

## ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА С УЧЕТОМ ИХ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ В ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ С 2014 ПО 2019 гг.

КАРПУК Н.А.<sup>1</sup>, РУБНИКОВИЧ С.П.<sup>2</sup>, БОГИНСКИЙ О.Ю.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Витебский областной клинический стоматологический центр, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №2. – С. 78-88.

## THE POSSIBILITIES OF CYTOLOGIC DIAGNOSIS IN PROPHYLACTIC MEDICAL EXAMINATION OF PATIENTS WITH PRECANCEROUS DISEASES OF THE ORAL MUCOSA TAKING INTO ACCOUNT THEIR PREVALENCE IN VITEBSK REGION FROM 2014 TO 2019

KARPUK N.A.<sup>1</sup>, RUBNIKOVICH S.P.<sup>2</sup>, BOGINSKIY O.Y.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Vitebsk Regional Clinical Dental Center, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(2):78-88.

### Резюме.

Цель – анализ распространенности нозологических форм предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта (ПЗСОП) в Витебской области с 2014 по 2019 гг. и обоснование цитологического принципа скрининга и диспансеризации пациентов.

Материал и методы. Проведен анализ распространенности нозологических форм ПЗСОП в Витебской области с 2014 по 2019 гг. Проводили оценку репрезентативности цитологического мазка шестью способами (по 20 мазков на каждый) с использованием: стоматологического шпателя и обычного предметного стекла; цитощетки «Юнона» и обычного предметного стекла; стоматологического шпателя и предметного стекла с адгезивным покрытием; цитощетки «Юнона» и предметного стекла с адгезивным покрытием; обычного предметного стекла; предметного стекла с адгезивным покрытием.

Результаты. Анализ распространенности нозологических форм предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта в Витебской области с 2014 по 2019 гг. показал ежегодное увеличение числа пациентов с ПЗСОП, среди которых преобладали ПЗСОП, подлежащие хирургическому лечению. Наиболее распространенными нозологическими формами явились лейкоплакия и папиллома слизистой оболочки рта (СОП). Если в 2014 году на диспансерном наблюдении в учреждениях здравоохранения стоматологического профиля в Витебской области находились 269 пациентов с ПЗСОП, то в 2019 году – уже 685 пациентов. При сравнении шести способов забора цитологического материала для оценки состояния эпителия СОП установлено, что использование сочетания цитощетки и предметного стекла с адгезивным покрытием является высокоинформативным (95%) способом получения клеточного материала, что позволяет рекомендовать его как инструмент диспансерного наблюдения пациентов с ПЗСОП.

Заключение. Для повышения эффективности диагностики опухолевой трансформации эпителия СОП на максимально ранних стадиях обоснован цитологический принцип диспансеризации пациентов с ПЗСОП.

*Ключевые слова:* предопухолевые заболевания, слизистая оболочка рта, дисплазия, скрининг, диспансеризация.

### Abstract.

Objectives. To analyze the prevalence of nosological forms of precancerous diseases of the oral mucosa (PDOM) in

Vitebsk Region from 2014 to 2019 and to substantiate the cytologic principle of screening and prophylactic medical examination of patients.

**Material and methods.** The analysis of the prevalence of nosological forms of PDOM in Vitebsk Region from 2014 to 2019 was conducted. The representativeness of the cytologic smear was assessed in six ways (20 smears each) using: a dental spatula and a conventional slide; a «Yunona» cytoset and a conventional slide; a dental spatula and a slide with an adhesive coating; a «Yunona» cytoset and a slide with an adhesive coating; a conventional slide; a slide with an adhesive coating.

**Results.** The analysis of the prevalence of nosological forms of precancerous diseases of the oral mucosa in Vitebsk Region from 2014 to 2019 has shown an annual increase in the number of patients with PDOM, among which PDOM that are subject to surgical treatment predominate. The most common nosological forms were leukoplakia and papilloma of the oral mucosa (OM). If in 2014 there were 269 patients with PDOM under dispensary observation in dental health institutions of Vitebsk Region, in 2019 there were already 685 patients.

When comparing the six-way sampling of the cytologic material for the evaluation of OM epithelial status it has been found that the use of a combination of cytometry and slides with an adhesive coating is a highly informative (95%) method of obtaining cellular material, which allows to recommend it as an instrument for dispensary observation of patients with PDOM.

**Conclusions.** To improve the effectiveness of diagnosing of tumor transformation of the OM epithelium at the earliest possible stages, the cytologic principle of prophylactic medical examination of patients with PDOM is justified.

*Key words:* precancerous diseases, oral mucosa, dysplasia, screening, prophylactic medical examination.

Республика Беларусь входит в группу стран с высоким риском развития злокачественных новообразований слизистой оболочки рта (СОР). В 2016 году вновь выявлено 708 случаев опухолей СОР, что на 33% превышает показатель 2011 года (474 случая). Смертность в 2011 году составляла 3,1, а в 2016 – 3,8 человек на 100 000 населения. При этом интенсивный показатель «Отношение смертности к заболеваемости в %» был снижен с 62% в 2011 году до 50,7% в 2016 году [1].

Официальных данных статистической отчетности Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) по распространенности предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта (ПЗСОР) и количеству пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении с данной патологией, нет. При этом очевидным является тот факт, что у данной группы пациентов риск злокачественного роста во рту превышает общепопуляционный. Отсутствуют также данные о частоте встречаемости и этиопатогенетической структуре (наличие/отсутствие дисплазии) ПЗСОР у населения Республики Беларусь. Механизмы же патогенеза ПЗСОР излагаются, как правило, в виде гипотез. Несомненно, что недостаточные знания об этиологии и патогенезе ПЗСОР, разнообразие клинических проявлений, сложности с организацией морфологических исследований и трактовкой результатов затрудняют их диагностику. К числу проблем практической стоматологии относятся вопросы тщательного отбора пациентов

с риском возникновения рака СОР и контроля за их состоянием.

Необходимо отметить, что у рака СОР есть поддающаяся выявлению преинвазивная и ранняя инвазивная стадии. Более чем в половине случаев рак СОР развивается на фоне клинически определяемых ПЗСОР. В связи с этим в снижении заболеваемости и смертности от рака СОР важнейшее значение имеет ранняя диагностика и рациональное лечение ПЗСОР [2].

Эпителий СОР относится к тканям с высокой интенсивностью пролиферации, что резко увеличивает частоту накопления мутаций при делении клеток и способствует развитию диспластических процессов с возможной последующей малигнизацией [3]. Дисплазия эпителия СОР представляет собой нестабильную патологическую форму, не имеет присущей только ей клинической симптоматики. На определенных этапах своего развития процесс обратим (1 и 2 степень), поэтому своевременное и рациональное лечение заболеваний СОР с дисплазией эпителия предотвращает развитие злокачественной опухоли [4]. В связи с этим изучение степени дисплазии эпителия при ПЗСОР во взаимосвязи с оценкой изменения пролиферативной активности эпителия СОР может служить критерием для определения характера течения и прогнозирования заболевания.

Главным диагностическим стандартом злокачественной трансформации является гистологический метод [5].

В Республике Беларусь планируется внедрение программы скрининга и организации работы по раннему выявлению злокачественных новообразований головы и шеи, осуществлению диспансерного наблюдения пациентов с предопухолевыми заболеваниями головы и шеи. Ее цель – выделить группу пациентов, нуждающихся в более тщательном обследовании для своевременного выявления у них дисплазии эпителия или рака СОР [6].

Поэтому назрела необходимость в анализе распространенности нозологических форм ПЗСОР, разработке и научном обосновании принципа диспансеризации пациентов с ПЗСОР, направленного на раннее выявление пациентов с высоким риском рецидивирования и злокачественной трансформации эпителия.

Цель работы – анализ распространенности нозологических форм предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта в Витебской области с 2014 по 2019 гг. и обоснование цитологического принципа диспансеризации пациентов.

## Материал и методы

Анализ количества пациентов с ПЗСОР, находившихся на диспансерном наблюдении в учреждениях здравоохранения стоматологического профиля в Витебской области с 2014 по 2019 гг., проводился по разработанной нами форме учета с включением нозологических форм ПЗСОР из классификации А.Л. Машкиллейсона (1970 г.) и приказов МЗ РБ. Эта форма была доведена до всех районных стоматологов Витебской области и представлялась как компонент годового отчета.

Оценку репрезентативности цитологического мазка проводили в зависимости от вида инструмента для забора цитологического материала с СОР и типа предметного стекла. Для исключения разрушающего воздействия воды и дезинфицирующих растворов на клеточные элементы используемые инструменты были стерильными и сухими.

Забор цитологического материала проводили шестью способами (по 20 мазков на каждый) с использованием:

- 1) стоматологического шпателя и обычного предметного стекла,
- 2) цитощетки «Юнона» и обычного предметного стекла,
- 3) стоматологического шпателя и предметного стекла с адгезивным покрытием (Polysine)

(Menzel (Thermo Scientific),

4) цитощетки «Юнона» и предметного стекла с адгезивным покрытием (Polysine) (Menzel (Thermo Scientific),

5) обычного предметного стекла,

6) предметного стекла с адгезивным покрытием (Polysine) (Menzel (Thermo Scientific).

Перед приготовлением препаратов испытуемые прополаскивали рот водой. Для проведения исследования каждый исполнитель обеспечивался информационными материалами по взятию цитологического материала СОР. Помимо этого, накануне исследования для всех исследователей проводили демонстрацию методик по забору цитологического материала, нанесению его на предметное стекло, окрашиванию, анализу полученного материала с использованием светового микроскопа.

Цитощетка вводилась рабочим концом в полость рта испытуемого, и выполнялось 2-4 оборота. За счет наличия щетинок на конце рабочей части инструмента происходил сбор и удержание цитологического материала с поверхности СОР. После этого осуществляли перенос собранного материала на предметное стекло за счет совершения вращательных и поступательных движений рабочей частью устройства по поверхности предметного стекла. На предметное стекло материал с цитощетки переносили с края стекла, противоположного от маркировки. Цитощетку прокатывали одним движением (не зигзагом) без нажима до получения тонкого равномерного мазка, после чего материал был готов к окрашиванию и микроскопическому цитологическому анализу.

Особенностью использования стоматологического шпателя являлась необходимость более интенсивного механического воздействия на слизистую для получения достаточного количества клеточного материала. Взятый шпателем материал также наносили на предметное стекло и равномерно в виде тонкого монослоя распределяли вдоль стекла, избегая чрезмерного механического воздействия во избежание травматизации клеток.

Одними из ключевых моментов любой методики являлись полноценность мазка и сохранность эпителиальных элементов. Удовлетворительный для оценки мазок характеризовался наличием хорошо визуализируемых клеток эпителия СОР. Оценку качества взятия цитологического материала со СОР проводили с использованием светового микроскопа Leica DM2500 при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ ,  $\times 1000$ .

## Результаты

В Республике Беларусь нозологические формы ПЗСОР обозначены 2-мя «онкологическими» и 2-мя «стоматологическим» приказами. Последними не предусмотрено понятие «предопухолевое заболевание слизистой оболочки рта», но отмечена необходимость в консультации врача-онколога. При этом нет критериев, в каком клиническом случае необходимо направлять пациента к врачу-онкологу, а в каком случае наблюдать самостоятельно. Проблема заключается в том, что облигатные предраки, указанные в «онкологических» приказах, практически не встречаются в практической работе врача-стома-

толога (кожный рог, кератоакантома, бородавчатый предрак, актинический хейлит, бородавчатая форма лейкоплакии, эритроплакия, гиперкератотическая форма красной волчанки, лейкедема), а актуальные нозологические формы, указанные в «стоматологических» приказах, не разделены по степени риска злокачественной трансформации (табл. 1).

В ходе проведенного анализа установлено, что общее число пациентов с ПЗСОР, состоявших на диспансерном наблюдении в учреждениях здравоохранения Витебской области с 2014 по 2019 год, увеличивалось с каждым годом (табл. 2) (номера приказов указаны в крайнем левом столбце таблицы).

Таблица 1 – Сравнение нозологических форм

Классификация А.Л. Машкиллейсона (1970 г.) (принята в 1977 году Комитетом по изучению опухолей головы и шеи)	Приказ МЗ РБ от 21.12.2010 № 1350 «О мерах совершенствования работы по раннему выявлению онкологических заболеваний»	Приказ МЗ РБ от 28.01.2006 № 48 «О диспансеризации больных с онкологическими заболеваниями»	Приказ МЗ РБ от 26.12.2011 № 1245 «Об утверждении клинических протоколов стоматологического профиля»	Приказ МЗ РБ от 30.05.2011 № 558 «Об организации диспансерного наблюдения взрослого и детского населения у врача-стоматолога»
<b>Облигатные предраки</b> 1. Болезнь Боуэна (дискератоз Боуэна). 2. Бородавчатый или узелковый предрак красной каймы губы. 3. Ограниченный гиперкератоз красной губы. 4. Абразивный преинвазивный хейлит Манганотти. 5. Пигментная ксероидерма. 6. Болезнь Кейра (эритроплазия Кейра). 7. Болезнь Педжера.	<b>Облигатные предраки</b> 1. Кожный рог. 2. Ограниченный гиперкератоз. 3. Кератоакантома. <b>Фоновые заболевания (процессы):</b> 1. Плоская форма лейкоплакии. 2. Хронические язвы и трещины губ. 3. Атмосферный и актинический хейлит.	<b>I-Б клиническая группа</b> 1. Постлучевой стоматит. 2. Состояние после операции по поводу доброкачественных опухолей мягких тканей (смешанная, сосудистая, папилломы, фибромы, миомы и др.). 3. Лейкоплакия (стадия пятна, веррукозная, эрозивно-язвенная стадия). 4. Лейкоплакия: стойкая ремиссия.	<b>Отмечена необходимость в консультации врача-онколога:</b> 1. Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта, включая язык (K13.2). 2. Лейкоплакия идиопатическая (K13.20). 3. Лейкоплакия, связанная с употреблением табака (K13.21). 4. Эритроплакия (K13.22). 5. Лейкедема (K13.23). 6. Небо курильщика (K13.24). 7. Лишай красный плоский (проявления в полости рта) (L43.9).	1. Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта, включая язык (K13.2). 2. Волосатая лейкоплакия (K13.3). 3. Другие уточненные болезни губ (K13.08). 4. Болезни языка (K14). 5. Лишай плоский (L43). 6. Трещина центральной части губы (K13.00) (хроническая трещина губы). 7. Другие уточненные болезни губ (K13.08). 8. Кератоакантома (D37.0). 9. Доброкачественные образования рта (D10.0-D10.3). 10. Гипертрофия десны (K06.1, K06.10) (фиброматоз). 11. Другие уточненные изменения десны и беззубого альвеолярного края (K06.8) (эпулис)
<b>Факультативные предраки:</b> 1. Лейкоплакия, плоская, эрозивная и веррукозная формы. 2. Папиллома и папилломатоз. 3. Кожный рог. 4. Кератоакантома. 5. Эрозивная и гиперкератотическая формы красного плоского лишая, красной волчанки.	<b>Факультативные предраки:</b> 1. Бородавчатая и эрозивная формы лейкоплакии. 2. Папиллома с ороговением. 3. Эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы красной волчанки и красного плоского лишая. 4. Постлучевой хейлит.			

При этом наиболее распространенными нозологическими формами ПЗСОР оказались лейкоплакия (рис. 1) и папиллома СОР (рис. 2).

Алгоритм обследования и тактика ведения пациентов с ПЗСОР, подлежащих хирургическому лечению (в таблице 2 – «состояния после операции по поводу доброкачественных опухолей мягких тканей»), не вызывают затруднений, так как в этом случае гистологическое исследование иссеченной ткани является обязательным, и дальнейшая тактика ведения

пациента определяется морфологическим заключением. Однако иная ситуация складывается в отношении пациентов с ПЗСОР, не требующих хирургического лечения: тактика ведения и диспансеризации не обозначены и в связи с этим затруднены.

Согласно приказу № 558 [10] критериями эффективности диспансеризации у врачей-стоматологов являются следующие: стабилизация; ремиссия; без изменений; ухудшение. Этим же приказом у пациентов при ПЗСОР, в осно-

Таблица 2 – Количество пациентов с предопухолевыми заболеваниями слизистой оболочки рта, находившихся на диспансерном наблюдении в учреждениях здравоохранения стоматологического профиля в Витебской области с 2014 по 2019 гг.

№ приказа	Нозологическая форма	Количество пациентов в год					
		2014	2015	2016	2017	2018	2019
48	Хирургическое лечение	<b>174</b>	<b>165</b>	<b>197</b>	<b>228</b>	<b>270</b>	<b>261</b>
48	• смешанная, сосудистая	5	6	4	5	8	7
48	• папилломы (всего)	61	78	81	87	92	104
1350	• папиллома с ороговением	14	17	21	25	29	34
1245	• папиллома без ороговения	47	61	60	62	63	70
48	• фибромы	24	23	30	38	47	43
48	• миомы	1	-	-	-	-	1
Нет в приказах	• ретенционная киста	46	30	35	57	64	54
	• эпюлис:	27	20	26	28	38	32
	фиброзный	8	8	17	12	20	20
	гемангиозный	2	-	4	1	1	-
	Преимущественно консервативное лечение	<b>95</b>	<b>145</b>	<b>183</b>	<b>256</b>	<b>312</b>	<b>424</b>
1350	Кожный рог	-	-	-	-	-	-
1350	Ограниченный гиперкератоз	3	3	4	3	2	1
1350	Кератоакантома	-	-	-	-	-	-
1350	Бородавчатый предрак	-	-	-	-	-	-
1350	Постлучевой хейлит	-	-	-	-	1	1
1350	Постлучевой стоматит	-	1	-	1	2	1
1350	Атмосферный хейлит	3	4	4	4	2	2
1350	Актинический хейлит	-	-	-	-	-	-
1350	Хронические трещины губ	5	7	4	12	14	12
1350	Хронические язвы губ	-	-	-	-	-	1
1350, 48	Плоская форма (стадия пятна) лейкоплакии	36	40	49	63	74	89
1350, 48	Веррукозная форма (стадия) лейкоплакии	17	14	16	18	9	4
1350, 48	Эрозивно-язвенная форма (стадия) лейкоплакии	4	6	5	4	2	1
1350, 48	Бородавчатая форма (стадия) лейкоплакии	-	-	-	-	-	-
1245	Лейкоплакия идиопатическая	-	-	1	1	-	1
48	Лейкоплакия: стойкая ремиссия	17	55	78	136	196	307
1245	Эритроплакия	-	-	-	-	-	-
1350	Эрозивно-язвенная форма красной волчанки	-	3	6	3	1	-
1350	Гиперкератотическая форма красной волчанки	-	-	-	-	-	-
1350, 1245	Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая	7	10	8	9	5	2
1350, 1245	Гиперкератотическая форма красного плоского лишая	3	2	9	3	4	2
1245	Лейкедема	-	-	-	-	-	-
Всего пациентов		<b>269</b>	<b>310</b>	<b>380</b>	<b>484</b>	<b>582</b>	<b>685</b>



Рисунок 1 – Количество пациентов с лейкоплакией СОР, находившихся на диспансерном наблюдении в учреждениях здравоохранения стоматологического профиля Витебской области.



Рисунок 2 – Количество пациентов с папилломами СОР, находившихся на диспансерном наблюдении в учреждениях здравоохранения стоматологического профиля Витебской области.

ве которых лежит хроническое воспаление с нарушением ороговения и целостности СОР, предусмотрено проведение дополнительного исследования в процессе лечения (табл. 2). Однако алгоритм этих исследований и действий врача-стоматолога в зависимости от их результатов при обращении пациента с ПЗСОР не разработан, несмотря на ежегодное увеличение числа таких пациентов (рис. 3).

По мнению исследователей из США, па-

циенты с ПЗСОР, особенно с дисплазией, нуждаются в наблюдении за признаками раннего рака, что определяет необходимость в проведении биопсии [11]. Однако вопрос о влиянии биопсии как фактора, травмирующего СОР, относится к категории недостаточно изученных. При этом очевидно, что повторные биопсии – это дополнительная травматизация СОР, которая может негативно повлиять на дальнейшее течение патологического процесса.

**Цитологическое исследование материала СОР в стоматологической практике**

Цитологическое исследование мазков с СОР является легко выполнимым и малоинвазивным методом, позволяющим выявлять ранние патологические изменения на клеточном уровне, в том числе при отсутствии видимых изменений со стороны эпителия СОР.

Всемирной организацией здравоохранения в 1968 году была предложена классификация, основанная на морфологических критериях, описательная система оценки цитологического теста. В настоящее время международным стандартом цитологических заключений является «The Bethesda System» (TBS) (табл. 3).

Для традиционного цитологического исследования применяют мазок-отпечаток по методу М.П. Покровской и М.С. Макарова (1942) [12] и

соскобы эпителия по методу М.Ф. Камаева (1970) [13]. По ряду причин они не имеют широкого применения в стоматологической практике. Учитывая анатомические особенности рта, выполнение мазков-отпечатков предметным стеклом в настоящем исследовании вызывало определенные трудности, в результате чего получить клеточный материал представлялось возможным лишь из доступных, но ограниченных по площади взятия зон. При этом клеточный материал независимо от типа стекла оказывался достаточно скудным.

Метод соскобов стоматологическим шпателем в силу травматичности также позволял получить клеточный материал только из доступных мест. Кроме того, информативность данного способа менялась в силу неудачного взятия материала: труднодоступное место для получения материала, слишком поверхностный или слишком

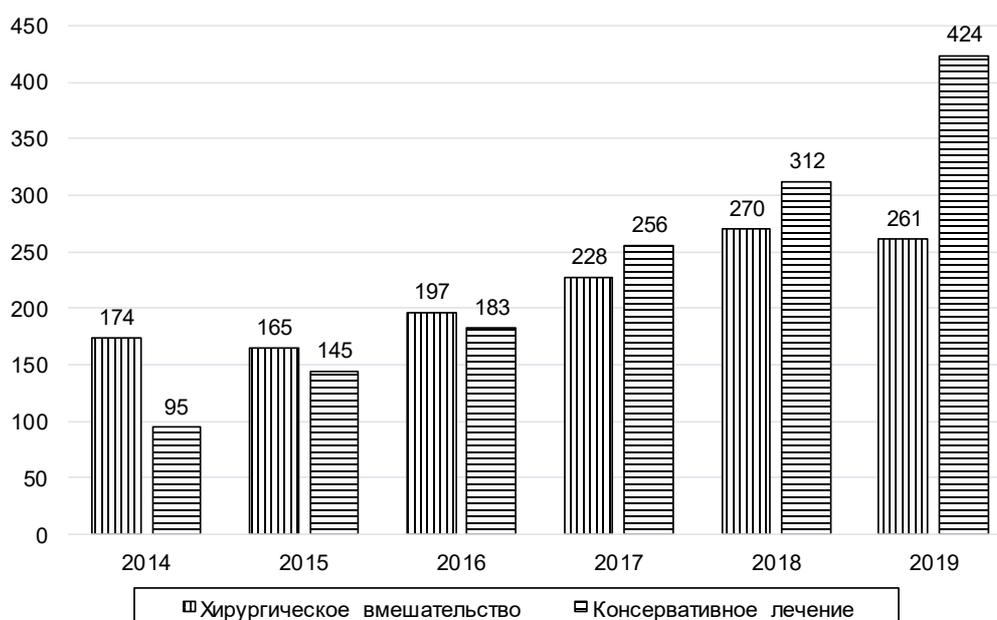


Рисунок 3 – Соотношение ПЗСОР подлежащих хирургическому и консервативному лечению, находящихся на диспансерном наблюдении в учреждениях здравоохранения стоматологического профиля Витебской области.

Таблица 3 – Сопоставление цитологических классификаций

ВОЗ (1968)	TBS (2001)	
Норма	NIL - Отсутствие эпителиальной атипии	
Атипия	ASC - Атипические плоские клетки	ASC-US - Неопределенной значимости
		ASC-H - Нельзя исключить HSIL
Дисплазия легкой степени	LSIL - Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения слабой степени	
Дисплазия умеренной степени	HSIL - Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени	
Тяжелая дисплазия		
CIS (Cancer <i>in situ</i> )		
Инвазивный рак		

Таблица 4 – Сравнительная оценка результатов цитологического исследования СОР с использованием различных инструментов для взятия материала и предметных стекол

Критерий	Репрезентативность мазка в зависимости от применяемого инструментария, n (%)					
	Цитощетка (n=20)		Шпатель (n=20)		Мазок-отпечаток (n=20)	
	1	2	1	2	1	2
Материал распределен равномерным тонким слоем	17 (85%)	19 (95%)	10 (50%)	12 (60%)	16 (80%)	17 (85%)
В материале в достаточном количестве присутствуют клетки плоского эпителия	19 (95%)	19 (95%)	11 (55%)	13 (65%)	10 (50%)	12 (60%)
Отсутствуют явления лизиса (разрушения) клеток	20 (100%)	20 (100%)	16 (80%)	17 (85%)	16 (80%)	17 (85%)
Неинформативные мазки (%)	0%	0%	10%	5%	25%	15%

Примечание: 1 – Обычное предметное стекло; 2 – Предметные стёкла с адгезивным покрытием (Polysine).

глубокий соскоб, травматизация СОР при более глубоком взятии (табл. 4).

Использование сочетания цитощетки и предметного стекла с адгезивным покрытием позволяло получить легко доступный, полноценный, информативный клеточный материал для микроскопической оценки.

С учетом достаточно высокой информативности цитологического исследования мы предлагаем осуществлять диспансерное наблюдение пациентов с ПЗСОР не только по нозологическому принципу, но и по цитологическому.

#### **Принципы диспансерного наблюдения пациентов с ПЗСОР в зависимости от степени цитологических изменений**

Для диспансерного наблюдения пациентов с ПЗСОР нами предлагается внедрение в стоматологическую практику общепринятых цитологических принципов ведения пациентов (табл. 3). У пациентов с наличием в мазках ASC-US необходимо повторное выполнение мазка на фоне клинических или цитологических признаков атрофии и/или воспаления; мазок необходимо повторить в срок от 6 до 12 месяцев.

Если в заключении врача-цитолога отмечено нормальное строение эпителия СОР, то пациента возвращают к стандартному лечению.

Если же первый повторный мазок также имеет картину ASC-US, необходимо взятие еще одного мазка через 6-12 месяцев, и в случае повторения в заключении ASC-US необходимо направление на биопсию. Выявление дисплазии в повторных мазках является показанием для биопсии.

Цитологическое заключение ASC-H является показанием для проведения безотлагательной биопсии. В случае отсутствия патологии при биопсии и цитологической картине ASC-US после пересмотра мазков рекомендуется тестирование на ВПЧ или выполнение повторных мазков через 6 и 12 месяцев.

Все пациенты с выявленным HSIL должны быть немедленно направлены к врачу-онкологу.

#### **Обсуждение**

Рост заболеваемости ПЗСОР и раком СОР, поражение лиц трудоспособного возраста, высокий процент рецидивов являются свидетельством многочисленных проблем диагностики и лечения этих заболеваний.

Сегодня приобретают популярность методы оптической визуализации патологических изменений слизистой оболочки рта. По данным исследований, посвященных аутофлуоресцентной стоматоскопии (АФЦ) аппаратом VEL scope (LED Medical Diagnostics Inc., Бернаби Канада), показан низкий диапазон диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС), рассчитанный относительно гистологического метода для ПЗСОР: Mehrotra (2010 г.) – 50,0% и 38,9% [14]; Farah (2012 г.) – 30,0% и 63,0% [15]; Kaur and Jacobs (2015 г.) – 67,0% и 62,0% [16] соответственно. Для рака СОР диапазон ДЧ и ДС оказался выше и составил: Scheer (2016 г.) – 33,3% и 88,6% [17]; Yamamoto (2017 г.) – 85,9% и 26,7% [18]; Amirchaghmaghi (2018 г.) – 90,0% и 15,0% [19]. Низкая ДС (большое количество положительных результатов у

здоровых) АФЦ указывает на гипердиагностику. Более высокая ДЧ у пациентов с раком СОР объясняется наличием визуально определяемых клинических признаков рака СОР.

Начальные степени (1-я и 2-я) дисплазии эпителия СОР трудноотличимы от патологической регенерации, особенно учитывая возможность дисплазии метаплазированного эпителия. Эти степени дисплазии часто обратимы [20].

Поэтому раннее выявление дисплазии эпителия СОР крайне важно для предупреждения возможной малигнизации. Тем не менее дисплазию невозможно установить при визуальной оценке СОР, а также с использованием методов АФЦ и хемилюминисцентной визуализации. Поэтому врач-стоматолог должен знать анатомию СОР, причины развития рака, владеть методиками скрининга, диагностики и лечения патологии СОР, а также применять методы профилактики.

Поскольку прогрессирование дисплазии до инвазивного рака СОР может продолжаться несколько лет, уже в настоящее время имеется реальная возможность снизить до минимума заболеваемость и смертность от рака СОР. Важным аспектом эффективности скрининга является не только охват максимального количества пациентов, но и обязательный диспансерный учет тех, у кого выявлены факторы риска развития рака СОР. Из-за бессимптомного течения ПЗСОР и рака СОР на ранней стадии (при одинаковой клинической картине ПЗСОР при гистологическом исследовании может наблюдаться, как наличие, так отсутствие дисплазии эпителия) многие пациенты отказываются от дальнейшего наблюдения и связь с ними утрачивается.

Особенности строения эпителия СОР определяют правила забора материала для цитологического исследования и выбор других методов диагностики. Золотым стандартом для диагностики дисплазии и рака СОР является гистологический метод. Однако вопрос о влиянии биопсии как фактора, травмирующего СОР, относится к категории дискуссионных. В литературе имеются данные о патологическом воздействии частого проведения биопсий на пораженные ткани [21]. Повторные биопсии – это дополнительная травматизация СОР, которая может негативно повлиять на дальнейшее течение патологического процесса.

По данным литературы, цитологический метод имеет более высокие значения чувствительности и специфичности, чем АФД, ДЧ и ДС

цитологического метода составляют 92% и 94% соответственно [22]. Высокая диагностическая эффективность цитологического метода доказана в отношении рака шейки матки [23], 90% случаев которого приходится на плоскоклеточный рак. Рак СОР – это тоже в 90% плоскоклеточный [24], что расширяет возможности цитологического метода как инструмента скрининга в стоматологии.

## Заключение

1. Анализ распространенности нозологических форм ПЗСОР у пациентов, состоявших на диспансерном наблюдении в Витебской области с 2014 по 2019 гг., показал ежегодное увеличение их числа (269 пациентов – в 2014 году и 685 пациентов – в 2019 году) с преобладанием лейкоплакии и папиллом СОР.

2. Для раннего выявления признаков злокачественной трансформации эпителия СОР обоснованным является цитологический принцип диспансеризации пациентов с ПЗСОР.

3. Сравнение шести способов забора цитологического материала показало, что использование сочетания цитощетки и предметного стекла с адгезивным покрытием является высокоинформативным (95%) и малоинвазивным способом получения клеточного материала.

## Литература

1. Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 6 июля 2018 г., № 60 // Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь. – Режим доступа: <http://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21833500p>. – Дата доступа: 26.03.2020.
2. Стоматологический статус как прогностический фактор развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта / Е. В. Кочурова [и др.] // Стоматология. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 34–37.
3. Результаты аутофлюоресцентной стоматоскопии плоского лишая как скринингового метода выявления предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта / Н. И. Крихели [и др.] // Рос. стоматология. – 2016. – Т. 9, № 4. – С. 13–18.
4. Identification of *Candida albicans* using different culture media and its association in leukoplakia and oral squamous cell carcinoma / V. Gupta [et al.] // J. Oral. Maxillofac. Pathol. – 2019 Jan-Apr. – Vol. 23, N 1. – P. 28–35.
5. Methylene blue as a diagnostic aid in the early detection of potentially malignant and malignant lesions of oral mucosa / A. Lejoy [et al.] // Ethiop. J. Health Sci. – 2016 May. – Vol. 26, N 3. – P. 201–208.
6. О создании рабочей группы по разработке проекта при-

каза Министерства здравоохранения «Об организации работы по раннему выявлению злокачественных новообразований головы и шеи, порядке осуществления диспансерного наблюдения пациентов с предопухолевыми заболеваниями головы и шеи»: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 04 янв. 2020 г., № 4.

7. О мерах совершенствования работы по раннему выявлению онкологических заболеваний [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 21 дек. 2010 г., № 1350 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
8. О диспансеризации больных с онкологическими заболеваниями [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 28 янв. 2006 г., № 48 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
9. Об утверждении клинических протоколов стоматологического профиля и признании утратившими силу отдельных структурных элементов приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 октября 2006 г. № 807, от 25 февраля 2008 г. № 142 [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 26 дек. 2011 г., № 1245 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
10. Об организации диспансерного наблюдения взрослого и детского населения у врача-стоматолога [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 30 мая 2011 г., № 558 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
11. Oral leukoplakia and risk of progression to oral cancer: A population-based cohort study / A. K. Chaturvedi [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2019 Dec. – pii: djz238.
12. Покровская, М. П. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления раны / М. П. Покровская, М. С. Макаров; под общ. ред. П. М. Журавлева. – Москва: Медгиз, 1942. – 44 с.
13. Камаев, М. Ф. Инфицированная рана и ее лечение / М. Ф. Камаев. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина,

1970. – 160 с.

14. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions / R. Mehrotra [et al.] // J. Am. Dent. Assoc. – 2010 Feb. – Vol. 141, N 2. – P. 151–156.
15. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELScope) in the visualization of oral mucosal lesions / C. S. Farah [et al.] // Head Neck. – 2012 Jun. – Vol. 34, N 6. – P. 856–862.
16. Kaur, J. Combination of Autofluorescence imaging and salivary protoporphyrin in Oral precancerous and cancerous lesions: Non-invasive tools / J. Kaur, R. Jacobs // J. Clin. Exp. Dent. – 2015 Apr. – Vol. 7, N 2. – P. e187–e191.
17. Autofluorescence imaging in recurrent oral squamous cell carcinoma / M. Scheer [et al.] // Oral Maxillofac. Surg. – 2016 Mar. – Vol. 20, N 1. – P. 27–33.
18. Detection accuracy for epithelial dysplasia using an objective autofluorescence visualization method based on the luminance ratio / N. Yamamoto [et al.] // Int. J. Oral Sci. – 2017 Nov. – Vol. 9, N 11. – P. e2.
19. The diagnostic value of the native fluorescence visualization device for early detection of premalignant/malignant lesions of the oral cavity / M. Amirchaghmaghi [et al.] // Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2018 Mar. – Vol. 21. – P. 19–27.
20. Патологическая анатомия: учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. – 5-е изд., стер. – Москва: Литтерра, 2010. – 880 с.
21. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update / S. L. Wong [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2018 Feb. – Vol. 25, N 2. – P. 356–377.
22. Adjuncts for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: Diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis-a report of the American Dental Association / M. W. Lingen [et al.] // J. Am. Dent. Assoc. – 2017 Nov. – Vol. 148, N 11. – P. 797–813.e52.
23. Комплексная борьба с раком шейки матки: крат. практ. рук. / Всемир. орг. здравоохранения. – Женева, 2010. – 290 с.
24. Злокачественные опухоли органов слизистой оболочки полости рта и языка: учеб.-метод. пособие / О. П. Чудаков [и др.]. – Минск: БГМУ, 2007. – 39 с.

Поступила 20.02.2020 г.

Принята в печать 25.03.2020 г.

## References

1. On the approval of the clinical protocol «Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms» [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 6 iuliia 2018 g. № 60. Nats pravovoi Internet-portal Resp Belarus'. Rezhim dostupa: <http://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21833500p>. Data dostupa: 26.03.2020. (In Russ.)
2. Kochurova EV, Nikolenko VN, Mukhanov AL, Demenchuk PA. Dental status as a prognostic factor for the development of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. Stomatologiya. 2019;98(4):34-7. (In Russ.)
3. Krikheli NI, Pozdnyakova TI, Bulgakova NN, Prokudina EYu. Results of autofluorescence lichen planoscopy as a screening method for detecting precancerous and cancerous changes in the oral mucosa. Ros Stomatologiya. 2016;9(4):13-8. (In Russ.)
4. Gupta V, Abhishek K, Balasundari S, Devendra NK, Shadab K, Anupama M. Identification of Candida albicans using different culture media and its association in leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Pathol. 2019 Jan-Apr;23(1):28-35. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP\_157\_18
5. Lejoy A, Arpita R, Krishna B, Venkatesh N. Methylene blue as a diagnostic aid in the early detection of potentially malignant and malignant lesions of oral mucosa. Ethiop J Health Sci. 2016 May;26(3):201-8. doi: 10.4314/ejhs.v26i3.2
6. On the creation of a working group to develop a draft order of the Ministry of Health «On the organization of work on the early detection of malignant neoplasms of the head and neck, the procedure for the follow-up of patients with precancerous diseases of the head and neck»: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 04 ianv 2020 g, № 4. (In Russ.)
7. On measures to improve the early detection of cancer [Elektronnyi resurs]: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 21 dek. 2010 g, № 1350. ООО «Professional'nye

- pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaya pravovaya sistema. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
8. On the clinical examination of patients with cancer [Elektronny resurs]: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 28 ianv 2006 g, № 48. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaya pravovaya sistema. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
  9. On approval of clinical protocols of the dental profile and recognition as invalid of certain structural elements of the orders of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of October 25, 2006 No. 807, dated February 25, 2008 No. 142 [Elektronny resurs]: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 26 dek 2011 g, № 1245. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaya pravovaya sistema. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
  10. About the organization of dispensary observation of the adult and children's population at the dentist [Elektronny resurs]: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 30 maia 2011 g, № 558. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaya pravovaya sistema. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
  11. Chaturvedi AK, Udaltsova N, Engels EA, Katzel JA, Yanik EL, Katki HA1, et al. Oral leukoplakia and risk of progression to oral cancer: A population-based cohort study. J Natl Cancer Inst. 2019 Dec 20. pii: djz238. doi: 10.1093/jnci/djz238
  12. Pokrovskaya MP, Makarov MS; Zhuravlev PM, red. Cytology of wound exudate as an indicator of the wound healing process. Moscow, RF: Medgiz; 1942. 44 p.
  13. Kamaev MF. Infected wound and its treatment. 2-e izd, pererab i dop. Moscow, RF: Meditsina; 1970. 160 p. (In Russ.)
  14. Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, Pandya S, Nigam NS, et al. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. J Am Dent Assoc. 2010 Feb;141(2):151-6. doi: 10.14219/jada.archive.2010.0132
  15. Farah CS, McIntosh L, Georgiou A, McCullough MJ. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELScope) in the visualization of oral mucosal lesions. Head Neck. 2012 Jun;34(6):856-62. doi: 10.1002/hed.21834
  16. Kaur J, Jacobs R. Combination of Autofluorescence imaging and salivary protoporphyrin in Oral precancerous and cancerous lesions: Non-invasive tools. J Clin Exp Dent. 2015 Apr;7(2):e187-91. doi: 10.4317/jced.52100.
  17. Scheer M, Fuss J, Derman MA, Kreppel M, Neugebauer J, Rothamel D, et al. Autofluorescence imaging in recurrent oral squamous cell carcinoma. Oral Maxillofac Surg. 2016 Mar;20(1):27-33. doi: 10.1007/s10006-015-0520-7
  18. Yamamoto N, Kawaguchi K, Fujihara H, Hasebe M, Kishi Y, Yasukawa M, et al. Detection accuracy for epithelial dysplasia using an objective autofluorescence visualization method based on the luminance ratio. Int J Oral Sci. 2017 Nov;9(11):e2. doi: 10.1038/ijos.2017.37
  19. Amirchaghmaghi M, Mohtasham N, Delavarian Z, Shakeri MT, Hatami M, Mosannen Mozafari P. The diagnostic value of the native fluorescence visualization device for early detection of premalignant/malignant lesions of the oral cavity. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2018 Mar;21:19-27. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.10.019
  20. Strukov AI, Serov VV. Pathological anatomy: uchebnik. 5-e izd, ster. Moscow, RF: Litterra; 2010. 880 p. (In Russ.)
  21. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Ann Surg Oncol. 2018 Feb;25(2):356-377. doi: 10.1245/s10434-017-62677
  22. Lingen MW, Tampi MP, Urquhart O, Abt E, Agrawal N, Chaturvedi AK, et al. Adjuncts for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: Diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis—a report of the American Dental Association. J Am Dent Assoc. 2017 Nov;148(11):797-813.e52. doi: 10.1016/j.adaj.2017.08.045
  23. Vsemir org zdravookhraneniia. Integrated fight against cervical cancer: krat prakt ruk. Geneva, Switzerland; 2010. 290 p. (In Russ.)
  24. Chudakov OP, Moysenchik LE, Lyudchik TB, Bykadorova LG. Malignant tumors of the organs of the oral mucosa and tongue: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: BGMU; 2007. 39 p. (In Russ.)

Submitted 20.02.2020

Accepted 25.03.2020

#### Сведения об авторах:

Карпук Н.А. – к.м.н., доцент кафедры общей стоматологии с курсами ортопедической стоматологии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Богинский О.Ю. – главный врач Витебского областного клинического стоматологического центра.

#### Information about authors:

Karpuk N.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of General Dentistry with the course of Prosthetic Dentistry and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Rubnikovich S.P. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Prosthetic Dentistry & Orthodontics with the course of Pediatric Dentistry, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Boginskiy O.Y. – head doctor of Vitebsk Regional Clinical Dental Center.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210029, г. Витебск, ул. Правды, д. 66, кв. 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Наталья Анатольевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210029, Vitebsk, 66 Pravdy str., 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Natalia A. Karpuk.