глубина –  $0,03 \pm 0,27$  см (рис. 7).



а



б



в

**Рисунок 7.** Фотографии полости рта, скриншоты эхограмм пациентки Т. с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта:

а) белые папулы с рисунком в виде колец, выступающие над поверхностью слизистой оболочки щеки слева, эрозия овальной формы, покрытая фибринозным налетом на гипе-

ремированном фоне слизистой оболочки в ретромолярной области; б) В-режим в проекции эрозии продольный гипоэхогенный очаг с округлыми ровными границами, неодинаковой толщины, неоднородной структуры за счет мелкоточечных гиперэхогенных включений; в режим доплеровского картирования – аваскулярный гипоэхогенный участок, с возобновлением микрокровотока вокруг очага

На эхокартине выявили гипоэхогенные участки с мелкоточечными гиперэхогенными включениями различной протяженности и глубины, границы с ровными очертаниями. В проекции наблюдаемых участков микрокапилляры отсутствовали, однако ниже микрокровооток возобновлялся. Недостаточное кровоснабжение эрозивных элементов во многом объясняет отсутствие или недостаточную восприимчивость медикаментозной терапии ПЛ.

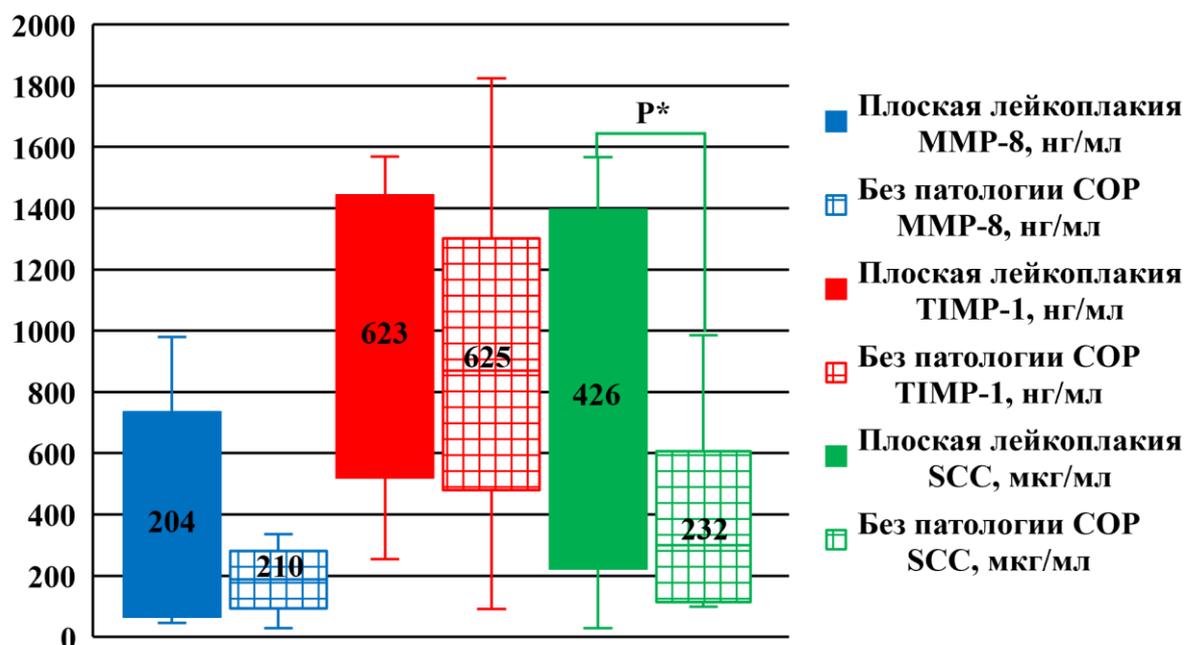
Изучение результатов УЗ-исследования и морфологических данных операционной биопсии пациентов 1а, 1б, 2а групп, цитологии группы 2б показали 100%-е совпадение.

В комплексной диагностике ПС важную роль отводили определению в ротовой жидкости биологических маркеров: матриксной металлопротеиназы-8, тканевому ингибитору матриксной металлопротеиназы-1, антигену плоскоклеточной карциномы.

У обследованных без заболеваний СОР выявили медианы значений ММР-8 – 210 нг/мл, TIMP-1 – 625 нг/мл, верхний предел концентрации 335 нг/мл, 1825 нг/мл соответственно, разница наивысших показателей между маркерами составила 5,4 раза (рис. 8).

В группе с ЛП плоской формой (1а) при исследовании медиан ММР-8, TIMP-1 не установили статистические различия с пациентами без патологии СОР (III группа).

При детальном анализе у 25–75% пациентов 1а группы уровень ММР-8 располагался в интервале значений 72,5–652 нг/мл, верхний предел составил 980 нг/мл; белок TIMP-1 – 610-1400 нг/мл, имел максимальное значение 1569 нг/мл, тканевой ингибитор по абсолютным верхним значениям превышал данные ММР-8 в 1,6 раза.



**Рисунок 8.** Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателей MMP-8, TIMP-1, SCC в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией плоской формы и без патологии слизистой оболочки рта ( $p < 0,05$ )

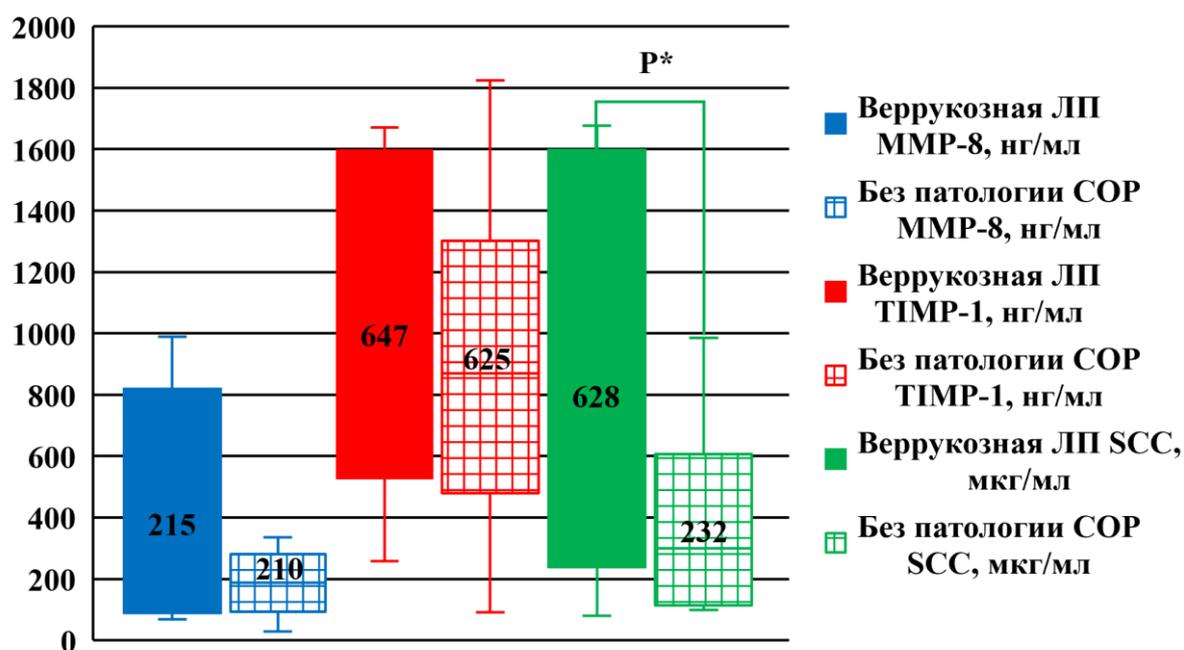
Можно сделать вывод, что активность MMP-8, которая всегда присутствует при воспалительном процессе, TIMP-1 недостаточно ингибировал, по сравнению с контролем она меньше в 3,4 раза, данный дисбаланс в том числе объясняет патогенетические изменения в ткани СО (лимфоидную инфильтрацию, структурные изменения клеточного матрикса), характерные для клинической картины ЛП. Существенный разброс полученных данных уровня маркеров следует интерпретировать как вероятное влияние общесоматической патологии на концентрацию биологических маркеров в ротовой жидкости.

Относительно биомаркера SCC в 1а группе наблюдали сильную тенденцию к бóльшим концентрациям ( $p \geq 0,05$ ), значение медианы выше в 1,8 раза, а у 81,3% пациентов обнаружено увеличение показателя по сравнению с медианным уровнем контроля (232 мкг/мл). Кроме того, у пациентов с ЛП плоской формы частота выявления показателей белка, превышающая верхний предел 985 мкг/мл III группы, составила 26,7% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, достоверно установлено: у больных 1а группы значения MMP-8 в 45,3% ( $p < 0,01$ ), SCC в 26,7% ( $p < 0,05$ ) случаев находились выше верхних значений нормы, 335 нг/мл и 985 мкг/мл соответственно.

Следует подчеркнуть, что у 18,6% пациентов с ЛП плоской формы зарегистрировали одновременно повышенные концентрации белков MMP-8 и SCC в ротовой жидкости, и через 180 дней после проведенного лечения при клиническом осмотре наблюдали увеличение размера кератотического пятна в случае консервативного лечения или появление нового элемента в анатомической области рядом с зоной оперативного вмешательства.

Аналогичная закономерность установлена при анализе показателей биологических маркеров у пациентов с ЛП веррукозной формой (1б). Наблюдали незначительное преобладание (в 1,7 раза) верхних значений TIMP-1 над MMP-8, что в 3,2 раза ниже по сравнению с контрольными данными. Незначительный размах между уровнями показателей сопровождался характерными морфологическими и клиническими проявлениями ЛП веррукозной формы. Медиана значения SCC в группе 1б зарегистрирована в 2,7 раза достоверно выше контроля ( $p < 0,05$ ) (рис. 9).



**Рисунок 9.** Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателей MMP-8, TIMP-1, SCC в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией веррукозной формы и без патологии слизистой оболочки рта ( $p < 0,05$ )

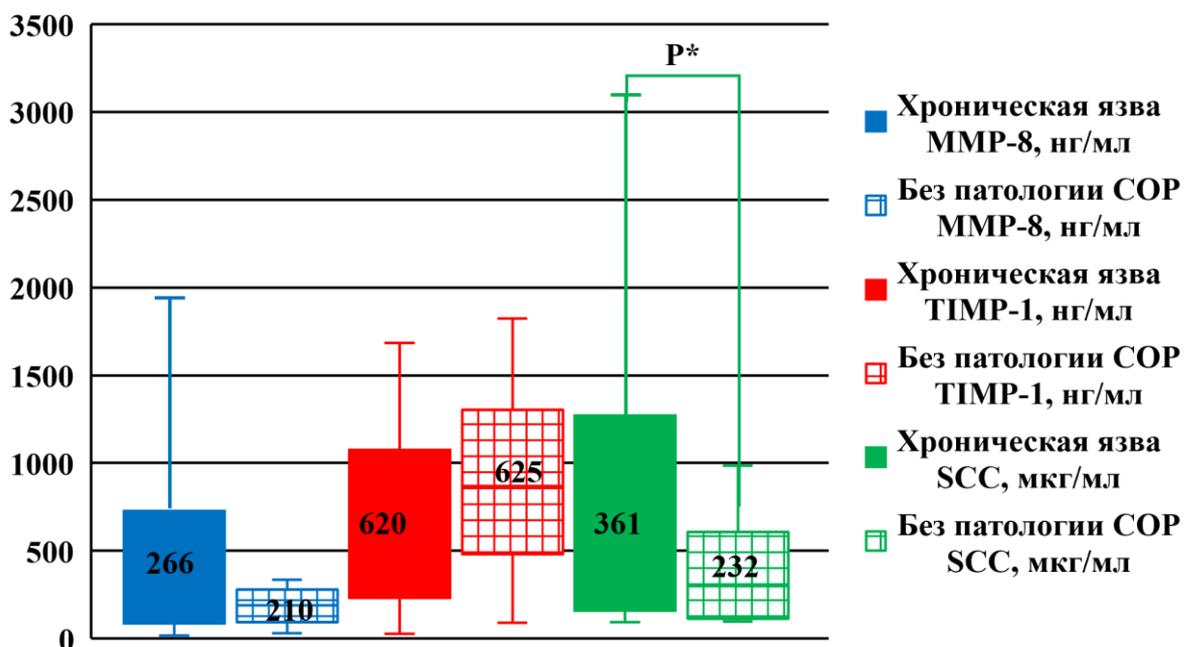
Также установили вероятность определения концентрации белков выше уровней верхних значений контроля: MMP-8 у 39,7% ( $p < 0,05$ ) обследованных и SCC у 23,5% ( $p < 0,05$ ).

Через 180 дней у 16,2% больных с синхронным увеличением указанных белков установили появление новых морфологических элементов ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в ротовой жидкости белки матриксной металлопротеиназы-8 и антигена плоскоклеточной карциномы играли прогностическую роль в определении течения ЛП плоской и веррукозной форм. В случаях одновременного увеличения концентрации указанных маркеров больше максимальных контрольных значений 335 нг/мл и 985 мкг/мл соответственно наблюдали рецидив заболевания.

В группе пациентов с хронической язвой (2а) выявили значительный разброс показателей изучаемых маркеров в ротовой жидкости MMP-8 (16,4–1925 нг/мл), TIMP-1 (27,3–1684 нг/мл) (рис. 10).

В ходе расчета концентрации MMP-8 установили существенно большие концентрации данного белка над его ингибитором TIMP-1, по верхним значениям преобладание MMP-8 составило 1,1 раза, тогда как в группе без патологии обратный порядок зависимости: TIMP-1 выше MMP-8 в 5,4 раза.



**Рисунок 10.** Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателей MMP-8, TIMP-1, SCC в смешанной слюне пациентов с хронической язвой и без патологии слизистой оболочки рта ( $p < 0,05$ )

Достоверно установлено, в 2а группе соотношение MMP-8/TIMP-1 в 23,5% превышало верхний предел контроля 0,85 ( $p < 0,05$ ). Так, по литературным данным, раннее развитие опухоли может быть результатом дисбаланса

соотношения MMP-8 и TIMP-1, изменяющего структуру клетки [Böckelman S. et al., 2018; Chu H.-W. et al., 2019]. Подобное взаимоотношение белков MMP-8/TIMP-1 более 0,85 объясняет клинику длительно протекающего воспалительного процесса на СО и подтверждает обоснованность относить хроническую язву к предопухоловому состоянию.

В группе 2а частота выявления уровня SCC больше, чем максимальный показатель в группе без патологии СОР (985 мкг/мл), составила 17,8% ( $p < 0,05$ ).

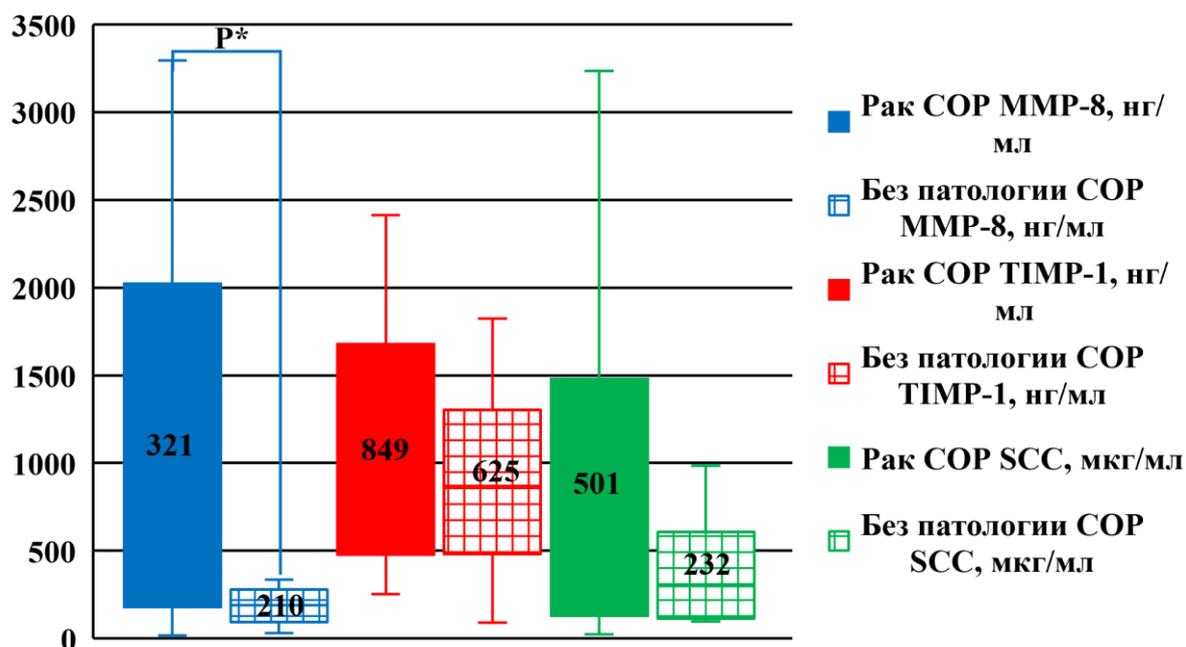
У пациентов с малигнизацией хронической язвы СО определили значение медианы MMP-8 321 нг/мл, при этом в 43,8% случаев верхний предел в этой группе составил 3294 нг/мл и значительно превосходил аналогичную величину у здоровых людей (335 нг/мл), полученные результаты статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). Отмечено превышение уровня максимальных значений MMP-8 над TIMP-1 в 1,4 раза, также, как у пациентов с хронической язвой концентрация MMP-8 превышает TIMP-1 в сравнении с группой контроля, имеет обратную зависимость и меньше в 3,9 раза.

Следует обратить внимание на установленные достоверные различия при сравнении соотношения MMP-8/TIMP-1 в слюне больных раком и контролем ( $p < 0,05$ ). В 50% наблюдений изучаемый показатель определен выше верхнего значения контроля (0,85) по точному критерию Фишера ( $p = 0,0005$ ).

В 18,8% наблюдений у пациентов с раком уровень SCC существенно превышал верхний предел (985 мкг/мл) показателя, обследованных без заболеваний СОР ( $p = 0,09$  по точному критерию Фишера).

Обобщая результаты, можно сделать вывод, что у пациентов с раком СОР диагностировали статистически достоверное увеличение концентрации биомаркеров в ротовой жидкости: MMP-8, соотношение MMP-8/TIMP-1 по сравнению со здоровыми. Отмечена тенденция к росту концентрации SCC, для выявления закономерности, возможно, необходимо исследование большего количества больных.

Таким образом, в группе с хронической язвой СОР выявлены концентрации биологических маркеров: MMP-8, SCC и соотношение MMP-8/TIMP-1, увеличение показателей которых выше уровня 335 нг/мл, 985 мкг/мл и 0,85 соответственно следует рассматривать как предикторы развития неопластического процесса (рис. 11).



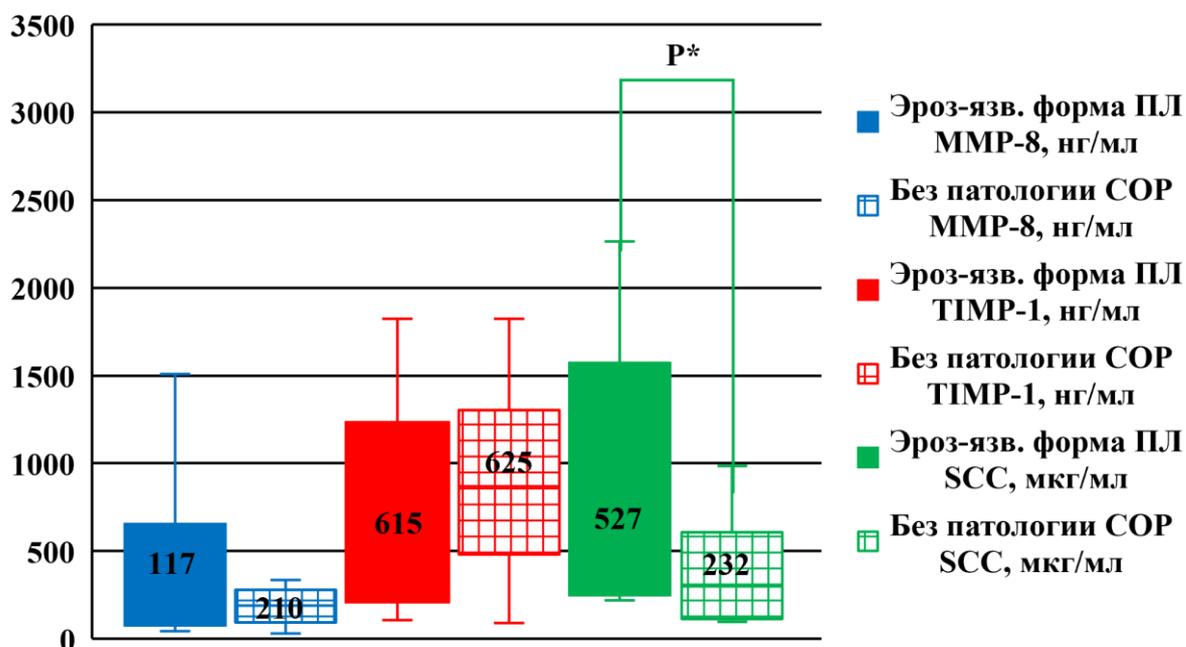
**Рисунок 11.** Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателей MMP-8, TIMP-1, SCC в смешанной слюне пациентов с хронической язвой с озлокачиванием и без патологии слизистой оболочки рта ( $p < 0,05$ )

Относительно изменения уровня MMP-8, TIMP-1, SCC и их соотношений у пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ (26) установлены следующие закономерности и тенденции.

У каждого третьего пациента (30,1%) 26 группы зарегистрировали превышение концентрации MMP-8 выше 335 нг/мл относительно здоровых ( $p = 0,1$  по точному критерию Фишера). Разница значений верхних пределов MMP-8 и TIMP-1 составила 0,8 раза, что меньше контроля в 6,7 раза (рис. 6).

В 26 группе соотношение MMP-8/TIMP-1, рассчитанное по точному критерию Фишера, продемонстрировало, что в 40,8% случаев значительно превышен максимальный уровень 0,85, достигнутый в контрольной группе ( $p = 0,009$ ).

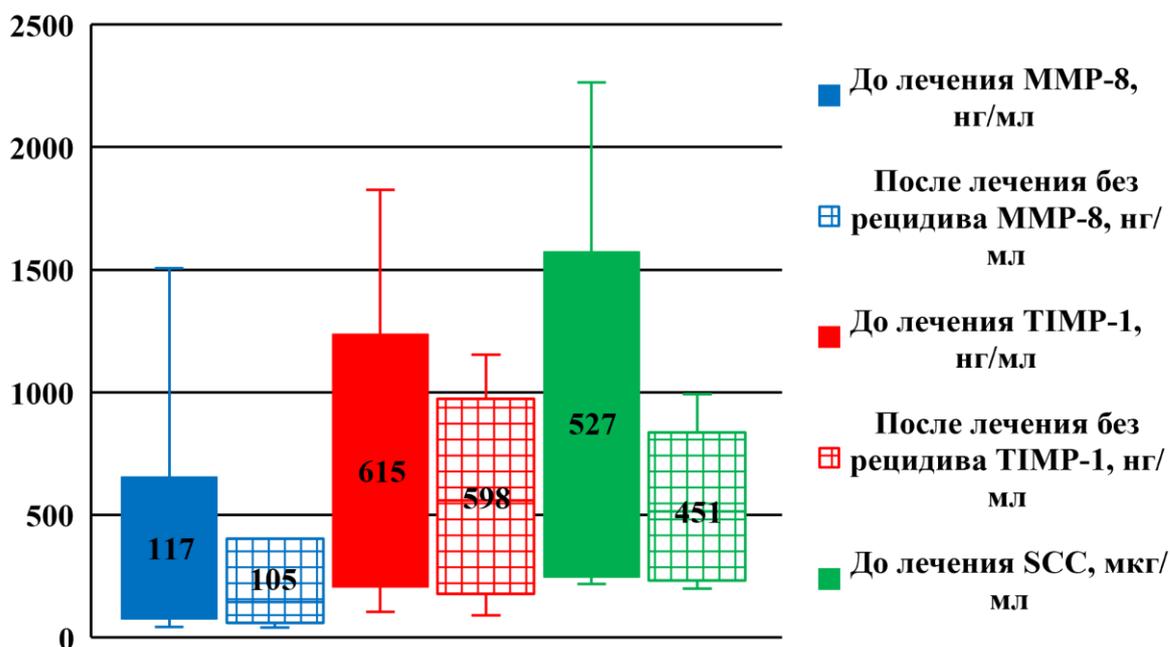
Расчет концентрации SCC у пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ показал достоверные различия со здоровыми 527 и 232 мкг/мл, соответственно ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в 40,8% случаев в 26 группе диагностировали возрастание SCC выше верхнего предела значений, обследованных без патологии COP (985 мкг/мл). Статистически значимые отличия выявлены при сравнении соотношения SCC/TIMP-1, показатели медианы 26 группы и контроля составили 1,19 и 0,36 соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис. 12).



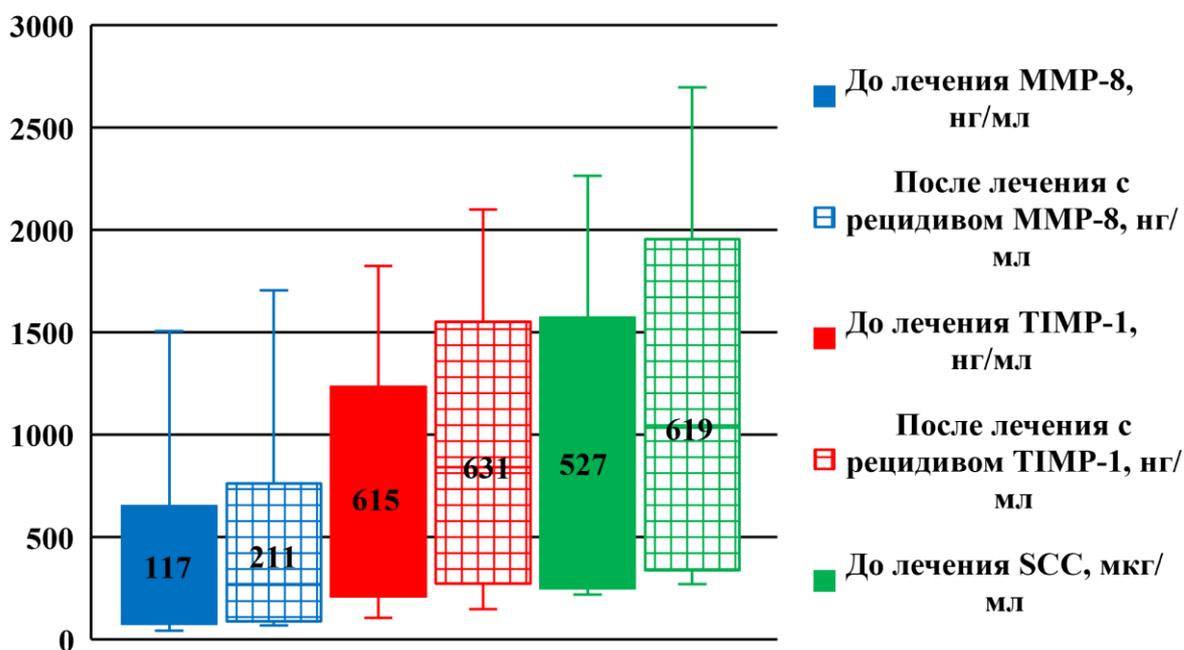
**Рисунок 12.** Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателей MMP-8, TIMP-1, SCC в смешанной слюне пациентов эрозивно-язвенной формой плоского лишая и без патологии слизистой оболочки рта ( $p < 0,05$ )

Для определения эффективности применяемого метода лечения и оценки течения заболевания в группе с эрозивно-язвенной формой ПЛ изучали уровень биологических маркеров до и после лечения. У 30,1% пациентов с исходными значениями MMP-8 больше верхнего предела контрольной группы (335 нг/мл) после лечения медиана MMP-8 значительно возросла и составила 211 нг/мл, у 40,8% пациентов концентрация SCC увеличилась в 1,5 раза (811 мкг/мл) по сравнению с исходным значением показателя 527 мкг/мл, ( $p \geq 0,05$ ), соотношение SCC/TIMP-1 достигло 1,37 ( $p < 0,05$ ), в дальнейшем, через 90 дней у данной категории больных наблюдали рецидив заболевания.

Подводя итог изучения показателей биологических маркеров в смешанной слюне, можно констатировать, что у пациентов с ЛП (плоская и веррукозная формы) отмечен дисбаланс MMP-8 и TIMP-1, выраженный в незначительном размахе указанных значений, рост SCC по сравнению с контролем. Установили, что у пациентов на этапе диагностики при одновременном прогрессировании MMP-8 и SCC больше верхнего уровня контроля через 180 дней после лечения развивался рецидив ЛП (рис. 13, 14).



**Рисунок 13.** Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателей MMP-8, TIMP-1, SCC в смешанной слюне пациентов эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения ( $p \geq 0,05$ )



**Рисунок 14.** Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателей MMP-8, TIMP-1, SCC в смешанной слюне пациентов эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения с рецидивом ( $p \geq 0,05$ )

У пациентов с хронической язвой выявлено преобладание MMP-8 над TIMP-1, достоверное увеличение MMP-8, соотношение MMP-8/TIMP-1, SCC выше максимальных значения здоровых, а в случае озлокачествления резкое

повышение концентрации перечисленных белков по уровню медиан (ММР-8, ММР-8/ТИМР-1) и верхних границ (ММР-8, ММР-8/ТИМР-1, SCC).

Для характеристики течения ПЛ в ротовой жидкости найдены диагностически значимые критерии – прогрессирование уровней SCC, соотношения SCC/ТИМР-1 по центральной характеристике, а также возрастание ММР-8, ММР-8/ТИМР-1 относительно максимальных показателей данных белков у пациентов без патологии СОР.

Установлено, что концентрация в смешанной слюне антигена плоскоклеточной карциномы >500 мкг/мл (527 мкг/мл) характерна для эрозивно-язвенной формы, >1000 мкг/мл (985 мкг/мл) – предиктор обострения или рецидива ПЛ через 90 дней наблюдения (заявка на патент 2022114064).

Впервые в ходе исследований в группах с ПС зарегистрировали статистически значимое возрастание уровня SCC в смешанной слюне относительно медианы значений (2б) и выше верхнего предела контроля (1а, 1б, 2а), который можно расценивать как прогностический показатель течения заболеваний.

Полученный результат согласуется с данными литературных источников, в которых выявлена значимая корреляция между увеличением SCC в плазме крови и риском развития рака, а после лечения – возникновения рецидива [Chen I.H. et al., 2014; Choi K.H. et al., 2019; De Paz D. et al., 2019; Nosratchehi T., 2018; Tampa M. et al., 2018].

Превышение уровня SCC в смешанной слюне после лечения относительно первоначального можно объяснить следующим образом. Содержание SCC имеет прямую связь с уровнями некоторых интерлейкинов (IL-4, IL-13) в ротовой жидкости [Минеев В.Н. и соавт., 2010]. SCC имеет две формы SCC-1 и SCC-2.

Активация SCC-1 происходит за счет увеличения IL-4, который в свою очередь взаимодействует с тучными клетками, выделяющими фактор некроза опухоли TNF-альфа, что вызывает разрушение базальных мембран клеток и развитие воспалительной реакции.

Вторую форму SCC-2 индуцирует IL-13, имеющий сходную биологическую активность с IL-4 и вырабатываемый дифференцированными цитотоксическими Т-лимфоцитами, активированными В-лимфоцитами и тучными клетками. Перечисленные иммунокомпетентные клетки присутствуют в ак-

тивной фазе заболевания ПЛ [Адамович Е.И. и соавт., 2016; Гилева, О.С. и соавт., 2017; Молочкова Ю.В. и соавт., 2018; da Silva E.L. et al., 2021 ]. Кроме того, высокие уровни SCC могут свидетельствовать о выраженности аллергического и аутоиммунного компонента в этиопатогенезе ПЛ [ Македонова Ю.А. и соавт., 2017].

Таким образом, динамика уровней SCC в ротовой жидкости тесно связана со степенью выраженности воспалительных явлений СОР [Горбатова Е.А. и соавт., 2022].

Снижение концентрации SCC в смешанной слюне после лечения относительно исходных значений маркера подтверждает длительный период ремиссии, а его увеличение, наоборот, указывает на рецидив заболевания через 90 дней. Выявленная тенденция обосновывает необходимость системного применения иммуносупрессивных препаратов (внутримышечно или перорально), как патогенетической терапии, направленной на блокирование цитотоксических реакций [Горбатова Е.А. и соавт., 2022].

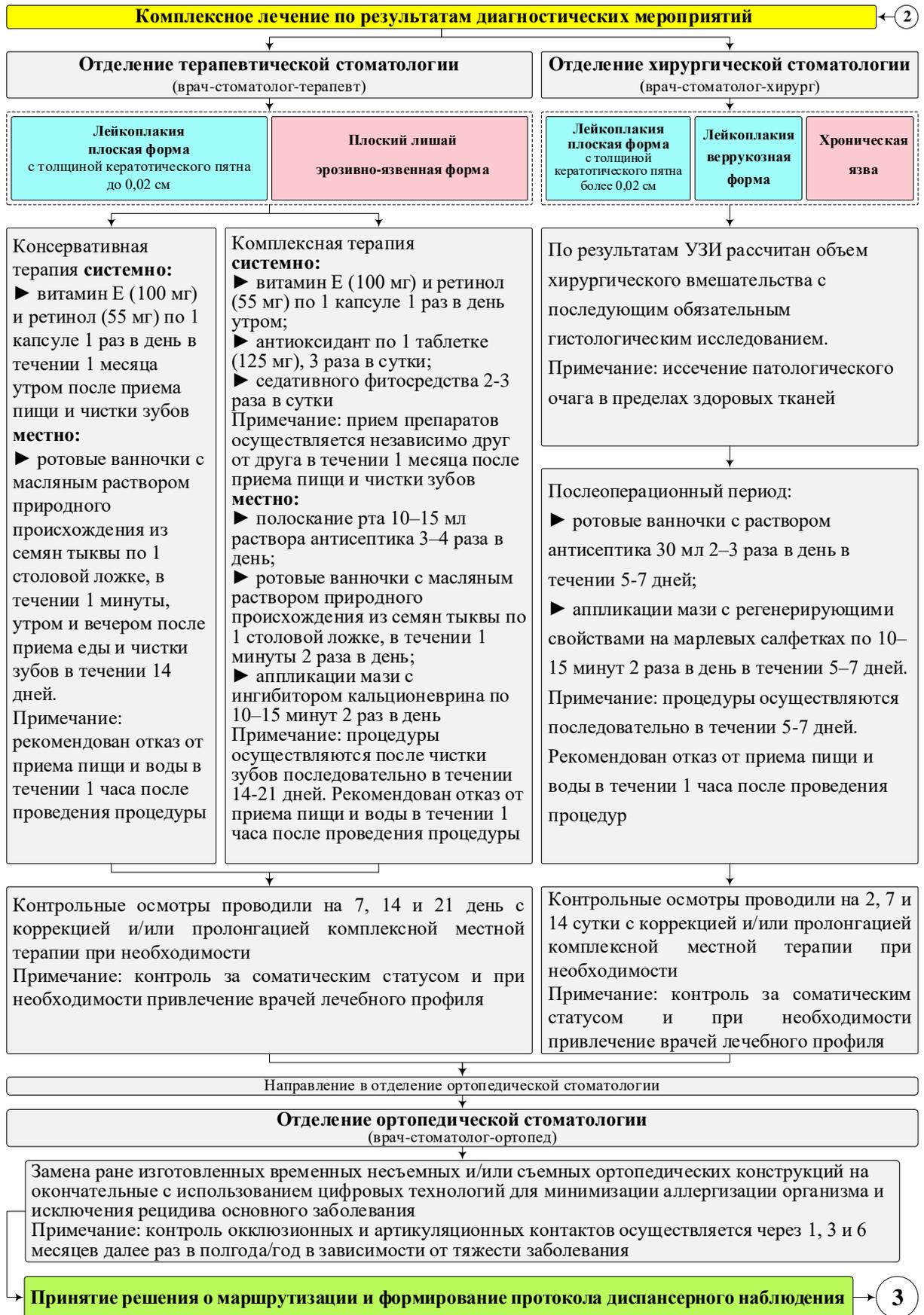
Важно отметить, впервые установлено, что сочетанное прогрессирование концентрации белков: MMP-8, MMP-8/TIMP-1, SCC, SCC/TIMP-1 характеризует течение, определяет периоды ремиссии, обострения или рецидива ПЗ СОР.

Кроме того, полученные разнонаправленные статистические данные изучаемых белков указывают на необходимость связывать и интерпретировать полученные результаты с клинической картиной заболевания, также учитывать влияние различных факторов на показатели биомаркеров, в первую очередь сопутствующих заболеваний. Данное направление требует дальнейшего изучения с привлечением большего количества обследованных и расширением сроков диспансерного наблюдения.

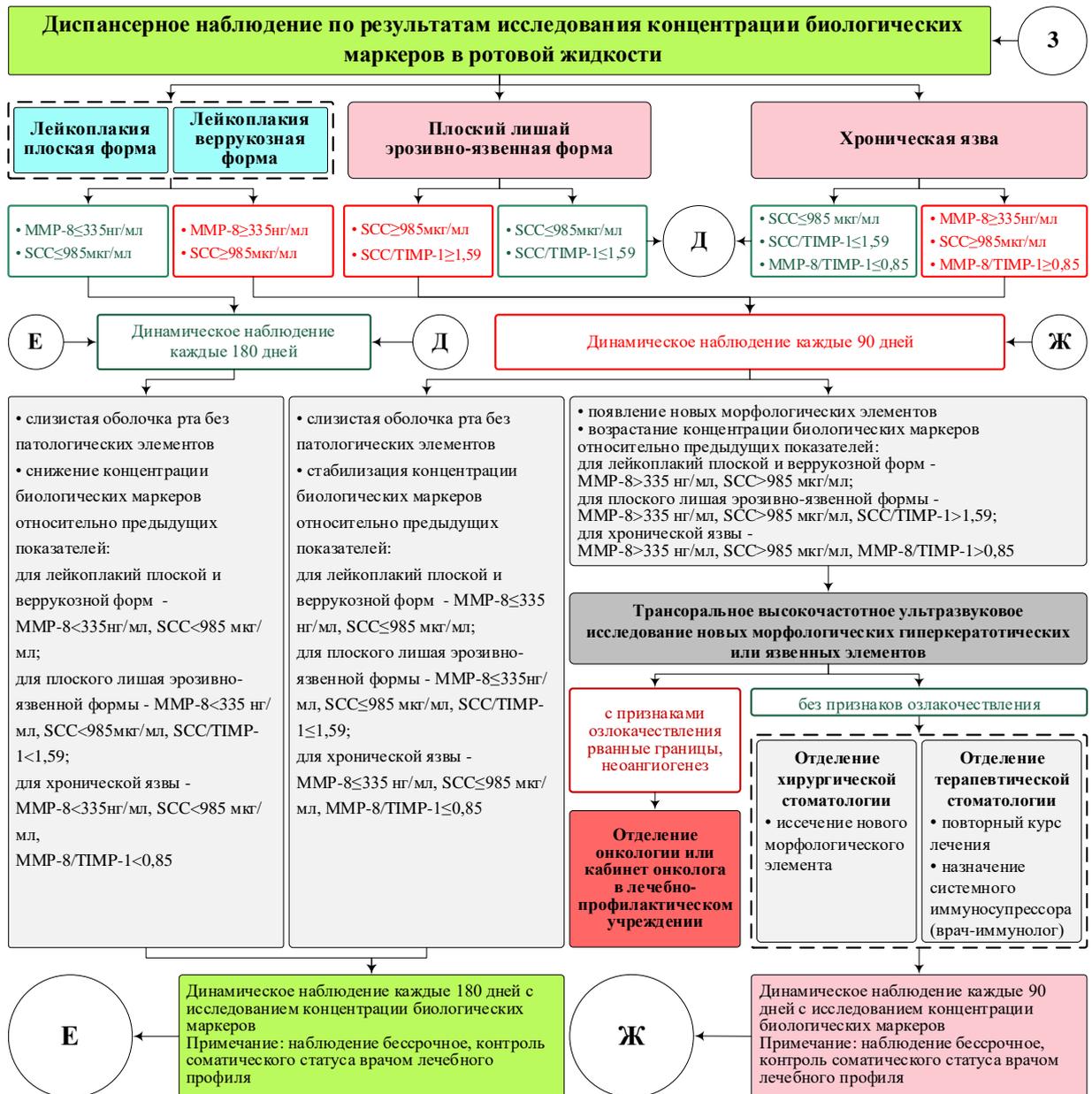
Проанализировав полученные результаты исследования, разработали комплексную междисциплинарную программу ведения пациентов с предопухолевыми заболеваниями слизистой оболочки рта (рис. 15).



**Рисунок 15.** Программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта (диагностика)



**Рисунок 15.** Программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта (лечение)



**Рисунок 15.** Программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта (диспансеризация)

## ВЫВОДЫ

1. Установлена частота встречаемости предопухолевых состояний слизистой оболочки и органов рта на амбулаторном приеме врача-стоматолога 12,1%: лейкоплакия диагностирована в 5,9% (плоская – 3,1%, веррукозная – 2,8%), эрозивно-язвенная форма плоского лишая – 4,2%, хроническая язва – 2,0%.
2. Усовершенствованный метод аутофлуоресцентной стоматоскопии с применением раствора 1%-го толуидинового синего показал 100%-ю чувствительность и специфичность в выявлении малигнизации эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки.

3. Сравнение эффективности методов усовершенствованной и стандартной аутофлуоресцентной стоматоскопии в выявлении неопластических изменений показало: в группе с хронической язвой установлены истинно положительные срабатывания теста в 45,8%, что в 3,1 раза чаще, истинно отрицательные – 54,2%, больше в 2,4 раза; в группе с эрозивно-язвенной формой плоского лишая количество определений истинно положительных ответов составило 2,9%, что больше в 1,5 раза, истинно отрицательных – 97,1%, выше в 2,1 раза.
4. Разработан способ трансорального ультразвукового исследования предопухолевых состояний слизистой оболочки рта с помощью линейного датчика с частотой 22 МГц, который позволяет визуализировать: эпителий, собственную слизистую, подслизистую и выявить особенности микрокровотока.
5. Эхопризнаки, характерные для предопухолевых состояний и злокачественного новообразования:
  - лейкоплакия плоская форма: режим «В» – выявляется утолщение эпителиального слоя с нечеткой структурой, режим «доплеровское картирование» – микрокровоток отсутствует в зоне патологического процесса;
  - лейкоплакия веррукозная форма, хроническая язва, эрозивно-язвенная форма плоского лишая: режим «В» – определяется гипоэхогенный участок с ровными контурами, режим «доплеровское картирование» – микрокровоток визуализируется по границам патологического процесса;
  - злокачественное новообразование: режим «В» – отмечается гипоэхогенный очаг неоднородной структуры с гиперэхогенными включениями, неровными, рваными контурами, «сосочками» инвазии по периферии, режим «доплеровское картирование» – формируется неоангиогенез с характерными извитыми капиллярами в виде «сосудистых стебельков», появление питающих сосудов.
6. Обоснованы основные принципы лечения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта по данным трансорального ультразвукового исследования:
  - при визуализации кератотического слоя до 0,02 см – комплексная консервативная терапия;

- при выявлении кератотического слоя более 0,02 см – хирургическое иссечение;
  - при определении язвы слизистой оболочки как гипоезогенного очага с ровными, четкими контурами – хирургическое иссечение;
  - при идентификации эрозии слизистой оболочки как гипоезогенного очага с ровными, четкими контурами – комплексная консервативная терапия.
7. Созданы и адаптированы в клиническую практику схемы прогноза течения, диспансерного наблюдения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта. Возрастание концентрации биологических маркеров в ротовой жидкости указывает на рецидив заболевания и необходимость контрольных осмотров каждые 90 дней: матриксной металлопротеиназы-8  $\geq 335$  нг/мл, антигена плоскоклеточной карциномы  $\geq 985$  мкг/мл; соотношений матриксной металлопротеиназы-8/тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1  $> 0,85$ ; антигена плоскоклеточной карциномы/тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1  $> 1,59$ .
  8. Разработана программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта, включающая этапы диагностики, лечения, диспансерного наблюдения.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки и органов рта следует проводить трансоральное ультразвуковое исследование с помощью линейного датчика с частотой 22 МГц для дифференциальной диагностики, определения маршрутизации и выбора методов лечения.
2. Для определения прогноза течения и сроков динамического наблюдения предопухолевых состояний слизистой оболочки необходимо осуществлять сбор ротовой жидкости с последующим исследованием концентрации биологических маркеров (матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы и их соотношений).
3. У пациентов с лейкоплакией плоской формы при толщине кератотического слоя менее 0,02 см (по данным ультразвукового исследования) назначают системно – витамин Е (100 мг) и ретинол (55 мг) по 1 капсуле 1 раз в день после еды, 1 месяц; местно – ротовые ванночки с масляным раствором из семян тыквы по 1 ст. ложке, 1 минуту 2 раза в день после еды.

4. У пациентов с лейкоплакией при объеме кератотического слоя более 0,02 см, хронической язвой иссекают морфологические элементы с учетом ультразвуковых данным о размерах патологического очага с последующим гистологическим исследованием.
5. У пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая совместно с узконаправленными специалистами лечебного профиля (врачом-кардиологом, врачом-гастроэнтерологом, врачом-эндокринологом, врачом-дерматологом и др.) с учетом соматического профиля назначают общее лечение: витамин Е (100 мг) и ретинола (55 мг) по 1 драже 1 раз в день после еды, 1 месяц; антиоксидант по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки, 1 месяц, седативного фитосредства по 2 таблетке в день, 1 месяц. Местную медикаментозную терапию проводят курсом 14–21 день с еженедельным мониторингом состояния слизистой оболочки с включением полоскания рта раствором антисептика 10 мл 3 раза в день, ротовые ванночки с масляным раствором из семян тыквы по 1 ст. ложке, 1 минуту 2 раза в день после еды, аппликации мази с ингибитором кальционеврина по 15 минут 2 раза в день.
6. Для определения прогноза течения и сроков диспансерного наблюдения предопухолевых состояний слизистой оболочки необходимо осуществлять сбор ротовой жидкости с последующим исследованием концентрации биологических маркеров (матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы и их соотношений).
7. Контрольные осмотры необходимо осуществлять каждые 90 дней при возрастании уровня белков у пациентов с:
  - лейкоплакией (плоской и веррукозной формами): MMP-8  $\geq 335$  нг/мл, SCC  $\geq 985$  мкг/мл;
  - плоским лишаем эрозивно-язвенной формы: MMP-8  $\geq 335$  нг/мл, SCC  $\geq 985$  мкг/мл, SCC/TIMP-1  $> 1,59$ ;
  - хронической язвой: MMP-8  $\geq 335$  нг/мл, SCC  $\geq 985$  мкг/мл, MMP-8/TIMP-1  $> 0,85$ .
8. При повышении концентрации биологических маркеров и появлении новых морфологических элементов на слизистой оболочке через 90 или 180 дней проводят трансоральное ультразвуковое исследование датчиком 22 МГц патологических очагов. При отсутствии эхопризнаков неотрасформации: у пациентов с лейкоплакией плоской или веррукозной формами иссе-

кают кератотическое пятно или бляшку; пациентам с эрозивно-язвенной формой плоского лишая назначают повторный курс терапии с включением системного иммуносупрессора.

### Список публикаций

По результатам исследовательской работы опубликовано 29 печатных работ, в том числе 14 публикаций в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ; 5 статей в зарубежных журналах, индексируемых в базах данных Scopus, Web of Science, 2 патента на изобретения РФ, 1 заявка на изобретение.

### Статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Горбатова, Е.А. Влияние эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая на качество жизни пациентов / Е.А. Горбатова, Е.А. Есина, Л.А. Итарова, и др. // **Кремлевская медицина. Клинич. вестник.** – 2018. – Т. 21. – № 2. – С. 83–87.
2. Баштовой, А.А. Совершенствование методов лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у маломобильных пациентов / А.А. Баштовой, М.В. Козлова, Е.А. Горбатова, и др. // **Ин-т стоматол.** – 2019. – № 83. – С. 70–73.
3. Горбатова, Е.А. Методы оптической диагностики раннего выявления малигнизации образований слизистой оболочки рта (систематический обзор) / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Т.А. Глыбина, и др. // **Кремлевская медицина. Клинич. вестник.** – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 119–123.
4. Горбатова, Е.А. Выявление малигнизации предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Е.В. Лобачёва // **Кремлевская медицина. Клинич. вестник.** – 2020. – Т. 32. – № 3. – С. 33–37.
5. Горбатова, Е.А. Роль биологических маркеров ротовой жидкости в клиническом течении плоского лишая / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Н.Е. Кушлинский, и др. // **Пародонтология.** – 2021. – Т. 26. – № 3. – С. 203–209.
6. Лобачёва Е.В., Горбатова Е.А., Козлова М.В. Ранние методы установления опухолевой трансформации заболеваний слизистой оболочки рта. // **Росс. стоматология.** 2021. – Т. 14. – № 1. – С. 31–76.
7. Горбатова, Е.А. Эффективность консервативного лечения лейкоплакии слизистой оболочки рта в профилактике развития дисплазии / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, О.В. Богдашина // **Кремлевская медицина. Клинич. вестник.** – 2022. – Т. 25. – № 2. – С. 87–90.

8. Горбатова, Е.А. Антиген плоскоклеточной карциномы – биомаркер в определении прогноза плоского лишая полости рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Е.С. Герштейн, и др. // **Клин. стоматология.** – 2022. – Т. 25. – № 3. – С. 112–119.
9. Горбатова, Е.А. Обоснование выбора метода лечения плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев // **Главный врач Юга России.** – 2022. – Т. 5. – № 86. – С. 12–15.
10. Горбатова, Е.А. Современные возможности дифференциальной диагностики хронических язвенных процессов языка / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев, и др. // **Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи.** – 2022. – Т. 10. – № 3. – С. 44–52.
11. Горбатова, Е.А. Современные принципы ведения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев, и др. // **Кремлевская медицина. Клинич. вестник.** – 2022. – Т. 25. – № 3. – С. 46–50.
12. Горбатова, Е.А. Значение концентрации биологических маркеров смешанной слюны в эффективности лечения различных форм плоского лишая / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Н.Е. Кушлинский // **Росс. стоматология.** – 2022. – Т. 15. – № 2. – С. 40–41.
13. Горбатова, Е.А. Современные аспекты диагностики хронической язвы языка / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев // **Росс. стоматология.** – 2023. – Т. 16. – № 1. – С. 48–49.
14. Горбатова, Е.А. Определение прогноза течения веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова // **Кремлевская медицина. Клинич. вестник.** – 2023. – Т. 25. – № 2. – С. 50–54.
15. Патент № 2722766 Способ визуализации элементов поражения слизистой оболочки рта с помощью аутофлуоресцентной стоматоскопии с окрашиванием для проведения биопсии / Горбатова Е.А., Козлова М.В., Рябов В.В. / заявитель и патентообладатель ФГБУ ДПО «ЦГМА» — заявка № 2019122887 от 19.07.2019, опубл. 03.06.2020 **Бюллетень «Изобретения. Полезные модели».** – 2020. – № 16. – 2 с.
16. Патент № 2795178 Способ исследования патологических очагов полости рта / Горбатова Е.А., Козлова М.В., Зубарев А.В. / заявитель и патентообла-

датель ФГБУ ДПО «ЦГМА» — заявка № 2022103180 от 09.02.2022, опублик. 28.04.2023 **Бюллетень «Изобретения. Полезные модели»** – 2020. – № 13. – 12 с.

17. Заявка на изобретение №2022114064 от 25.05.2022. Способ диагностики течения плоского лишая слизистой оболочки рта и способ его лечения. Горбатова Е.А., Козлова М.В.
18. Горбатова, Е.А. Дифференциальная диагностика лейкоплакии слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев // *Совр. стоматология*. – 2022. – Т. 4. – № 89. – С. 43–46.
19. Горбатова Е.А., Козлова М.В. Прогноз эффективности лечения различных форм плоского лишая слизистой оболочки рта. В сб.: *Паринские чтения 2022. Инновации в прогнозировании, диагностике, лечении и медицинской реабилитации пациентов с хирургической патологией черепно-челюстно-лицевой области и шеи*. Сб. тр. Национальн. конгресса с междунар. участием, посвященного памяти профессора, Заслуженного деятеля науки Республики Беларусь О.П. Чудакова. Минск: 2022. С. 419–424.
20. Горбатова, Е.А. Современные аспекты диагностики различных форм лейкоплакии слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев // *Флагман науки: научный журнал*. – 2023. – № 4 (4). – С. 186–191.
21. Горбатова, Е.А. Значение биологических маркеров в прогнозе течения плоского лишая слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова // *Joint innovation-Joint development: сборник статей I Foreign International Scientific Conference (Gingdao (China), 29 Июня 2023)*. – СПб.: ГНИИ «Нацразвитие». – 2023. – С. 12–16.
22. Горбатова, Е.А. Значение биологических маркеров на этапах наблюдения пациентов с веррукозной лейкоплакией слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова // *Высокие технологии и инновации в науке: сборник статей XLVI Международной научной конференции (Тюмень, 26 Мая 2023)*. – СПб.: ГНИИ «Нацразвитие». – 2023. – С. 15–19.
23. Горбатова, Е.А. Биологические маркеры в смешанной слюне как предикторы рецидива плоского лишая слизистой оболочки рта на этапах наблюдения пациентов с веррукозной лейкоплакией слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова // *Наука сегодня: глобальные вызовы, пути развития*. Серия: естественные и технические науки: материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции (Ростов-на-Дону, 22 июня

- 2023). – г. Ростов-на Дону, ООО «Издательство «Манускрипт». – 2023. – С. 96–100.
24. Горбатова, Е.А. Обоснование сроков динамического наблюдения пациентов с плоским лишаем слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова // Восточно-европейский журнал – 2023. – Т. 1. – № 6(91). – С. 18–22.
  25. Gorbatoва, E.A. Biological markers of MMP-8 (matrix metalloproteinase 8) and TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases 1) in the oral fluid in various forms of lichen planus and their role in assessing the clinical course of the disease / E.A. Gorbatoва, M.V. Kozlova, N.E. Kushlinskii, et al. // Archiv EuroMedica. – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 80–85.
  26. Gorbatoва, E. Improvement of autofluorescence imaging method in detection of cancerous lesions of the oral mucosa / E. Gorbatoва, M. Kozlova, L. Dzikovitskaya, et al. // Archiv EuroMedica. – 2022. – Vol. 12. – № 2. – P. 104–107.
  27. Gorbatoва, E. Prognostic role of the biomarker for squamous cell carcinoma antigen in oral lichen planus / E. Gorbatoва, M. Kozlova, N. Kushlinskii, et al. // Archiv EuroMedica. – 2022. – Vol. 12. – № 4. – P. e1–e11.
  28. Kozlova M.V., Gorbatoва E.A., Ryabov V.V. Evaluation of the effectiveness of non-invasive methods for the diagnosis of malignant neoplasms of the mouth. Materials of the International Conference «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration». Beijing: september 28, 2019. P. 108–115.
  29. Gorbatoва E.A., Kozlova M.V., Zubarev A.V. Modern aspects of the diagnosis of chronic ulcerative processes of diseases of the oral mucosa. In: Scientific research of the SCO countries: synergy and integration. Proceedings of the International Conference. Beijing: 2022. P. 110–117.

Подписано в печать: 17.10.2023  
Объем: 1,0 усл.п.л.  
Тираж: 100 экз. Заказ № 7067  
Отпечатано в типографии «Реглет»  
117485, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.102, стр. 1  
(495) 973-28-32 [www.reglet.ru](http://www.reglet.ru)