

СЕКРЕТОРНЫЕ МАРКЕРЫ СЛЮНЫ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ДЕСНЫ КАК КРИТЕРИИ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**Г. Р. Иминжанова, Д. Ш. Туланов**

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Ключевые слова: онкология, пародонт, слюна, местный иммунитет, микроциркуляция, профилактика.**Tayanch soʻzlar:** onkologiya, parodont, soʻlak, mahalliy immunitet, mikrotsirkulyatsiya, profilaktika.**Key words:** oncology, periodontium, saliva, local immunity, microcirculation, prevention.

Цель исследования — оценить клинико-лабораторные признаки риска заболеваний пародонта у больных со злокачественными новообразованиями на фоне противоопухолевой терапии и обосновать эффективность превентивного стоматологического алгоритма. Обследованы 103 онкологических пациента и 20 практически здоровых добровольцев. Оценивали стоматологический статус, концентрации IgA, лизоцима, лактоферрина, нитратов и нитритов, C3-компонента комплемента в слюне, а также показатель микроциркуляции десны методом лазерной доплеровской флоуметрии. У онкологических больных выявлены снижение локальной иммунной защиты, усиление воспалительной активности и нарушение микроциркуляции. Противоопухолевая терапия усугубляла эти изменения. Предварительный стоматологический скрининг и профилактическое лечение снижали частоту патологии пародонта, уменьшали амплитуду иммуновоспалительных и микроциркуляторных нарушений. Разработанный алгоритм позволяет предотвратить один случай патологии пародонта на каждые 7 пациентов.

SOʻLAK SEKRETOR MARKERLARI VA MILK MIKROTSIRKULYATSIYASI XAVFLI OʻSMALARI BOʻLGAN BEMORLARDA PARODONT KASALLIKLARI XAVFINI BAHOLASH MEZONLARI SIFATIDA**G. R. Iminjanova, D. Sh. Tulanov**

Andijon davlat tibbiyot instituti, Andijon, Oʻzbekiston

Tadqiqot maqsadi — xavfli oʻsmalari boʻlgan bemorlarda oʻsmaga qarshi davolash fonida parodont kasalliklari xavfining klinik-laborator belgilarini baholash va profilaktik stomatologik algoritm samaradorligini asoslashdan iborat. Tadqiqotga 103 nafar onkologik bemor va 20 nafar sogʻlom koʻngilli kiritildi. Stomatologik holat, soʻlakdagi IgA, lizotsim, laktoferrin, nitrat va nitritlar, C3-komplement komponenti hamda milk mikrotsirkulyatsiyasi lazer doppler floumetriyasi yordamida baholandi. Onkologik bemorlarda mahalliy immun himoya pasayishi, yalligʻlanish faolligi ortishi va mikrotsirkulyatsiya buzilishi aniqlandi. Oʻsmaga qarshi terapiya ushbu oʻzgarishlarni kuchaytirdi. Oldindan stomatologik skrining va profilaktik davolash parodont patologiyasi chastotasini kamaytirdi va biologik siljishlar amplitudasini pasaytirdi.

SALIVARY SECRETORY MARKERS AND GINGIVAL MICROCIRCULATION AS RISK CRITERIA FOR PERIODONTAL DISEASES IN PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS**G. R. Iminjanova, D. Sh. Tulanov**

Andijan state medical institute, Andijan, Uzbekistan

The aim of the study was to assess clinical and laboratory risk criteria for periodontal diseases in patients with malignant neoplasms during anticancer therapy and to substantiate the effectiveness of a preventive dental algorithm. The study included 103 cancer patients and 20 healthy volunteers. Dental status, salivary IgA, lysozyme, lactoferrin, nitrates and nitrites, C3 complement component, and gingival microcirculation assessed by laser Doppler flowmetry were analyzed. Cancer patients showed suppression of local immune protection, increased inflammatory activity and impaired gingival microcirculation. Anticancer therapy aggravated these changes. Pre-treatment dental screening and preventive care reduced the frequency of periodontal pathology and attenuated immune-inflammatory and microcirculatory abnormalities. The proposed algorithm prevented one case of periodontal pathology for every 7 treated patients.

Введение. Состояние полости рта у больных со злокачественными новообразованиями уже нельзя рассматривать как второстепенный вопрос, относящийся только к качеству гигиены или комфорту пациента. У онкологического больного слизистая оболочка полости рта и ткани пародонта становятся уязвимой биологической зоной, где пересекаются системное воспаление, иммунная дисрегуляция, токсическое действие противоопухолевых препаратов, нарушение питания, изменения микробиома и снижение регенераторного потенциала тканей. На практике это проявляется болью, сухостью, парестезиями, кровоточивостью, обострением гингивита и пародонтита, появлением некротических и инфекционных осложнений. Для врача-онколога такие осложнения имеют значение не только как сопутствующая проблема: выраженное поражение полости рта способно ухудшать питание, снижать приверженность лечению, увеличивать риск вторичной инфекции и усложнять проведение очередных циклов терапии.

Современные рекомендации MASCC/ISOO и ESMO по ведению орального и желудочно-кишечного мукозита подчеркивают необходимость базового ухода за полостью рта, ранней оценки факторов риска и мультидисциплинарного сопровождения пациентов, получающих химиотерапию, лучевую терапию и таргетные препараты [7, 8, 12]. Однако большая часть этих рекомендаций сосредоточена на мукозите как наиболее очевидном осложнении противоопухолевого лечения. Заболевания пародонта остаются менее формализованным направлением supportive care, хотя именно пародонтальные карманы, воспаленная десна, некротизированные участки и периапикальные очаги могут становиться устойчивыми резервуарами инфекции, особенно в условиях нейтропении, иммуносупрессии и повреждения слизистого барьера.

Пародонтит широко распространен в общей популяции. По данным эпидемиологических исследований, признаки поражения пародонта выявляются у значительной доли взрослых, а тяжелые формы чаще встречаются в старших возрастных группах и при системных факторах риска [5, 6]. У онкологических больных эта проблема получает дополнительное патогенетическое измерение. Здесь важны не только зубной налет, местная травма и гигиенический статус, но и общее состояние иммунного ответа, состояние слюны, выраженность воспалительной реакции, микроциркуляторные нарушения и особенности противоопухолевого лечения. Поэтому традиционный стоматологический осмотр, хотя и остается обязательным, не всегда позволяет своевременно выделить пациентов с высоким риском осложнений.

Слюна представляет собой удобную и биологически информативную среду для оценки местной защиты полости рта. Секреторный иммуноглобулин А отражает состояние специфического мукозального иммунитета; лизоцим характеризует один из компонентов неспецифической антибактериальной защиты; лактоферрин участвует в ограничении доступности железа для микроорганизмов и связан с активностью воспалительной реакции; С3-компонент комплемента отражает состояние комплемент-зависимых механизмов защиты; стабильные метаболиты оксида азота, нитраты и нитриты, могут рассматриваться как маркеры воспалительной и эндотелиальной активности. В совокупности эти показатели формируют лабораторный профиль местной иммуновоспалительной реактивности.

Не менее значимым является состояние микроциркуляции десны. Пародонтальные ткани обладают высокой метаболической активностью, а их устойчивость к повреждению зависит от адекватного кровоснабжения, кислородного обеспечения и микроциркуляторной регуляции. При противоопухолевом лечении цитотоксические, воспалительные и сосудистые эффекты могут приводить к снижению перфузии десны и нарушению регуляторных механизмов микроциркуляторного русла. Поэтому сочетанная оценка слюнных маркеров и лазерной доплеровской флоуметрии позволяет приблизиться к более точной стратификации риска, чем один только визуальный стоматологический осмотр.

Для практического здравоохранения Республики Узбекистан эта проблема имеет прямое значение. Онкологическая помощь развивается, продолжительность жизни пациентов увеличивается, а значит возрастает потребность в профилактике осложнений, которые ухудшают переносимость лечения и качество жизни. При этом стоматологическая профилактика у онкологических пациентов должна быть не эпизодической, а встроенной в маршрут пациента до начала противоопухолевой терапии, во время ее проведения и после завершения активного этапа лечения. Именно такой подход лег в основу настоящего исследования.

Цель исследования. Оценить клинико-лабораторные и микроциркуляторные признаки риска заболеваний пародонта у больных со злокачественными новообразованиями на фоне противоопухолевой терапии, а также определить эффективность превентивного стоматологического алгоритма в снижении частоты и выраженности пародонтальных осложнений.

Материалы и методы. Исследование выполнено как клинико-лабораторное сравнительное наблюдение с оценкой стоматологического статуса, секреторных маркеров слюны и микроциркуляции десны у больных со злокачественными новообразованиями. В исследование включены 103 пациента с внеородентальной онкопатологией, получавших противоопухолевое лечение, и 20 практически здоровых добровольцев, составивших

контрольную группу. Онкологические больные были распределены на две клинические когорты: основную группу, в которой до начала противоопухолевой терапии проводились стоматологический скрининг, профилактические гигиенические мероприятия и лечение выявленной патологии, и группу сравнения, где стоматологическое обследование и лечение выполнялись уже на фоне развившихся изменений во время противоопухолевой терапии.

Основная группа включала 51 пациента, группа сравнения — 52 пациента, контрольная группа — 20 здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по возрасту: $56,20 \pm 1,26$ года в основной группе, $55,67 \pm 1,14$ года в группе сравнения и $52,90 \pm 1,89$ года в контрольной группе. Межгрупповые различия по возрасту были статистически недостоверны. Существенных различий между группами онкологических больных по характеру опухолевого процесса, частоте солидных и гематологических опухолей, составу применяемых химиотерапевтических агентов и частоте лучевой терапии не выявлено, что позволило оценивать различия результатов преимущественно в связи с применением или отсутствием превентивной стоматологической тактики.

Клиническое стоматологическое обследование включало сбор жалоб, осмотр слизистой оболочки полости рта, оценку состояния десны, выявление признаков гингивита, некротического гингивита, пародонтита различной степени, пародонтального абсцесса, эндодонто-пародонтальных поражений, рецессии десны, дефицита прикрепленной десны, гипертрофии десны, оголения корней зубов, кариеса и иных стоматологических состояний. При оценке жалоб учитывались боль в полости рта, парестезии, ощущение сухости, нарушение вкуса, дискомфорт при жевании и признаки поражения слизистой оболочки.

Лабораторный блок исследования включал определение концентрации секреторных иммуновоспалительных маркеров в слюне. Оценивали IgA, лизоцим, лактоферрин, стабильные метаболиты оксида азота $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ и C3-компонент комплемента. Эти показатели были выбраны как отражающие разные звенья местной защиты: специфический мукозальный иммунитет, неспецифическую антибактериальную активность, воспалительный ответ, комплемент-зависимые механизмы и NO-зависимую воспалительно-сосудистую реактивность. Забор слюны выполнялся в стандартизированных условиях до проведения стоматологических манипуляций, чтобы исключить влияние механической травматизации и кратковременной стимуляции секреции.

Микроциркуляция десны изучалась методом лазерной доплеровской флоуметрии. Основным количественным параметром служил показатель микроциркуляции, выраженный в перфузионных единицах. Дополнительно анализировался спектральный состав вариабельности микроциркуляции, включая очень низкочастотные, низкочастотные, высокочастотные и пульсовые колебания, что позволяло оценивать вклад локальных, сосудистых и центральных механизмов регуляции микроциркуляторного русла.

Превентивный стоматологический алгоритм включал обязательный осмотр до начала противоопухолевого лечения, устранение активных очагов стоматологической инфекции, профессиональную гигиену, индивидуальные рекомендации по уходу за полостью рта, коррекцию питания с учетом состояния слизистой оболочки, динамический контроль в период противоопухолевой терапии и повторное обследование после активного этапа лечения. При выявлении патологии пародонта проводились лечебные мероприятия в соответствии с клинической ситуацией. Больным без исходной патологии рекомендовался серийный контроль не реже одного раза в три месяца, а пациентам с выявленными изменениями — контроль по показаниям и в более короткие сроки.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов. Количественные показатели представлены в виде средней арифметической и ошибки средней. Для межгруппового сравнения количественных признаков применялся t-критерий Стьюдента с учетом множественных сравнений. Частотные показатели сравнивались с использованием критерия χ^2 . Рассчитывались абсолютный риск, относительный риск, уменьшение абсолютного риска и число пациентов, которых необходимо включить в алгоритм профилактики для предотвращения одного случая патологии пародонта. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Первичный анализ показал, что уже до активного этапа противоопухолевой терапии у больных со злокачественными новообразованиями имеются

Таблица 1.

Дизайн исследования и распределение обследованных лиц.

Группа	Количество	Клиническая характеристика	Стоматологическая тактика
Основная группа	n=51	Больные со злокачественными новообразованиями, получающие противоопухолевую терапию	Стоматологический скрининг до лечения, профилактические мероприятия, лечение выявленной патологии
Группа сравнения	n=52	Больные со злокачественными новообразованиями, получающие противоопухолевую терапию	Стандартная тактика; стоматологическое вмешательство после выявления осложнений
Контрольная группа	n=20	Практически здоровые добровольцы без жалоб на патологию полости рта	Однократное клинико-лабораторное сравнение

клинические и биологические предпосылки к поражению тканей пародонта. Жалобы на боль и парестезии слизистой оболочки полости рта регистрировались у 7,84% пациентов, поражения слизистой оболочки — у 13,73%. В контрольной группе подобных жалоб не отмечалось. При объективном стоматологическом обследовании патология пародонта и зубов была выявлена у 56,86% пациентов основной группы и у 45,00% лиц контрольной группы. Различия по общей частоте стоматологической патологии не достигали статистической значимости, что указывает на важную методологическую деталь: клинический осмотр сам по себе на доклиническом этапе не всегда показывает глубину биологических нарушений у онкологического больного.

Структура выявленной патологии была неоднородной. У онкологических больных регистрировались снижение объема тканей пародонта, гингивит, некротический гингивит, начальные и более выраженные формы пародонтита, рецессия десны, дефицит прикрепленной десны, гипертрофия десны, оголение корней зубов, кариес и отдельные аномалии корней. При этом часть нозологических форм, в частности некротический гингивит и некротический пародонтит, встречалась только у онкологических пациентов. Даже при отсутствии статистически значимого различия по отдельным позициям такая структура имеет клиническое значение, поскольку некротические и воспалительно-инфекционные поражения у пациента с онкопатологией обладают иным прогнозом, чем у соматически благополучного пациента.

Более выраженные различия были получены при анализе секреторных маркеров слюны. У онкологических больных по сравнению со здоровыми добровольцами выявлено достоверное снижение IgA, лизоцима и C3-компонента комплемента при одновременном увеличении лактоферрина и NO_2+NO_3 . Такой профиль нельзя трактовать как простое следствие неудовлетворительной гигиены. Он отражает сочетание угнетения местной иммунной защиты с активацией воспалительных механизмов. Снижение IgA указывает на ослабление специфической мукозальной защиты, уменьшение лизоцима — на недостаточность неспецифической антибактериальной активности, повышение лактоферрина и нитратно-нитритного пула — на активный воспалительный ответ. Снижение C3, вероятно, связано с расходом компонентов комплемента при их активации в условиях локального воспаления.

Полученные лабораторные данные подтверждают, что онкологическая патология сопровождается перестройкой локального иммунного ответа в полости рта. С практической точки зрения это означает, что пациент может выглядеть стоматологически относительно

Таблица 2.

Концентрация секреторных иммуновоспалительных маркеров в слюне у онкологических больных и здоровых лиц.

Показатель	Онкологические больные (n=51)	Контрольная группа (n=20)	Достоверность
IgA, мг/л	149,80±7,35	205,05±12,74	p<0,001
Лизоцим, мг/мл	0,22±0,01	0,28±0,01	p<0,01
Лактоферрин, мкг/мл	0,95±0,07	0,59±0,08	p<0,01
NO_2+NO_3 , мкмоль/л	14,53±0,37	11,25±0,63	p<0,001
C3-компонент комплемента	38,10±0,68	40,45±0,58	p<0,01

стабильным, но уже иметь лабораторные признаки снижения резистентности тканей. Именно такая ситуация опасна перед началом химиотерапии или лучевого лечения, поскольку последующее повреждение слизистого барьера способно быстро перевести субклиническую уязвимость в клинически выраженный гингивит, пародонтит, некротическое поражение или инфекционное осложнение.

На фоне противоопухолевой терапии сдвиги секреторных маркеров становились более выраженными. В основной группе после начала лечения концентрация IgA снизилась с $149,80 \pm 7,35$ до $113,04 \pm 4,33$ мг/л, лизоцима — с $0,22 \pm 0,01$ до $0,17 \pm 0,01$ мг/мл. Одновременно увеличились концентрации лактоферрина и $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$. В группе сравнения, где превентивная стоматологическая подготовка не проводилась, патологический сдвиг был еще более выраженным: IgA составлял $98,15 \pm 3,13$ мг/л, лизоцим — $0,15 \pm 0,01$ мг/мл, лактоферрин — $1,90 \pm 0,05$ мкг/мл, $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ — $21,24 \pm 0,35$ мкмоль/л, СЗ — $24,27 \pm 0,41$. Эти различия показывают, что противоопухолевое лечение является самостоятельным фактором повреждения локальной иммуновоспалительной защиты, а предварительная стоматологическая санация уменьшает, но не полностью исключает это воздействие.

Через три месяца наблюдения у пациентов основной группы отмечалось более благоприятное восстановление секреторного профиля: IgA увеличивался до $140,65 \pm 3,91$ мг/л, лизоцим — до $0,23 \pm 0,01$ мг/мл, $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ снижались до $12,95 \pm 0,41$ мкмоль/л, СЗ повышался до $35,27 \pm 0,78$. В группе сравнения восстановление было неполным: IgA достигал $130,50 \pm 3,11$ мг/л, лизоцим — $0,19 \pm 0,00$ мг/мл, лактоферрин оставался высоким — $1,78 \pm 0,03$ мкг/мл, $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ — $15,69 \pm 0,32$ мкмоль/л, СЗ — $28,83 \pm 0,45$. Биологически это означает, что лечение возникшей патологии способно частично развернуть патологические процессы, но лучшая конечная точка достигается тогда, когда пациент входит в противоопухолевую терапию уже после стоматологической подготовки.

Таблица 3.

Динамика секреторных маркеров слюны на фоне противоопухолевой терапии и стоматологической тактики.

Показатель	До терапии: ОГ0 (n=51)	Во время терапии: ОГ1 (n=51)	Во время терапии: ГС1 (n=52)	Через 3 месяца: ОГ2 (n=51)	Через 3 месяца: ГС2 (n=52)
IgA, мг/л	$149,80 \pm 7,35$	$113,04 \pm 4,33$	$98,15 \pm 3,13$	$140,65 \pm 3,91$	$130,50 \pm 3,11$
Лизоцим, мг/мл	$0,22 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,00$
Лактоферрин, мкг/мл	$0,95 \pm 0,07$	$1,65 \pm 0,10$	$1,90 \pm 0,05$	$1,29 \pm 0,04$	$1,78 \pm 0,03$
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, мкмоль/л	$14,53 \pm 0,37$	$19,50 \pm 0,66$	$21,24 \pm 0,35$	$12,95 \pm 0,41$	$15,69 \pm 0,32$
СЗ-компонент	$38,10 \pm 0,68$	$28,84 \pm 0,67$	$24,27 \pm 0,41$	$35,27 \pm 0,78$	$28,83 \pm 0,45$

Примечание: ОГ — основная группа с превентивным стоматологическим алгоритмом; ГС — группа сравнения со стандартной тактикой. Межгрупповые и внутригрупповые различия по большинству показателей достигали статистической значимости от $p < 0,05$ до $p < 0,001$.

Отдельное значение имела оценка микроциркуляции десны. В исходной точке показатель микроциркуляции у онкологических больных составлял $11,35 \pm 0,37$ перфузионных единиц. На фоне противоопухолевой терапии он снижался до $8,69 \pm 0,43$ перфузионных единиц, что соответствовало относительной динамике $-19,47 \pm 4,94\%$ и было статистически значимым. После проведения стоматологического лечения у пациентов основной группы показатель микроциркуляции достигал $11,82 \pm 0,31$ перфузионных единиц, практически возвращаясь к исходному уровню. У пациентов группы сравнения восстановление было менее выраженным: с $9,33 \pm 0,25$ до $10,67 \pm 0,28$ перфузионных единиц, причем конечный показатель оставался достоверно ниже, чем в основной группе.

Микроциркуляторные изменения имеют прямое патогенетическое значение. Снижение перфузии ухудшает трофику десны, ограничивает доставку кислорода и иммунокомпетентных факторов, замедляет репарацию и повышает риск перехода воспаления в более тяжелые формы. Спектральный анализ вариабельности микроциркуляции дополнительно показал смещение регуляторного профиля: на фоне противоопухолевого лечения снижался вклад низкочастотного компонента, отражающего преимущественно активные сосудистые механизмы, и увеличивался вклад очень низкочастотных и высокочастотных колебаний. У больных без превентивной

Таблица 4.

Динамика показателя микроциркуляции десны у онкологических больных.

Показатель	ОГ0	ОГ1	ОГ2	ГС1	ГС2
Показатель микроциркуляции, перфузионные единицы	11,35±0,37	8,69±0,43	11,82±0,31	9,33±0,25	10,67±0,28
Относительная динамика к исходной точке	—	−19,47±4,94%	+9,07±4,08%	—	Ниже ОГ2, p<0,01
Клиническая интерпретация	Исходный уровень	Снижение перфузии	Восстановление до исходного уровня	Снижение перфузии без профилактики	Неполное восстановление

стоматологической подготовки эти нарушения были более выражены, что подтверждает защитное действие предварительной санации и контроля гигиены.

Клинические исходы подтвердили лабораторные и микроциркуляторные результаты. На фоне противоопухолевой терапии частота патологии пародонта и зубов увеличивалась в обеих группах, однако в группе сравнения рост был более выраженным. В основной группе, где применялся превентивный стоматологический алгоритм, частота патологии во время терапии составила 72,55%, тогда как в группе сравнения — 86,54%. После трех месяцев стоматологического лечения и наблюдения частота патологии снизилась до 56,86% в основной группе и до 76,92% в группе сравнения. Следовательно, наличие предварительной стоматологической подготовки не только уменьшало пик осложнений во время противоопухолевого лечения, но и обеспечивало более полное восстановление после него.

Особенно показательным является расчет клинической эффективности алгоритма. Уменьшение абсолютного риска патологии пародонта на фоне применения алгоритма составило 14%, а число больных, которым необходимо применить разработанную тактику для предотвращения одного случая патологии пародонта во время противоопухолевого лечения, составило 7 человек. Для практического здравоохранения это хороший показатель, поскольку алгоритм не требует высокотехнологичных затрат: его основой являются своевременный стоматологический скрининг, санация очагов инфекции, профессиональная гигиена, обучение пациента и динамическое наблюдение. При этом потенциальный эффект выходит за рамки стоматологии: снижение инфекционно-воспалительных осложнений полости рта может улучшать переносимость противоопухолевого лечения.

Важно подчеркнуть и другое: стоматологическое лечение уже развившейся патологии также было эффективным в обеих группах, однако конечные значения клинических и биологических показателей оставались лучше у пациентов, прошедших превентивную подготовку. Это наблюдение имеет принципиальное значение. Оно показывает, что позднее лечение осложнений не равно профилактике. Если патологический процесс уже запущен на фоне цитотоксического и воспалительного стресса, восстановление идет медленнее и часто

Таблица 5.

Клиническая эффективность превентивного стоматологического алгоритма.

Показатель	Основная группа (n=51)	Группа сравнения (n=52)	Клиническое значение
Частота патологии пародонта и зубов до активной терапии	56,86%	—	Исходный уровень риска у онкологических больных
Частота патологии на фоне противоопухолевой терапии	72,55%	86,54%	Меньшая частота осложнений при профилактическом алгоритме
Частота патологии через 3 месяца наблюдения	56,86%	76,92%	Более полное восстановление при ранней профилактике
Уменьшение абсолютного риска	14%	—	Профилактический эффект алгоритма
Число пациентов для предотвращения одного случая	7	—	Практически приемлемая эффективность

остается неполным. Поэтому стоматологическая помощь онкологическому больному должна начинаться до первого цикла противоопухолевого лечения, а не после появления боли, кровоточивости, язвенного поражения или абсцесса.

Обсуждение. Полученные результаты согласуются с современными представлениями о том, что осложнения в полости рта у онкологических больных формируются не только вследствие прямого повреждения быстро делящихся клеток слизистой оболочки. В их основе лежит многоуровневый процесс, включающий активацию воспалительных каскадов, высвобождение провоспалительных медиаторов, повреждение эпителиального барьера, изменение слюнной секреции, нарушение микробного равновесия и микроциркуляторную дисфункцию. Такой механизм хорошо описан для орального мукозита [14, 15], но в отношении пародонта он часто остается недооцененным. Настоящее исследование показывает, что пародонтальные ткани вовлекаются в общую систему токсико-воспалительного ответа на противоопухолевое лечение.

Снижение IgA и лизоцима в слюне имеет важное клиническое значение. IgA препятствует адгезии микроорганизмов к эпителию и участвует в поддержании мукозального гомеостаза. Лизоцим обеспечивает ферментативное повреждение бактериальной стенки и относится к ключевым компонентам врожденной защиты. Их одновременное снижение на фоне роста лактоферрина и $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ отражает ситуацию, при которой воспаление уже активно, но защитные резервы слизистой оболочки и пародонта ослаблены. Это создает благоприятные условия для обострения хронического гингивита, прогрессирования пародонтита и развития некротических осложнений.

Данные по C3-компоненту комплемента заслуживают отдельного комментария. Снижение его концентрации при одновременном увеличении лактоферрина может отражать не простую недостаточность комплемента, а его расходование на фоне активации воспалительной реакции. В практическом смысле это подтверждает, что лабораторный профиль слюны должен оцениваться комплексно. Изолированное значение одного маркера может быть малоинформативным, тогда как сочетание снижения IgA, лизоцима и C3 с повышением лактоферрина и $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ формирует более убедительный признак локальной иммуновоспалительной нестабильности.

Микроциркуляторные нарушения дополняют иммунологическую картину. Снижение перфузии десны на фоне противоопухолевой терапии указывает на уменьшение трофического резерва тканей. Для пародонта это критично, потому что воспаленная десна нуждается в эффективной сосудистой реакции для доставки иммунных факторов и удаления метаболитов воспаления. Если перфузия снижена, воспаление легче приобретает затяжной характер, а процессы репарации становятся менее полноценными. Возврат показателя микроциркуляции к исходному уровню в основной группе после стоматологической коррекции показывает, что локальные профилактические и лечебные мероприятия способны влиять не только на клинические симптомы, но и на функциональное состояние сосудистого русла десны.

Результаты исследования имеют организационное значение. В реальной клинической практике онкологический пациент часто проходит стоматолога только при выраженных жалобах. Такой подход является запоздалым. Рациональная модель должна включать стоматологический скрининг до начала противоопухолевой терапии, индивидуальную оценку риска, санацию инфекционных очагов, обучение пациента, подбор щадящих средств гигиены, рекомендации по питанию и повторные осмотры в критические периоды лечения. Именно такая модель позволяет снизить амплитуду патологических сдвигов, а не только лечить их последствия.

С позиции доказательной медицины полученный показатель $\text{NNT}=7$ выглядит практически значимым. Он означает, что профилактический алгоритм, примененный к семи онкологическим больным, позволяет предотвратить один случай патологии пародонта на фоне противоопухолевого лечения. Для низкозатратной немедикаментозной и организационной меры это весомый результат. При этом необходимо учитывать, что профилактика пародонтальных осложнений потенциально может снижать потребность в экстренных стоматологических вмешательствах, антибиотикотерапии, обезболивании, коррекции питания и переносе сроков противоопухолевого лечения.

Настоящее исследование имеет и ограничения. Обследованная когорта включала пациентов с разными локализациями злокачественных новообразований и разными режимами противоопухолевой терапии. Это отражает реальную клиническую практику, но одновременно увеличивает биологическую неоднородность выборки. Кроме того, работа была сосредоточена на клиничко-лабораторных и микроциркуляторных показателях, тогда как углубленный анализ микробиома полости рта, цитокинового профиля и долгосрочных онкологических исходов не проводился. Следующим этапом исследований может стать создание интегральной шкалы риска, включающей стоматологический статус, слюнные биомаркеры, показатель микроциркуляции, тип противоопухолевого лечения и индивидуальные факторы пациента.

Несмотря на указанные ограничения, полученные данные позволяют сформулировать прикладной вывод: стоматологическая профилактика у онкологических пациентов должна быть биологически обоснованной и начинаться заранее. Одного общего совета “соблюдать гигиену полости рта” недостаточно. Пациенту требуется маршрутизированная система наблюдения с конкретными контрольными точками и с пониманием того, что слюна и микроциркуляция десны могут использоваться как доступные маркеры риска. Такой подход соответствует современному направлению персонализированной поддерживающей терапии в онкологии.

Практический алгоритм профилактики. На основании полученных данных предложен следующий практический порядок ведения онкологических больных. До начала противоопухолевой терапии всем пациентам проводится стоматологическое обследование с оценкой слизистой оболочки, десны, зубов, пародонтальных карманов, очагов инфекции и качества гигиены. При выявлении патологии выполняются санация, профессиональная гигиена, лечение воспалительных очагов, коррекция травмирующих факторов, обучение пациента индивидуальному уходу. Если выраженная патология не выявлена, пациент получает профилактические рекомендации и включается в динамическое наблюдение.

В течение первого месяца противоопухолевой терапии проводится повторное стоматологическое обследование. Этот период является критическим, поскольку именно в это время часто появляются первые признаки мукозального и пародонтального повреждения. При наличии жалоб или объективных изменений назначается лечение; при отсутствии патологии проводится контроль выполнения гигиенических и пищевых рекомендаций. После завершения активного этапа или через три месяца наблюдения выполняется контрольная оценка. Пациенты с сохраняющейся патологией продолжают наблюдение по индивидуальному плану, а пациенты без осложнений проходят профилактический контроль один раз в три месяца.

Предлагаемый алгоритм не заменяет онкологическое лечение и не требует изменения противоопухолевого протокола. Его задача — снизить стоматологическую уязвимость пациента, уменьшить риск воспалительно-инфекционных осложнений и сохранить функциональное состояние полости рта во время системного лечения. Для внедрения алгоритма необходимо организационное взаимодействие онколога, стоматолога, медицинской сестры и самого пациента.

Выводы.

1. У больных со злокачественными новообразованиями уже до активного противоопухолевого лечения выявляются признаки локальной иммуновоспалительной нестабильности полости рта: снижение IgA, лизоцима и C3-компонента комплемента в слюне при повышении лактоферрина и $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$.

2. Противоопухолевая терапия усиливает патологические изменения в пародонте, что проявляется увеличением частоты стоматологической патологии, снижением показателя микроциркуляции десны и углублением нарушений секреторного профиля слюны.

3. Сочетанная оценка секреторных маркеров слюны и лазерной доплеровской флоуметрии десны позволяет объективизировать риск пародонтальных осложнений у онкологических больных и может использоваться как дополнительный инструмент ранней профилактической стратификации.

4. Превентивный стоматологический алгоритм, включающий скрининг до начала противоопухолевой терапии, санацию, профессиональную гигиену, индивидуальные

рекомендации и динамический контроль, снижает частоту патологии пародонта и уменьшает выраженность иммуновоспалительных и микроциркуляторных нарушений.

5. Клиническая эффективность алгоритма подтверждается уменьшением абсолютного риска патологии пародонта на 14% и числом больных, необходимых для предотвращения одного случая осложнения, равным 7, что делает предложенную тактику практически применимой в системе онкологической помощи.

Сведения о финансировании и конфликте интересов. Финансирование. Работа выполнена без внешнего коммерческого финансирования. Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Этические аспекты. Исследование выполнено с соблюдением принципов добровольного участия пациентов и конфиденциальности медицинской информации.

Использованная литература:

1. Успенская О.А., Фадеева И.И. Особенности стоматологического статуса у пациентов с онкологическими заболеваниями // Проблемы стоматологии. 2019. Т. 15, № 1. С. 63-67. DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-1-63-67.
2. Albandar J.M. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases // Dental Clinics of North America. 2005. Vol. 49, № 3. P. 517-532. DOI: 10.1016/j.cden.2005.03.003.
3. Ariyawardana A., Cheng K.K.F., Kandwal A., et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines // Supportive Care in Cancer. 2019. Vol. 27, № 10. P. 3985-3995. DOI: 10.1007/s00520-019-04888-w.
4. Chapple I.L.C., Mealey B.L., Van Dyke T.E., et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop // Journal of Periodontology. 2018. Vol. 89, Suppl. 1. P. S74-S84. DOI: 10.1002/JPER.17-0719.
5. Eke P.I., Dye B.A., Wei L., Thornton-Evans G.O., Genco R.J. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010 // Journal of Dental Research. 2012. Vol. 91, № 10. P. 914-920. DOI: 10.1177/0022034512457373.
6. Eke P.I., Thornton-Evans G.O., Wei L., Borgnakke W.S., Dye B.A. Periodontitis in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2014 // Journal of the American Dental Association. 2018. Vol. 149, № 7. P. 576-588.e6. DOI: 10.1016/j.adaj.2018.04.023.
7. Elad S., Cheng K.K.F., Lalla R.V., et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy // Cancer. 2020. Vol. 126, № 19. P. 4423-4431. DOI: 10.1002/cncr.33100.
8. Hong C.H.L., Gueiros L.A., Fulton J.S., et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines // Supportive Care in Cancer. 2019. Vol. 27, № 10. P. 3949-3967. DOI: 10.1007/s00520-019-04848-4.
9. Lalla R.V., Sonis S.T., Peterson D.E. Management of oral mucositis in patients with cancer // Dental Clinics of North America. 2008. Vol. 52, № 1. P. 61-77. DOI: 10.1016/j.cden.2007.10.002.
10. Lalla R.V., Bowen J., Barasch A., et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy // Cancer. 2014. Vol. 120, № 10. P. 1453-1461. DOI: 10.1002/cncr.28592.
11. Moslemi D., Nokhandani A.M., Otaghsaraei M.T., Moghadamnia Y., Kazemi S., Moghadamnia A.A. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review // Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. 2016. Vol. 21, № 1. P. e25-e32. DOI: 10.4317/medoral.21004.
12. Peterson D.E., Boers-Doets C.B., Bensadoun R.J., Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up // Annals of Oncology. 2015. Vol. 26, Suppl. 5. P. v139-v151. DOI: 10.1093/annonc/mdv202.
13. Sanz M., Beighton D., Curtis M.A., et al. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases // Journal of Clinical Periodontology. 2017. Vol. 44, Suppl. 18. P. S5-S11. DOI: 10.1111/jcpe.12682.
14. Sonis S.T. The pathobiology of mucositis // Nature Reviews Cancer. 2004. Vol. 4, № 4. P. 277-284. DOI: 10.1038/nrc1318.
15. Sonis S.T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis // Oral Oncology. 2009. Vol. 45, № 12. P. 1015-1020. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.08.006.
16. Yarom N., Hovan A., Bossi P., et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines — part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements // Supportive Care in Cancer. 2019. Vol. 27, № 10. P. 3997-4010. DOI: 10.1007/s00520-019-04887-x.
17. Zadik Y., Arany P.R., Fregnani E.R., et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines // Supportive Care in Cancer. 2019. Vol. 27, № 10. P. 3969-3983. DOI: 10.1007/s00520-019-04890-2.