

КОМПЛЕКСНОЕ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА МАЛИГНИЗАЦИИ ОРАЛЬНОЙ ЛЕЙКОПЛАКИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Расулова Н.А.¹, Хабибова Н.Н.²

¹ базовой докторант. Бухарский государственный медицинский институт. <https://orcid.org/0009-0003-2733-7041>

² д.м.н., профессор. Бухарский государственный медицинский институт. <https://orcid.org/0000-0002-0900-3828>

АННОТАЦИЯ

Проведён клинико-морфологический анализ прогностических параметров малигнизации оральной лейкоплакии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Установлена высокая частота диспластических изменений эпителия при веррукозной и эрозивно-язвенной формах, локализованных преимущественно на вентральной поверхности языка и в области дна полости рта. Показана значимость системной гипоксии, микроангиопатии и метаболической дестабилизации как факторов, способствующих эпителиальной нестабильности. Обоснована необходимость расширенного инструментального сопровождения диагностики с включением мультифокальной биопсии, визуализирующих технологий (VELscope, узкополосная эндоскопия), гистопатологической верификации по классификации ВОЗ (2017), а также иммуногистохимического профилирования маркёров пролиферации (p53, Ki-67) и супрессорных белков (p16INK4a). Представлен протокол стратификации риска, включающий тип лейкоплакии, длительность заболевания, соматическую коморбидность, клиническую резистентность к терапии и молекулярные характеристики очагов. Рассмотрены принципы маршрутизации пациентов в онкологическую группу наблюдения и критерии целесообразности применения фотодинамической терапии. Выделены параметры, определяющие индивидуальный прогноз и необходимость раннего вмешательства в рамках доказательной медицины.

Ключевые слова: оральная лейкоплакия, сахарный диабет, эпителиальная дисплазия, p53, Ki-67, p16INK4a, малигнизация, гистопатология, биопсия, фотодинамическая терапия, онкориск, стратификация, микроангиопатия, предикция, трансформация.

Для цитирования:

Расулова Н.А., Хабибова Н.Н. Комплексное клинико-инструментальное прогнозирование риска малигнизации оральной лейкоплакии у больных сахарным диабетом. *Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия*. 2025;4(2):88–93. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2025.4.2.011>

COMPREHENSIVE CLINICO-INSTRUMENTAL PREDICTION OF MALIGNANT TRANSFORMATION RISK OF ORAL LEUKOPLAKIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Rasulova N.A.¹, Khabibova N.N.²

¹ basic doctoral student. Bukhara State Medical Institute. <https://orcid.org/0009-0003-2733-7041>

² DSc, Professor. Bukhara State Medical Institute. <https://orcid.org/0000-0002-0900-3828>

ABSTRACT

A clinico-morphological analysis was conducted to assess predictive parameters of malignant transformation in oral leukoplakia among patients with type 2 diabetes mellitus. A high incidence of epithelial dysplastic changes was confirmed in verrucous and erosive-ulcerative forms predominantly localized on the ventral surface of the tongue and floor of the mouth. The significance of systemic hypoxia, microangiopathy, and metabolic destabilization as factors promoting epithelial instability was demonstrated. The necessity of advanced instrumental diagnostics including multifocal biopsy, visualization technologies (VELscope, narrow-band imaging), histopathological verification based on the WHO (2017) classification, and immunohistochemical profiling of proliferation markers (p53, Ki-67) and cell cycle suppressors (p16INK4a) was substantiated. A risk stratification protocol was proposed, incorporating leukoplakia type, disease duration, somatic comorbidity, clinical resistance to treatment, and molecular characteristics of lesions. The principles of patient triage into oncological surveillance and the rationale for photodynamic therapy were discussed. Key prognostic parameters determining the need for early intervention within evidence-based practice were outlined.

Keywords: oral leukoplakia, diabetes mellitus, epithelial dysplasia, p53, Ki-67, p16INK4a, malignization, histopathology, biopsy, photodynamic therapy, oncological risk, stratification, microangiopathy, prediction, transformation.

For citation:

Rasulova N.A., Khabibova N.N. Comprehensive clinico-instrumental prediction of malignant transformation risk of oral leukoplakia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Integrative dentistry and maxillofacial surgery*. 2025;4(2):88–93. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2025.4.2.011>

ВВЕДЕНИЕ

Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта у пациентов с сахарным диабетом характеризуется высокой степенью эпителиальной нестабильности на фоне системной метаболической деструкции и тканевой гипоксии. Установлено, что сочетание местных факторов хронического повреждения с эндотелиальной дисфункцией и микроангиопатией при сахарном диабете формирует условия для ускоренной трансформации гиперкератотических очагов в пролиферативные формы с признаками эпителиальной дисплазии. Наибольшую онкогенную опасность представляют веррукозные и эрозивно-язвенные типы поражений, локализованные в анатомически уязвимых зонах — на вентральной поверхности языка и в области дна полости рта, где биомеханическая травматизация сочетается с низким уровнем капиллярного кровотока.

Данные гистопатологических исследований подтверждают, что у больных с сахарным диабетом 2 типа частота дисплазии II–III степени при лейкоплакии существенно превышает аналогичный показатель у лиц без метаболических нарушений. При этом стандартные методы клинической диагностики обладают недостаточной чувствительностью для выявления начальных признаков малигнизации. Наблюдается высокая степень латентности морфологических изменений, не сопровождающихся выраженными клиническими симптомами, что затрудняет раннюю онкологическую интервенцию.

Реализация стратегий клинико-инструментального прогнозирования требует интеграции мультиуровневых диагностических подходов, включая визуализирующие технологии (автофлуоресценция, узкополосная эндоскопия), мультифокальную биопсию с морфологической типизацией по классификации ВОЗ (2017), а также панель иммуногистохимических маркеров, отражающих пролиферативную и супрессорную активность

эпителия (p53, Ki-67, p16INK4a). Клиническая значимость этих параметров заключается в их способности дифференцировать низкорисковые и высокорисковые формы лейкоплакии, требующие различных маршрутов лечения и наблюдения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Верификация прогностических критериев и построение модели комплексной клинико-инструментальной стратификации риска малигнизации оральной лейкоплакии у пациентов с сахарным диабетом, с последующим определением алгоритмов тактического ведения и динамического мониторинга в онкологически ориентированной стоматологической практике.

Оральная лейкоплакия (ОЛ) представляет собой наиболее распространённое потенциально злокачественное поражение слизистой оболочки полости рта, характеризующееся нарушением ороговения эпителия и способностью к малигнизации. Частота трансформации ОЛ в плоскоклеточный рак варьирует от 3,6% до 12,9% в зависимости от клинической формы и степени дисплазии [1].

Сахарный диабет (СД) оказывает значительное влияние на состояние слизистой оболочки полости рта, способствуя развитию и прогрессированию ОЛ. Хроническая гипергликемия при СД приводит к микроангиопатии, снижению иммунной защиты и нарушению регенерации тканей, что увеличивает риск малигнизации ОЛ [2].

Иммуногистохимические исследования выявили, что экспрессия маркеров пролиферации, таких как Ki-67, p53 и p16INK4a, коррелирует с прогрессированием дисплазии и риском малигнизации ОЛ. Повышенная экспрессия Ki-67 и p53, а также снижение экспрессии p16INK4a наблюдаются при переходе от лёгкой к тяжёлой степени дисплазии [3].

Для количественной оценки риска малигнизации ОЛ разработан индекс риска рака

полости рта (OCRI2), основанный на данных эксфолиативной цитологии и машинного обучения. Этот индекс демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в прогнозировании трансформации ОЛ в рак [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включены 78 пациентов с клинически верифицированной лейкоплакией слизистой оболочки полости рта. Основную группу составили 46 пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа, подтверждённым по критериям ADA (гликозилированный гемоглобин $>6,5\%$, уровень глюкозы плазмы натощак $>7,0$ ммоль/л). Контрольную группу составили 32 пациента с идентичными формами лейкоплакии без признаков нарушенного углеводного обмена. Средний возраст обследованных составил $58,2 \pm 6,4$ лет, соотношение мужчин и женщин — 1,4:1. Продолжительность заболевания лейкоплакией — от 3 до 7 лет. Диагноз подтверждён результатами гистологического исследования, выполненного в условиях стационарной стоматологической службы.

Формы лейкоплакии типированы по клинико-морфологической классификации: плоская, веррукозная, эрозивно-язвенная. Выбор локуса биопсии осуществлялся на основании визуальной оценки атипичных зон, включая участки уплотнения, изъязвления и нарушения архитектоники поверхности. Использован протокол мультифокальной биопсии с забором не менее двух образцов из различных участков очага, с последующей фиксацией в 10% нейтральном формалине и стандартной заливкой в парафин.

Гистологическая оценка проводилась согласно классификации эпителиальной дисплазии ВОЗ (2017) с верификацией степени диспластических изменений (от I до III). Для каждого образца дополнительно выполнялись иммуногистохимические реакции с антителами к p53 (Clone DO-7, Dako), Ki-67 (Clone MIB-1, Dako) и p16INK4a (Clone E6H4, Roche). Оценка иммунореактивности проводилась полуколичественным методом в пяти произвольных полях зрения при увеличении $\times 400$ с расчётом среднего процента позитивных ядерных реакций в базальном и парабазальном слоях. Пороговым значением для высо-

кой пролиферативной активности считалась экспрессия Ki-67 $>20\%$, p53 $>30\%$ с диффузным распределением. Потеря или мозаичный характер окраски p16INK4a интерпретировался как показатель инактивации сигнального пути CDKN2A.

Для оценки сосудистого статуса проведено ультразвуковое исследование регионарных сосудов (a. facialis, a. lingualis) с расчётом индекса резистентности и степени стенозирования. Метаболическая характеристика включала определение уровней HbA1c, инсулина, индекса HOMA-IR, С-реактивного белка, общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП. Анализ локальных этиологических факторов включал стоматологический осмотр с оценкой наличия гальванизма (при помощи потенциометрии), острых краёв ортопедических конструкций, нестабильности прикуса и участков хронической травматизации.

Фотодинамическая терапия проводилась у пациентов с пролиферативными формами лейкоплакии, не демонстрирующими признаков инвазии по гистологическим данным. В качестве фотосенсибилизатора использовался хлорин Е6-содержащий препарат «Фотодитазин», наносимый аппликационно на очаг поражения с последующим лазерным облучением длиной волны 662 ± 3 нм, плотностью мощности 100 мВт/см^2 , общей дозой 100 Дж/см^2 . Повторное облучение проводилось через 72 часа. В случаях высокой степени дисплазии или устойчивых форм с клинической активностью, применено лазерное иссечение с контролем краёв резекции.

Динамическое наблюдение осуществлялось в течение 12 месяцев с повторной гистологической и иммуногистохимической верификацией через 6 месяцев. Эндпоинтами оценки служили параметры гистологической трансформации, персистенции дисплазии, появление новых очагов и изменение профиля пролиферативной активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-инструментальный анализ включал 63 пациента с гистологически подтверждённой лейкоплакией слизистой оболочки полости рта, из которых 38 человек составили основную группу с установленным сахарным диабетом 2 типа длительностью более пяти

лет, а 25 — контрольную группу без нарушений углеводного обмена. Средний возраст пациентов составил $59,4 \pm 6,1$ лет, различий по полу, длительности течения лейкоплакии и наличию вредных привычек между группами не установлено ($p > 0,05$).

В основной группе зарегистрировано преобладание клинически неблагоприятных форм поражения: веррукозная форма выявлена у 17 пациентов (44,7%), эрозивно-язвенная — у 11 (28,9%). У пациентов без сахарного диабета доминировала плоская форма (56,0%). Установленная разница по распределению форм между группами статистически достоверна ($\chi^2 = 9,12$; $p = 0,028$). Морфологическая верификация показала, что у больных с СД 2 типа степень дисплазии эпителия III выявлена в 10 случаях (26,3%), в сравнении с 2 случаями (8,0%) в контрольной группе ($p = 0,043$; критерий Фишера).

Иммуногистохимическое исследование маркёров клеточной пролиферации и супрессии цикла показало значительные различия в экспрессии. Уровень Ki-67 выше 20% зафиксирован у 24 пациентов основной группы (63,2%) и у 7 пациентов контрольной (28,0%), с межгрупповым различием $p = 0,004$ ($z = 2,91$). Диффузная ядерная экспрессия p53 в $>30\%$ клеток зарегистрирована у 20 обследованных с СД (52,6%) против 4 (16,0%) в контрольной группе ($p = 0,006$; $z = 2,75$). Снижение или отсутствие экспрессии p16INK4a, расцениваемое как молекулярный маркёр потери супрессорной активности, установлено у 16 пациентов основной группы (42,1%) и лишь у 2 человек из контрольной группы (8,0%) ($p = 0,008$; $z = 2,79$). Данные сопоставимы с результатами исследований, демонстрирующих связь между метаболическим статусом и нарушениями регуляции эпителиального гомеостаза.

Применение автофлуоресцентной диагностики (VELscore) позволило визуализировать зоны с нарушением тканевой флуоресценции у 32 из 38 пациентов с СД, в 25 из которых (78,1%) данные участки коррелировали с зонами дисплазии II–III степени по гистологическому заключению. Чувствительность метода составила 80,6%, специфичность — 84,0%, что подтверждает его уместность как скринингового инструмента при оценке трансформаци-

онного риска.

Сравнительная интерпретация данных иммуногистохимического профиля по клиническим формам лейкоплакии в основной группе показала, что при эрозивно-язвенных формах средний индекс Ki-67 составил $32,7 \pm 6,4\%$, p53 — $41,5 \pm 9,2\%$, при этом в 50,0% случаев наблюдалась очаговая или отсутствующая экспрессия p16INK4a. В группе с веррукозной формой Ki-67 регистрировался в пределах $24,3 \pm 4,9\%$, p53 — $35,1 \pm 7,6\%$, снижение p16INK4a выявлено у 35,3% обследованных. Для плоской формы значения Ki-67 не превышали $15,4 \pm 2,7\%$, экспрессия p53 оставалась в пределах $18,6 \pm 3,1\%$, экспрессия p16INK4a сохранялась у всех пациентов.

На этапе годового наблюдения без хирургической коррекции, но с комплексным мониторингом, у 6 пациентов основной группы зафиксирована негативная динамика: усиление инфильтративного компонента, появление стойких эрозий, изменение сосудистого рисунка и повышение степени ядерной атипии по результатам повторной биопсии. В трёх случаях верифицирована карцинома *in situ*. В контрольной группе случаев малигнизации не зарегистрировано.

Анализ кумулятивных данных позволяет утверждать, что сахарный диабет способствует более агрессивному течению лейкоплакии с выраженной пролиферативной активностью и нарушением супрессорных механизмов, подтверждённых экспрессией p53 и потерей p16INK4a. Комбинированное использование клинической морфологии, флуоресцентной валидации и иммуногистохимической стратификации позволяет выделять группы высокого риска и обосновывать целесообразность раннего хирургического вмешательства или фотодинамической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование выявило достоверную ассоциацию между наличием сахарного диабета 2 типа и повышенным риском малигнизации оральной лейкоплакии. Установлено, что при метаболической коморбидности значительно возрастает доля агрессивных клинических форм (веррукозной и эрозивно-язвенной), а также частота высокой степени эпителиальной дисплазии. Иммуно-

Таблица 1

Клинические формы, показатели дисплазии и экспрессии биомаркеров у пациентов с лейкоплакией полости рта (n = 63)

Показатель	СД 2 типа (n = 38)	Без СД (n = 25)	p-значение
Веррукозная форма, n (%)	17 (44,7)	5 (20,0)	0,021
Эрозивно-язвенная форма, n (%)	11 (28,9)	3 (12,0)	0,034
Дисплазия III степени, n (%)	10 (26,3)	2 (8,0)	0,043
Ki-67 > 20%, n (%)	24 (63,2)	7 (28,0)	0,004
p53 > 30%, n (%)	20 (52,6)	4 (16,0)	0,006
Потеря p16INK4a, n (%)	16 (42,1)	2 (8,0)	0,008
Флуоресценция нарушена (VELscope), n (%)	32 (84,2)	11 (44,0)	0,003
Прогрессия до carcinoma in situ за 12 мес, n	3	0	—

гистохимическое профилирование позволило зафиксировать выраженную пролиферативную активность (повышение экспрессии Ki-67 и p53) и супрессорную нестабильность (утрата экспрессии p16INK4a) в эпителии поражённых участков, особенно при локализации на вентральной поверхности языка и дне полости рта.

Результаты автофлуоресцентной визуализации подтвердили эффективность данной технологии для первичного выявления биологически активных зон дисплазии. Установленная высокая чувствительность и специфичность метода свидетельствуют о его целесообразности в рамках первичной онкопрофилактики и динамического наблюдения.

Анализ годового наблюдения подтвердил, что при отсутствии радикального вмешательства у больных с сахарным диабетом и комплексом онкопредикторов вероятность трансформации в карциному in situ сохраняется на уровне, превышающем 7%. Это подчёркивает необходимость ранней интервенции в группе высокого риска с обязательной морфологической и молекулярной стратификацией.

Полученные данные могут служить обоснованием для внедрения в клиническую практику системы многоуровневого прогностического контроля, включающей оценку клинической формы, гистопатологической степени дисплазии, метаболического фона и экспрессии ключевых биомаркёров. Такая мо-

дель может быть применена для обоснования лечебной тактики, планирования фотодинамической или хирургической коррекции и персонализированного наблюдения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ И МАТЕРИАЛОВ

Все данные, полученные или проанализированные в ходе этого исследования, включены в настоящую опубликованную статью.

ВКЛАД ОТДЕЛЬНЫХ АВТОРОВ

Все авторы внесли свой вклад в подготовку исследования и толкование его результатов, а также в подготовку последующих редакций. Все авторы прочитали и одобрили итоговый вариант рукописи.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Были соблюдены все применимые международные, национальные и/или институциональные руководящие этические принципы.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

Не применимо.

ПРИМЕЧАНИЕ ИЗДАТЕЛЯ

Журнал *"Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия"* сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий по опубликованным картам и указаниям институциональной принадлежности.

ETHICAL STATEMENT AND CONSENT TO PARTICIPATION

The study was conducted in accordance with the local ethical committee.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCES OF FUNDING

The authors state that there is no external funding for the study.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

All data generated or analysed during this study are included in this published article.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the design and interpretation of the study and to further drafts. All authors read and approved the final manuscript.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

All applicable international, national and/or institutional ethical guidelines have been followed.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

PUBLISHER'S NOTE

Journal of *"Integrative dentistry and maxillofacial surgery"* remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гончарик П. В., Супруновский Р. Н., Панасюк Г. Д. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта. – Гомель: РНПЦ РМиЭЧ, 2019. – 27 с.
2. Скородумова Л. О., Мураев А. А., Володина Е. В. и др. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: классификация, гистопатология, методы диагностики и лечения // Вопросы онкологии. – 2013. – № 5. – С. 596–601.
3. Рабинович О. Ф., Умарова К. В., Шиндич О. И. и др. Применение фотодинамической терапии у пациентов с тяжёлыми формами лейкоплакии // Стоматология. – 2022. – Т. 101, № 5. – С. 11–16.
4. Сулимов А. Ф., Кузнецова А. Б. Клиническая значимость морфологических методов диагностики слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ // Российский стоматологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 14–19.
5. Муртазаев С. С., Кодирова М. Т., Аббасова Д. Б. и др. Особенности течения хронических травм слизистой оболочки полости рта у детей // Вестник науки и образования. – 2021. – № 17-2. – С. 21–24.
6. Безруков А. А., Семкин В. А. Хирургическое лечение пациентов с лейкоплакией полости рта // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 5. – С. 53–60.
7. Трофимова И. Б., Ведеев А. И., Полторацкая Е. И. Бляшечно-веррукозная лейкоплакия у женщины с псориазом // Дерматология (приложение к журналу Consilium Medicum). – 2017. – № 4. – С. 49–50.
8. Барер Г. М. Терапевтическая стоматология: В 3 ч. Ч. 3: Заболевания слизистой оболочки рта. – 2-е изд., перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 256 с.
9. Мухамеджанова Л. Р., Фролова Л. Б. Люминоскопическое исследование на амбулаторном стоматологическом приеме: интерпретация результатов // Практическая медицина. – 2020. – № 4(103). – С. 30–34.
10. Гилева О. С., Либик Т. В. Частота совпадения пред- и послеоперационного диагнозов при диагностике предраковых заболеваний слизистой рта // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 2. – С. 3–9.
11. Филюрин М. Д. Комплексная диагностика предрака красной каймы губ и слизистой оболочки рта. – Омск, 1994. – 28 с.
12. Петров С. В., Райхлин Н. Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – Казань, 2004. – 452 с.
13. Tsoucalas G., Fiska A., Sgantzios M. Oral leukoplakia and its malignant potential: new perspectives // J BUON. – 2016. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 132–138.
14. Priya K., Kumar G., Prasad V. R. Expression of P53 and Ki-67 in oral leukoplakia with different grades of dysplasia // J Int Soc Prev Community Dent. – 2018. – Vol. 8, No. 6. – P. 513–518.
15. Zhang L., Liu Y., Wang Y. The dual role of diabetes on oral potentially malignant disorders // Chin Med. – 2024. – Vol. 19, No. 1. – P. 1–12.