

В. Н. Николенко^{1,2}, Е. В. Кочурова¹, А. А. Муханов¹

ВЛИЯНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА НА ЭКСПРЕССИЮ БИОМАРКЕРОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, e-mail: evkochurova@mail.ru; ² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 119192, Москва, Ломоносовский пр., 31, корп. 5

В статье представлены результаты исследования стоматологического статуса у 60 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта пожилого и старческого возраста (согласно классификации ВОЗ). В роли составляющих признаков стоматологического статуса были изучены: наличие пломбированных зубов, использование съемных и несъемных протезов, зубные отложения, острые края коронковых пломб.

Ключевые слова: биомаркеры, стоматологический статус, рак, ротовая жидкость, пожилой и старческий возраст

Подавляющее большинство пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта (СОПР) имеют дефекты твердых тканей зубов: кариозные поражения и их осложнения, заболевания пародонта, СОПР, а также низкий уровень гигиены полости рта [1, 2, 7, 10]. Современные исследования российских и зарубежных авторов показали, что состояние полости рта и ответная реакция иммунной системы имеют прямую зависимость от возраста пациентов [3, 8, 9, 12]. Так, с возрастом чаще встречаются дефекты зубов и зубных рядов в целом [4, 11], при протезировании чаще используются съемные протезы, которые вследствие нефизиологического типа передачи жевательной нагрузки провоцируют травмы СОПР, также большинство пациентов имеют воспалительные заболевания пародонта различной степени тяжести [4, 6, 14].

Класс матриксных металлопротеиназ представляет собой около 25 ферментов белковой природы с широким перечнем функций, осуществляемых с помощью ферментативного катализа [5]. Изменение баланса между матриксными металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами может привести к нарушению процессов заживления

и ремоделирования тканей, ангиогенеза, воспаления, также они играют значительную роль в инвазии опухолевых клеток [13].

Реакция местного иммунитета челюстно-лицевой области на воздействие различных факторов стоматологического статуса может быть выявлена с помощью определения различных маркеров, таких как интерлейкины (*IL-8*, *IL-β*), ферменты ротовой жидкости (металлопротеиназы и их ингибиторы, лизоцим, хитиназа, лактоферрин), гормоны (кортизол) [11]. На данный момент матриксные металлопротеиназы (*MMPs*) и их тканевые ингибиторы (*TIMPs*) являются одними из наиболее перспективных материалов для диагностики ряда патологий как челюстно-лицевой области, так и других локализаций.

Целью исследования стало определение реакции иммунной системы на различные факторы влияния стоматологического статуса, определяемой по уровню экспрессии *MMP 2*-, *8*- и *9*-го типа и их ингибиторов (*TIMP*) *1*- и *2*-го типа в ротовой жидкости у пациентов пожилого и старческого возраста с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы

В клиниках и лабораториях Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и ФГКУ им. Н. Н. Бурденко проводили обследование 60 пациентов 61–90 лет с плоскоклеточным раком СОПР без отдаленного метастазирования, сочетанной онкопатологии или отягощенного общесоматического анамнеза, медиана возраста — 68 ± 2 года, из них 29 пациентов были пожилого возраста (61–74 года), 31 — старческого (75–89 лет). Пациенты-долгожители

Таблица 1

Распределение пациентов пожилого и старческого возраста с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта по стадиям по классификации TNM, n (%)

Возраст, лет	I	II	III	IV
61–74, n=29	8 (27,6)	6 (20,7)	3 (10,3)	12 (41,4)
75–89, n=31	1 (3,2)	19 (61,3)	4 (12,9)	7 (22,6)
<i>Всего</i>	9 (15)	25 (41,6)	7 (11,7)	19 (31,7)

Таблица 2

Распределение пациентов пожилого и старческого возраста с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта по общему состоянию по шкале Performance Status ECOG, баллы [n (%)]

Возраст, лет	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
61–74, n=29	2 (6,9)	3 (10,3)	6 (20,7)	17 (58,6)	1 (3,5)
75–89, n=31	1 (3,2)	3 (9,7)	6 (19,3)	19 (61,3)	2 (6,5)
<i>Всего</i>	3 (5)	6 (10)	12 (20)	36 (60)	3 (5)

Результаты и обсуждение

Таблица 3

Распределение пациентов пожилого и старческого возраста по локализации плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, n (%)

Локализация	Возраст, лет	
	61–74, n=29	75–89, n=31
Язык	9 (31)	12 (38,7)
Дно полости рта	10 (34,5)	4 (12,9)
Губа	2 (6,9)	3 (9,7)
Нёбо	–	3 (9,7)
Щека	1 (3,5)	3 (9,7)
Альвеолярный отросток челюсти	7 (24,1)	6 (19,3)

Таблица 4

Распределение пациентов пожилого и старческого возраста с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта по стоматологическому статусу, n (%)

Параметр	Возраст, лет	
	61–74, n=29	75–89, n=31
Зубные отложения	21 (72,4)	12 (38,7)
Острые края	23 (79,3)	16 (51,6)
Пломба	14 (48,3)	11 (35,5)
Несъемный протез	16 (55,1)	12 (38,7)
Съемный протез	7 (24,1)	8 (25,8)

(старше 90 лет) в исследовании участие не принимали. Соотношение мужчин и женщин составило 5,7:1. Критериями исключения являлись отказ от участия в исследовании, возраст до 61 года.

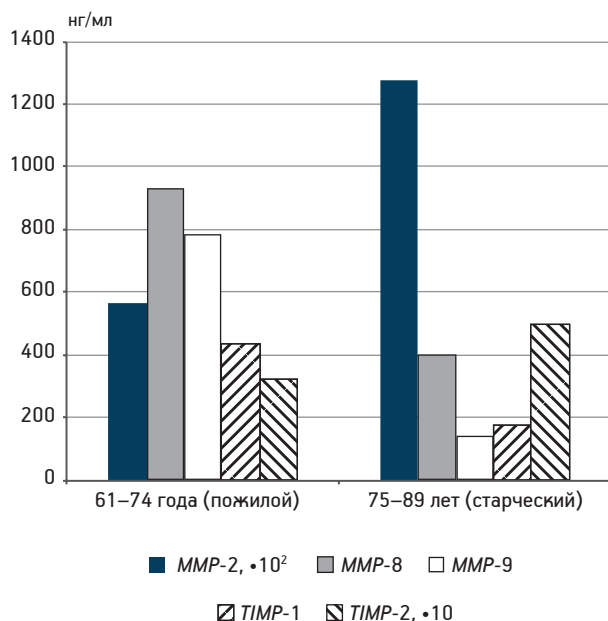
Клинико-стоматологический осмотр включал опрос, пальпацию, перкуссию, зондирование, при необходимости — рентгенологическое исследование челюстно-лицевой области. Дополнительно исследовали уровень матриксинов в ротовой жидкости — MMPs 2-, 8- и 9-го типа, а также TIMPs 1- и 2-го типа. Забор ротовой жидкости производили за 2 ч до или после приема пищи, центрифугировали в течение 15 мин при 300 об/мин с охлаждением +5 °С. Аликвотировали надосадочную жидкость в объеме 500 мкл. Исследование биомаркеров MMP-2, MMP-8, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 выполняли методом ИФА на плашке с использованием наборов «HumanTotalMMP-8», «HumanMMP-9», «HumanTIMP-1», «HumanTIMP-2» («R&D Systems», США).

У обследуемых пациентов пожилого возраста наиболее распространенной стадией по классификации TNM стала IV стадия (табл. 1). При этом у пациентов 75–89 лет чаще остальных диагностировали II стадию (IV стадия встречалась лишь в 22,5 % случаев), что мы связываем со снижением интенсивности обменных реакций организма.

Распределение пациентов по общесоматическому статусу по шкале Performance Status ECOG (WHO) показало незначительное линейное повышение индекса с возрастом (табл. 2).

Чаще всего поражаемой локализацией у пациентов пожилого возраста являлось дно полости рта, реже — язык и альвеолярный отросток челюсти (табл. 3). На наш взгляд, данное распределение связано с наличием хронической травмы от различных видов зубных протезов, что также подтверждается клинически (табл. 4). У пациентов старческого возраста самой уязвимой локализацией полости рта стал язык.

При исследовании стоматологического здоровья отмечена тенденция к снижению распространенности всех признаков с возрастом (см. табл. 4). Следует отметить, что пациенты пожилого возраста чаще используют несъемные протезы (55,1 %), чем лица старческого (38,7 %) возраста, что вызвано утратой зубов и несъемных протезов с возрастом. С этим также может быть связано и сниже-



Уровень экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMPs) и их тканевых ингибиторов (TIMPs) в зависимости от возраста пациентов

ние распространенности острых краев зубов, пломб и протезов в старческом возрасте (79,3 % — в пожилом возрасте и 51,6 % — в старческом).

При сравнении уровня экспрессии биомаркеров ротовой жидкости обнаружили, что уровень *MMP-2* у пациентов пожилого возраста вдвое ниже аналогичного показателя у пациентов старческого возраста, в то время как *TIMP-2* обнаружил лишь незначительное увеличение уровня с возрастом. Экспрессия же *MMP-8*, *9*, а также *TIMP-1* значительно ниже у пациентов старческого возраста, чем у пожилого (рисунок). Полученные результаты могут быть связаны как со снижением интенсивности обмена веществ и деления клеток, характерным для пациентов возрастных групп, так и со снижением распространенности признаков стоматологического статуса ввиду утраты зубов и замещения их протезами (съёмными, несъёмными) либо без замещения утраченных зубов вовсе.

Заключение

Чаще всего диагностируемой стадией заболевания у пациентов пожилого возраста стала терминальная, IV стадия по *TNM*, что показывает позднюю обращаемость пациентов за специализированной помощью. Однако в самой возрастной обследуемой группе пациентов 75–89 лет чаще других была диагностирована II стадия по *TNM*.

По нашему мнению, это вызвано снижением интенсивности обмена веществ и деления клеток. Распределение пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта по возрастным группам, согласно классификации ВОЗ, подтвердило мировую статистику заболеваемости данной онкопатологией. При этом оценка по шкале Performance Status ECOG незначительно повышалась с возрастом, отражая ухудшение общего состояния пациентов с переходом к более возрастной группе. Чаще всего был диагностирован плоскоклеточный рак языка, дна полости рта и альвеолярного отростка челюсти, при этом поражение альвеолярного отростка челюсти и дна полости рта коррелирует с ношением пациентами съёмных протезов. Характерно изменение уровня экспрессии биомаркеров: наблюдали снижение уровня экспрессии *MMP 8*- и *9*-го типа, *TIMP-1* при сравнении полученных результатов у пациентов пожилого и старческого возраста, в то время как уровень *MMP-2* обнаружил тенденцию к увеличению с возрастом. Данный результат может быть связан со снижением распространенности признаков стоматологического статуса у пациентов старческого возраста по сравнению с пожилыми.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Анисимов В.Н., Серпов В.Ю., Финагентов А.В. и др. Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Часть 1. Актуальность, нормативная база // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 158–168.
2. Анисимов В.Н., Виноградова И.А., Букалев А.В. и др. Световой десинхронизм и риск злокачественных новообразований у лабораторных животных: состояние проблемы // Вопр. онкол. 2014. Т. 60. № 2. С. 15–27.
3. Кочурова Е.В., Николенко В.Н. Мониторинг пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области на этапах комплексного лечения // Вопр. онкол. 2017. Т. 63. № 1. С. 90–94.
4. Панченко А.В., Губарева Е.А., Анисимов В.Н. Роль циркадианных ритмов и «клеточных часов» в развитии заболеваний, ассоциированных с возрастом // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 417–423.
5. Шадрин А.С., Терешкина И.В., Плиева Я.З. и др. Матриксные металлопротеиназы: структура, функции и генетический полиморфизм // Патогенез. 2017. Т. 15. № 2. С. 14–23.
6. Vasilieva T., Hein A.M., Vargin A. et al. The effect of polymeric denture modified in low-temperature glow discharge on human oral mucosa: Clinical case // Clin. Plasma Med. 2018. № 9. P. 1–5.
7. Kochurova E. V., Nikolenko V. N. Matrixins in the Salivary Fluid of Patients with Tumors of the Maxillofacial Region during Orthopedic Rehabilitation with Different Prosthetic Structures // Bul. Exp. Biol. Med. 2017. № 163. P. 663–666.

8. Kochurova E. V., Nikolenko V. N. Estimation of Expression of Oral Fluid Biomarkers in the Diagnosis of Pretumor Diseases of Oral Mucosa // *Bul. Exp. Biol. Med.* 2017. № 163. P. 87–91.

9. Moergel M., Kämmerer P., Kasaj A. et al. Chronic periodontitis and its possible association with oral squamous cell carcinoma — a retrospective case control study // *Head Face Med.* 2013. № 9. P. 39.

10. Murdoch-Kinch C. A., Zwetchkenbaum S. Dental management of the head and neck cancer patient treated with radiation therapy // *J. Mich. Dent. Ass.* 2011. № 93. P. 28–37.

11. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs // *Cardiovasc. Res.* 2006. № 69. P. 562–573.

12. Narayan T. V., Revanna G. M., Hallikeri U., Kuriakose M. A. Dental Caries and Periodontal Disease Status in Patients

with Oral Squamous Cell Carcinoma: A Screening Study in Urban and Semiurban Population of Karnataka // *J. Maxillofac. Oral. Surg.* 2014. № 13. P. 435–443.

13. Salminen A., Gursoy U. K., Paju S. et al. Salivary biomarkers of bacterial burden, inflammatory response, and tissue destruction in periodontitis // *J. clin. Periodont.* 2014. № 41. P. 442–450.

14. Van de Vijfeijken S. E., Karagozlu K. H., Rietveld D. H. et al. Osteoradionecrosis of the jaw, presumably caused by a removable partial denture // *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* 2012. № 119. P. 413–414.

Поступила в редакцию 12.11.2018

После доработки 04.12.2018

Принята к публикации 12.12.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 602–605

V. N. Nikolenko^{1,2}, E. V. Kochurova¹, A. A. Mukhanov¹

THE INFLUENCE OF DENTAL STATUS ON LOCAL IMMUNITY OF ORAL CAVITY OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ORAL CAVITY MUCOSA

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 bld. 2 Trubetskaya str., Moscow 119991, e-mail: evkochurova@mail.ru; ² M. V. Lomonosov Moscow State University, 31 bld. 5 Lomonosovsky pr., Moscow 119192

This article presents the results of a study of the dental status of 60 elderly and senile patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa. The use of removable and non-removable dentures, carious lesions of teeth, dental plaque, sharp edges of the crown seals were studied as components of the dental status.

Key words: biomarkers, dental status, cancer, oral fluid, elderly and senile age