

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

КОЛЕНКО ЮЛІЯ ГЕННАДІЇВНА

УДК 616.311-006.6-036.3-07-08-084

**НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ,
ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРЕДРАКОВИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА**

14.01.22 – стоматологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Науковий консультант:

**БОРИСЕНКО Анатолій Васильович,
доктор медичних наук, професор**

Київ – 2017

ЗМІСТ

	Стор.
СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	9
ВСТУП	10
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА В УКРАЇНІ ТА СВІТІ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ, ОРГАНІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ДОПОМОГИ	19
1.1. Епідеміологічна ситуація передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота в Україні та світі	19
1.2. Фактори ризику виникнення передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота	26
1.3. Методи діагностики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота	30
1.4. Сучасний погляд на лікування лейкоплакії і червоного плоского лишаю слизової оболонки порожнини рота	38
1.5. Сучасні технології профілактики передракових захворювань	52
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	57
2.1. Програма, матеріали та методичні особливості медико- соціального дослідження	57
2.2. Ретроспективна оцінка рівня захворюваності на рак слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ, та поширеності передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота	61
2.3. Загальна характеристика обстежуваних	62
2.4. Методи дослідження	67
2.4.1. Клінічні методи дослідження	67
2.4.1.1. Стоматологічний анамнез	67
2.4.1.2. Розширена стоматоскопія з використанням розчину	69

толуїдинового синього	
2.4.2. Морфологічні методи дослідження	70
2.4.2.1. Мікроядерний тест клітин букального епітелію	70
2.4.2.2. Дослідження біопсійного матеріалу	71
2.4.2.2.1. Методика приготування гістологічних препаратів	71
2.4.2.2.2. Методика приготування імуногістохімічних препаратів	71
2.5. Статистична обробка	73
2.6. Ретроспективна оцінка рівня надання спеціалізованої стоматологічної допомоги хворим з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота	73
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА РАК СОПР І ЧЕРВОНОЇ ОБЛЯМІВКИ ГУБ, ПОШИРЕНOSTІ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СОПР І ЕФЕКТИВНІСТЬ ЇХ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ (ЧПЛ, ЛЕЙКОПЛАКІЯ)	75
3.1. Ретроспективний аналіз захворюваності на рак СОПР і червоної облямівки губ і частота його розвитку на тлі передракових захворювань	75
3.2. Ретроспективний аналіз частоти передракових захворювань СОПР	80
3.3. Характеристика обізнаності стоматологів з приводу передракових захворювань СОПР	84
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕННЯ І СПЕКТРУ ПРЕДИКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА	103
4.1. Тенденції поширення передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота	103
4.2. Соціально-гігієнічна та медико-біологічна характеристика	110

пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР	
4.2.1. Соціально-гігієнічна характеристика пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР	110
4.2.2. Медико-біологічна характеристика пацієнтів з передраковими захворюваннями	118
4.3. Аналіз рівня діагностики хворих передраковими захворюваннями СОПР	123
4.4. Клінічна характеристика пацієнтів і фактори ризику розвитку передракових захворювань СОПР	129
РОЗДІЛ 5. МОДЕЛЮВАННЯ І ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗА МЕДИЧНО-СОЦІАЛЬНИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ	138
5.1. Оцінка достовірності відмінності медично-соціальних характеристик пацієнтів основної та контрольної груп	138
5.2. Прогнозування розвитку онкологічної патології у пацієнтів з медично-соціальним і клінічним чинникам ризику	143
РОЗДІЛ 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ЛЕЙКОПЛАКІЄЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА	147
6.1. Результати клінічного обстеження пацієнтів	147
6.1.1. Частота виявлення хворих з різними формами лейкоплакії в структурі захворювань слизової оболонки порожнини рота за даними кафедри терапевтичної стоматології Стоматологічного центру НМУ імені О.О. Богомольця за 2010–2015 рр.	147
6.1.2. Фактори ризику розвитку лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота	151
6.1.3. Клінічна характеристика хворих з різними формами лейкоплакії	156
6.2. Гістологічне дослідження здорової і патологічно зміненої слизової при лейкоплакії СОПР	164
6.2.1. Гістологічна характеристика незміненого епітелію слизової	165

оболонки порожнини рота	
6.2.2. Патоморфологічні зміни при лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота	166
6.2.3. Гістологічна характеристика плоскоклітинного раку слизової оболонки порожнини рота	170
6.3. Мікроядерний скринінг клітин букального епітелію	171
6.4. Імуногістохімічна характеристика лейкоплакії	179
6.4.1. Експресія маркера проліферації Ki-67	179
6.4.2. Експресія білка K8	184
6.4.3. Експресія антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV 16	190
РОЗДІЛ 7. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ЧЕРВОНИМ ПЛОСКИМ ЛИШАЄМ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА	199
7.1. Результати клінічного обстеження пацієнтів	199
7.1.1. Частота виявлення хворих з різними формами ЧПЛ в структурі захворювань СОПР за даними Стоматологічного центру кафедри терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця за 2010–2015 рр.	199
7.1.2. Клінічна характеристика хворих з різними формами ЧПЛ	201
7.2. Гістологічне дослідження здорової і патологічної слизової при ЧПЛ СОПР	206
7.3. Мікроядерний скринінг клітин букального епітелію	208
7.4. Імуногістохімічна характеристика ЧПЛ СОПР	212
7.4.1. Експресія маркера проліферації Ki-67	212
РОЗДІЛ 8. ПРОГНОСТИЧНА МАТРИЦЯ ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ МАЛІГНІЗАЦІЇ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ЧПЛ І ЛЕЙКОПЛАКІЇ) СОПР	215
8.1. Аналіз клініко-лабораторних факторів ризику виникнення та розвиток малігнізації передракових захворювань	215

8.2. Побудова прогностичної матриці визначення ризику малігнізації лейкоплакії СОПР	216
РОЗДІЛ 9. СТАН І ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ПЕРЕДРАКОВИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА	220
9.1. Аналіз ефективності попереднього лікування хворих передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота	220
9.2. Обґрунтування і алгоритм лікування пацієнтів з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота	223
9.2.1. Алгоритм лікування пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота	224
9.2.1.1. ЛПК №1 для лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота з гістологічною будовою SIN1	225
9.2.1.2. ЛПК №2 для лікування плоскої і підвищеної форм лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота з гістологічною будовою SIN2	227
9.2.1.3. ЛПК №3 для лікування верукозної і ерозивно-виразкової форм лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота з гістологічною будовою SIN2	227
9.2.1.4. ЛПК №4 для лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота з гістологічною будовою SIN3	229
9.2.1.5. ЛПК №5 для лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота при наявності антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV16	230
9.2.1.6. ЛПК №6 для лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота за загальноприйнятою методикою	231
9.3. Алгоритм лікування пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота	231

9.3.1. ЛПК №7 для лікування ерозивно-виразкової форми червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота	232
9.3.2. ЛПК №8 для лікування ерозивно-виразкової форми червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота за загальноприйнятою методикою	233
9.4. Оцінка ефективності комплексного лікування пацієнтів з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота в групах спостереження	234
9.4.1. Оцінка ефективності комплексного лікування хворих на лейкоплакію слизової оболонки порожнини рота	235
9.4.1.1. Оцінка ефективності застосування ЛПК №1 та №6 в комплексному лікуванні пацієнтів I групи спостереження	235
9.4.1.2. Оцінка ефективності застосування ЛПК №2 і №6 в комплексному лікуванні пацієнтів II групи спостереження	247
9.4.1.3. Оцінка ефективності застосування ЛПК №3 і №6 у комплексному лікуванні пацієнтів III групи спостереження	261
9.4.1.4. Оцінка ефективності застосування ЛПК №4 і №6 у комплексному лікуванні пацієнтів IV групи спостереження	272
9.4.1.5. Оцінка ефективності застосування ЛПК №5 і №6 в комплексному лікуванні пацієнтів V групи спостереження	283
9.4.1.6. Оцінка ефективності застосування ЛПК №7 і №8 в комплексному лікуванні пацієнтів VI групи спостереження	290

РОЗДІЛ 10. ОРГАНІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ З ПЕРЕДРАКОВИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА І ЧЕРВОНОЇ ОБЛЯМІВКИ ГУБ

10.1. Організація і оцінка ефективності стоматологічної диспансеризації хворих на лейкоплакію і червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота	303
10.2. Методологія диспансеризації при передракових захворюваннях	317

слизової оболонки порожнини рота	
10.3. Розробка стратегії надання стоматологічної допомоги пацієнтам з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота	324
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	329
ВИСНОВКИ	358
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	361
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	363
ДОДАТКИ	408

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

- АСУ – Асоціація стоматологів України
- ВНМЗ – вищий навчальний медичний заклад
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ДАБ – розчин 3,3'-діамінобензидину
- ДУС – Державне управління справами
- ІГПР – індивідуальна гігієна порожнини рота
- ІГХ – імуногістохімічний
- ІП – індекс проліферації
- ІР – індекс розподілу проліферуючих клітин Ki-67
- ЛОР – отоларінгологія
- ЛПК – лікувально-профілактичний комплекс
- МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
- МЯ – мікроядра
- НДР – науково-дослідна робота
- НМУ – Національний медичний університет
- НПК – науково-практична конференція
- НПС – науково-практичний семінар
- СОПР – слизова оболонка порожнини рота
- УМСА – Українська медична стоматологічна академія
- ЧПЛ – червоний плоский лишай
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт
- OR – відношення шансів
- SIN – плоскоклітинна внутрішньоепітеліальна неоплазія

ВСТУП

Актуальність теми

Впродовж останніх років спостерігається зростання кількості передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота [371]. Актуальність вивчення даної проблеми зумовлена тим, що при наявному піку захворюваності у пацієнтів віком близько 55 років, на сьогодні неухильно зростає кількість пацієнтів молодого віку. Оскільки значна їх частина перебуває у працездатному віці, проблема своєчасної діагностики і лікування передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР) окрім медичного, набуває важливого соціально-економічного значення. Потенційна можливість передракових захворювань трансформуватися в рак робить надзвичайно актуальною проблему їх ранньої діагностики [183; 402]. Разом з тим, розпочате на ранніх етапах захворювання адекватне лікування з високою ймовірністю дозволяє досягти одужання. Раннє виявлення ознак малігнізації дає можливість вчасно провести радикальне і органозберігаюче лікування [108; 423].

Серед злоякісних пухлин всіх локалізацій плоскоклітинний рак порожнини рота за частотою посідає шосте місце в світі [426; 241]. Частка запущених форм раку СОПР внаслідок діагностичних помилок сягає 58,4–70% [371; 402]. Такий значний відсоток запущених форм уражень пояснюється не тільки пізнім звертанням хворих до лікувальних закладів, а й недостатньою онкологічною настороженістю лікарів-стоматологів. У зв'язку з цим прогностична оцінка чинників ризику малігнізації, своєчасне виявлення ознак малігнізації й ефективне лікування передракових захворювань СОПР є актуальною проблемою сучасної стоматології.

Дотепер на низькому рівні залишається кількість своєчасного виявлення хворих на злоякісні новоутворення порожнини рота. У 2014 році вона становила лише 8,9% від кількості хворих з вперше встановленим діагнозом

злякисного новоутворення. Ситуація, що склалася, значною мірою обумовлена відсутністю або низькою ефективністю профілактичних оглядів та диспансерного спостереження за хворими з передраковими захворюваннями [108; 254]. У зв'язку з цим актуальним є впровадження в широку стоматологічну практику алгоритмів діагностики та диференційної діагностики новоутворень порожнини рота.

Проблема вибору методу лікування передпухлинного захворювання СОПР є невирішеною до кінця. Відсутні абсолютні та відносні показання до проведення біопсії, особливо на етапах консервативного лікування. Не розроблено клінічних діагностичних критеріїв, на які міг би послатися лікар-стоматолог при виборі адекватного способу лікування того чи іншого передпухлинного захворювання [269]. Недостатньо розроблені системи індивідуального прогнозування та управління ризиками виникнення й прогресування передракових захворювань, забезпечення пацієнтів якісною, доступною стоматологічною допомогою та диспансеризацією, що відповідають сучасним світовим стандартам і підходам. Актуальними залишаються питання щодо формування серед хворих стійкої мотивації до профілактики та проведення лікування, тривалого диспансерного спостереження та реабілітації, що сприятиме підвищенню якості життя.

Таким чином, значна поширеність передракових захворювань СОПР, недостатня ефективність існуючих форм і методів їх діагностики та лікування, відсутність єдиної сучасної стратегії профілактики зумовила актуальність даного дослідження, визначила його мету і завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР Національного медичного університету імені О.О. Богомольця згідно з планом МОЗ України та є фрагментом НДР кафедри терапевтичної стоматології «Інноваційні підходи до діагностики та лікування твердих тканин зубів, захворювань пародонту і слизової оболонки порожнини рота» (Державна реєстрація 0114U001355); автор є співвиконавцем фрагментів зазначеної НДР.

Мета дослідження – підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування передракових захворювань СОПР (лейкоплакії та червоного плоского лишая) шляхом наукового обґрунтування, розробки і впровадження методів ранньої діагностики, комплексу лікувальних заходів і диференційованих моделей диспансеризації хворих із передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз захворюваності на рак СОПР та червоної облямівки губ, частоти його виникнення на тлі передракових захворювань за архівними матеріалами онкодиспансерів Житомирської та Чернігівської областей.

2. Провести аналіз чинників ризику і їх впливу на клінічний перебіг передракових захворювань СОПР за архівними матеріалами Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О.Богомольця.

3. Визначити закономірності впливу медико-соціальних і загально-клінічних чинників ризику на формування передракових захворювань СОПР (лейкоплакії та червоного плоского лишая).

4. Розробити та обґрунтувати критерії комплексної оцінки ризику малігнізації лейкоплакії та червоного плоского лишая на підставі вивчення клініко-цитологічних паралелей і ситуаційного аналізу чинників ризику розвитку цих захворювань.

5. Обґрунтувати та розробити прогностичну матрицю визначення ризику малігнізації лейкоплакії та червоного плоского лишая.

6. Розробити модель ранньої діагностики лейкоплакії та червоного плоского лишая, як передракових захворювань СОПР на підставі авторської прогностичної матриці визначення ризику їх малігнізації.

7. Обґрунтувати та розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів для хворих із передраковими захворюваннями СОПР і оцінити його ефективність у найближчі і віддалені терміни.

8. Обґрунтувати та розробити стратегію профілактики передракових захворювань СОПР, диференційовані моделі диспансеризації хворих із передраковими захворюваннями СОПР (лейкоплакії та червоного плоского лишаю).

Об'єкт дослідження – епітелій СОПР, клітини букального епітелію 362 хворих з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакією та червоним плоским лишаєм) віком 20—70 років; ризику малігнізації передракових захворювань СОПР.

Предмет дослідження – клініко-лабораторне обґрунтування диференційованих підходів до лікування та профілактики передракових захворювань (лейкоплакії та червоного плоского лишаю).

Методи дослідження. У роботі використано методи ретроспективного аналізу (для оцінки захворюваності на рак та передракові захворювання СОПР і червоної облямівки губ, частоти виникнення раку на тлі передракових захворювань), медико-соціологічні (для визначення обізнаності лікарів-стоматологів та визначення чинників ризику розвитку передракових захворювань), клініко-лабораторні (для вивчення стану СОПР), цитологічне (для оцінки клітин букального епітелію), гістологічні (для визначення типу гістологічної будови СОПР), імуногістологічне дослідження (для визначення імуногістохімічних маркерів – ядерний білок Ki-67, кератин 8, білок P16INK4a, білок HPV16), математичне моделювання (для розробки прогностичної матриці ризику малігнізації). Статистичний аналіз виконано за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2010 і пакета програм статистичної обробки «Statistica 10.0». Дослідження проводилося з дотриманням біоетичних норм (висновки комісії з біоетики НМУ імені О. О. Богомольця від 12 червня 2012 р. та 28 грудня 2016 р.).

Наукова новизна отриманих результатів дослідження

Уточнено наукові дані щодо частоти виникнення раку СОПР і червоної облямівки: на тлі лейкоплакії – у 22,52% випадків, червоного плоского лишаю – у 2,76% випадків.

Виявлено предиктори розвитку передракових захворювань СОПР (лейкоплакії та червоного плоского лишая): стоматологічний статус, паління (кількість сигарет на день), вживання алкоголю (кількість вживаного алкоголю), поєднання їжі з алкоголем, вживання гострої і смаженої їжі, захворювання травного каналу, стресові фактори, порушення режимів сну і харчування, захворювання щитоподібної залози, вік і виробничі шкідливі фактори.

Встановлено, що основним критерієм для визначення виду лейкоплакії як передракового захворювання є співвідношення розподілу Ki-67 імунопозитивних клітин в базальному і шипуватому шарах епітелію СОПР.

Встановлено достовірний зв'язок вірусу папіломи людини високого ризику HPV 16 з малігнізацією лейкоплакії СОПР.

Науково обґрунтовані та розроблені критерії комплексної оцінки ризиків малігнізації лейкоплакії та червоного плоского лишая СОПР.

Визначено провідні ризики малігнізації лейкоплакії та червоного плоского лишая: індекс проліферації за Ki-67 (70%), H-оцінка за K8 (63,7%), частота клітин з вакуолізацією ядра (60,6%) та частота клітин з апоптозними тілами (60,0%). Розроблено модель їх ранньої діагностики, як передракових захворювань СОПР.

Науково обґрунтовано та розроблено диференційовані моделі диспансеризації хворих на лейкоплакію та червоний плоский лишай СОПР. Запропоновано інтегрований критерій ефективності (K) диспансеризації пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР, який показав високу ефективність терапії. У разі лейкоплакії він складає $K = 0,87$, а червоного плоского лишая – $K = 0,91$.

На основі комплексного вивчення клініко-лабораторних, гістологічних, імуногістологічних та цитологічних показників у хворих на лейкоплакію та червоний плоский лишай уточнено патогенетичні механізми розвитку цих захворювань.

Розроблено критерії діяльності та індикатори результативності диспансеризації хворих на лейкоплакію та червоний плоский лишай СОПР.

Науково обґрунтовано і розроблено стратегію профілактики передракових захворювань СОПР, що передбачає участь всіх верств населення та посилення роботи медичних служб, зокрема стоматологічної, загальної практики (сімейної медицини).

Практичне значення отриманих результатів

Ретроспективний аналіз захворюваності на рак СОПР і червоної облямівки губ, частоти його виникнення на тлі передракових захворювань дозволяє оцінити ситуацію і розробити стратегічні заходи щодо профілактики та методології диспансеризації цих захворювань.

Запропоновані методи ранньої морфологічної діагностики передракових захворювань дають можливість зменшити ризик їх злоякісного переродження, що є особливо актуальним у зв'язку з високою розповсюдженістю цих захворювань та раку СОПР. Впровадження даних методів у широку стоматологічну практику дозволить знизити рівень передракових захворювань та злоякісних пухлин порожнини рота.

Розроблені критерії для комплексної оцінки ризиків малігнізації лейкоплакії та червоного плоского лишая, що підвищує ефективність прогнозування їх злоякісного переродження.

Використання запропонованої моделі ранньої діагностики ризику малігнізації лейкоплакії та червоного плоского лишая сприяє зниженню частоти розвитку раку СОПР.

Науково обґрунтовано та розроблено алгоритми лікування хворих на лейкоплакію та червоний плоский лишай, завдяки чому підвищується ефективність їх лікування та зменшується ризик малігнізації.

Використання розроблених моделей диспансеризації осіб з передраковими захворюваннями СОПР дозволяє індивідуалізувати надання лікувально-профілактичної допомоги хворим на передракові захворювання СОПР та підвищити її ефективність.

Основні наукові і практичні положення дисертаційної роботи запроваджені в навчальний процес: кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця; кафедри терапевтичної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету; кафедри стоматології №1 Донецького національного медичного університету МОЗ України (м. Лиман); кафедри терапевтичної стоматології Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія»; кафедри терапевтичної стоматології Одеського національного медичного університету; кафедри терапевтичної стоматології Харківського національного медичного університету; в практичну діяльність: відділення захворювань СОПР Стоматологічного медичного центру Національного медичного університету імені О.О.Богомольця; відділення Житомирського обласного стоматологічного медичного об'єднання; Чернівецької обласної консультативної стоматологічної поліклініки; комунального закладу «Криворізька міська стоматологічна поліклініка №5» Дніпровської обласної ради; відділення терапевтичної стоматології Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету; комунальної установи «Полтавський обласний центр – стоматологічна клінічна поліклініка»; відділення Краматорського медичного університету «Стоматологічна поліклініка №1»; 4-тої міської клінічної лікарні м. Полтави; відділення терапевтичної стоматології комунального закладу «Обласна стоматологічна поліклініка» м. Дніпро.

Публікації

За темою дисертації опубліковано 38 наукові праці, в тому числі 22 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України: 13 – у вітчизняних виданнях, 9 – у виданнях Польщі, Румунії, Австрії, Росії, Норвегії; 14 – у вигляді тез в матеріалах з'їздів, конференцій. Результати дослідження увійшли до двох підручників, рекомендованих МОЗ України для ВНМЗ III–IV рівнів акредитації.

Особистий внесок здобувача

Автором особисто визначено мету і завдання дослідження, розроблено його програму, проведено аналіз захворюваності на рак СОПР і червоної облямівки губ, частоти його виникнення на тлі передракових захворювань, розроблено математичну модель прогнозування ризику виникнення раку СОПР, встановлено роль медико-соціальних чинників у формуванні передракових захворювань СОПР. Розроблено та обґрунтовано критерії комплексної оцінки ризиків малігнізації лейкоплакії та червоного плоского лишая на підставі вивчення клініко-цитологічних паралелей і ситуаційного аналізу чинників ризику розвитку цих захворювань. Розроблено модель ранньої діагностики ризику малігнізації лейкоплакії та червоного плоского лишая як передракових захворювань СОПР на підставі авторської прогностичної матриці визначення ризиків їх малігнізації. Обґрунтовано та розроблено комплекси лікувально-профілактичних заходів для лікування лейкоплакії та червоного плоского лишая СОПР. Науково обґрунтовано стратегію профілактики та розроблено модель диспансеризації хворих на передракові захворювання СОПР. Автором особисто проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, здійснено їх інтерпретацію, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки і практичні рекомендації.

Дослідження морфологічної будови слизової оболонки порожнини рота та імуногістологічних маркерів проведено в патологоанатомічному відділенні КЛ «Феофанія» ДУС (завідувач – канд. мед. наук Каленська О.В.). Дослідження мікроядерних змін клітин букального епітелію виконано на кафедрі акушерства та гінекології №3 НМУ імені О.О. Богомольця (завідувач – докт. мед. наук, професор Бенюк В.О.).

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: науково-практичній конференції «Сучасні технології лікування і профілактики в практичній стоматології» (м. Київ, 2012); науково-практичній конференції «Профілактика стоматологічних захворювань, сучасні погляди,

методи та засоби» (м. Житомир, 2012); науково-практичній конференції «Актуальні проблеми сучасної стоматології» (м. Донецьк, 2012); науково-практичній конференції УМСА (м. Полтава, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Патологія слизових оболонок у жінок» (м. Київ, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання терапевтичної стоматології» (м. Полтава, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної стоматології» (м., Полтава, 2013); науково-практичній конференції УМСА (м. Полтава, 2013); III Слобожанському форумі (м. Харків, 2013); міжнародному Київському стоматологічному форумі АСУ (м. Київ, 2013); міжнародному Київському стоматологічному форумі АСУ «Сучасні технології лікування і профілактики в практичній стоматології» (м. Київ, 2014); II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Патологія слизових оболонок у жінок. Нове в діагностиці, лікуванні, профілактиці», (м. Київ, 2014); міжнародному Київському стоматологічному форумі АСУ «Сучасні технології лікування і профілактики в практичній стоматології», (м. Київ, 2014); науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної стоматології» (м. Житомир, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Патологія слизових оболонок у жінок. Імунологічні та вікові особливості» (м. Київ, 2015); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної пародонтології» (м. Полтава, 2016); Annual World Dental Congress (Poland, Poznan, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гофунговські читання», (м. Харків, 2016).

Структура і обсяг дисертації

Дисертація складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, десяти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків. Повний обсяг дисертації становить 420 сторінок, основний текст роботи викладено на 362 сторінках. Робота ілюстрована 46 таблицями і 148 рисунками. Список джерел літератури містить 430 найменувань, з них – 260 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМА ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА В УКРАЇНІ ТА СВІТІ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ, ОРГАНІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ДОПОМОГИ

1.1. Епідеміологічна ситуація передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота в Україні та світі

Особливе місце серед усіх захворювань слизової оболонки порожнини рота займають передракові захворювання. Їх розповсюдженість досить висока і становить 12,5% від усіх захворювань порожнини рота і 26,6% від усіх новоутворень щелепно-лицьової області [108;183;371;402;423]. За даними ВООЗ, останнє десятиліття відзначається зростанням поширеності захворювань даної групи і зміною у віковій структурі захворюваності в напрямку збільшення групи до 35 років.

Поняття «передрак» пов'язано з ім'ям ученого В. Дюбрея, який у 1986 р. на Міжнародному конгресі дерматологів в доповіді про кератози назвав цю групу захворювань попередниками раку. Передрак – дистрофічний, тяжкий, але не стійкий проліферат [45;109;142]. На певній стадії розвитку процес може бути зворотнім, а своєчасне і раціональне лікування приводить до одужання. На сьогодні передрак визначають як динамічний стан, що переходить в рак в результаті зміни властивостей клітин в бік злоякісності. Перетворення передраку в рак відбувається не стільки внаслідок кількісних змін (час, маса), скільки через зміну біологічної сутності клітин, появи в них властивостей, характерних для злоякісних клітин [198]. Динаміка передракового стану може бути різною: в одному випадку відзначається прогрес і розвиток раку, в іншому – утворення доброякісної пухлини, в третьому – регресія. Причини цих

трансформацій досі не зрозумілі. Вважають, що вони залежать від імунобіологічного стану організму, тривалості та інтенсивності дії онкогенних факторів [110; 197; 256]. Таким чином, раннє виявлення, ефективне лікування та динамічне спостереження за пацієнтами, що страждають на передракові захворювання, набуває особливої актуальності [229; 209].

Питома вага раку органів порожнини рота становить від 2,0 до 4,2% загального числа всіх злоякісних пухлин у населення України і має тенденцію до збільшення [79; 90; 76]. Тому актуальним завданням стоматології є підвищення ефективності заходів з профілактики та ранньої діагностики раку слизової оболонки порожнини рота. Зокрема, раннє виявлення і адекватна терапія таких захворювань, як доброякісні новоутворення і передпухлинні захворювання порожнини рота, займають центральне місце [7; 22]. При діагностиці захворювань слизової оболонки порожнини рота і губ правильний діагноз ставиться тільки в 30–35% випадків [5].

Зміни диференціювання епітелію слизової оболонки можуть бути наслідком метаболічних і гормональних зрушень, впливу механічних чинників і хімічних речовин [235; 187].

Передракові захворювання слизової оболонки порожнини рота зустрічаються у 10–14% амбулаторних стоматологічних хворих, а правильний діагноз виставляється не більше ніж у 45–65% випадків [4; 22; 50, 73, 255]. Розмаїття клінічних проявів неопластичних захворювань слизової оболонки рота і варіабельність ознак перетворення їх на злоякісну пухлину є причиною значних труднощів і помилок при постановці діагнозу, виборі тактики лікування та диспансеризації пацієнтів [82, 163].

У той самий час за останні 15 років більш ніж в два рази зросла кількість хворих з пухлинами СОПР, які перевищують 5–7 випадків на 100 000 населення [162].

В цілому в Україні відмічається чітка тенденція зростання захворюваності на злоякісні новоутворення СОПР, при цьому виявлення на I–II стадіях становить лише 33,9% з числа вперше взятих на облік. Це свідчить про

низьку ефективність заходів з профілактики та своєчасного встановлення онкозахворювань в амбулаторній стоматологічній лікувальній мережі [108].

Боротьба зі злякисними новоутвореннями в даний час є не тільки однією з найважливіших проблем медицини, але і вельми актуальним питанням соціального життя суспільства, оскільки серед причин смерті населення промислово розвинених країн злякисні новоутворення займають 2–3 місце [176, 333].

Рак слизової оболонки порожнини рота (СОПР) становить 40% від всіх випадків раку голови і шиї [110] і 1–3,5% в структурі всіх злякисних пухлин, займаючи друге місце після раку гортані [111, 315]. Щорічно в Україні реєструють близько 6000 первинних хворих на рак порожнини рота, з них в м. Києві – від 360 до 400 пацієнтів.

Стандартизований показник захворюваності на 100 000 населення в Україні в 2007 р. становив 2,7, зокрема у м. Києві – 2,4. На перший погляд рівень захворюваності відносно невисокий. Проте слід враховувати, що у більшості хворих рак слизової оболонки порожнини рота і отоларінгеальної області виявляють на пізніх стадіях – наприклад, рак СОПР, за деякими даними, – більш ніж у 70% випадків. Така пізня діагностика, як правило, потребує лікування у вигляді складних травматичних оперативних утручань, результати яких однак залишаються незадовільними – захворюваність і смертність від злякисних новоутворень СОПР мають стійку тенденцію до зростання [108, 110]. Тому особливої актуальності набуває рання діагностика з використанням скринінгових методів для активного виявлення передракових захворювань СОПР і ранніх стадій безсимптомного раку [101, 102, 273]. За даними деяких авторів це дозволить зменшити смертність від плоскоклітинних карцином на 80% [259]. Крім того, виявлення і визначення захворювань СОПР, які потенційно можуть перетворитися на злякисні, дозволяє уникнути інтервенційних методів дослідження і зменшити ризик розвитку раку. Однак, при цьому виникає проблема диференціальної діагностики між онкологічними

захворюваннями, передраковими та іншими доброякісними новоутвореннями СОПР [102, 196, 230].

Для диференційної діагностики велике значення має встановлення гістологічних різновидів передракових захворювань СОПР, які можуть перетворитися в злоякісні. До них належать лейкоплакія, червоний плоский лишай і підслизовий фіброз.

Серед передракових захворювань СОПР найчастіше (до 63%) зустрічається лейкоплакія [50, 73, 134, 142, 143, 151]. Це хронічне захворювання, що характеризується підвищеним зроговінням епітелію і запаленням власне СОПР. Зроговіння епітелію виникає як захисна реакція на дію ендогенних і екзогенних чинників [73; 238; 366]. Загальні захворювання, професійні шкідливості і стійкі шкідливі звички створюють фон для розвитку лейкоплакії. При переродженні лейкоплакії у злоякісну форму розвивається плоскоклітинна карцинома СОПР. Частота злоякісних змін лейкоплакії СОПР, за даними різних дослідників, залежить від її форми і варіює від 15,6% до 39,2% [409]. Так, на роль лейкоплакії в розвитку раку СОПР вказують U. Rao з співавт. [423]. За їхніми даними до 30% всіх злоякісних новоутворень СОПР розвиваються на тлі довго існуючих осередків лейкоплакії. Найбільший ризик розвитку раку мають пацієнти з лейкоплакією невідомої етіології (ідіопатичною). За даними А.Л. Машкиллейсона переродження лейкоплакії в рак при плоскій формі відбувається у 4,2% хворих. Верукозна і ерозивно-виразкова форми, які є наслідком ускладнення плоскої форми, мають частоту виникнення злоякісної пухлини до 20% випадків [73, 143].

Вперше термін «лейкоплакія» можна знайти в роботах Н. Schwimmer (1877), хоча докладніше клінічний опис цього процесу зустрічається в другій половині XIX ст. під різними назвами: іхтіоз, псоріаз, кератоз і т.д. [73].

Дані епідеміологічних досліджень суперечливі, що пояснюється відмінностями в критеріях відбору (вік, стать, расова та етнічна приналежність пацієнтів, вживання тютюну, гарячої їжі і т.д.) і різною методологією

(діагностичні критерії, час повторного огляду і наявність або відсутність лікування лейкоплакії) [346; 357].

Загальна поширеність лейкоплакії за даними американських авторів складає 0,5–3,46%, а частота виникнення злоякісної пухлини 0,7–2,9% [267]. Лейкоплакія порожнини рота частіше зустрічається в Індії і південних штатах Америки, де паління та інші способи використання тютюну і бетеля більш популярне, ніж в інших частинах світу [342; 392].

Лейкоплакія зазвичай діагностується в середньому віці, поширеність захворювання збільшується з віком. На частку ідіопатичної лейкоплакії порожнини рота припадає 10% випадків, а на лейкоплакію, викликану екзо- і ендогенними факторами, 90% випадків [397; 402]. Частіше хворіють чоловіки, ніж жінки. Слизова оболонка щік уражається в 25%, ясенний край щелепи в 20%, язик в 10%, дно порожнини рота в 10% випадків, інші області складають решту [358].

Зв'язок поширеності лейкоплакії порожнини рота і расової приналежності простежується рідко [317].

Як правило, лейкоплакія протікає безсимптомно і її виявляють випадково при стоматологічному лікуванні. Передрак характеризується специфічними змінами покривного епітелію у вигляді порушення процесу кератинізації за типом гіперкератозу і дискератозу, а також дисплазії різного ступеня: помірної, середньої, інтенсивної і cancer-in-situ [413]. На генетичному рівні лейкоплакія характеризується спектром хромосомних, генних і молекулярних пошкоджень, подібних між собою і до злоякісного процесу, що утворюється на їх основі [304]. При перетворенні лейкоплакії в злоякісне захворювання розвивається плоскоклітинна карцинома СОПР.

На думку багатьох вчених, переходу лейкоплакії СОПР в рак передують хронічна запальна реакція, обумовлена низкою місцевих чинників (механічні, хімічні, термічні травми), на тлі загальносоматичних захворювань. Особливу роль в цьому процесі відіграє паління – під впливом тютюнового диму розвиваються паракератоз і акантоз СОПР, а теплова дія при палінні посилює

цей процес [90, 359]. Підтвердженням такої думки є дослідження вогнищ лейкоплакії, в яких відбуваються стійкі порушення метаболізму, що призводять до гістохімічних змін не тільки в епітелії, але й у всій СОПР [284, 285].

Іншим передракових захворюванням СОПР є червоний плоский лишай (ЧПЛ), який характеризується клінічним поліморфізмом, тяжким, тривалим, рецидивним перебігом, стійкістю до проведеної традиційної терапії [64, 94, 115]. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, ЧПЛ зустрічається у 0,1–2% населення, з них ізольоване ураження СОПР плоским лишаєм виявляють у 30–35% випадків [178, 15, 16; 5; 30; 181]. Частота ізольованого ураження слизової оболонки порожнини рота (СОПР) за даними різних авторів варіює від 17,0 до 77,0% [1; 13]. Одночасне з шкірою ураження слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ зустрічається в 23,0–75,0% випадків [91; 1; 10]. За останні 20 років частота виникнення ізольованих форм ЧПЛ слизової оболонки порожнини рота (СОПР) збільшилася в два рази. Так, за даними С.В Сирак і С.А. Ханової (2013), частота діагностування ізольованих форм ЧПЛ з ураженням СОПР становить від 60 до 80%. Особливо тривалим і тяжким перебігом відрізняється ерозивно-виразкова форма ЧПЛ, на частку якої припадає 23–46% випадків [205].

Найчастіше це захворювання діагностують у жінок віком від 40 до 65 років [214, 71; 72; 96; 63; 4; 175; 355; 191; 348]. Слід зазначити, що, незважаючи на постійне вдосконалення методів діагностики та лікування захворювання, число хворих на даний кератоз має тенденцію до постійного зростання [115]. Крім того, останнім часом спостерігається «омолодження» цього захворювання – випадки ЧПЛ були описані навіть у дітей [296, 355]. Можливо, це пояснюється погіршенням екологічної обстановки, частішими контактами з вірусною інфекцією, істотними змінами реактивності організму, а також підвищеною частотою психоемоційних напружень у сучасної людини [116]. ЧПЛ характеризується можливістю виникнення злоякісної пухлини [142; 181; 343]. Причому частка пухлинної трансформації, за даними різних авторів, може становити від 0,5% до 7,0% [330], хоча N. Barnard (1993) і Glundquist (1996)

діагностували перехід ерозивно-виразкової форми ЧПЛ в злоякісну в 60% випадків.

Беручи до уваги, що зазвичай передракові захворювання СОПР, а також рак на ранніх стадіях мають безсимптомний перебіг, стає очевидним значення комплексного підходу до їх діагностики, яка включає в себе низку сучасних планових і екстрених видів обстеження [131, 217, 287, 379, 295]. При цьому J. Epstein (2008) підкреслює першорядну роль лікарів первинної ланки та їх онконастороженості в скринінгу передракових захворювань СОПР і глотки, що дозволяє на ранньому етапі запобігти розвитку раку [184]. При ураженні СОПР 62–67% хворих становлять жінки віком 40–60 років [265]. А.Л. Машкиллейсон (1995) розглядає ЧПЛ СОПР як особливу форму захворювання, що розвивається переважно у жінок під час клімактеричного періоду і менопаузи. Будь-яке захворювання з пошкодженням СОПР або її зміною в поєднанні з тривалим перебігом необхідно сприймати як потенційно небезпечне щодо розвитку раку СОПР. При цьому дуже важливого значення набуває виявлення чинників ризику розвитку передраку і в подальшому раку СОПР, до яких належать паління і вживання алкоголю. За даними кількох зарубіжних багатоцентрових досліджень, ці фактори сприяють малігнізації передракових станів в більшості випадків. Останні дослідження, проведені в Скандинавії, підтвердили зростання ймовірності розвитку плоскоклітинної карциноми у курців і людей, які вживають велику кількість алкоголю [281].

Таким чином, особливості злоякісної трансформації епітелію СОПР оцінити дуже складно, тому необхідно шукати додаткові діагностичні критерії, що дозволять більш точно визначити ступінь дисплазії епітелію СОПР [112; 199; 254; 320]. Безумовно, все наведене вище вимагає як вдосконалення ранньої діагностики, так і підвищення ефективності профілактичних і лікувальних заходів у випадках передракових захворювань СОПР.

Ключовим етапом пошкодження генома клітини при її неопластичній трансформації є активація проонкогенів під дією різних канцерогенних чинників – вірусних, хімічних, фізичних [31].

1.2. Фактори ризику виникнення передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота

За даними ВООЗ, близько половини випадків раку обумовлені такими факторами, на які можна впливати з метою зменшення числа хворих. У Національній протираковій програмі США вказано, що в результаті профілактичної роботи через 10 років можна домогтися зниження рівня смертності від раку на 20–25% [314, 422].

Причиною 90–95% усіх злякисних новоутворень вважають канцерогенні чинники середовища і способу життя. Серед них паління – причина 30% усіх злякисних новоутворень – безпосередньо впливає на розвиток раку порожнини рота, глотки, гортані, стравоходу, підшлункової залози, нирок, сечового міхура і, можливо, шлунку. Паління належить до першої групи чинників, канцерогенність яких доведена. Інші фактори, такі як особливості харчування і алкоголь, можуть стати причиною розвитку пухлини в 35% випадків, інфекційні агенти – в 10%, іонізуюче випромінювання – в 5%, репродуктивні чинники, низька фізична активність – в 5%, забруднення атмосфери і ультрафіолет – по 3%, відповідно [56, 93, 137, 202, 220, 253, 283, 353].

Також важлива роль належить вітаміну А, який виступає як агент, здатний прискорювати мітотичні процеси, брати участь в диференціюванні епітеліоцитів і процесі кератинізації. Дефіцит вітаміну А і його провітаміну може спричинити зроговіння незроговілого епітелію і надлишкову проліферацію. Вогнища хронічного запалення різної природи й локалізації також несуть в собі злякисний потенціал [398, 403, 408].

Одним з чинників, прогностичне значення якого було доведено численними експериментальними і клінічними дослідженнями, є зловживання палінням. Припущення про згубний вплив тютюнопаління як фактору, що провокує виникнення онкогенних вогнищ, одним з перших висловив англієць J.

Hill в 1761 р., описавши пухлину носових проходів курця. У XIX ст. з'явилися перші статистично обґрунтовані докази онкогенного впливу паління.

Так, в 1858 р. Е.-Ф. Bouisson виявив, що 63 з 68 хворих на рак порожнини рота були курцями. Рудольф Вірхов підтвердив, що серед тих, хто страждав на рак язика, переважали курці [6, 165, 198, 262].

До складу тютюнового диму входять десятки токсичних і канцерогенних речовин. Частина з них міститься в тютюновому листі, інші утворюються при його обробці і згоранні. Більшість канцерогенних і мутагенних речовин з'єднуються в твердій фракції тютюнового диму (смолі), яку затримує фільтр. До токсичних агентів тютюнового диму, що стимулює канцерогенез, належать акролеїн, амоній, діоксид азоту і формальдегід, до радіоактивних компонентів – полоній-210 і калій-40, радій-226, радій-228, торій-228. Деривати тютюнового диму (нітрозамін, О-6-метил-гуанін-нітрозамін) активують систему цитохрому, що призводить до порушення процесу реплікації ДНК, збільшення числа мутацій в епітеліальних клітинах. Експериментально доведено, що тютюновий дим створює специфічну мутацію гена Р53 і тим самим знижує інтенсивність апоптозу пошкоджених під впливом компонентів тютюнового диму клітин епітелію дихальних шляхів. У курців збільшується кількість сполук сімейства gas-онкогенів, які відповідають за точкові мутації в ДНК епітеліальних клітин [35, 26, 77, 180, 211, 213]. Хімічні сполуки, що містяться в тютюні, знижують інтенсивність синтезу фактору некрозу пухлин, а останній бере участь в процесі апоптозу і перешкоджає виробленню онкопротейнів і ангиогенезу [7, 8, 182, 194, 293, 364, 369, 373, 425].

Встановлено, що паління посилює дію різних вірусів.

Онкогенні впливи тютюну на організм людини значно зростають при його поєднанні з різними інгаляційними токсинами, в тому числі з азбестом, миш'яком, нікелем, органічними сполуками [104].

Певну увагу приділяють значенню травматичних впливів різного генезу на швидкість відновлення епітеліального шару слизової оболонки порожнини рота і червоної облямивки губ. Незважаючи на високий регенеративний

потенціал зроговілого і незроговілого епітелію цієї локалізації, хронічні травми значною мірою порушують процес омолодження і дозрівання клітинної популяції епітеліоцитів [104].

Важка та легка промисловість, хімічні та інші виробництва в 4–5% виступають як фактор ризику розвитку онкологічних захворювань серед працівників, а також серед населення, яке проживає на прилеглих територіях. Часто чинники поєднуються, від чого ризик захворювання тільки зростає [43, 49, 220, 237, 248, 280, 393].

Очевидна роль онкогенних вірусів – вірусу Епштейна–Барра, ВІЛ, папіломовірусу – в розвитку таких злоякісних новоутворень як рак легень, шлунку, шийки матки, носоглотки, лімфогранулематозу та інших пухлин. Вивчення титрів антитіл допомагає виявити групи ризику і відстежити динаміку лікування [2, 19, 145, 37, 81, 141, 286, 297, 378, 407].

Образ і традиції харчування також можуть бути несприятливими в плані розвитку пухлинного процесу в організмі. Вважають, що підвищене споживання жирної і білкової їжі, алкогольовмісних напоїв, нерегулярне харчування сприяє розвитку такого захворювання, як рак шлунку. Навпаки, наявність в раціоні достатньої кількості рослинної їжі: овочів, зелені, фруктів, молока, селеновмісних продуктів – може зіграти роль ефективної протиотрути [155, 14, 93, 336, 382, 386].

Виявлення достовірних факторів ризику розвитку раку актуальне в зв'язку з поліетіологічністю утворення злоякісних пухлин: один і той самий чинник може по-різному впливати на організм людини – сприяти виникненню новоутворень певних локалізацій і одночасно бути фактором протидії канцерогенезу інших. Крім того, підвищення або зниження ризику захворіти може значною мірою залежати від інших, сторонніх чинників. Це твердження не розповсюджується на ті фактори, які на сьогодні офіційно визнані канцерогенними [256, 313].

На жаль, у багатьох проведених на сьогодні епідеміологічних дослідженнях комплексний підхід використовується недостатньо: аналізується,

як правило, залежність захворюваності від одного або кількох чинників. При цьому їх вплив може бути несуттєвим, або взагалі відсутнім, часто їх не можна порівняти з іншими, не дослідженими в роботі, але наявними і впливовими факторами. Наприклад, з точки зору деяких авторів, існує географічна залежність захворюваності тим чи іншим різновидом онкологічних новоутворень. Так, в країнах Південно-Східної Азії та Південної Африки переважають злоякісні новоутворення печінки (третє місце в структурі). На території півдня центральної Азії домінують пухлини шийки матки, а на третьому місці розташовується рак слизової оболонки порожнини рота. Серед населення Австралії та Нової Зеландії в структурі онкологічних захворювань найвища питома вага меланоми шкіри, що, безсумнівно, пов'язане з інтенсивним впливом інсоляції [260, 277, 289, 430].

Знання факторів ризику розвитку злоякісних новоутворень надзвичайно важливе в науковому плані як основа для пошуку засобів високоточної первинної профілактики.

Рівень захворюваності на рак орофарингеальної зони істотно залежить від соціально-побутових, етнічних факторів, впливу навколишнього середовища. В окремих регіонах це ураження носить характер крайового. Так, за кордоном максимальні ці показники в Індії, а мінімальні в Ізраїлі. Вплив екзогенних канцерогенів, очевидно, досить варіабельний і специфічний, оскільки рівень захворюваності може сильно відрізнятись навіть в межах одного невеликого району [429].

1.3. Методи діагностики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота

Після з'ясування факторів ризику слід проводити ретельний огляд порожнини рота, голови, шиї, їх пальпацію, особливо у пацієнтів з груп ризику або при виявленні підозрілих клінічних симптомів.

Візуальний огляд залишається основним методом діагностування ураження СОПР для більшості практикуючих лікарів. Ефективність цього методу підтверджується результатами дослідження, проведеного в Індії [231, 384], які показали, що ретельний огляд порожнини рота дозволяє значно знизити смертність у групах з високим ризиком (вживають алкоголь, палять). Однак, тільки завдяки візуальному огляду не можливо диференціювати стадії патологічного процесу і прогнозувати час трансформації передраку СОПР у рак. Таким чином, виникає необхідність використання скринінгової системи для визначення конкретних передракових захворювань, здатних трансформуватися в злоякісне новоутворення.

З цією метою застосовуються проста і розширена стоматоскопії. Щоправда, при трактуванні даних стоматоскопії слід мати на увазі ту обставину, що в нормі епітеліальний покрив спинки язика забарвлюється в темно-синій колір, у той час як при інфільтративних формах раку слизова оболонка може не змінювати кольору [44, 232, 184, 217, 296, 356, 370].

Аналогічним за своєю суттю є метод прижиттєвого забарвлення епітелію гематоксиліном: атипові клітини епітелію забарвлюються в темно-фіолетовий, нормальні – в блідо-фіолетовий колір. При гіперкератозі фарбування не відбувається [412, 409].

Новими і досить інформативними методами діагностики змін СОПР є цитоморфометрія та комп'ютер-асоційований аналіз щіточної біопсії (OralCDxLaboratories, Suffern, N.Y.). Ці методи використовують для дослідження клітинних зразків, отриманих в результаті біопсії за допомогою

спеціальної одноразової круглої пластикової щіточки, яка збирає зразки епітелію – як поодинокі клітини, так і їх кластери [356]. Біопсія – найбільш достовірний метод встановлення клітинного складу тканини: взята тканина досліджується під мікроскопом, що дозволяє визначити її точний клітинний склад. Біопсію при раку лиця і порожнини рота слід розглядати як найважливіший діагностичний захід, який дає змогу визначити показання до лікування і його обсяг.

Дослідження проводять з метою диференціальної діагностики та визначення морфологічної структури новоутворення. Ефективність цих методик підтверджується результатами багатьох випробувань [193, 210, 235, 227, 389, 347, 420, 413, 388, 171]. Однак, в деяких роботах наводяться дані порівняльного аналізу даного методу з іншими [223, 264, 406]. Відповідно, чутливість методу досить висока і коливається від 88% до 100%, тоді як специфічність варіює в досить широких межах: 25–96% [223, 171].

Поява цитологічної техніки зумовила підвищений інтерес до виготовлення препаратів на основі рідкого матеріалу і необхідність вдосконалення приладів для їх аналізу та виявлення захворювань СОПР [271]. При даному типі цитологічних досліджень щіточка з клітинними зразками транспортується в спеціальній ємності з рідиною, яка дозволяє одномоментно фіксувати клітини таким чином, що весь матеріал зіскрібка може бути використаний для подальшого дослідження. Крім того, забезпечується отримання біоматеріалу у вигляді окремого гомогенного тонкого шару, що дає змогу виявляти атипові клітини [303]. Ці характеристики допомагають діагностувати рак і передрак у ранньому періоді СОПР [186, 331, 332, 399]. Більше того, використання даної техніки суттєво покращує якість відбитків, а також чутливість і специфічність методу порівняно зі звичайною цитологією [271].

Поява позитивних результатів проб, прогресія захворювання на тлі негативного результату є підставою для направлення пацієнта в спеціалізовану установу з метою проведення інцизійної біопсії з наступним гістологічним

дослідженням. Саме гістопатологічне випробування, на думку М. Hullmann (2007) і В. Hohlweg-Majert (2009), залишається «золотим стандартом» при диференціальній діагностиці СОПР [390, 270]. Для загальноприйнятої цитологічної оцінки визначають індекс кератинізації. Протягом останніх десятиліть були розроблені нові методи раннього встановлення передракових і злоякісних захворювань СОПР, засновані на використанні оптичної когерентної томографії (ОКТ) [427].

Рутинні методи візуалізації, такі як комп'ютерна томографія та магніто-резонансна томографія, дозволяють оцінити структурні особливості тканин з роздільною здатністю не вище 100–1000 мкм [275; 338]. Останнім часом робили спроби наблизити роздільну здатність методів до клітинного рівня (≈ 10 мкм), що стало можливим при використанні ядерного магнітного резонансу, конфокальної оптичної мікроскопії [207, 208; 339] і оптичної когерентної томографії (ОКТ) [86; 87; 340; 222].

В останні роки пильну увагу привертають до себе роботи, присвячені вивченню онкомаркерів в слині. Неінвазійне визначення передракових і злоякісних клітин СОПР вимагає хорошого доступу до місця їх знаходження і достатньої кількості таких сформованих клітин. Обидві ці умови цілком здійсненні при використанні слини як біоматеріалу. Саме слина, завдяки композиції клітин у своєму складі, недорогого і легко доступного методу забору є практично ідеальним діагностичним субстратом для виявлення наявних передракових і ракових утворень у ротовій порожнині. Проточний флуометричний аналіз слини людини продемонстрував присутність в її складі живих і загиблих еритроцитів, лейкоцитів і епітеліальних клітин. Проте, щоб відрізнити незмінені, передракові і ракові клітини від інших клітинних популяцій в слині необхідно вивчення ракових специфічних біомаркерів – онкомаркерів [152].

Однак, використання слини як біоматеріалу для скринінгу передракових захворювань СОПР не обмежується лише вивченням онкомаркерів. Так, В. Ziober з співавт. провели порівняння комбінованого біомаркерного визначення і

мікрорідинної лабораторної технології дослідження слини з метою удосконалення скринінгу раку і передракових захворювань СОПР [295]. В результаті було встановлено, що мікрорідинний чіп дозволяє визначати типи слини за складом із залученням до методики мінімум персоналу. Дана техніка дає можливість виявляти білки, які експресуються на мембранах диспластичних та ракових клітин, і унікальний ген-транскрипційний профіль ракових клітин. Крім того, цей метод допомагає швидко і автоматично проводити молекулярний аналіз в скороченому форматі, що дуже зручно в умовах клініки або операційної [341]. Зрозуміло, вчені використовували пілотний зразок установки, однак розвиток лабораторної чіп-діагностики на сьогодні йде дуже швидкими темпами. З огляду на її переваги і потребу в ній практичної медицини, досить імовірно, що через декілька років будуть створені прототипи, придатні для клінічних досліджень і впровадження в широку практику [316, 419].

Також, протягом останніх десятиліть були розроблені й інші складні суміжні техніки раннього визначення передракових і злоякісних захворювань СОПР [268, 274, 319, 356, 242, 418].

Одним із сучасних скринінгових методів є хемілюмінесцентна техніка (ViziLite (ZilaPharmaceuticals, Phoenix, Arizona)), яка вперше була апробована в США в 2002 р. Вона застосовується як додаток до традиційної процедури огляду порожнини рота і може використовуватися як для обстеження пацієнтів з високим ризиком передракових і ракових захворювань, так і для виявлення та аналізу прихованих і безсимптомних змін, не помічених раніше в процесі обстеження.

Цей метод є досить простим в практичному застосуванні, безпечним і неінвазійним. За його допомогою стоматолог може точніше виявляти ураження в межах їх кордонів. Однак, слід враховувати, що розміри патологічного вогнища при хемілюмінесценції здаються більшим, ніж вони є насправді [367]. Іншим недоліком техніки є дорожнеча системи і одноразовість світлових паличок. Крім того, хемілюмінесценція неспецифічна у визначенні природи

ураження – запалення, доброякісна чи злоякісна пухлина, що може призвести до незапланованої біопсії [217]. Проте, ця система корисна при клінічному обстеженні для візуалізації ушкодження СОПР, особливо в поєднанні з толуїдиновим блакитним – вона дозволить позначити кордони для подальшої біопсії [232].

Інший оптичний метод діагностики пухлинних захворювань СОПР засновано на такій властивості біологічної тканини як флуоресценція [245]. В епітелії і стромі СОПР містяться молекули, так звані ендogenous флуорофори тканин. Вони мають здатність випромінювати світло в УФ або видимій областях спектра. Можливості аутофлуоресцентної діагностики передраку та ранніх форм раку СОПР активно досліджували останніми десятиліттями із залученням різних методологічних підходів і апаратури та описані в низці зарубіжних оглядів [244]. Як показали більшість проведених випробувань, в осередках ураження СОПР відбувається зменшення інтенсивності аутофлуоресценції. Це дозволяє виявляти передракові захворювання і злоякісні процеси в СОПР на ранніх стадіях [27, 224, 189, 324, 245, 375, 374]. Так, O'Dwyer M. зі співавт. (2008) провели пілотне дослідження раннього виявлення уражень СОПР, які могли перетворитися в злоякісні новоутворення, за допомогою компактного спектрометра для визначення флуоресценції в ротовій порожнині [221]. Ґрунтуючись на отриманих даних, вчені прийшли до висновку про можливість використання методики для визначення передракових захворювань та ранніх стадій пухлинного процесу. Однак, автори зазначають, що в процесі застосування методики вони отримали досить велику кількість помилкових результатів. Вони залежали від багатьох факторів, в тому числі, і від способу життя пацієнта. У той же час, багато авторів впевнені, що, незважаючи на низьку специфічність, аутофлуоресцентна візуалізація має великий діагностичний потенціал як метод додаткового огляду СОПР саме для цілей скринінгу [370, 341].

На сьогодні для діагностики дисплазії епітелію слизової оболонки порожнини рота використовують імуногістохімічний метод (ІГХ). Він дозволяє

більш точно визначити ступінь дисплазії (SIN1, SIN2, SIN3). Маркерами злоякісної трансформації є білок Ki-67, маркер акантоза – білок P53 [9; 177], білки цитоскелета – цитокератин 8 і 19 [219; 276; 363], E-кадхерін [424] і бета-катенін [334], а також білок базальної мембрани – колаген IV типу і фермент, який розщеплює його – матриксна металопротеїназа-9 [318; 416].

Підвищення проліферативної активності клітин є основною ланкою патогенезу пухлинного росту [321].

Ki-67 це ядерний білок, який виявляють в проліферуючих клітинах нормальних і пухлинних тканин. Вивчені первинна структура, локалізація і регуляція даного білка. Встановлено, що Ki-67 зазнає фосфорилювання і дефосфорилювання під час мітозу, він чутливий до дії протеаз [411]. Даний білок знаходиться під жорстким контролем, час його напіврозпаду становить 60–90 хв [323]. Накопичення білка Ki-67 під час клітинного циклу регулюють системи синтезу та утилізації [387].

Специфічне значення антигену Ki-67 в житті клітини поки що не в'яснено. Відомо, що даний білок відіграє роль в клітинній проліферації, оскільки видалення Ki-67 з використанням анти-сенс нуклеотидів блокує проліферацію [405].

Підвищення проліферативної активності клітин є основною ланкою патогенезу пухлинного росту [321]. У зв'язку з тим, що білок Ki-67 виявляють у всіх фазах клітинного циклу, крім G0, його найчастіше використовують як маркер для вивчення проліферативної активності клітин в різних тканинах [321; 9], в тому числі і в епітелії слизової оболонки порожнини рота. Його застосовують для проведення диференціальної діагностики між передраком і раком СОПР [294; 272; 292].

Таким чином, за результатами виконаних раніше досліджень, видно, що при використанні маркера проліферації Ki-67 в імунохімічній діагностиці можна визначити лейкоплакію СОПР з ознаками дисплазії. Проте провести диференціальну діагностику між різними видами лейкоплакії залежно від ступеня дисплазії епітелію (без атипії, SIN1–SIN3) неможливо. Тому

необхідний пошук об'єктивних критеріїв оцінки ступенів дисплазії тканини, на підставі яких можна буде точніше визначити етап злоякісної трансформації епітелію при лейкоплакії СОПР.

Мутації гена пухлинної супресії P53 є найчастішими генетичними порушеннями, пов'язаними з онкологічними захворюваннями, які розглядають як ранні події в процесі канцерогенезу [258; 328; 410; 247; 236; 308]. Мутації гена P53 виявляють більш ніж у 50 різних видах пухлин.

У незмінених клітинах синтезується короткоживучий «дикий» тип білка P53 [368]. Період його напіврозпаду не перевищує 20 хв [38] і тому він не може бути виявлений імуногістохімічними методами. В результаті мутацій відбувається синтез довгоживучого «мутантного» протеїну, період напіврозпаду якого триває до 24 год [38; 243], і який визначається імуногістохімічно. Тому його можна використати як непрямий індикатор порушень, що відбуваються в тканинах. Поступове збільшення білка P53 супроводжується зміною клітин від нормального епітелію до гіперплазії, дисплазії та раку і підтверджує теорію багатоступінчастого процесу канцерогенезу в області голови та шиї. Це дає підставу припустити, що білок P53 може бути корисним біомаркером для оцінки ризику розвитку раку в незмінених тканинах і передракових захворюваннях, схильним до дії канцерогенів [329; 242; 330; 351; 350; 383; 299].

J. Regezi з співавт. (1995) і I. Cruz з співавт. (1998) вважають альтерацію гена P53 початковим процесом канцерогенезу СОПР.

Таким чином, можна вважати, що використання білка P53 для імуногістохімічної діагностики захворювань СОПР дасть змогу диференціювати незмінений епітелій від лейкоплакії і від плоскоклітинного раку СОПР, а також провести диференціальну діагностику різних видів лейкоплакії. Тому важливо виявити особливості експресії даного маркера на різних ступенях дисплазії при лейкоплакії (SIN1–SIN3) для оцінки стадії неоплазії епітелію СОПР.

В останні десятиліття успішно розвиваються кількісні методи в цитології [146]. Є повідомлення про достатню інформативність комплексного вимірювання об'єму ядер, обсягу клітин, ядерно-плазмового відношення. Ряд авторів, розглядаючи проблему оцінки динаміки передракових процесів і раннього виявлення процесу виникнення злоякісної пухлини, вказують на діагностичну цінність цитокаріометрії [240, 298].

Багато дослідників повідомляють про кореляцію між активністю протеїназ і інвазійним потенціалом пухлинних проліфератів [207, 216]. Автори вважають, що протеїнази з високою активністю грають роль в інвазії строми і базальної мембрани і, отже, можуть слугувати показником злоякісності проліферативного процесу.

Імуноморфологічні методи дозволяють оцінювати ступінь диференціювання клітин проліфератів і, таким чином, судити про злоякісність процесу [80, 132, 173]. Повідомляють про прогностичне значення оцінки активності Leu7+клітин як фактору протипухлинного захисту [288].

Таким чином, неоднозначне трактування результатів проведених досліджень різними авторами дозволяє зробити висновок про те, що на сучасному етапі розвитку молекулярної онкології використання імуногістохімічних маркерів перспективне в поєднанні з іншими методами діагностики та прогнозування перебігу передракових уражень слизової оболонки ротової порожнини [92, 99].

Розглядаючи проблему діагностики передракових змін слизової оболонки порожнини рота як при первинному зверненні хворих, так і в процесі контролю ефективності лікування, основним завданням є ідентифікувати якомога раніше перетворення в злоякісну форму, тобто діагностувати рак СОПР з метою радикального органозберігаючого лікування. Однак, незважаючи на досить характерну клінічну картину плоскоклітинного раку, розмаїття пухлинних уражень, особливо передракових, є однією з причин помилкових клінічних діагнозів [290, 414].

Таким чином, наразі проблема раннього виявлення передракових захворювань СОПР є досить актуальною. Це зумовлено як широким їх розповсюдженням, так і високим відсотком виникнення злоякісної пухлини та пізньою діагностикою раку СОПР. У зв'язку з цим стає очевидною необхідність широкого впровадження в практику сучасних скринінгових методів, розробки нових і вдосконалення вже наявних методів скринінгу злоякісних новоутворень порожнини рота. Це дозволить своєчасно виявляти як передракові зміни, так і рак порожнини рота на ранніх стадіях, що, в свою чергу, буде сприяти зниженню захворюваності на рак і смертності від нього.

1.4. Сучасний погляд на лікування лейкоплакії і червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота

На даний час існує багато методів лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота залежно від патогенетичних механізмів і клінічних проявів. Лікувальну тактику визначає низка факторів: характер перебігу процесу, час і тривалість виникнення, стан чинників загального і місцевого імунітету, своєчасність усунення подразнюючих або травмуючих факторів і ефективність проведеного консервативного лікування. В комплексне консервативне лікування включають препарати місцевої дії зі знеболювальною, протизапальною, антимікробною і кератопластичною властивостями [65, 66; 95; 113; 33; 51; 312; 257]. Досвід клінічних досліджень свідчить, що місцева терапія повинна бути спрямована не тільки на усунення неприємних суб'єктивних відчуттів, але і на створення оптимальних умов для природної регенерації слизової оболонки [365].

Однак, далеко не завжди використання тільки терапевтичних методів лікування захворювань СОПР дозволяє досягти позитивного результату, а саме структурного і функціонального відновлення слизової оболонки порожнини

рота: захворювання набуває затяжного, тривалого характеру, нерідко ускладнюється вторинним інфікуванням і малігнізацією. У цьому випадку застосування радикальних – хірургічних – методів є єдиним і адекватним способом їх лікування.

Лікування хворих на ЧПЛ будується з урахуванням ряду особливостей захворювання: наявності супутніх системних захворювань, симптомів клінічного перебігу, тривалості і гостроти процесу, емоційної налаштованості пацієнта, характеру проведеного раніше лікування, даних лабораторних досліджень. Необхідно відзначити толерантність захворювання до багатьох, навіть високоактивних засобів. Лікування має бути комплексним, строго індивідуальним, з обов'язковим залученням лікарів-інтерністів [133, 228, 389].

У вітчизняній і зарубіжній літературі описано безліч методів і засобів терапії хворих на ЧПЛ, доцільність застосування яких опосередкована тією чи іншою теорією патогенезу захворювання. Проте, при всьому розмаїтті вибору єдиної схеми лікування ЧПЛ СОПР не існує. Так, прихильники інфекційної теорії вважають, що першим етапом в лікуванні ЧПЛ повинна бути антибіотикотерапія. Сприятливий ефект при ЧПЛ дає лікування антибіотиками широкого спектра дії: тетрациклінами [10, 75], макролідами та ін. На практиці для лікування ерозивно-виразкових форм ЧПЛ успішно використовують антипротозойний препарат метронідазол [113].

З огляду на можливу роль в етіології ЧПЛ вірусу, що фільтрується, та враховуючи виявлення в епітеліоцитах СОПР вірусних включень, деякі автори [300, 309, 360, 395] вважають за доцільне в комплексне лікування ЧПЛ включати противірусні препарати: ацикловір, фамцикловір, бонафтон і т.д. Відзначено [304] сприятливий вплив метисазону (добова доза 20 мг/кг), який пригнічує репродукцію вірусів віспової групи при лікуванні ЧПЛ. О.В. Летаєва (2012) у своєму дослідженні встановила, що введення до стандартної комплексної терапії противірусного препарату панавір дозволило досягти клінічного одужання і значного поліпшення у 73,3% хворих ЧПЛ.

З огляду на той факт, що ЧПЛ нерідко супроводжується грибовою інфекцією, багато фахівців рекомендують гризеофульвін [190, 228]. Оскільки ЧПЛ СОПР часто поєднується з різними формами кандидозу, хворим з супутніми кандидозними ураженнями рекомендують [15] дифлюкан по 50 мг 7–14 днів або низорал по 200 мг на день – залежно від динаміки процесу.

Для лікування хворих на ЧПЛ з успіхом застосовували [129] дезоксирибонуклеазу (ДНК-азу), яка має здатність затримувати розвиток герпесвірусів, аденовірусу та ін. Найбільш ефективним вважали поєднання ДНК-ази з вітамінотерапією та седативною терапією.

Зв'язок початку ЧПЛ або його загострення з дією нейрогенних факторів, а також виявлені у хворих на ЧПЛ порушення в центральній і вегетативній нервовій системі обґрунтовують доцільність призначення хворим на ЧПЛ різних психофармакологічних засобів, у першу чергу – при загостренні процесу [3, 48, 117].

У комплекс лікування хворих на ЧПЛ включають нейротропні і седативні препарати. Хороший транквілізуючий ефект у хворих на ЧПЛ дають еленіум, сибазон (реланіум) [122]. Із седативних препаратів у пацієнтів з підвищеною дратівливістю добре зарекомендували себе корінь валеріани (настій, настоянка, екстракт), корвалол (валокордин), трава собачої кропиви [10]. Останнім часом стали ширше застосовувати нутрицевтичні препарати і їх комбінації: персен-форте, новопасит, настоянка півонії. При схильності до депресивного стану хворим на ЧПЛ бажано призначати препарати, що справляють м'яку антидепресивну дію: негрустін, оптимістін, коаксил, паксіл [48, 129, 117].

У комплексі лікування хворих на ЧПЛ, на думку багатьох фахівців [74, 75], з урахуванням ролі сенсibiliзувальних факторів певне місце повинно відводити гіпосенсибилізувальній терапії. Останнім часом рекомендують призначення антигістамінних препаратів II – III покоління, які не викликають седативного ефекту: кларитин, зіртек, дипразин, перитол, кромолін натрію, телфаст.

Протягом багатьох років в терапії хворих на ЧПЛ успішно використовують гістоглобулін, під дією якого в організмі людини виробляються протигістамінні антитіла і підвищується здатність сироватки крові інактивувати вільний гістамін [74, 123, 129].

З огляду на той факт, що ЧПЛ найчастіше розвивається за клітинно-опосередкованим типом алергійної реакції, доцільно використовувати в лікуванні хворих похідні 4-амінохіноліну (відомі як «протималарійні препарати»), що володіють істотними загальними особливостями терапевтичного ефекту (хінгамін, хлорохін, делагіл, плаквініл) [10, 226, 327]. Дані препарати гальмують аутоімунний процес, є слабкими цитостатиками, пригнічують функцію макрофагів, що усуває аутоцитоліз [3]. На жаль ефект цього лікування розвивається повільно: задовільний клінічний результат від включення протималарійних препаратів в комплекс лікування спостерігався у 40–50% хворих на ЧПЛ лише через 1–3 місяці безперервного лікування [226].

При ерозивно-виразковій формі ЧПЛ рекомендують [74] ін'єкції 1–1,5 мл 5%-го розчину хінгаміну під ерозії. Комбінований препарат пресоцил, який містить в собі преднізолон, делагіл і ацетилсаліцилову кислоту, досить ефективний при всіх клінічних формах ЧПЛ [72].

Відомо, що в патогенезі ЧПЛ істотна роль належить порушенням мікроциркуляції [97]. У зв'язку з цим для нормалізації мікроциркуляторних розладів у хворих на ЧПЛ, які страждають на серцево-судинні захворювання, рекомендують призначати антикоагулянти прямої дії. Препарати нікотинової кислоти (ніацин, нікотинамід та ін.), як і раніше, застосовують як в місцевій, так і в загальній терапії хворих на ЧПЛ [74, 75]. Вітамін РР викликає активацію фібринолізу, справляє вазодилатуючу дію, володіє широким спектром впливу на ліпіди і ліпопротеїни крові та може бути корисний у комплексному лікуванні хворих на ЧПЛ.

При лікуванні різних форм ЧПЛ добре зарекомендував себе ксантинолу нікотинат, який поєднує властивості речовин групи теофіліну і нікотинової кислоти. Препарат має вазодилатуючу, антиагрегатну дію, взаємодіє з

аденозиновими рецепторами, блокує фосфаділестеразу, підвищує утворення ЦАМФ, знижує вміст кальцію в гладеньких м'язах, розширює судини, що патогенетично зумовлює доцільність його використання в комплексі лікування хворих на ЧПЛ [144].

Є дані [159] про позитивні результати лікування хворих на ЧПЛ з використанням дімефосфону. В них підкреслюють, що дімефосфон справляє антиацидотичний ефект, активує метаболічні механізми регуляції кислотно-лужного балансу, покращує регуляцію кровообігу та венозний відтік. Завдяки протизапальній, мембраностабілізуючій, імуномодулювальній, антигіпоксантий, антиагрегантній та радіопротекторній діям дімефосфон забезпечує високий клінічний ефект в комплексному лікуванні 79,0% хворих на ЧПЛ.

Багато авторів рекомендують обов'язкове включення в комплекс лікування вітамінних препаратів, оскільки при ЧПЛ порушуються метаболічні процеси в слизовій оболонці [74; 142; 63, 64; 15; 228; 201; 385; 218]. Найбільш важливим в цьому плані є вітамін А і ретиноїди – деривати вітаміну А (тігазон, неотігазон, етретінат). Вони зменшують інтенсивність запальної реакції, впливають на стан клітинних мембран і нормалізують процеси проліферації [140, 71, 91, 228, 252, 391]. Ретиноїди мають виражену епітеліотропність і низьку токсичність. Проте при тривалому лікуванні вітаміном А може спостерігатися порушення функціональних проб печінки, і тому цей препарат протипоказаний при її захворюваннях.

Останніми роками для лікування хворих на ЧПЛ з успіхом застосовуються аналоги вітаміну А – каротиноїди (препарат Феноро), особливо при гіперкератозній та ерозивно-виразковій формах. Відмічено [34], що кращі результати отримані при поєднанні феноро (добова доза 75 мг) з пресоцилом (одна таблетка три рази на день).

Синергістом вітаміну А виступає вітамін Е – α -токоферолу ацетат, що володіє антиоксидантними властивостями. Він забезпечує захист поліненасичених жирних кислот і ліпідів клітинних мембран від перекисного

окислення і пошкодження вільними радикалами [31, 38]. У хворих на ЧПЛ вітамін Е використовують як інгібітор системи цитохрому Р-450. Це дозволяє при комплексному лікуванні кортикостероїдами знизити добову дозу і скоротити терміни стероїдної терапії [117]. Токоферол може виконувати структурну функцію, взаємодіючи з фосфоліпідами біологічних мембран, що має патогенетичне значення для лікування деструктивних форм ЧПЛ. Вітамін Е призначають всередину і внутрішньом'язово в дозах від 15 до 10 мг на добу протягом 20–40 днів [11, 117].

У комплексному лікуванні хворих на ЧПЛ доцільно використання вітамінів групи В: тіаміну (В₁), рибофлавіну (В₂), кальцію пантотенату (В₅), піридоксину (В₆), ціанокобаламіну (В₁₂), кальцію пангамату (В₁₅). Розглядаючи генезис деструктивних форм ЧПЛ, фахівці [117] визнають, що біотин (вітамін В₇) необхідний для комплексного лікування цих хворих. Він забезпечує нормальне здійснення енергетичних процесів, синтезу жирних кислот і ферментів травлення.

Використання полівітамінних препаратів – пентовіт, пентагексавіт, аевіт та інших – особливо показано в період ремісії ЧПЛ. Вважають за доцільне пацієнтам з ЧПЛ призначати полівітаміни, що містять мікроелементи з підвищеним вмістом вітамінів групи В, РР, А, Е (пангексавіт, ундевіт, мультитабс, центрум). З урахуванням неврогенного генезису ЧПЛ необхідно поєднувати вітаміни з мікроелементами і нутрицевтиками (цигапан, апілак та ін.).

У зв'язку з тим, що матеріальною основою ЧПЛ є імунне запалення і, в тому числі, виникнення реакції гіперчутливості уповільненого типу, корекція порушень місцевого і загального імунітету у хворих на ЧПЛ набуває особливого значення.

Багато лікарських препаратів, зокрема (вітаміни, мікроелементи, ферменти і т.д.) мають багатофакторний вплив на організм в цілому і на систему імунітету. Імунотерапію такими препаратами називають екстраімунною. Лікування комплексами препаратів з метою поліпшення роботи

безпосередньо імунної системи організму слід вважати власне імунотерапією [40]. Для проведення власне імунотерапії у хворих на ЧПЛ використовують досить велику кількість препаратів, які здатні впливати на систему імунітету. Найчастіше застосовуються речовини ендogenousного походження, зокрема, екстракти тимусу: тималін, тимоген, імунофан, тактивін та ін. [136]. Тактивін і тималін – це препарати поліпептидної природи, отримані з вилочкової залози великої рогатої худоби. У контексті вибору методів лікування хворих на ЧПЛ має значення, що крім імумодулюючої дії екстракти тимуса стимулюють процеси регенерації [40].

На думку А.В. Шумського [168], при поєднанні ЧПЛ з вірусною або мікробною інфекцією найбільш ефективним є препарат імунофан. Встановлено, що при лікуванні ЧПЛ імунофаном у хворих нормалізувалася Т-В клітинна кооперація, в сироватці збільшилася концентрація JgA, а в ротовій рідині – sJgA. Рекомендована схема призначення імунофану хворим на ЧПЛ забезпечувала швидку (на 7–10-й день лікування) епітелізацію ерозій у 56,3% пацієнтів.

Д.С. Сілін (2011) використовував гепон у вигляді зрошення по 1 мл 0,04%-го розчину препарату один раз на добу протягом 10 днів. Терміни ремісії подовжувалися до $11,4 \pm 1,3$ місяця при гіперкератозній формі, до $9,3 \pm 1,2$ – при ексудативно-гіперемічній і до $7,4 \pm 1,7$ – при ерозивно-виразковій формах. О.П. Самойлова (2008) спостерігала в 75,0% випадків позитивну динаміку епітелізації ерозій і виразок при призначенні лікарської композиції, що містить даларгін. О.В. Рослякова (2010) застосовувала мексидол в комплексному лікуванні хворих на ЧПЛ, що дозволило зменшити в 1,5 рази терміни епітелізації ерозій і в 2–3 рази збільшити тривалість ремісії. Клінічна ефективність проведеного лікування мексидолом у хворих на ЧПЛ СОПР склала 94,0%, а в групі порівняння – 82,0%.

Імумодулювальні препарати мікробного походження (рибомуніл, лікопід, імудон) останнім часом широко застосовують при інфекційних захворюваннях. Головною мішенню їх дії є клітини моноцитарно-

макрофагальної системи, які елімінують патогени з організму. Показано [47, 46, 113б 114, 116] позитивний клініко-лабораторний ефект лікопиду при лікуванні хворих на ЧПЛ.

У стоматологічній практиці давно застосовують препарат імудон, який складається з суміші лізатів різних мікроорганізмів. Він володіє специфічною і неспецифічною імунотропною дією, збільшуючи вміст лізоциму в слині, стимулюючи вироблення антитіл і фагоцитарну активність макрофагів [113, 167].

При ерозивно-виразкових формах ЧПЛ або при поєднанні з соматичними захворюваннями добре зарекомендував себе новий вітчизняний препарат комплексної дії – поліоксидоній [46, 116, 136].

У сучасній зарубіжній стоматологічній практиці одним із топічних стероїдів, які найчастіше застосовують в терапії хворих на ЧПЛ є клобетазолу пропіонат. Важливим механізмом дії клобетазолу є індукція вазоконстрикції з подальшим зменшенням запалення за рахунок зниження рівня гістаміну, а також ефектів катехоламінів в периферійному кров'яному руслі [225, 310, 362]. Доведено [204, 279, 377], що клобетазол демонструє більш виражені терапевтичні ефекти порівняно з іншими топічними стероїдами. Це дозволяє домогтися високої терапевтичної ефективності при зменшенні числа аплікацій в день.

Більшість [251, 203, 301, 354, 404] дослідників вказують на необхідність тривалої (не менше місяця) терапії інгібіторами кальциневрину для виключення рецидивів ерозивно-виразкових уражень.

Традиційно поряд з медикаментозними засобами в комплексі терапії хворих на ЧПЛ використовують різні фізичні методи лікування: ультрафіолетове опромінення в поєднанні з фотосенсибілізуювальним препаратом і дозованим вакуумом [103]; озвучування паравертебрально послідовно шийного, грудного і поперекового відділів хребта без або в поєднанні з озвучуванням осередків ураження на шкірі і СОПР [113]; лікувальні грязі, морські та індіферентні ванни, загальні сонячні ванни,

опромінення ртутно-кварцовою лампою [30]; діадинамічні струми на область шийного відділу хребта [39]; ПУВА-терапія [228, 300], постійне магнітне поле [60]; імпульсне магнітне поле [38]; гелій-неоновий лазер [78]; магнітолазерна терапія [47]; низькоінтенсивна ексимер-лазерна терапія [417]; опромінення вогнищ ураження монохроматичним червоним випромінюванням з довжиною хвилі – 660 нм [103] та ін.

Однак, у більшості пацієнтів з ЧПЛ захворювання обтяжене соматичними захворюваннями (серцево-судинної, ендокринної систем тощо). Тому застосування різноманітних за спектром патогенетичного впливу фізичних методів лікування багато в чому обмежене побічними ефектами, протипоказаннями за віком, супутніми захворюваннями. У зв'язку з цим пошук нових, максимально індиферентних фізичних факторів з «м'якою» і різноспрямованою дією (загальною і місцевою) при деструктивних формах ЧПЛ, з мінімальною кількістю побічних ефектів, є обґрунтованим і актуальним.

Включення в комплексне лікування вно-виразкових форм ЧПЛ різних методик світлотерапії обґрунтовано і виправдано фізіологічно. Практичний інтерес може представляти оцінка можливостей використання джерел, що випромінюють лінійно-поляризоване світло (ЛПС) довжиною хвилі в діапазоні 480–3400 нм.

Лікування всіх форм лейкоплакії має бути комплексним. З огляду на поліетіологічність даного захворювання, для його успішного лікування необхідно впливати як на вогнище ураження, так і на місцеві подразнювальні фактори, що його викликають, а також на організм в цілому [58, 67, 335].

Одним з важливих компонентів комплексної терапії лейкоплакії є професійна гігієна порожнини рота. Вона включає в себе ретельний огляд з реєстрацією кількісних і якісних індексів, пропаганду знань і навчання методам гігієни, призначення засобів гігієни, контроль за гігієнічним станом порожнини рота, професійне видалення зубних відкладень [150, 151].

Велике значення в етіологічній терапії лейкоплакії має санація порожнини рота, усунення місцевих травмувальних факторів, а саме,

зішлифування гострих країв зруйнованих зубів і коренів, видалення з порожнини рота металевих пломб і протезів з різномірних металів, а також рекомендації щодо припинення паління, прийому великих доз алкоголю, дуже гострої і гарячої їжі, оскільки все це збільшує небезпеку малігнізації патологічного процесу [60, 160, 166, 372, 376, 396].

Серед консервативних способів лікування плоскої форми лейкоплакії слід відзначити сприятливу дію аплікацій вітаміну А (3,44% ретинол ацетат) або Е (30% токоферол) [39]. Ряд вчених вказують на хороший терапевтичний результат застосування вітаміну А в таблетках (по 150000 ОД на день), причому неодмінною умовою прийому препарату було повільне їх розсмоктування в роті [73]. Деякі автори Wahi, Boddhe, Arora і Srivastava дотримуються думки, що лікування вітаміном А запобігає трансформації лейкоплакії в рак. Однак, є окремі повідомлення про відсутність позитивної динаміки патологічного процесу у разі прийому тільки вітаміну А [73], а іншими дослідниками доведена низька ефективність локального застосування цього препарату [158].

Частина вчених вважає за доцільне при лікуванні лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота застосувати вітаміни групи В у вигляді перорального прийому бромистого тіаміну по 20–30 мг на добу або внутрішньом'язового введення у вигляді 6%-го розчину по 1–2 мл; вітамін В₁₂ – внутрішньом'язово по 1–2 мл протягом 10–20 днів, тому що при патології травного тракту часто виникає дефіцит вітамінів цієї групи [10]. Thiers, Racouchot і Gullermer відзначили хороший ефект від місцевого введення у вогнища ураження розчину рибофлавіну.

Інші дослідники отримали хороші результати лікування різних форм лейкоплакії СОПР одночасним застосуванням вітаміну А і В [400]. Schuerman і Greither для досягнення позитивного терапевтичного ефекту рекомендують тривалий прийом цих вітамінів. Sharp пропонує лікувати хворих лейкоплакією дієтою в поєднанні з прийомом препаратів печінки, вітаміну В₁₂, рибофлавіну, фолієвої кислоти, тіаміну і вітаміну В₆. За його даними, плоска форма

лейкоплакії при такому лікуванні зникала через 3–4 місяці, а верукозна за цей час лише дещо ущільнюється. Особливо таке лікування було дієвим при ерозивних формах, коли ерозії гоїлися через 1–2 місяці.

Деякі дослідники для місцевого лікування плоскої форми лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ пропонують використовувати мазь Брусеніної. Ефективність цієї мазі обумовлена тим, що вона складається з речовин, які захищають тканину від зовнішніх впливів, нормалізують регенерацію і беруть активну участь в регуляції обмінних процесів [20].

Ряд учених показали можливість монотерапії хворих з плоскою формою лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота спіронолактоном [401]. Препарат використовували як блокатор специфічних рецепторів тестостерону в осередках ураження. Загально прийнято розглядати спіронолактон як калій-магній-зберігаючий діуретик. У той же час препарат володіє антиандрогенною властивістю, яка пов'язана з блокуванням андрогенових рецепторів в тканинах-мішенях, до яких належить і слизова оболонка порожнини рота. Клінічного ефекту лікування, за даними авторів, вдалося досягти у 92,6% пацієнтів з плоскою формою лейкоплакії [98].

Останнім часом вчені та лікарі для лікування уражень лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота залучають фармакологічні препарати, які належать до групи адаптогенів. В їх число входять родіола рожева, елеутерокок колючий, аралія маньчжурська, лимонник китайський, заманиха висока та ін. Під впливом адаптогенів виникає стан неспецифічно підвищеної опірності організму, що характеризується оптимізацією функцій пов'язаних між собою захисних систем (нейроендокринної та імунної), поліпшенням процесів обміну речовин в органах і тканинах [32, 119, 124]. При цьому важливу роль відіграють імунорегуляторні властивості адаптогенів. З імуномодулювальною дією пов'язують і їх антибластомогенними та антимутагенними властивостями [118, 149].

Для полегшення відвикання від паління і його наслідків застосовують препарат рослинного походження – Nikorol з продуктів фірми Neways. Екстракти трав (ласкавець золотистий, тирлич, м'ята, солодка та ін.), які входять до складу Nikorol, пом'якшують слизову, покращують обмін речовин і імунітет. Так, антиоксиданти, які містить ласкавець, і найсильніші з яких куркуміноїди, суттєво зменшують ризик ракового процесу.

Ряд дослідників пропонують використовувати в лікуванні лейкоплакії п'явки медичні (*Hirudomedicinalis*), які справляють тромболітичну, антиагрегантну та імуномодулювальну дію [61].

З фізіотерапевтичних процедур для лікування лейкоплакії рекомендують електрофорез з фторбензотетом [141]. Доза на процедуру 2,5 мл, курс 20–25 сеансів. Механізм дії ґрунтується на нормалізації обміну нуклеїнових кислот і блокуванні мітотичного поділу проліферуючих клітин. Іншим методом фізіолікування є застосування озонованої (концентрація 5 мг/л) оливкової олії у вигляді ванночок для порожнини рота двічі на день протягом трьох місяців [166]. Процедуру проводять протягом 15 хв після стандартної індивідуальної гігієни порожнини рота. Механізм дії базується на нормалізації процесів диференціювання і кератинізації епітелію СОПР, поліпшенні мікроциркуляції, підвищенні кількості клітин з рухомими функціональними ядрами і зниженні рівня ендогенної інтоксикації організму.

Також при лікуванні лейкоплакії використовують хірургічні методи: висікання вогнищ ураження скальпелем, або за допомогою лазера, електрокоагуляцію, кріодеструкцію чи їх поєднання [307]. Лазерна хірургія заснована на деструктивному впливі на тканини, викликаному тепловим, гідродинамічним або фотохімічним ефектом лазерного випромінювання. Хірургічні методи лікування, особливо верукозної і ерозивної форм лейкоплакії, є на сьогодні найпоширенішими, особливо коли розміри вогнища дозволяють вилучити його в межах здорових тканин. Ці методи, крім того, дають можливість проведення ретельного гістологічного дослідження для виявлення початку виникнення злоякісної пухлини лейкоплакії [208].

На думку деяких авторів [304] основним методом оперативного лікування є висікання ділянки лейкоплакії скальпелем. Слід зазначити, що даний метод показаний, коли розміри вогнища лейкоплакії мають чіткі контури і доступ до них не утруднений. Проте, навіть у цих випадках багато авторів [429] відзначають травматичність методу, утворення рубців на слизовій оболонці і рецидиви захворювання. Електрокоагуляція ураженої ділянки слизової оболонки дозволяє провести оперативне втручання безкровно. Але вона також має низку негативних моментів: електричний струм викликає об'ємне термічне пошкодження навколишніх тканин і агресивно впливає на підлеглі тканинні структури, надалі провокуючи рубцеві зміни слизової оболонки. Крім того, об'ємне термічне ураження сприяє виникненню вторинної інфекції, також можлива повторна кровотеча. Застосування кріодеструкції [12; 218] (заморожування осередків до -160 – -180°C відбувається за допомогою рідких газів) при лікуванні лейкоплакії порожнини рота має свої переваги: відсутня кровоточивість, доступність впливу на ділянки лейкоплакії, локалізовані біля кореня язика і на бічних стінках глотки. Однак, при збільшенні кратності кріодеструкції зона некрозу зростає, з подальшим збільшенням термінів регенерації тканин і утворенням грубих рубцевих деформацій СОПР; також в цих зонах може спостерігатися рецидив захворювання.

Інший вид хірургічного лікування лейкоплакії – це застосування алогенного трансплантату слизової оболонки. Для цього спочатку проводять шляхом абразії за допомогою фрези деструкцію лейкоплакії поверхневого шару епітелію. Після чого до країв патологічного вогнища підшивають алогенний трансплантат слизової оболонки, законсервований не менше двох тижнів у 0,25%-му розчині метиленгліколю. Спосіб забезпечує швидке настання лікувального ефекту, не призводить до некрозу вогнища і оточуючих тканин, сприяє тривалий (понад п'ять років) ремісії.

Фотодинамічна терапія заснована на здатності фотосенсибілізатора селективно накопичуватися в пухлинній тканині [178]. У присутності кисню під впливом лазерного світла довжиною хвилі, що відповідає типу поглиненого

фотосенсибілізатора, відбувається фотохімічна реакція. Вона призводить до утворення синглетного кисню та інших окисників з подальшою вибірковою загибеллю пухлинних клітин. Загоєння дефективних тканин відбувається з утворенням ніжного рубця, зберігаючи оточуючі здорові тканини [361; 381]. За даними деяких авторів, застосування фотодинамічної терапії дало позитивні результати при лікуванні лейкоплакії як передракового захворювання [215; 345].

Американськими вченими [291; 263; 380; 174] була зроблена спроба лікування верукозної лейкоплакії із застосуванням місцевої фотодинамічної терапії з фотосенсибілізаторами «фотофріна» і ALA.

На сьогодні фотодинамічна терапія схвалена онкологами як метод поліативної терапії при початкових стадіях раку, «незручних» локалізаціях на обличчі, вушних раковинах, а також в комбінованому і комплексному лікуванні при рецидивах раку шкіри, нижньої губи і язика [100; 139].

Таким чином, арсенал методів лікування передракових захворювань СОПР і червоної облямівки губ невеликий. Однак, слід зауважити, що завдання вдосконалення терапії даних захворювань досить тісно пов'язане з розробкою нових діагностичних тестів, які неінвазивно і атравматично допоможуть оцінити ступінь змін в осередку ураження, що дасть змогу більш диференційовано підходити до лікування хворих на дані захворювання і розширити діапазон терапевтичних впливів [421]. Крім цього очевидно, що завдання вибору найбільш доцільних методів терапії тісно пов'язане з проблемою визначення критеріїв малігнізації передракових захворювань. Застосування методів, якими в умовах *in vivo* можна встановити ступінь наближення передраку до раку, дозволить лікарю не тільки «на око» контролювати процес лікування, а й диференційовано підходити до вибору методу терапії.

1.5. Сучасні технології профілактики передракових захворювань

У всіх розвинених країнах держава приділяє величезну увагу профілактиці онкологічних захворювань. Цікавий той факт, що скринінг як програмний захід там втратив своє значення, але увійшов невід'ємною складовою в страховки громадян. У таких країнах як Швейцарія, Австрія, Німеччина, Франція широко розповсюджене гарантоване страхування. Згідно нього громадяни зобов'язані з певною періодичністю проходити профілактичні огляди, в іншому випадку наступний страховий випадок буде частково оплачений з їх власних коштів. Саме з цієї причини формуються повноцінні потоки пацієнтів на профілактичні огляди (що для нашої країни залишається певною проблемою). Саме завдяки цьому виявлення на ранніх стадіях злоякісних новоутворень в країнах Європи в рядовому випадку перевищує 60% [85, 246, 261, 278].

Розробляючи програму профілактики, потрібно пам'ятати про якісне проведення онкологічних обстежень населення. Оскільки ефективність диспансеризації залежить від якості лікарського огляду, то вирішення завдань профілактики та ранньої діагностики має досягатися силами медичних працівників загальної лікувальної мережі. Справедливо вважають, що найбільше значення в діагностиці мають досвід і кваліфікація лікаря. Виявляти рак повинні лікарі різних спеціальностей! [59, 156, 157].

Недостатньо висока онкологічна грамотність лікарів-стоматологів загальної практики роблять профілактичний огляд у ряді випадків низькоефективним засобом скринінгу. В сучасних умовах високої захворюваності і смертності населення від злоякісних новоутворень лікар-стоматолог повинен бути не просто «онкологічно настороженим», а «онкологічно грамотним». Сьогоднішнє реформування системи охорони здоров'я України передбачає значне посилення ролі і кваліфікації фахівців первинної ланки – лікарів загальної практики. Однією з причин занедбаності і

пізнього виявлення онкологічної патології є лікарські помилки – до 30% випадків. Проте наголошують, що більш раціональною вважається тактика, при якій всіх хворих з підозрою на онкологічне захворювання повинен оглядати онколог. Однак, лікарем першого контакту залишається лікар первинної ланки охорони здоров'я [57, 125, 164].

З іншого боку автори відзначають, що значною мірою задавленість хвороби пов'язана з низькою медичною культурою населення: близько 70% хворих самі відклали візит до лікаря, проте в третині всіх випадків така задавленість цілком лежить на совісті лікарів загальної мережі. Від уважного ставлення лікаря до здоров'я пацієнта, від чіткого виконання алгоритму обстеження хворих в групах ризику багато в чому залежить тривалість життя онкологічних пацієнтів і зниження смертності [23, 42, 170].

Таким чином, проблема, здавалось би, очевидна – низька підготовленість лікаря загальної практики до зустрічі з онкологічним пацієнтом. З іншого боку постає низка проблем щодо підвищення кваліфікації фахівців в плані онкології. Одна з них – проблема вузівської освіти студентів. Мала кількість аудиторного часу – в середньому не більше 72–76 год для різних факультетів та вузів – не дозволяє належною мірою висвітлити весь спектр проблем сучасної онкології, не кажучи вже про явно недостатню практичну роботу студентів в операційних і відділеннях.

Прогноз при злоякісних новоутвореннях голови та шиї безпосередньо залежить від стадії захворювання на момент первинного звернення пацієнта. Тому надзвичайно актуальним є навчання лікарів «першого контакту» правилам обстеження хворих з підозрою на рак цієї локалізації, тобто формування онкологічного погляду. Зіставлення ретельно зібраного анамнезу, клінічної картини і грамотне фізичне обстеження в більшості випадків сприяє постановці правильного діагнозу і вибору адекватної лікувальної тактики. Крім того, більшість пухлин голови та шиї легко доступні для взяття біопсії [24].

В останні десятиліття у світовій практиці профілактика як самостійна дисципліна отримала бурхливий розвиток [135]. Цьому сприяла активна

позиція ВООЗ і успішна реалізація низки програм попередження захворювань, на базі яких формувалися практичні підходи і розроблялися методи профілактичної роботи. До таких можна віднести вчення про здоровий спосіб життя, про перехідний стан між здоров'ям і хворобою (передхвороба), про фактори ризику захворювань, про адаптацію і дезадаптацію. Ці напрямки досліджень стали основою предмету профілактики як наукової дисципліни. Вони з'явилися у зв'язку з реальною потребою населення, що визначається рівнем його здоров'я і різноманіттям факторів ризику виникнення стоматологічних захворювань [54, 81, 83, 105, 148].

Плановість, комплексність, доступність, суворі індивідуалізація лікувально-профілактичних заходів є основними принципами методу диспансеризації стоматологічних хворих [123]. Виявлення стоматологічних хворих, що підлягають диспансерному спостереженню, можливе на прийомі за зверненнями, при проведенні профілактичних оглядів, за направленнями від лікарів інших спеціальностей. Факторами відбору хворих для взяття на диспансерний облік служать: хронічний характер стоматологічного захворювання, потенційна можливість виникнення або сформоване захворювання в результаті впливу хронічних вогнищ інфекції щелепно-лицьової ділянки, порушення основних функцій зубощелепного апарату, тривала втрата працездатності стоматологічними хворими, особливі умови виробництва і можливість розвитку професійних захворювань, вроджені вади розвитку, генетична схильність виникнення стоматологічних захворювань, передракові патологічні процеси щелепно-лицьової ділянки [147].

В цьому плані у світовій медичній практиці зростає роль комплаенса (від англ. «Compliance» – поступливість) – дотримання хворим призначень лікаря. Це важливо перш за все в зв'язку з тим, що профілактика і лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота вимагають тривалих термінів. Невчасне припинення оздоровчих заходів призводить до швидкого загострення або рецидиву хронічного запального захворювання, наростання альтерації і обваження процесу в СОПР. Інтерес до проблеми комплаенса в останні роки

пояснюється тим, що увага стоматологів все більш фокусується не тільки на усуненні симптомів хвороби, а й на попередженні загострень хронічних захворювань СОПР. Це надає важливого значення вирішенню проблем дотримання хворим режиму лікарських призначень і рекомендацій [428].

На даний час в стоматологічній службі України гостро виникає необхідність виведення лікування, профілактики і диспансеризації хворих з передраковими захворюваннями СОПР на якісно новий еволюційний рівень, що відповідає сучасному розвитку системи охорони здоров'я і науки.

Відомо, що ерозивно-виразкова форма червоного плоского лишая є попередником плоскоклітинного раку слизової оболонки порожнини рота, який займає шосте в світі місце серед злоякісних пухлин всіх локалізацій [415]. Незважаючи на удавану простоту діагностики патологічних процесів зовнішньої локалізації, визначення форми захворювань слизової оболонки, засноване тільки на клінічному обстеженні, часто веде до діагностичних помилок. Частка запущених форм раку слизової оболонки порожнини рота через діагностичні помилки, за даними різних авторів, досягає 58,4–70% [53, 192]. У зв'язку з цим прогностична оцінка факторів ризику малігнізації, ефективно виявлення ознак малігнізації і своєчасне лікування передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота залишається актуальним завданням стоматології.

Резюме. Аналіз даних літератури свідчить про те, що передракові зміни слизової оболонки порожнини рота передують розвитку плоскоклітинного раку в переважній більшості випадків і є розповсюдженими захворюваннями. Основний контингент пацієнтів – це люди старшого віку, хоча і відзначається тенденція «омолодження» даних захворювань. Встановлення діагнозу предракового стану слизової оболонки порожнини рота на підставі даних огляду в більшості випадків не представляє труднощів. Однак візуально визначити ступінь наближення передраку до раку практично неможливо. Цитологічні та гістологічні методи діагностики не завжди достатньо інформативні. Це робить доцільним пошук нових методів діагностики

передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота, що дозволять оцінювати патоморфологічні зміни, які відбуваються.

Терапевтичний діапазон впливів при передракових захворюваннях слизової оболонки порожнини рота невеликий. Тому при виборі лікування даної категорії хворих критерії діагностики початкових патоморфологічних змін у вогнищі передраку дадуть можливість на ранніх етапах помічати переродження їх у злоякісну форму і здійснювати диференційований підхід до лікування. Розглядаючи завдання встановлення діагностичних критеріїв передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота, доцільним видається імуногістохімічний і цитологічний скринінг змін слизової оболонки порожнини рота. Це дозволить своєчасно виявляти як передракові зміни, так і рак порожнини рота на ранніх стадіях, що, в свою чергу, буде сприяти зниженню захворюваності на рак і смертності від нього.

Безумовно, все сказане вище вимагає як вдосконалення ранньої діагностики, так і підвищення ефективності профілактичних і лікувальних заходів передракових захворювань СОПР.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Програма, матеріали та методичні особливості медико-соціального дослідження

Реалізація завдань, передбачених метою роботи, вимагала розроблення відповідної програми дослідження та її послідовного вирішення. Робота складалася з шести етапів (рис. 2.1), кожен з яких був спрямований на вирішення низки завдань з позиції системного підходу. Здійснення послідовного узагальнення результатів дослідження слугувало основою для наукового обґрунтування поставленої мети.

Робота виконувалася поетапно. На першому етапі були вивчені спеціальна література й офіційні дані, розроблені програма та план роботи, сформульовані цілі та завдання дослідження, намічені об'єкти і напрямки, визначені одиниці спостереження і первинна медична документація для аналізу стоматологічного стану пацієнтів з передраковими захворюваннями, які звернулися за медичною допомогою до лікаря, підібрані основні соціально-гігієнічні методи для виконання роботи.

На другому етапі був виконаний ретроспективний аналіз архівних матеріалів онкодиспансерів Житомирської та Чернігівської областей, Стоматологічного медичного центру НМУ за 2011–2015 рр. на предмет дослідження захворюваності на рак слизової оболонки порожнини рота слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ, поширеності передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакія та червоний плоский лишай) і ефективності їх діагностики, лікування та профілактики. Соціально-гігієнічне дослідження на цьому етапі проводилося методом анкетування і інтерв'ювання пацієнтів з передраковими

захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, лікарів-стоматологів за спеціально складеною програмою (Додаток 1, 2).

Третій етап був присвячений дослідженню предикторів розвитку і основних цитоімуногістохімічних маркерів передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакія та червоний плоский лишай) та їх ситуаційному аналізу.

На четвертому етапі дисертаційного дослідження на підставі комплексного ситуаційного аналізу цитоімуногістохімічних маркерів передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакія та червоний плоский лишай) побудована прогностична модель визначення ризиків розвитку захворюваності та малігнізації передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакія та червоний плоский лишай) і проведено кореляційні аналізи лабораторних показників.

На п'ятому етапі на підставі розробленої моделі ранньої діагностики лейкоплакії та червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота як передракових захворювань слизової рота, обґрунтовані та розроблені комплекси лікувально-профілактичних заходів і моделей диспансеризації хворих з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакія та червоний плоский лишай). Оцінку ефективності запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів для хворих з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакія та червоний плоский лишай) проводили на завершальному шостому етапі роботи.

Відповідно до цілей і завдань дослідження були використані наступні методи: клінічний, лабораторний, математичне моделювання, статистичний.

Виділення основного контингенту для поглибленого соціально-гігієнічного обстеження здійснювалося методом пропорційної механічної вибірки. Необхідна кількість спостережень, що забезпечує репрезентативність дослідження, розраховувалося за стандартною формулою без повторної вибірки.

Оцінка стану здоров'я та ефективності медико-соціальної допомоги пацієнтам з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота здійснювалася шляхом аналізу первинної медичної документації. Отримані дані заносилися в спеціально створену для цього контингенту базу даних. Інформаційна база даних медико-соціологічного дослідження на кожного пацієнта залежно від конкретного завдання охоплювала певні характеристики. Їх порівняння і угруповання дозволили обчислити і проаналізувати різні медико-біологічні та соціально-гігієнічні характеристики пацієнтів з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота. Статистична обробка та аналіз даних проведено з використанням Excel 2010 і статистичних пакетів програм Statistica 10.0.

Для аналізу взаємозв'язку і впливу медико-біологічних і соціально-гігієнічних факторів (характеристик) на захворюваність пацієнтів передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота і їх стан здоров'я були використані наступні математичні методи: кореляційний аналіз, метод експертного оцінювання індивідуальних характеристик, апіорного ранжирування, лінгвістичних змінних, множинної кореляції і оцінки достовірності відмінності характеристик основної та контрольної груп за критерієм Стьюдента.

Таким чином, отримані нормовані показники, що характеризують фактори ризику, можуть бути використані при застосуванні методів математичної статистики (рис.2.1.).

Для побудови прогностичної моделі визначення ризику розвитку онкологічних захворювань і зміни стану здоров'я пацієнтів використовувалися регресивні рівняння. Вони описують взаємозв'язок факторів ризику зі зміною оцінки стану здоров'я і наявністю передракового захворювання. Це дозволяє отримати на виході прогноз з ймовірнісною оцінкою, що знаходиться в межах від 0 до 1 (чим ближче прогноз до 1, тим краще стан здоров'я). Перед побудовою прогностичної моделі була проведена оптимізація простору ознак з метою скорочення параметричної надмірності: на основі методу «дискретних

кореляційних плеяд» виділявся мінімальний набір найбільш значущих чинників ризику, які досить повно описують медико-соціальну ситуацію в цілому.

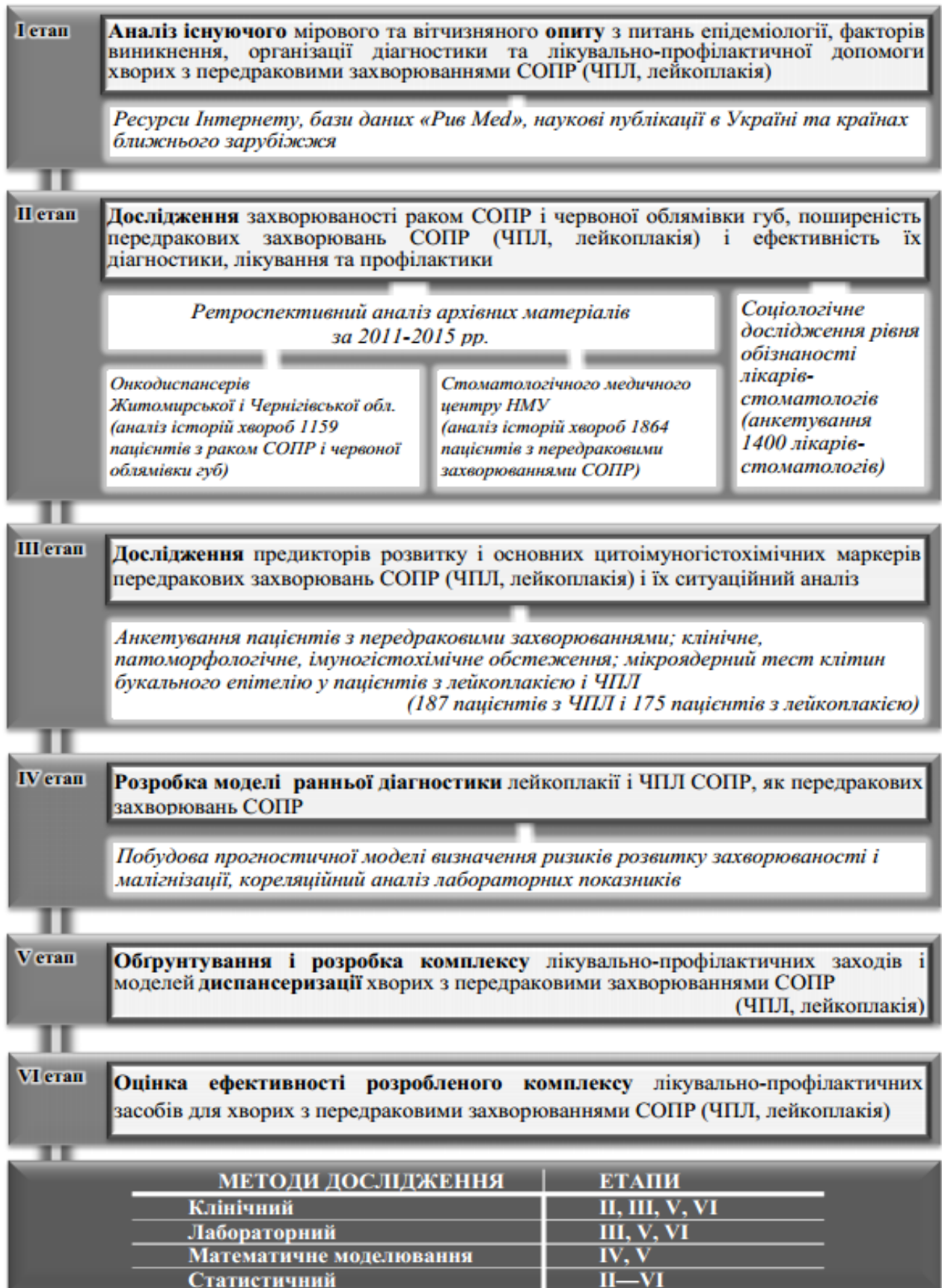


Рис. 2.1. Програма, матеріали і методи дослідження

Таким чином, особливостями методики дослідження є: комплексний характер, використання соціологічного, статистичного методів, експертних оцінок, моделювання, прогнозування, історичного та інших методів соціально-гігієнічного дослідження із застосуванням комп'ютерних програм для створення баз даних, обробки та аналізу матеріалів дослідження.

2.2. Ретроспективна оцінка рівня захворюваності на рак слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ, та поширеності передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота

Рівень захворюваності на рак слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ був проаналізований методом ретроспективного аналізу медичної документації (вिकопіювання з історій хвороби онкодиспансерів Житомирської та Чернігівської обл.) 1159 пацієнтів за наступними показниками: 1) частота розвитку раку слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ на тлі попередньої лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота; 2) частота розвитку раку слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ на тлі попереднього червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота.

Рівень поширеності передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота проаналізовано методом ретроспективного аналізу медичної документації (вिकопіювання з історій хвороби стоматологічного медичного центру НМУ) 1864 пацієнтів з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота.

2.3. Загальна характеристика обстежуваних

З метою клініко-лабораторного вивчення передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакії та червоного плоского лишая) серед статистично значущої вибірки населення м. Києва шляхом реєстрації відповідних діагнозів пацієнтів, які звернулися до стоматологічного центру на кафедру терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця, було відібрано 1473 пацієнти віком від 20 до 87 років. Діагноз ставили на підставі класифікації НМУ імені О.О. Богомольця. Обстеження та лікування пацієнтів проводили на базі кафедри терапевтичної стоматології та у Стоматологічному медичному центрі НМУ імені О.О. Богомольця в період із 2010 по 2015 роки.

Відбір пацієнтів за статтю мав випадковий характер у порядку звернення пацієнтів. Таким чином було сформоване наступне співвідношення хворих за статтю: 651 (44,20%) чоловік та 822 (55,80%) жінки (рис. 2.2).

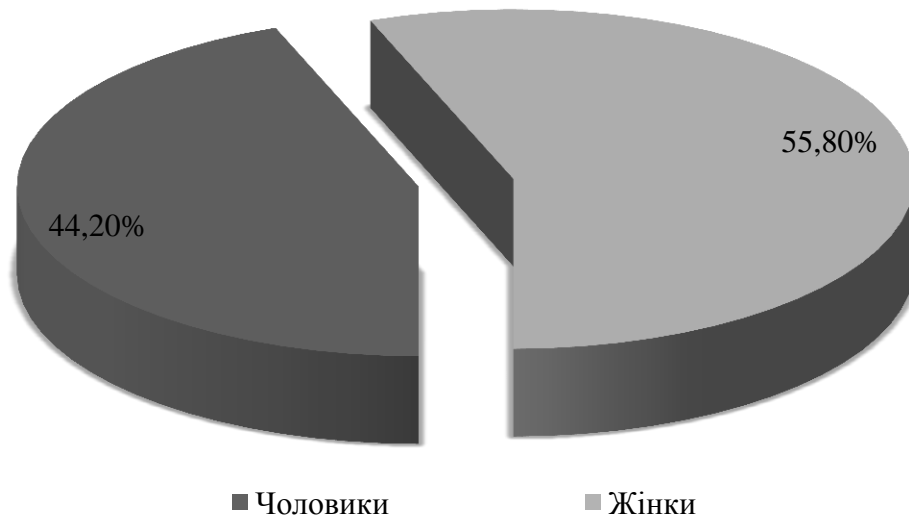
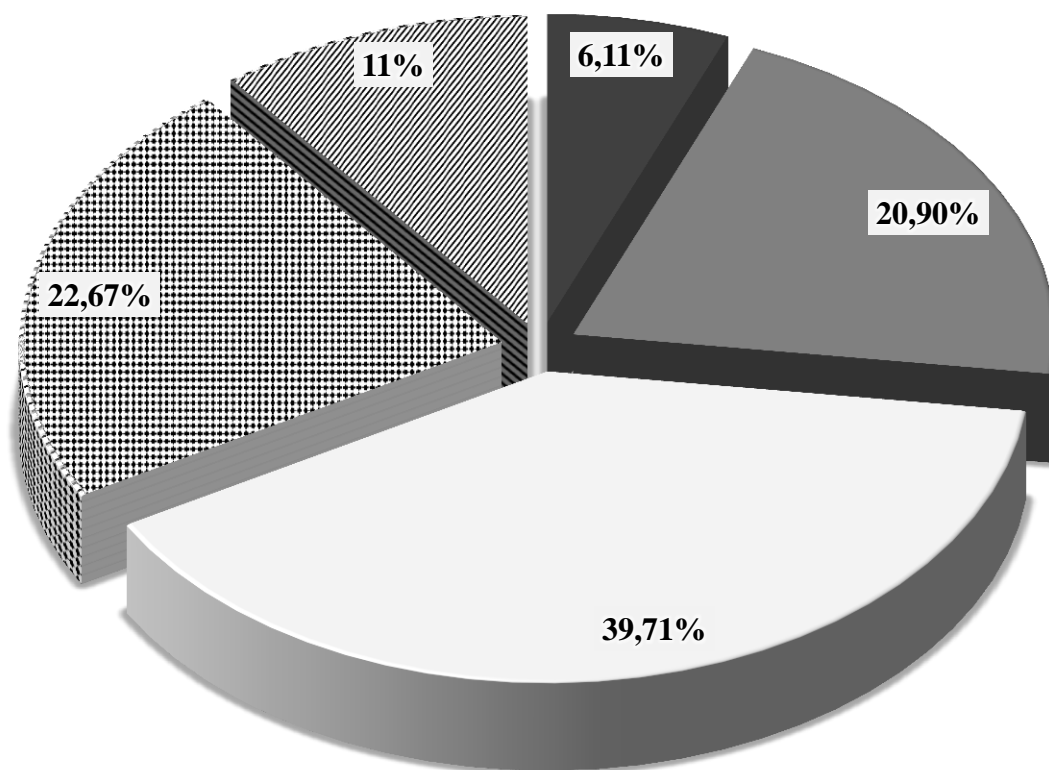


Рис. 2.2. Розподіл хворих за статтю

Розподіл хворих за віком представлено на рисунку 2.3.



■ 20-29pp. ■ 30-39pp. ■ 40-49pp. ▨ 50-59pp. ▩ 60 ≤ pp.

Рис. 2.3. Розподіл хворих за віком

Найчисельнішою виявилася група віком 40–49 років – 585 (39,71%) чоловік, другою – 334 (22,67%) пацієнти – група віком 50–59 років. Наступною, 308 (20,90%) осіб, була група віком 30–39 років, дещо меншою – 156 (10,52%) хворих – група віком 60 і старше та найменша – 90 (6,11%) чоловік – група віком 20–29 років. Розподіл хворих з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота за віком, статтю та нозологічною класифікацією представлено в таблиці 2.1.

Під час первинного огляду, згідно до протоколів, рекомендованих МОЗ України [141], пацієнти були розподілені за діагнозами (рис. 2.4).

Таблиця 2.1.

Розподіл хворих на лейкоплакію та червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота за віком, статтю та нозологічною класифікацією

Діагноз	Вік, років	Чоловіки	Жінки	Всього, абс. значення (в % від загальної кількості)
Червоний плоский лишай, типова форма	20–29	8	31	39 (2,65%)
	30–39	24	88	112 (7,60%)
	40–49	51	175	226 (15,34%)
	50–59	59	36	95 (6,44%)
	60 і старше	34	17	51 (3,46%)
	Всього:	176	347	523 (35,51%)
Червоний плоский лишай, ерозивно–виразкова форма	20–29	2	14	16 (1,08%)
	30–39	27	46	73 (4,95%)
	40–49	52	91	143 (9,70%)
	50–59	15	51	66 (4,48%)
	60 і старше	12	22	33 (2,24%)
	Всього:	108	224	332 (22,53%)
Лейкоплакія, плоска форма	20–29	21	12	33 (2,24%)
	30–39	58	34	92 (6,24%)
	40–49	57	33	90 (6,10%)
	50–59	36	29	65 (4,41%)
	60 і старше	14	11	25 (1,69%)
	Всього:	186	119	305 (20,71%)
Лейкоплакія, підвищена форма	20–29	–	–	–
	30–39	4	1	5 (0,33%)
	40–49	8	4	12 (0,81%)
	50–59	8	5	13 (0,88%)
	60 і старше	1	3	4 (0,27%)
	Всього:	21	13	34 (2,31%)
Лейкоплакія, верукозна форма	20–29	1	–	1 (0,06%)
	30–39	10	4	14 (0,95%)
	40–49	28	14	42 (2,85%)
	50–59	16	10	26 (1,76%)
	60 і старше	9	5	14 (0,95%)
	Всього:	64	33	97 (6,58%)
Лейкоплакія, ерозивно–виразкова форма	20–29	1	–	1 (0,06%)
	30–39	9	3	12 (0,81%)
	40–49	39	33	72 (4,88%)
	50–59	42	27	69 (4,68%)
	60 і старше	5	23	28 (1,90%)
	Всього:	96	86	182 (12,36%)

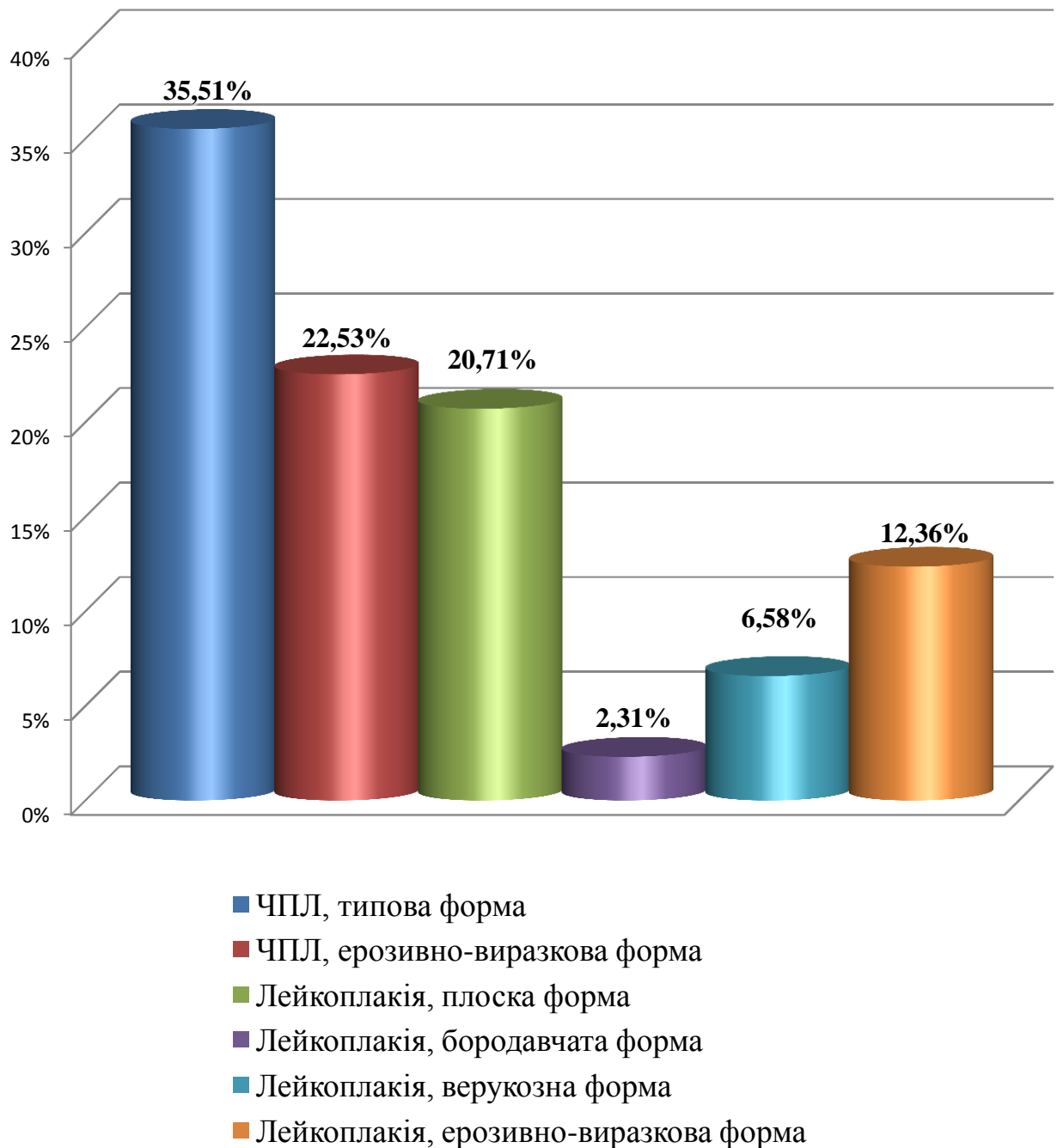


Рис. 2.4. Розподіл пацієнтів за діагнозом

Для виявлення супутніх захворювань і визначення загального стану пацієнтів, стандартизації отриманих даних і підвищення якості статистичної обробки результатів на кожного пацієнта заповнювали спеціально розроблену реєстраційну карту. Питання в карті стосувалися паспортних даних пацієнтів, даних стоматологічного анамнезу і стану їх соматичного здоров'я. Особливу

увага приділяли виявленню факторів ризику розвитку передракових захворювань. У реєстраційні карти відповіді на питання і їх аналіз заносили за такими блоками: стоматологічна зверненість прихильність до лікування і ставлення до стоматологічного обслуговування; наявність і типи ортопедичних конструкцій в ротовій порожнині; консистенція, характер і температура вживаної їжі; характер чищення зубів; рівень знань щодо профілактики стоматологічних захворювань. Реєстраційні картки заповнювалися дослідником шляхом викопіювання даних з амбулаторних карт пацієнтів.

Згідно до умов «Гельсинської Декларації» (2000), до початку дослідження пацієнти були поінформовані про мету і методи дослідження, потенційні користь і ризик, можливий дискомфорт при проведенні діагностики та інших маніпуляцій. Дослідження проводили за умови отримання у письмовій формі згоди пацієнта.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: а) пацієнти з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота; б) згода пацієнта на участь в дослідженні і обробку персональних даних.

Критерії невключення: а) пацієнти з виявленими симптомами виникнення злоякісної пухлини, які не змогли або не бажали звертатися до лікаря; в) вагітні жінки, жінки, які планували вагітність під час даного дослідження, жінки в період лактації.

Критерії винятку: а) загострення супутніх загальних захворювань; б) алергічна реакція на використовувані препарати; в) небажання пацієнта брати участь в дослідженні.

В подальші дослідження були залучені 362 хворих на червоний плоский лишай і лейкоплакію слизової оболонки порожнини рота при відсутності ознак гострих і загострених хронічних соматичних захворювань. Всі пацієнти, згідно з протоколами МОЗ України [112], підлягали ретельному клінічному обстеженню, результати якого були занесені в спеціально розроблені реєстраційні картки.

Для вирішення поставлених задач були використані клінічні, лабораторні та статистичні методи дослідження.

2.4. Методи дослідження

2.4.1. Клінічні методи дослідження

2.4.1.1. Стоматологічний анамнез

Клінічне дослідження проводили на момент первинного звернення пацієнта з подальшим динамічним спостереженням. Всі хворі перебували на диспансерному обліку.

При опитуванні пацієнтів серед основних скарг особливу увагу приділяли характерним для передракових захворювань ознакам – хворобливі відчуття в роті (в тому числі під час прийому їжі), відчуття сухості і стягнутості в роті, дискомфорт.

При зборі анамнестичних даних акцент робили на встановлення наявності в анамнезі факторів, які могли сприяти розвитку передракових захворювань порожнини рота: паління, зловживання алкоголем, хронічні захворювання травного тракту. Також звертали увагу на виявлення тривалої механічної травми слизової оболонки рота (зубним протезом, гострим краєм зуба і т.п.), наявність шкідливих звичок (утримування в роті олівця, ручки, цвяхів і т.д.), контакт з виробничими подразниками (лугами, кислотами у вигляді парів і аерозолів, іншими хімічними речовинами), хронічний стресовий стан тощо. Вживання пацієнтом алкоголю і паління реєстрували в спрощеному вигляді – «вживає», «не вживає» або «невідомо», стаж шкідливої звички вказували записами – до 1 року, 5 і більше років.

В ході опитування визначали тривалість захворювання, частота проведених раніше профілактичних заходів, попереднє консервативне і хірургічне лікування, наявність супутніх загальносоматичних захворювань і

гормональних розладів. Також виясняли соціальні та побутові фактори, періодичність загострень, тривалість ремісій. За показаннями призначали консультації вузьких фахівців і планове загальне обстеження.

Зовнішній огляд

У всіх пацієнтів проведено зовнішнє обстеження щелепно-лицевої ділянки, яке включало в себе:

- зовнішній огляд шкірних покривів та червоної облямівки губ;
- пальпаторне дослідження піднижньощелепних і шийних лімфатичних вузлів, встановлення їх розміру, консистенції, рухомості, болючості;
- дослідження функції скронево-нижньощелепного суглоба, жувальних м'язів, гілок трійчастого і лицевого нервів.

Визначали стан червоної облямівки губ (колір, порушення цілісності, наявність кірочок, ерозій, виразок), оцінювали стан слизової оболонки присінку і власне порожнини рота (колір, блиск, вологість, рельєф, набряк, явища атрофії, наявність травматичних факторів), виявляли локалізацію, вираженість і форму елементів ураження, поширеність патологічного процесу. Крім того, визначали стан слизової оболонки язика – набряк (за наявністю відбитків зубів на його бічній поверхні), зміни сосочків язика (ознаки атрофії, гіпертрофії), наявність нальоту і його характер, наявність елементів ураження. Із супутніх ознак увагу звертали на обсяг слиновиділення і запах з рота. Також при огляді встановлювали наявність і тип дефектів зубних рядів, стан прикусу, патологічне стирання зубів, захворювання пародонта, скупчення зубів і т.д. У пацієнтів, які мали зубні протези, особливу увагу приділяли якості їх виготовлення, оскільки дефекти протезів можуть розглядатися як фактор ризику розвитку передракових захворювань порожнини рота внаслідок тривалої травми слизової оболонки. Дуже важливим елементом обстеження хворого була пальпація. Щоки, губи, язик пальпували двома пальцями: великим і вказівним або бімануально. При цьому визначали консистенцію, рухомість, болючість органів і тканин.

Площа (в см²) запалення і ерозії визначали за формулою неправильного кола:

$$S=(\pi \times d_1 \times d_2)/4,$$

де: d1 – найменший діаметр; d2 – найбільший діаметр; π – константа, яка дорівнює 3,14.

Діаметри вимірювали за допомогою лінійки і циркуля з пластиковими ковпачками для захисту слизової.

При виявленні у пацієнтів осередків змін слизової оболонки порожнини рота проводили їх подальше ретельне вивчення за допомогою візуальних та інших методів додаткового дослідження.

2.4.1.2. Розширена стоматоскопія з використанням розчину толуїдинового синього

Вибір даного методу діагностики був обумовлений, перш за все, його доступністю для використання в широкій стоматологічній практиці і технічною простотою. Метод не потребує спеціального обладнання, дорогих реактивів і додаткового навчання персоналу. У зв'язку з цим він може бути широко використаний саме для скринінгової діагностики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота.

На першому етапі дослідження проводили візуальну оцінку всіх відділів порожнини рота пацієнта, на наступному – розширена стоматоскопія з прижиттєвим забарвленням вогнищ ураження 1%-м розчином толуїдинового синього.

Спочатку з ураженої ділянки слизової оболонки порожнини рота видаляли слиз 1%-м розчином оцтової кислоти, потім на нього накладали на 2–3 хв ватний тампон, просякнутий 1%-м розчином толуїдинового синього. Після зняття тампона знову видаляли слиз і виконували стоматоскопію. При цьому відмічали різницю в забарвленні слизової оболонки порожнини рота – нормальний епітелій забарвлювався в блідо-блакитний колір, а атипичний – в темно-синій.

2.4.2. Морфологічні методи дослідження

2.4.2.1. Мікроядерний тест клітин букального епітелію

Для оцінки клітин букального епітелію проводили мікроядерний тест. Перед приготуванням мазків пацієнти двічі ополіскували рот водою. Стерильним шпателем робили зішкріб зі слизової оболонки обох щік вище лінії змикання зубів. На знежиреному предметному склі готували суспензію взятого матеріалу і робилили мазки. Приготовлені препарати клітин епітелію слизової оболонки порожнини рота висушували на повітрі і фіксували фіксатором Май-Грюнвальда. Після фіксації мазки забарвлювали за Паппенгеймом (азур-2-еозином). Мазки вивчали під мікроскопом в світлі при збільшенні $\times 900$. Підраховували всі клітини на склі, наявні в них мікроядра і оцінювали частку різних типів мікроядерних клітин. Аналізували добре розправлені неушкоджені епітеліальні клітини, що лежать окремо, без нашарувань або з невеликим нашаруванням в моношарі. З аналізу виключали клітини, що містять на поверхні численні мікроорганізми. Мікроядра (МЯ) враховували в клітинах, які містять ядра з виразною і безперервно гладенькою межею, що припускає наявність інтактною ядерної мембрани. Підраховували кількість клітин з мікроядрами на 2000 клітин, які відповідають описаним характеристикам. Мікроядра ідентифікували як округлі хроматинові тіла з безперервним гладеньким краєм, які розташовані в цитоплазмі окремо від ядра в одній площині з ним і мають той самий малюнок хроматину і інтенсивність забарвлення [1].

Розрізняли чотири типи мікроядер:

1-й тип – одне маленьке МЯ ($1/40$ від розміру основного ядра), що знаходиться на невеликій відстані від основного ядра, утворене відірваним фрагментом хромосоми;

2-й тип – одне МЯ розміром $1/15$ – $1/10$ від розміру основного ядра, що складається з дрібних фрагментів, які відірвалися від хромосом, або з 1–2 великих фрагментів хромосом;

3-й тип – МЯ цього типу являють собою кілька дрібних утворень числом від двох до 10 і розміром таким самим як мікроядро 1-го і 2-го типів;

4-й тип – це одне велике МЯ розміром до 1/4 основного ядра, що складається з кількох (1–3) цілих хромосом і/або з багатьох фрагментів інших хромосом [1].

2.4.2.2. Дослідження біопсійного матеріалу

Дослідження проводили в патологоанатомічному відділенні клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (завідувач – канд. мед. наук Каленська Ольга Вікторівна).

2.4.2.2.1. Методика приготування гістологічних препаратів

Біопсійний матеріал фіксували в 10%-му нейтральному формаліні, промивали в проточній воді, ретельно зневоднювали в спиртах висхідної концентрації та заливали в парафін. Готували серії зрізів товщиною 4–5 мкм, фіксували їх на предметні скельця, проводили депарафінізацію і забарвлювали гематоксилін-еозином. На останньому етапі скельця укладали в канадський бальзам під покривне скло і досліджували під мікроскопом.

2.4.2.2.2. Методика приготування імуногістохімічних препаратів

Дослідження біопсійного матеріалу проводили відповідно до стандартного протоколу. Тканини фіксували в 10%-му забуференому формаліні (рН 7,4), після проводки на гістопроесорі заливали в парафін з температурою плавлення + 54⁰С.

Для імуногістохімічного дослідження (ІГХ) серійні зрізи товщиною 5 мкм монтували на скельця, вкриті полі-L-лізином. Блокували ендogenous пероксидазну активність за допомогою 3%-го розчину перекису водню протягом 10 хв. Як первинну на зрізи наносили 50 мкл розбавленої сироватки.

Виявлення тканинних антигенів здійснювали за допомогою поліклональних кроличих антитіл до вірусу папіломи людини 16-го типу

(АВБИОТЕС) в розведенні 1: 400 і моноклональних антитіл Р16ІNK4а (clon EPR1473, EPITOMICS) 1: 200 і Ki-67 (MM1, Diagnostic Biosystems) 1: 100. Зрізи інкубували протягом 30 хв.

Виявлення імунних комплексів проводили за допомогою безбіотінової системи детекції на основі пероксидази хрому (N-Histofine, Японія), зрізи дофарбовували гематоксиліном Майєра. Потім скельця зі зрізами знову промивали, занурюючи в проточну воду. Скло витягували, зневоднювали в спиртах, укладали в канадський бальзам і досліджували під мікроскопом.

Для визначення середніх статистичних величин реакції до вірусу папіломи людини 16-го типу і Р16ІNK4а оцінювали якісно за клітинними зонами: в базальному, шипуватому і остистому клітинних шарах, в плоскоклітинному раку встановлювали периферійну і центральну зону розподілу пухлинних клітин.

Як індикатор проліферативної активності використовували індекс проліферації Ki-67 (ІІ Ki-67), який визначали в кожному шарі клітин часткою забарвлених ядер, вираженою у відсотках. Крім пошарового ІІ Ki-67, визначали індекс розподілу проліферуючих клітин Ki-67 (ІР Ki-67) в різних шарах, виражений у відсотках. Для цього, за 100% приймали загальну кількість проліферуючих клітин у всіх шарах, а ІР Ki-67 відповідав відсотку подібних клітин в кожному з шарів відносно загальної кількості тільки проліферуючих клітин. Таким чином, даний показник вказував на клітинний шар з максимальною проліферативною активністю. Оцінку показників здійснювали в відповідних ділянках тканин. Підрахунок клітин проводили при збільшенні x 100.??

Індекс імунореактивності Р53 (ІІ Р53) обчислювали відношенням, вираженим у відсотках, числа клітин з забарвленими ядрами, що містять продукт ДАБ-реакції, до загальної кількості клітин, що не містять ДАБ. Так само визначали індекс розподілу імунореактивних клітин Р53 (ІР Р53) в різних шарах, виражений у відсотках. За 100% приймали загальну кількість імунореактивних клітин у всіх шарах, а ІР Р53 відповідав відсотку подібних

клітин в кожному з шарів відносно загальної кількості тільки P53 імунореактивних клітин.

2.5. Статистична обробка

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми STATISTICA 10.0. стандартними методами з визначенням середньої арифметичної (M) і середнього квадратичного відхилення (σ). З огляду на ненормальний розподіл окремих статистичних показників, порівняння двох незалежних груп здійснювали непараметричним методом за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Вірогідним вважали відмінності середніх при рівні статистичної значущості $p < 0,05$. Аналіз таблиць спряженості виконано за допомогою класичного критерію χ^2 за Пірсоном. За допомогою коефіцієнта R Спірмена вивчали кореляційні взаємовідносини між проліферативною активністю клітин (за експресією білка Ki-67) при лейкоплакії з явищами гіперплазії, дисплазії та плоскоклітинного раку і виразністю експресії антигенів вірусу папіломи людини (16-го типу) і P16INK4a.

2.6. Ретроспективна оцінка рівня надання спеціалізованої стоматологічної допомоги хворим з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота

Рівень надання стоматологічної допомоги хворим з проявами передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота було проаналізовано методом ретроспективного аналізу медичної документації (викопіювання з історій хвороби, направлень на лікувально-консультативний

прийом) 1864 пацієнтів за наступними показниками: 1) *діагностичні* – оцінка діагностичного рівня (I–IV за Bates V. et al., 1997); точність діагностики (відсоток розбіжності діагнозів); повнота формулювання діагнозу; відсоток недообстежених осіб; відсоток випадків гіпердіагностики; 2) *лікувально-профілактичні* – характеристика попереднього лікування за наявністю системного підходу, обґрунтованістю вибору засобів і методів комплексного лікування, завершеністю та ефективністю лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота; оцінка рівня і якості санації порожнини рота, потреби в консервативному, хірургічному та ортопедичному лікуванні; 3) *показники диспансеризації* – повнота охоплення диспансеризацією, ефективність диспансеризації за тривалістю ремісій і переходами пацієнтів у групи профілактичного лікування.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА РАК СОПР І ЧЕРВОНОЇ ОБЛЯМІВКИ ГУБ, ПОШИРНОСТІ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СОПР І ЕФЕКТИВНІСТЬ ЇХ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ (ЧПЛ, ЛЕЙКОПЛАКІЯ)

3.1. Ретроспективний аналіз захворюваності на рак СОПР і червоної облямівки губ і частота його розвитку на тлі передракових захворювань

Аналіз захворюваності на рак СОПР і червоної облямівки губ та частота його розвитку на тлі передракових захворювань був проведений за даними викопіювань з історій хвороби стоматологічних хворих онкодиспансерів Житомирської та Чернігівської областей. Під час аналізу особливу увагу приділяли: кількості випадків раку СОПР і червоної облямівки губ, анамнезу розвитку захворювання, наявності попереднього передракового захворювання, терміну виявлення раку СОПР і червоної облямівки губ від моменту діагностики передракових захворювання. Результати захворюваності на рак СОПР і червоної облямівки губ за архівними даними онкодиспансеру Житомирської області представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Захворюваність на рак СОПР і червоної облямівки губ за даними архівних матеріалів онкодиспансеру Житомирської області

Роки	СОПР			Червона облямівка губ		
	Всього	Чоловіків	Жінок	Всього	Чоловіків	Жінок
2011	81	73	8	29	20	9
2012	79	63	16	34	21	13
2013	89	78	11	42	34	8
2014	107	88	19	28	24	4
2015	90	69	21	34	22	12

Результати захворюваності на рак СОПР і червоної облямівки губ за архівними даними онкодиспансеру Чернігівської області представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Захворюваність на рак СОПР і червоної облямівки губ за даними архівних матеріалів онкодиспансеру Чернігівській області

Роки	СОПР			Червона облямівка губ		
	Всього	Чоловіків	Жінок	Всього	Чоловіків	Жінок
2011	75	68	7	31	21	10
2012	89	68	21	28	16	12
2013	68	51	17	31	23	8
2014	86	69	17	41	33	8
2015	69	56	13	28	23	5

Тобто, за період 2011–2015 рр. в Житомирській області рак СОПР виявлено у 446 (72,76%) осіб, а рак червоної облямівки губ – у 167 (27,24%) осіб, відповідно в Чернігівській – у 387 (70,88%) і у 159 (29,12%) осіб.

Необхідно відзначити, що рак СОПР зустрічається частіше, ніж червоної облямівки губ: в 2,7 раза за даними онкодиспансеру Житомирської області та в 2,4 раза – за даними онкодиспансеру Чернігівської області. Причому, рак СОПР у чоловіків у Житомирській області виявляється в 4,95 раза частіше, ніж у жінок, а у Чернігівській області – в 4,16 раза, відповідно. У чоловіків рак червоної облямівки губ за даними онкодиспансеру Житомирської області встановлюється в 2,6 раза частіше, ніж у жінок, а за даними онкодиспансеру Чернігівської області – в 2,7 раза, відповідно.

Таким чином, за архівними даними онкодиспансерів Житомирської та Чернігівської областей рак СОПР зустрічається частіше, ніж рак червоної облямівки губ і переважно у пацієнтів чоловічої статі.

Далі за архівними даними онкодиспансерів Житомирської та Чернігівської областей нами був проведений аналіз частоти виникнення раку СОПР і червоної облямівки губ на тлі попередніх передракових захворювань (рис. 3.1). Встановлено, що у Житомирській області рак СОПР і червоної облямівки губ розвинувся на фоні лейкоплакії СОПР у 135 (22,02%) пацієнтів, а на тлі ЧПЛ СОПР – у 20 (3,26%), у Чернігівській області – у 126 (23,08%) і 12 (2,2%), відповідно.

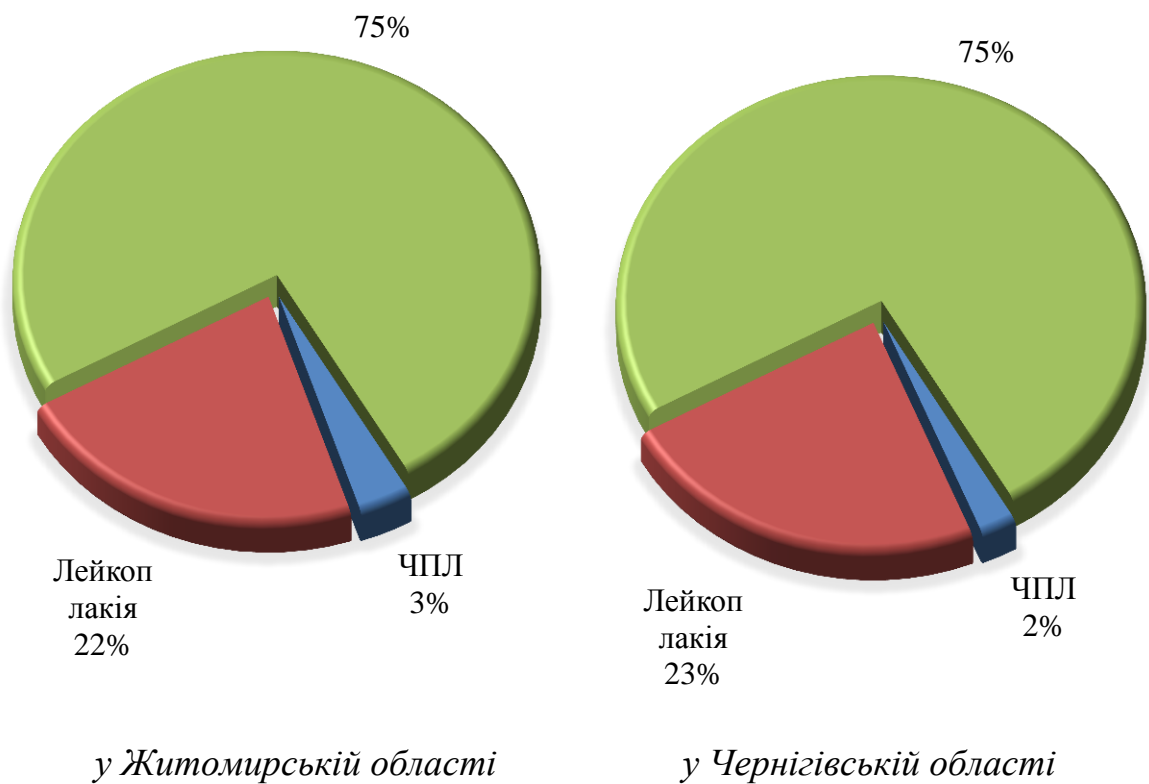


Рис. 3.1. Частота виникнення раку СОПР і червоної облямівки губ на тлі попередніх передракових захворювань (ЧПЛ і лейкоплакії СОПР) за архівними даними онкодиспансерів Житомирської та Чернігівської областей

Таким чином, рак СОПР і червоної облямівки губ на тлі попередньої лейкоплакії виявлявся у 261 (22,52%) пацієнта (рис.3.2), а на тлі попереднього ЧПЛ СОПР – у 32 (2,76%) пацієнтів (рис. 3.3).



Рис. 3.2. Перетворення верукозної лейкоплакії у злоякісну форму



Рис. 3.3. Перетворення ерозивно-виразкової форми ЧПЛ СОПР у злоякісну

В ході проведеного ретроспективного аналізу архівних даних онкодиспансерів Житомирської та Чернігівської областей виявлено, що рак СОПР і червоної облямівки губ розвивався за відносно короткий період від моменту діагностики передракових захворювання (рис. 3.4).

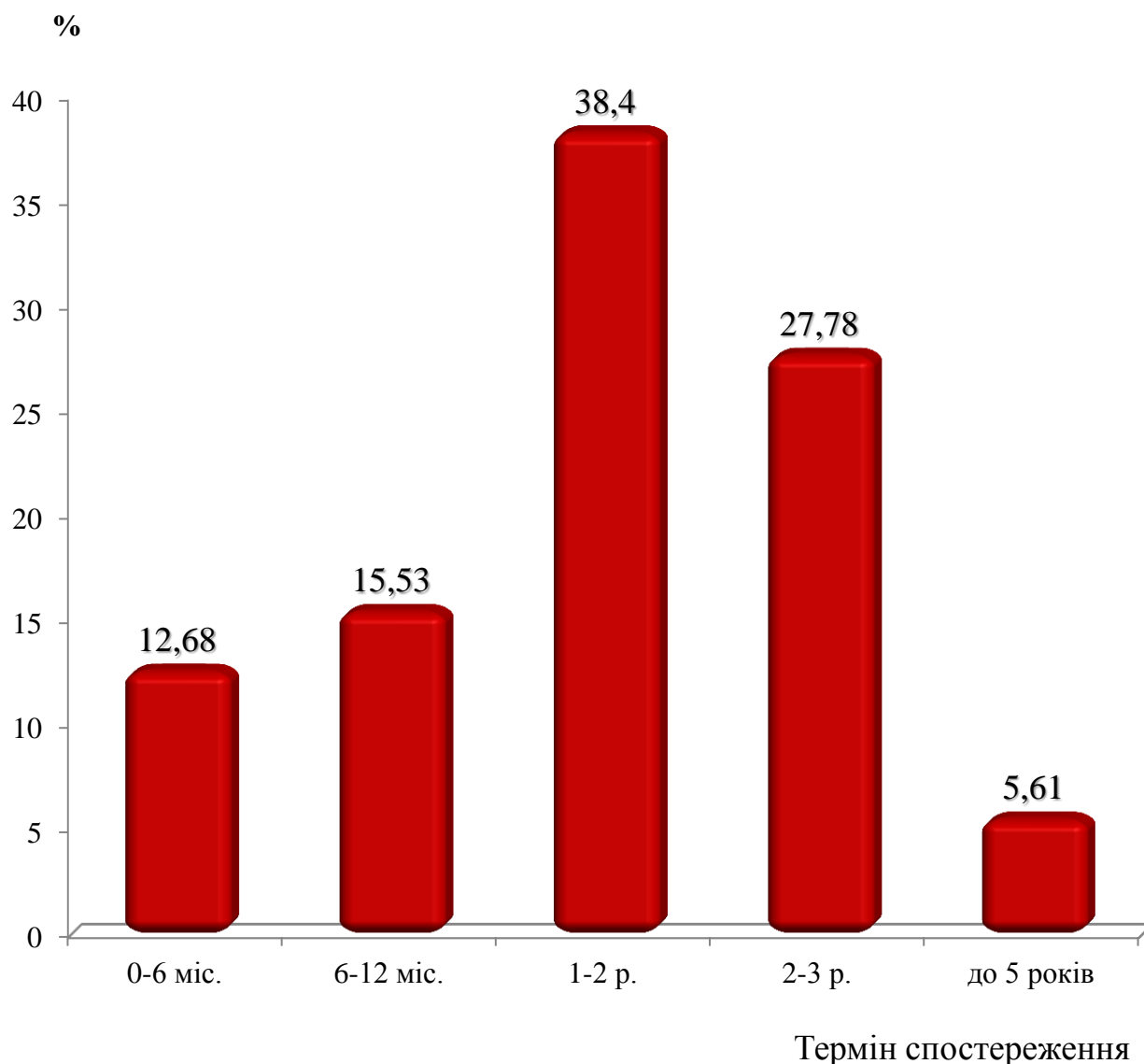


Рис. 3.4. Терміни виявлення раку СОПР (за даними дослідження архівних матеріалів обласних онкодиспансерів, 2011–2015 рр.)

Як видно з рисунків 3.4, у 37 (12,68%) пацієнтів рак було виявлено через кілька (до шести) місяців після діагностики лейкоплакії або ЧПЛ СОПР, у 46 (15,53%) – через 6–12 місяців, у 113 (38,4%) – через 12–24 місяці, у 81 (27,78%) – через 2–3 роки і лише у 16 (5,61%) – в період від 3 до 5 років. Таким чином, рак СОПР розвивався за відносно короткий термін від моменту діагностики ЧПЛ і лейкоплакії СОПР (від 6 місяців до 3 років).

3.2. Ретроспективний аналіз частоти передракових захворювань СОПР

Аналіз частоти передракових захворювань СОПР було проведено за даними викопіювань з історій хвороби стоматологічних хворих Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця. В ході аналізу особливу увагу приділяли: виду та формі передракового захворювання СОПР і червоної облямівки губ, анамнезу розвитку захворювання. Результати частоти передракових захворювань СОПР і червоної облямівки губ за архівними даними Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Розподіл хворих з передраковими захворюваннями СОПР за віком, статтю і нозологічною класифікацією

Діагноз	Вік, роки	Чоловіки	Жінки	Всього, абс. значення (в % від загальної кількості)
<i>Абразивний передканцерозний хейліит Манганотті</i>	20–29	–	–	–
	30–39	–	–	–
	40–49	11	3	14 (0,75%)
	50–59	16	5	21 (1,13%)
	60 і старше	21	6	27 (1,45%)
	Всього:	48	14	62 (3,33%)
<i>Лейкоплакія верукозна форма</i>	20–29	1	–	1 (0,05%)
	30–39	10	4	14 (0,75%)
	40–49	28	15	43 (2,31%)
	50–59	17	10	27 (1,45%)

Продовження табл.3.3

Діагноз	Вік, роки	Чоловіки	Жінки	Всього, абс. значення (в % від загальної кількості)
	60 і старше	11	5	16 (0,86%)
	Всього:	67	34	101 (5,42%)
<i>Лейкоплакія ерозивно-виразкова форма</i>	20–29	1	–	1 (0,05%)
	30–39	12	5	17 (0,91%)
	40–49	44	37	81 (4,35%)
	50–59	48	29	77 (4,13%)
	60 і старше	6	26	32 (1,72%)
	Всього:	111	97	208 (11,16%)
<i>Папілома</i>	20–29	–	–	–
	30–39	1	1	2 (0,11%)
	40–49	3	–	3 (0,16%)
	50–59	8	5	13 (0,70%)
	60 і старше	5	2	7 (0,38%)
	Всього:	17	8	23 (1,23%)
<i>Лейкоплакія плоска форма</i>	20–29	39	23	62 (3,33%)
	30–39	85	62	147 (7,89%)
	40–49	71	43	114 (6,12%)
	50–59	46	36	82 (4,40%)
	60 і старше	24	19	43 (2,31%)
	Всього:	265	183	448 (24,03%)

Продовження табл.3.3

Діагноз	Вік, роки	Чоловіки	Жінки	Всього, абс. значення (в % від загальної кількості)
<i>Хронічні виразки СОПР</i>	20–29	–	–	–
	30–39	3	2	5 (0,27%)
	40–49	13	7	20 (1,07%)
	50–59	16	14	30 (1,61%)
	60 і старше	14	6	20 (1,07%)
	Всього:	46	29	75 (4,02%)
<i>Червоний плоский лишай, ерозивно-виразкова форма</i>	20–29	2	14	16 (0,86%)
	30–39	27	51	78 (4,18%)
	40–49	54	97	151 (8,10%)
	50–59	16	53	69 (3,70%)
	60 і старше	12	24	36 (1,93%)
	Всього:	111	239	350 (18,78%)
<i>Червоний плоский лишай, типова форма</i>	20–29	8	32	40 (2,15%)
	30–39	25	91	116 (6,22%)
	40–49	53	177	230 (12,34%)
	50–59	61	37	98 (5,26%)
	60 і старше	35	17	52 (2,79%)
	Всього:	182	354	536 (28,76%)
<i>Післярентгенівський хейліт і стоматит</i>	20–29	–	–	–
	30–39	1	2	3 (0,16%)
	40–49	2	2	4 (0,21%)
	50–59	3	3	6 (0,32%)
	60 і старше	2	3	5 (0,27%)
	Всього:	8	10	18 (0,97%)

Продовження табл.3.3

Діагноз	Вік, роки	Чоловіки	Жінки	Всього, абс. значення (в % від загальної кількості)
<i>Метеорологічний і актинічний хейліти</i>	20–29	7	1	8 (0,43%)
	30–39	9	3	12 (0,64%)
	40–49	6	6	12 (0,64%)
	50–59	5	3	8 (0,43%)
	60 і старше	2	1	3 (0,16%)
	Всього:	29	14	43 (2,31%)

Структура і поширеність передракових захворювань СОПР, виявлених за підсумками ретроспективного аналізу історій хвороби 1864 пацієнтів, була така: хейліт Манганотті – у 62 (3,33%) пацієнтів, верукозна форма лейкоплакії – у 101 (5,42%), ерозивно-виразкова форма лейкоплакії – у 208 (11,16%), папілома – у 23 (1,23%), плоска форма лейкоплакії – у 448 (24,03%), хронічні виразки слизової оболонки – у 75 (4,02%), ерозивно-виразкова форма ЧПЛ – у 350 (18,78%), типова форма ЧПЛ – у 536 (28,76%), післярентгенівський хейліт і стоматит – у 18 (0,97%), метеорологічний і актинічний хейліти – у 43 (2,31%).

Таким чином, у структурі передракових захворювань переважають: ерозивно-виразкова форма лейкоплакії (11,16%), плоска форма лейкоплакії (24,03%), ЧПЛ типовий (28,76%) і ЧПЛ ерозивно-виразкової (18,78%) форми.

3.3. Характеристика обізнаності стоматологів з приводу передракових захворювань СОПР

Для соціологічного дослідження з метою оцінки рівня обізнаності в плані профілактики, знання найбільш частих локалізацій раку, періодичності проведення обстеження і скринінгу пацієнтів на первинному стоматологічному прийомі 985 лікарів з різних регіонів України відповіли на запитання опитувальника, складеного на основі американської роботи (Hogowitz A.M., 2000). Велику частку (659 (66,9%)) опитуваних становили працівники приватних клінік. Розподіл за гендерною ознакою був приблизно однаковим: чоловіків – 405 (41,12%), жінок – 580 (58,88%). Вік більшості лікарів (486 (49,34%)) становив 40–49 років. При цьому 356 (36,14%) із них мали спеціалізацію з терапевтичної стоматології, 217 (22,03%) – із загальної стоматології, 196 (19,9%) – з ортопедичної стоматології, 162 (16,45%) – з хірургічної стоматології та 54 (5,48%) – з ортодонтії. Середній стаж опитаних перевищував дев'ять років. За день 472 (47,92%) опитуваних приймали до п'яти пацієнтів, 368 (37,36%) – від п'яти до дев'яти пацієнтів і 145 (14,72%) – від десяти і більше пацієнтів. Тобто більшість лікарів мали достатній досвід роботи з пацієнтами.

Наші дослідження показали, що в історіях хвороби близько 99% лікарів не оцінювали такі дані анамнезу пацієнта: чи вживав пацієнт алкоголь раніше, чи вживає він його зараз, тип і кількість вживаного алкоголю, паління пацієнтом тютюну в минулому, рак в анамнезі у пацієнта, наявність раку в родині пацієнта, місце проживання пацієнта в минулому, чи проводилася пацієнтові хіміотерапія або променева терапія. Крім того, 607 (61,62%) лікарів не цікавилися у пацієнта чи палить він тютюн в даний час і 849 (86,19%) лікарів не відзначали тип і інтенсивність паління тютюну пацієнтом. Тільки 256 (26,0%) лікарів оцінювали наявність професійних шкідливих умов у пацієнтів і

587 (59,59%) уточнювали дані про місце проживання пацієнта на момент обстеження.

У результаті опитування виявилось, що лише 203 (20,61%) стоматологи проводять огляд первинних пацієнтів на наявність патологічних змін СОПР (рис. 3.5), 167 (16,95%) обстежують пацієнтів на наявність патологічних змін СОПР через рік після первинного звернення (рис. 3.6), 24 (2,44%) дотримуються періодичності обстежень пацієнтів з передраковими захворюваннями (рис. 3.7) і 311 (31,57%) проводять дослідження лімфатичних вузлів шиї у всіх обстежуваних (рис. 3.8).

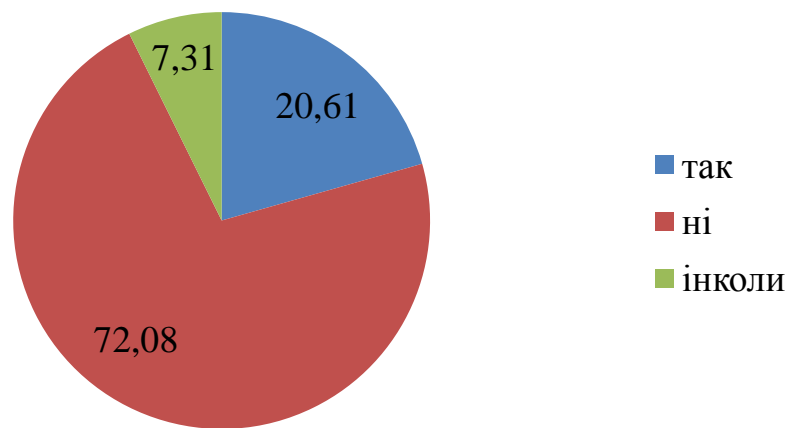


Рис. 3.5. Розподіл стоматологів з приводу огляду первинних пацієнтів на наявність патологічних змін СОПР

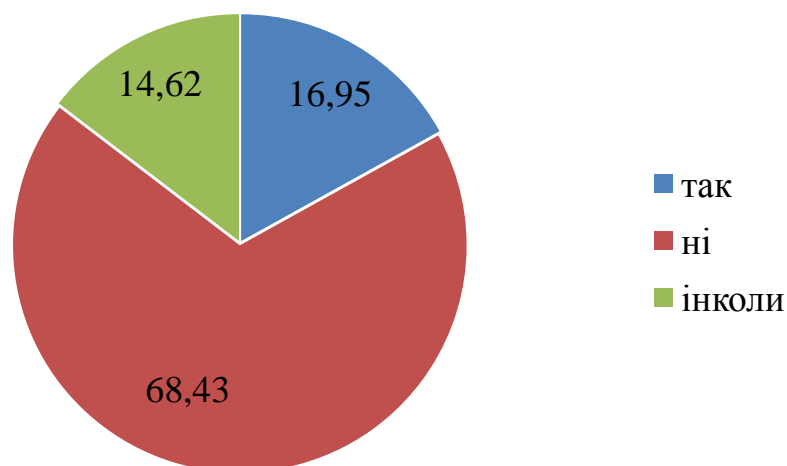


Рис. 3.6. Розподіл стоматологів з приводу огляду пацієнтів на наявність патологічних змін СОПР через рік після первинного звернення

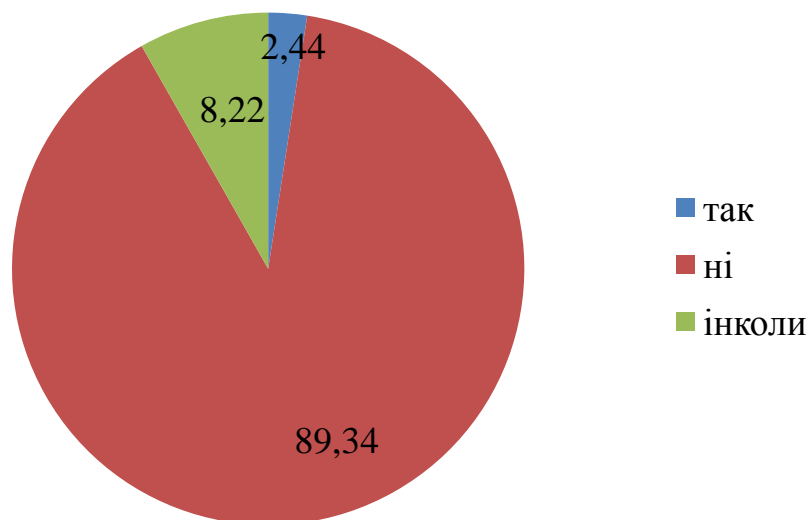


Рис. 3.7. Розподіл стоматологів з приводу дотримання періодичності обстеження пацієнтів з передраковими захворюваннями

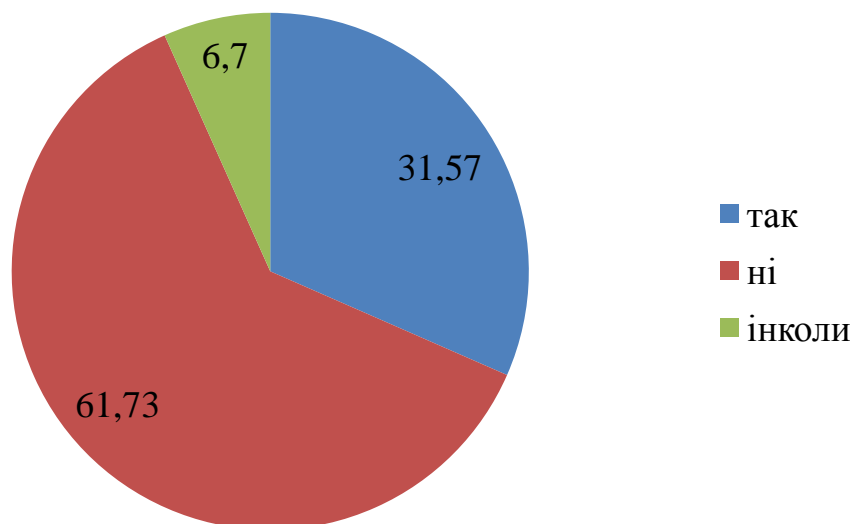


Рис. 3.8. Розподіл стоматологів з приводу проведення у всіх обстежуваних пацієнтів дослідження лімфатичних вузлів шиї

Серед скарг, які пред'являють пацієнти, стоматологи найчастіше звертають увагу на: біль в ротовій порожнині – 478 (48,52%) лікарів, іррадіацію болю – 379 (38,48%), смердючий запах з рота – 323 (32,79%), свербіж і печіння в ротовій порожнині – 102 (10,36%). Але вони не уточнюють наявності у пацієнтів таких скарг як: збільшення слиновиділення – 753 (76,45%) лікарі, відчуття шорсткості в певній ділянці – 745 (75,63%), дряпання в горлі – 917 (93,1%) (рис. 3.9).

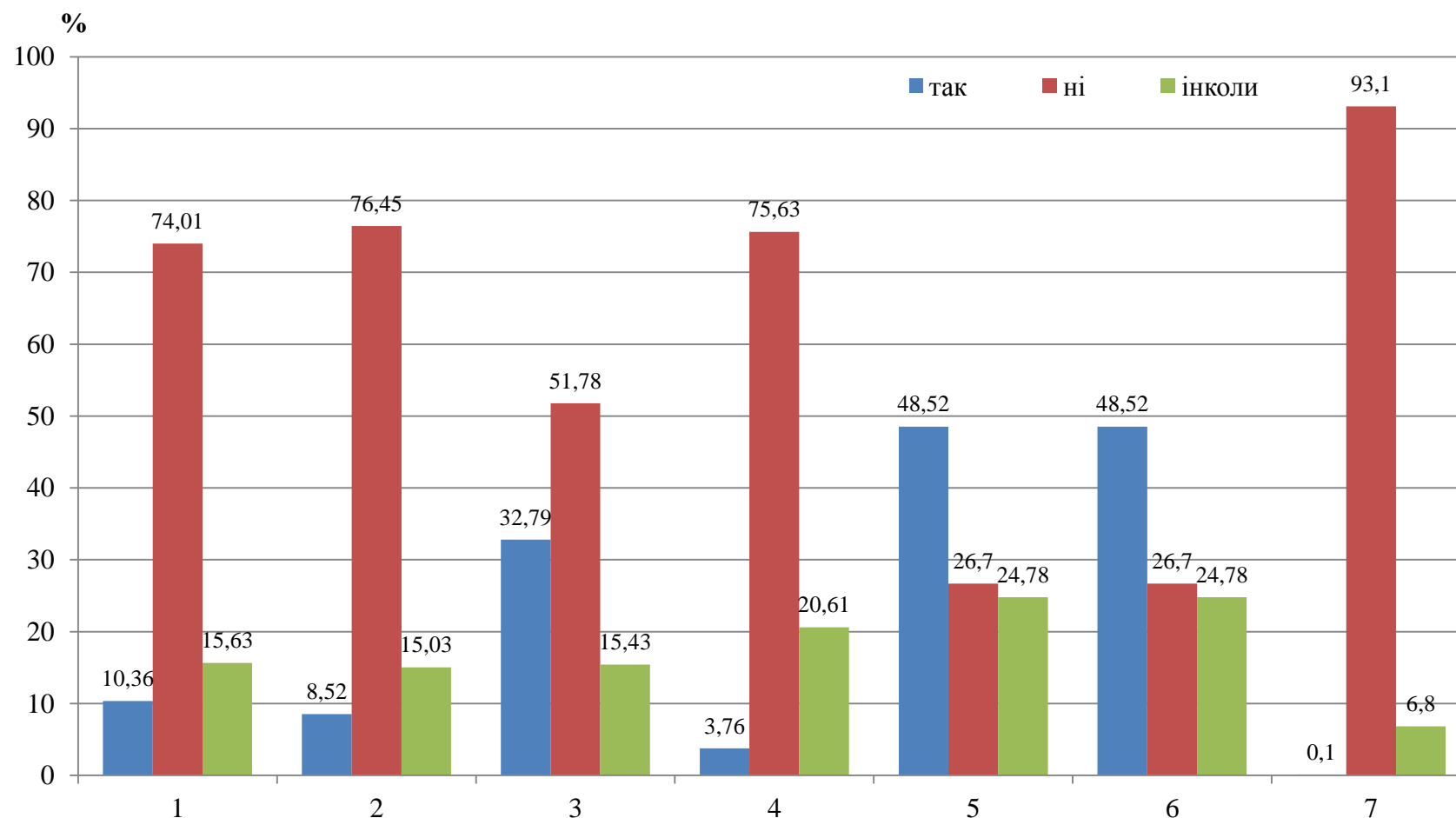


Рис. 3.9. Розподіл стоматологів з приводу характеристики суб'єктивних даних пацієнтів: 1 – свербіж і печіння в ротовій порожнині; 2 – збільшення слиновиділення; 3 – смердючий запах з рота; 4 – відчуття шорсткості в певній ділянці; 5 – біль в ротовій порожнині; 6 – іррадіація болю; 7 – дряпання в горлі

При огляді стоматологи звертають увагу на такі клінічні ознаки, як: асиметрія лиця – 256 (25,99%) лікарів, збільшення лімфатичних вузлів – 230 (23,35%), наявність інфільтрату або пухлини слизової оболонки порожнини рота – 141 (14,32 %). При цьому обмеження відкривання рота помічають 46 (4,67%) лікарів, наявність виразок, тріщин, вузликів, білуватих плям на слизовій оболонці порожнини рота – 84 (8,53%) (рис. 3.10).

Тільки 35 (3,56%) лікарів проводять у пацієнтів з повною відсутністю зубів обстеження на наявність патологічних змін СОПР (рис. 3.11).

При обстеженні 545 (55,33%) лікарів вибірково звертають увагу на місцеві подразнюючі чинники в ротовій порожнині, 383 (38,88%) не звертають взагалі і тільки 57 (5,79%) уважні при клінічному обстеженні; 822 (83,45%) досліджують СОПР лише при наявності відповідних скарг, 140 (14,21%) оглядають протягом кількох секунд, 23 (2,34%) – протягом кількох хвилин (рис. 3.12).

Більшість стоматологів – 469 (47,61%) – усувають місцеві подразнюючі і травмуючі фактори в ротовій порожнині пацієнта тільки за його бажанням, 220 (22,34%) – іноді усувають і 147 (14,92%) – усувають завжди (рис. 3.13).

На думку опитаних, найскладнішим у постановці діагнозу патологій СОПР є правильне проведення огляду СОПР – 496 (50,36%) лікарів, диференціальна діагностика – 331 (33,6%), правильний збір анамнезу – 101 (10,25%) лікар (рис. 3.14).

З критеріями оцінки успішності і тривалості консервативного лікування передракових захворювань не знайомі 582 (59,09%) стоматологи, 266 (27,0%) знають кілька критеріїв, і тільки 137 (13,91%) знають всі критерії. Терміни диспансеризації хворих з передраковими захворюваннями відомі 51 (5,18%) опитаному, 601 (61,02%) – не відомі, 244 (24,77%) – знають про них приблизно і 89 (9,03%) – хочуть знати.

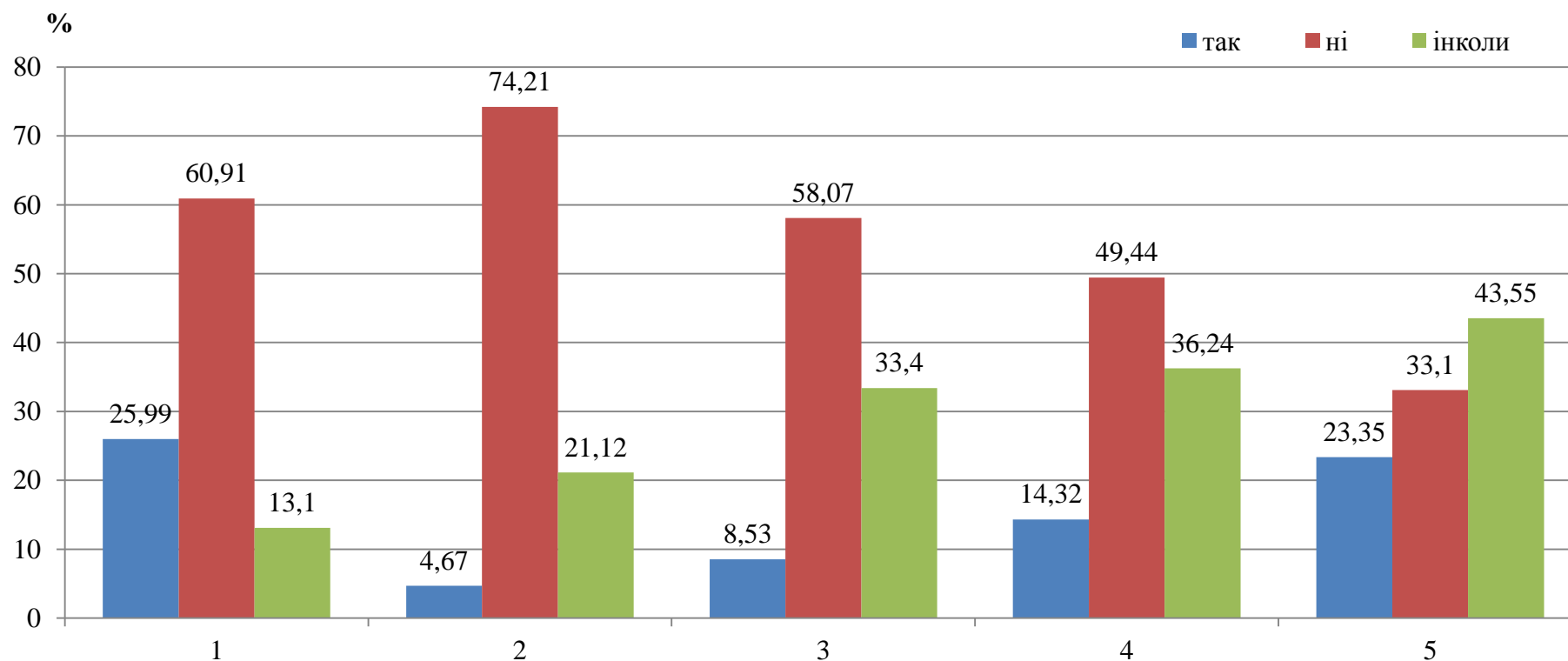


Рис. 3.10. Розподіл стоматологів з приводу виявлення характерних клінічних ознак у пацієнтів: 1 – асиметрія лиця; 2 – обмеження відкривання рота; 3 – наявність виразок, тріщин, вузликів, білуватих плям на слизовій оболонці порожнини рота; 4 – наявність інфільтрату або пухлини слизової оболонки порожнини рота; 5 – збільшення лімфатичних вузлів

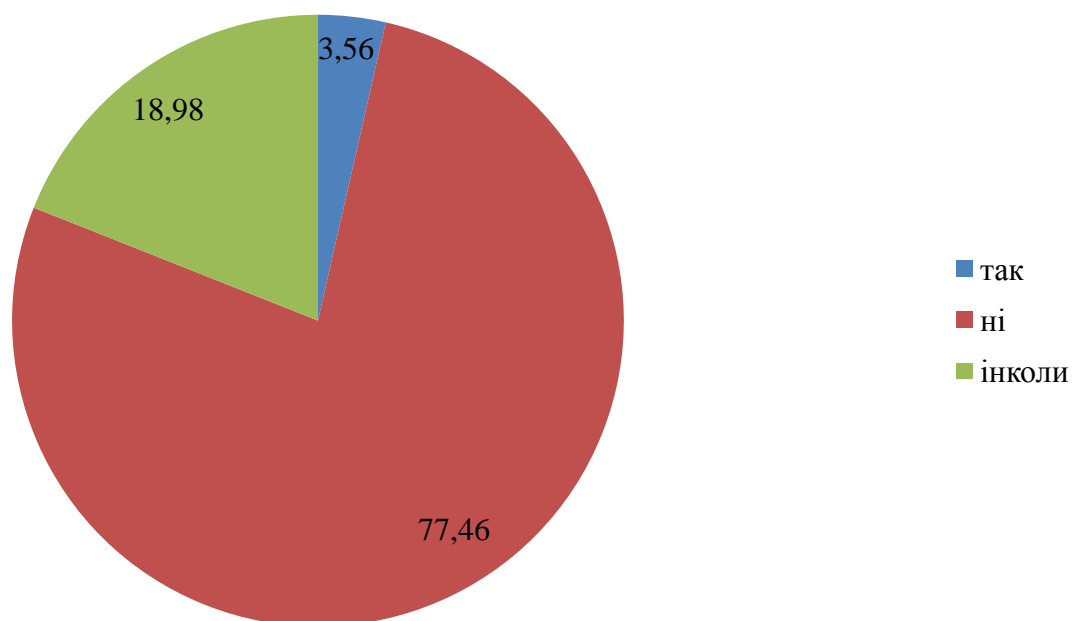


Рис. 3.11. Розподіл стоматологів з приводу обстеження пацієнтів з повною відсутністю зубів на наявність патологічних змін СОПР

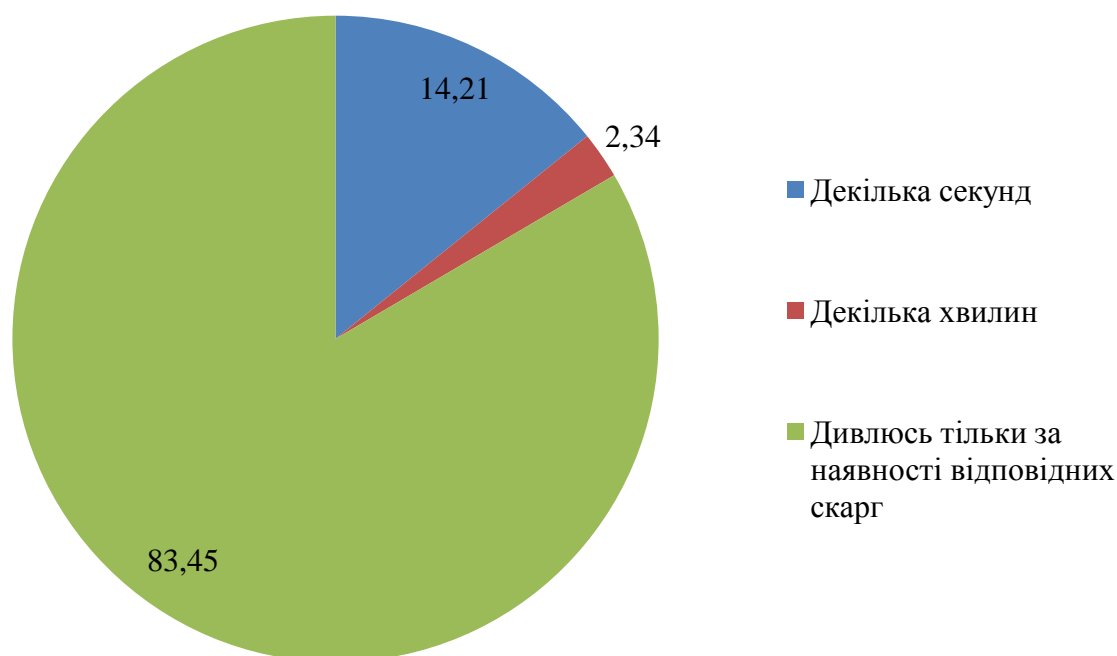


Рис.3.12. Розподіл стоматологів за тривалістю огляду ними СОПР

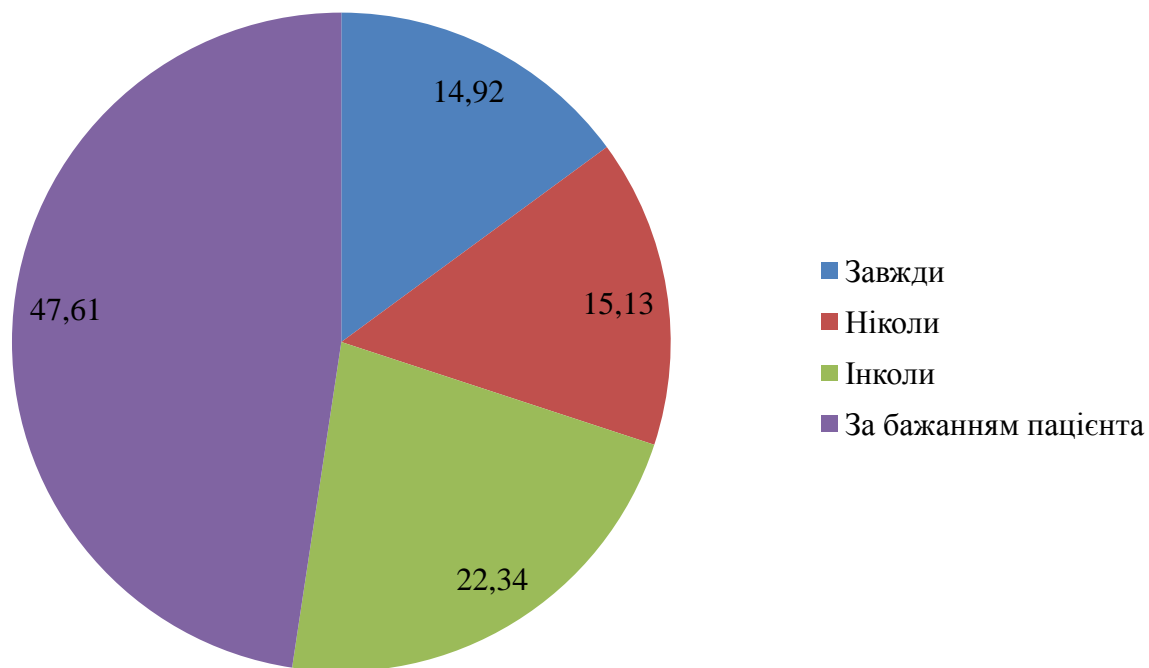


Рис. 3.13. Розподіл стоматологів з приводу усунення місцевих подразнюючих і травмуючих факторів у ротовій порожнині пацієнта

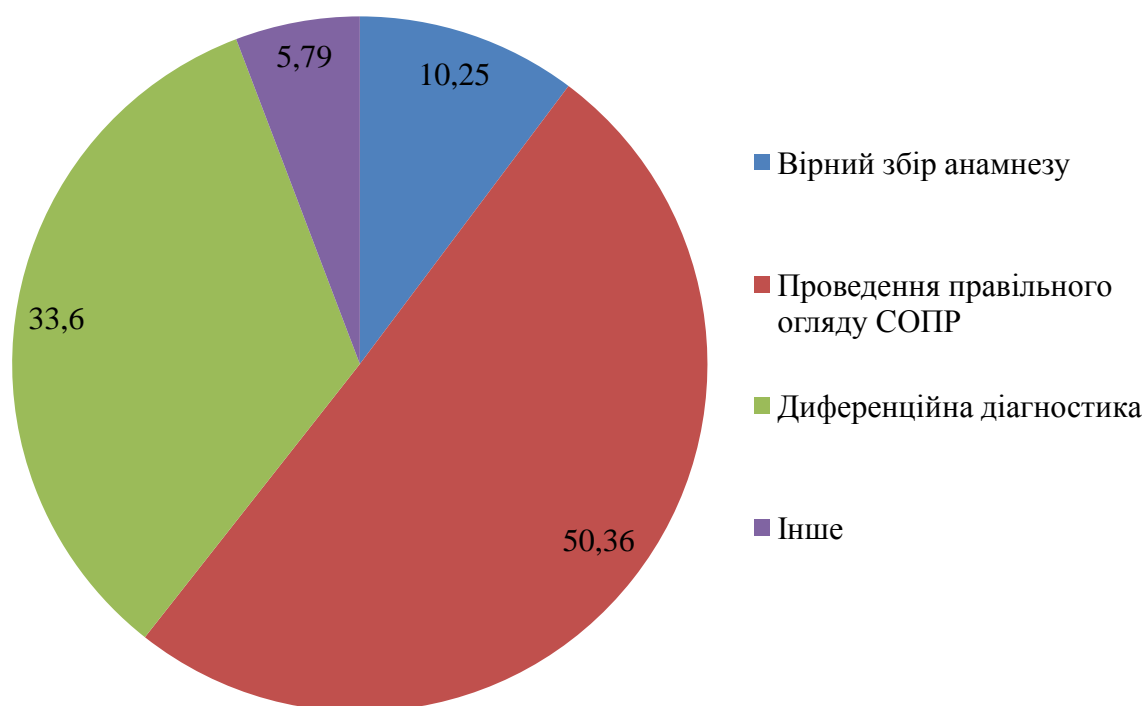


Рис. 3.14. Розподіл складності в постановці діагнозу патологій СОПР на думку стоматологів

Якість лікування хворих з передраковими захворюваннями контролюють 192 (19,49%) лікарі, 428 (43,45%) не контролюють і 365 (37,06%) роблять це за бажанням пацієнта. З системою організації онкологічної допомоги в Україні та порядком направлення хворого за призначенням знайомі 386 (39,19%) стоматологів, а 599 (60,81%) не обізнані з цього питання. Недостатньо готові переконати пацієнта в необхідності спеціального обстеження і лікування при підозрі на онкопатологію 513 (52,08%) лікарів, 166 (16,85%) – не готові зовсім, 254 (25,79%) – готові, а 52 (5,28%) – взагалі не бачать в цьому необхідності. Одну чи дві ознаки виникнення злоякісної пухлини передракових захворювань знають 387 (39,29%) опитаних, 135 (13,71%) – знають всі ознаки і 463 (47,0%) – не знають їх взагалі.

Для уточнення і постановки діагнозу 639 (64,87%) стоматологів іноді направляють пацієнта до онколога, 186 (18,89%) – ніколи і тільки 160 (16,24%) направляють завжди; 399 (40,51%) лікарів обов'язково направляють пацієнта на біопсію і цитологію патологічної ділянки СОПР, 154 (15,63%) – ніколи і 432 (43,86%) направляють іноді.

Сучасні скринінгові тести для передракових захворювань відомі тільки шести (0,61%) стоматологам, 108 (10,96%) – не вважають за необхідне їх знати, 19 (1,93%) – знають деякі і 852 (86,5%) не чули про ці тести взагалі. Тільки 26 (2,64%) лікарів досить високо оцінили своє вміння інтерпретувати дані цитології і біопсії патологічної ділянки СОПР, у 488 (49,54%) навик відсутній, у 471 (47,82%) – вміння посереднє. Пальпацію виявлених інфільтрату або пухлини СОПР завжди проводять 416 (42,23%) стоматологів, 210 (21,32%) ніколи не проводять, 359 (36,45%) – проводять іноколи. Вважають себе мало підготовленими щодо онкології голови та шиї 588 (59,70%) стоматологів, при цьому 252 (25,58%) хочуть навчитися; 258 (26,19%) лікарів вважають себе мало підготовленими до пальпації лімфатичних вузлів голови і шиї і 279 (28,33%) хочуть навчитися (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Ступінь підготовленості лікарів до певних маніпуляцій

Оцінка	Знання щодо онкології голови та шиї		Ступінь володіння навичками пальпації лімфатичних вузлів голови та шиї	
	Кількість лікарів			
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
Достатньо	58	5,89	321	32,59
Не достатньо	588	59,70	258	26,19
Хочу навчитися	252	25,58	279	28,33
Не вважаю за необхідне	87	8,83	127	12,89

Не вважають необхідним переконувати пацієнта відмовитися від вживання алкоголю 723 (73,40%) лікарів, а відмовлятися від паління – 549 (55,74%) опитаних (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Ступінь підготовленості лікарів до переконання пацієнтів відмовитися від шкідливих звичок

Оцінка	Відмова від паління		Відмова від вживання алкоголю	
	Кількість лікарів			
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
Добре	277	28,12	104	10,56
Задовільно	159	16,14	158	16,04
Не вважаю за необхідне	549	55,74	723	73,40

Ніколи не проводять серед пацієнтів санітарно-освітню роботу з приводу профілактики онкозахворювань слизової оболонки порожнини рота 754 (76,54%) лікарів, 129 (13,1%) проводять іноді і 102 (10,36%) проводять завжди. Вважають недостатніми знання щодо діагностики раку порожнини рота, набуті в період навчання у вузі, 752 (76,35%) стоматологи і 789 (80,10%) – набуті в період післядипломної освіти (рис. 3.15). Тільки 109 (11,07%) опитаних знають основні зони локалізацій раку порожнини рота, 801 (81,32%) знають тільки деякі зони, а у 75 (7,61%) – знання взагалі відсутні.

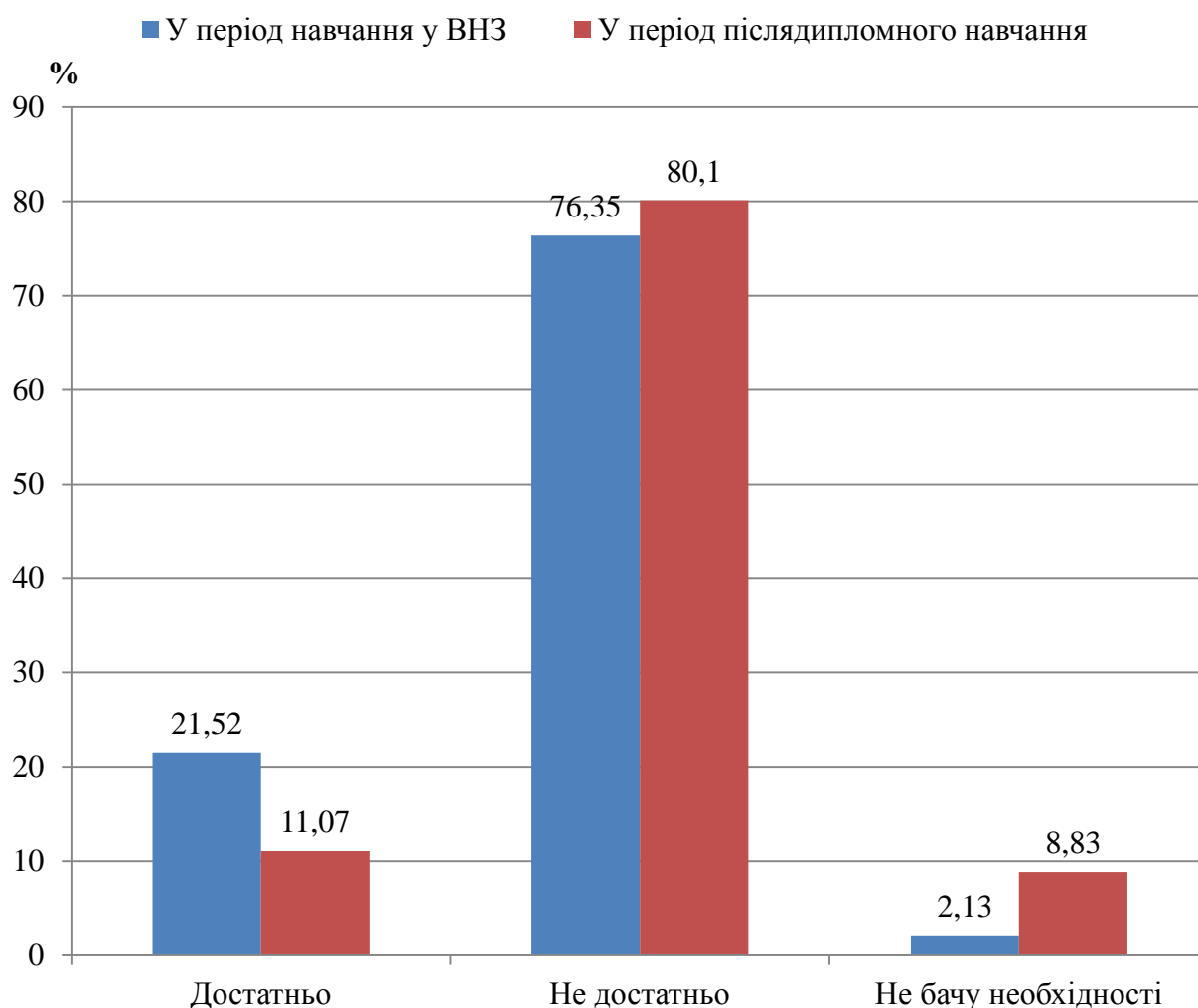


Рис. 3.15. Якість набутих знань з діагностики онкологічних захворювань СОПР

Ніколи не відвідували конференції, семінари з питань онкології щелепно-лицьової ділянки 692 (70,25%) стоматологи, 219 (22,23%) відвідували один-два рази і тільки 74 (7,52%) постійно вдосконалювали свої знання. Завжди читають статті з питань онкології щелепно-лицьової ділянки тільки 110 (11,16%) лікарів, 162 (16,45%) читали один-два рази і 713 (72,39%) взагалі не цікавиться цим питанням (рис. 3.16) .

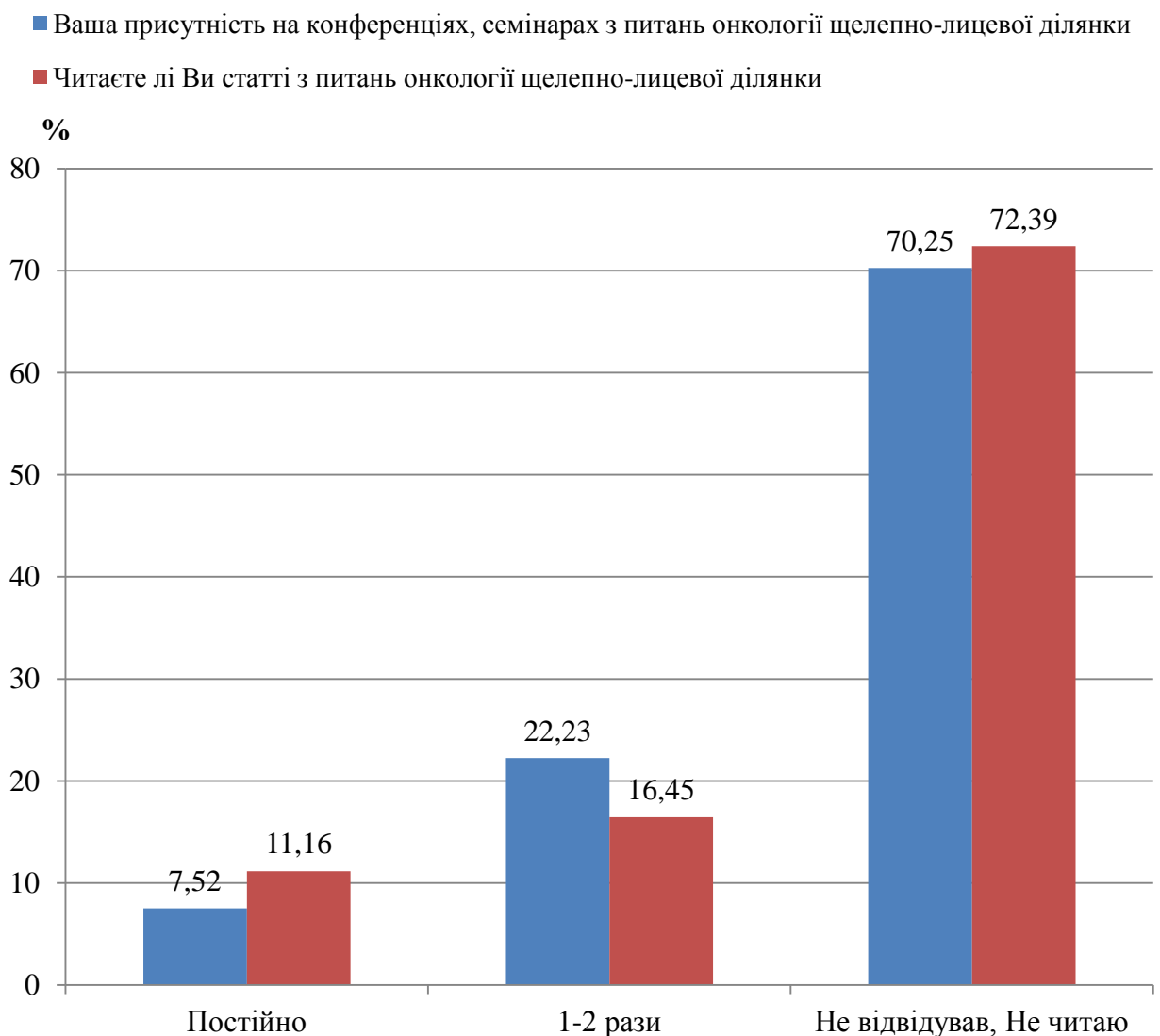


Рис. 3.16. Інтерес лікарів до питань онкології щелепно-лицьової ділянки

З аналізу відповідей стоматологів на запитання: «Чим Ви пояснюєте високий відсоток онкозахворюваності слизової оболонки порожнини рота?» – видно, що 308 (31,27%) лікарів пов'язують це з недостатніми знаннями лікарів-стоматологів, 251 (25,48%) – з нерозвиненою системою державної підтримки онкопрофілактики, 142 (14,42%) – з поганою інформованістю пацієнтів, 133 (13,5%) – з недостатньою інформованістю лікарів, 42 (4,26%) – з відсутністю ранньої діагностики (рис. 3.17).

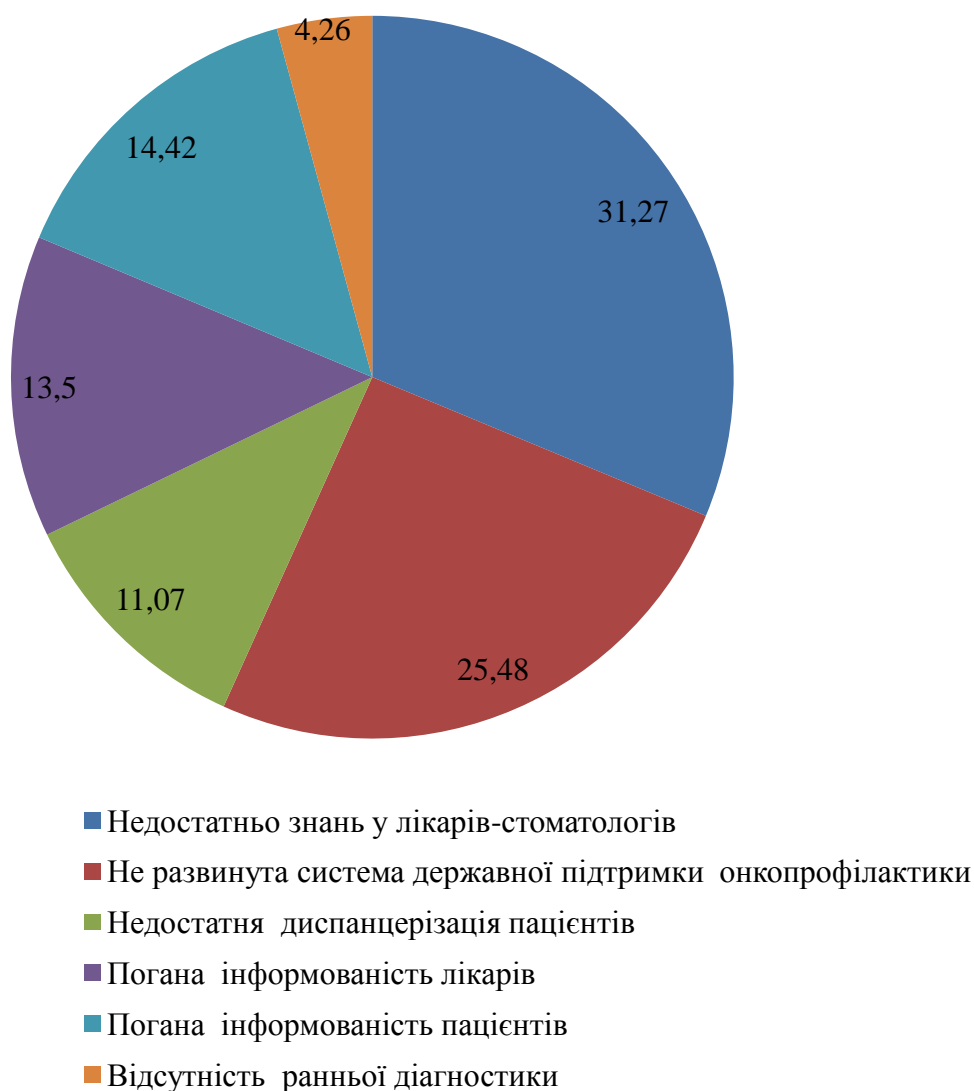


Рис. 3.17. Причини високого відсотка онкозахворюваності СОПР за даними анкетування стоматологів

До 40 (4,06%) стоматологів один пацієнт на місяць звертається із захворюваннями СОПР, до 247 (25,08%) – 2–3 пацієнти на місяць, до 361 (36,65%) – 1–2 на тиждень і до 288 (29,24%) – один на день (рис. 3.18).

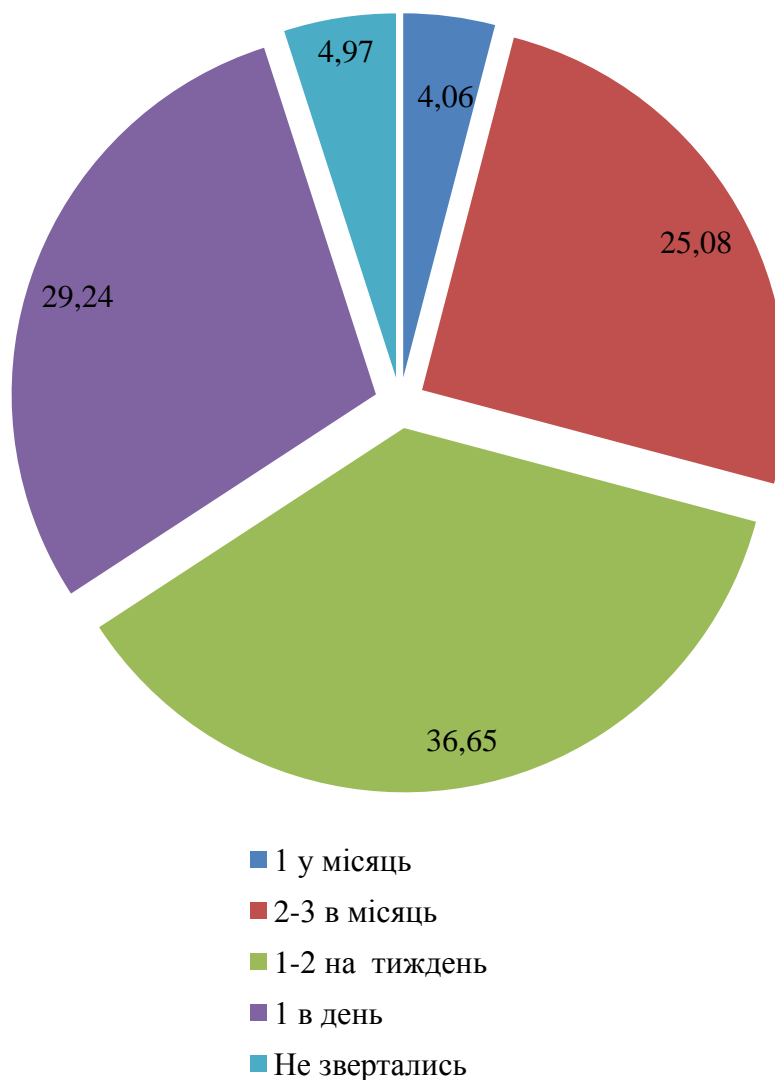


Рис. 3.18. Розподіл стоматологів за кількістю звернень пацієнтів з захворюваннями СОПР

Розповсюдженість різних форм передракових захворювань СОПР, за даними опитування стоматологів (можна було вибрати декілька відповідей), наведена на рисунку 3.19.

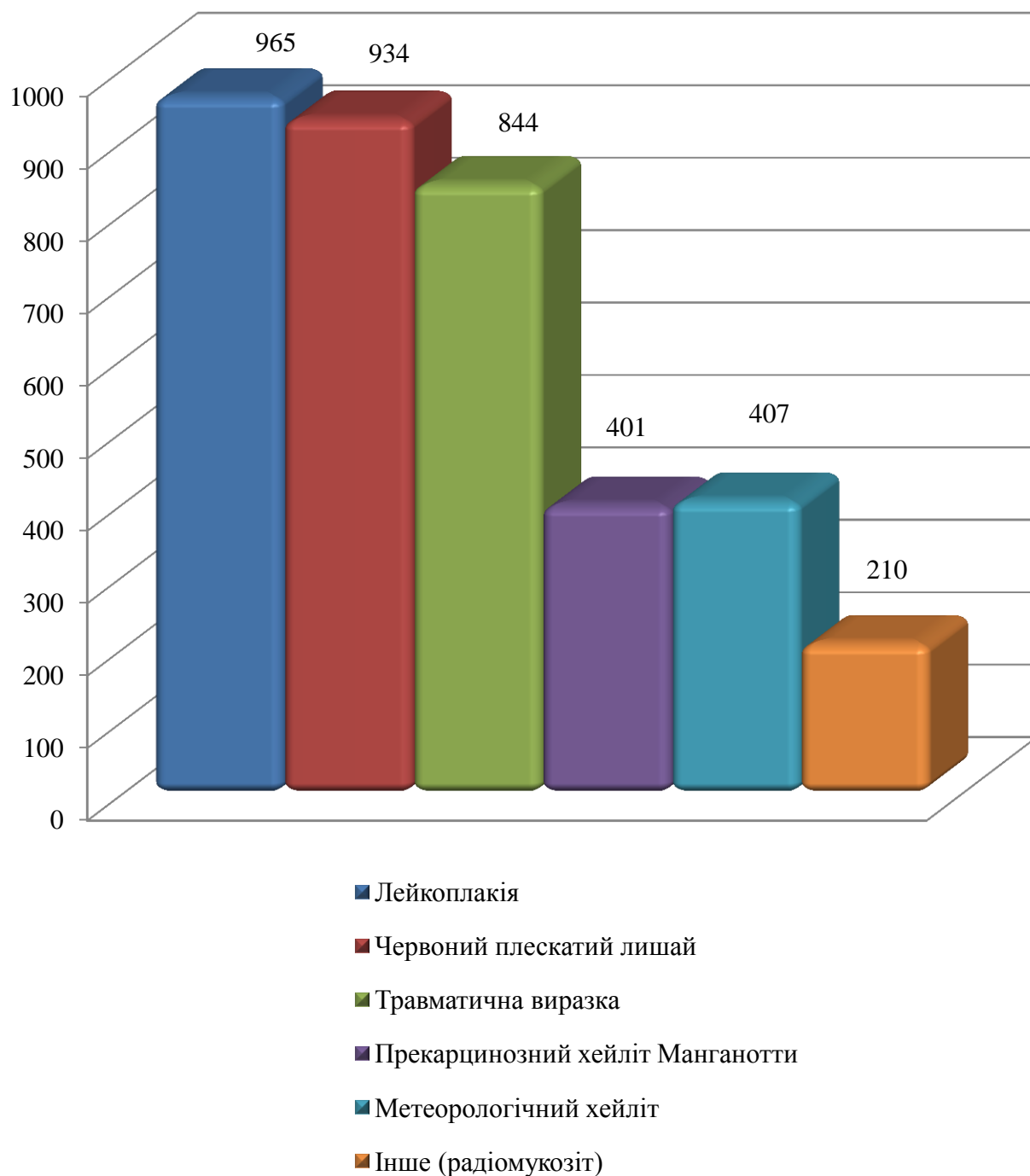


Рис. 3.19. Частота виявлення передракових захворювань СОПР за даними опитування стоматологів

Таким чином, можна виділити наступні характеристики обізнаності лікарів-стоматологів з приводу передракових захворювань:

1. 0,71% стоматологів фіксують в історії хвороби пацієнта вживання ним алкоголю в даний час;
2. 38,38% стоматологів фіксують в історії хвороби пацієнта паління ним тютюну в даний час;
3. 13,81% стоматологів фіксують в історії хвороби пацієнта тип і інтенсивність паління тютюну;
4. 26% стоматологів фіксують в історії хвороби пацієнта професійні шкідливості;
5. 1,52% стоматологів фіксують в історії хвороби пацієнта раніше проведену хімію- або променеви терапію;
6. 20,61% стоматологів обстежують первинних пацієнтів на наявність патологічних змін СОПР;
7. 16,95% стоматологів проводять огляд пацієнтів на наявність патологічних змін СОПР через рік після первинного звернення;
8. 31,57% стоматологів досліджують у всіх обстежуваних пацієнтів лімфатичні вузли шиї;
9. 2,44% стоматологів дотримуються періодичності обстеження пацієнтів з передраковими захворюваннями;
10. 3,56% стоматологів проводять огляд пацієнтів з повною відсутністю зубів на наявність патологічних змін СОПР;
11. 5,89% стоматологів вважають себе достатньо підготовленими щодо онкології голови та шиї;
12. 32,59% стоматологів вважають себе достатньо підготовленими до пальпації лімфатичних вузлів голови та шиї;
13. 21,52% стоматологів вважають, що якість знань щодо діагностики раку порожнини рота, набутих в період навчання у вищому навчальному закладі, хороша;
14. 11,07% стоматологів вважають, що якість знань щодо діагностики раку порожнини рота, набутих в період післядипломної освіти, хороша;

15. 11,07% стоматологів відомі всі основні зони локалізацій раку порожнини рота;
16. 5,79% стоматологів звертають увагу на так звані місцеві подразнюючі і травмуючі фактори в ротовій порожнині;
17. 11,16% стоматологів відвідують конференції та читають статті з питань онкології щелепно-лицьової ділянки;
18. 13,91% стоматологів знають критерії оцінки успішності і тривалості консервативного лікування передракових захворювань;
19. 5,18% стоматологів знають терміни диспансеризації хворих з передраковими захворюваннями;
20. 13,71% стоматологів відомі ознаки виникнення злоякісної пухлини з передракових захворювань;
21. 16,24% стоматологів обов'язково у разі підозрі на онкопатологію направляють пацієнта до онколога для уточнення діагнозу;
22. 40,51% стоматологів завжди направляють пацієнта на біопсію і цитологію патологічної ділянки СОПР;
23. 0,61% стоматологів знають сучасні скринінгові тести для передракових захворювань;
24. 83,45% стоматологів оглядають СОПР тільки при наявності відповідних скарг;
25. 14,92% стоматологів завжди усувають місцеві подразнюючі і травмуючі фактори в ротовій порожнині пацієнта;
26. 50,36% стоматологів при постановці діагнозу патологій слизової оболонки порожнини рота вважають найбільш складним правильне проведення обстеження СОПР;
27. 31,27% стоматологів пов'язують високий відсоток онкозахворюваності слизової оболонки порожнини рота з недостатніми знаннями у лікарів-стоматологів;
28. Серед передракових захворювань СОПР найчастіше зустрічалися лейкоплакія (965) і червоний плоский лишай (934).

Аналіз анкетування лікарів-стоматологів виявив реальні проблеми кадрового забезпечення стоматологічної служби, а саме, відсутність або катастрофічно низький рівень знань про діагностику, лікування і профілактику передракових захворювань СОПР. Ротова порожнина – частина тіла, яку можна безпроблемно оглянути, навіть не маючи якогось спеціального складного обладнання. Таким чином, первинна і вторинна профілактика раку порожнини рота – відносно легко досяжна мета, якщо лікарі-стоматологи мають адекватні знання про фактори ризику передракових захворювань СОПР і навички в їх діагностиці, а також здатні переконати своїх пацієнтів утриматися від відомих факторів ризику. Тому очевидно, що студенти-стоматологи повинні здобувати освіту і підготовку, яка дозволить їм, як і майбутнім практикуючим стоматологам, грати ефективну роль в первинній та вторинній профілактиці раку порожнини рота.

Висновки

Проведеними дослідженнями встановлено, що рак СОПР і червоної облямівки губ на тлі попередньої лейкоплакії виявлявся у 261 (22,52%) пацієнта, а на тлі попереднього ЧПЛ СОПР – у 32 (2,76%) пацієнтів. При цьому рак СОПР розвивався за відносно короткий час від моменту діагностики ЧПЛ і лейкоплакії СОПР (від 6 місяців до 3 років). Завдяки ретроспективному аналізу виявлено, що в структурі передракових захворювань переважають: ерозивно-виразкова форма лейкоплакії (11,16%), плоска форма лейкоплакії (24,03%), типова (28,76%) і ерозивно-виразкова (18,78%) форми ЧПЛ.

Отримані дані стали науковою основою для проведення подальших досліджень з розробки критеріїв ранньої діагностики малігнізації передракових захворювань СОПР (лейкоплакії і ЧПЛ). На підставі соціологічного опитування лікарів-стоматологів встановлено, що практикуючі стоматологи не володіють знаннями ознак і симптомів злоякісних і передракових уражень СОПР, достатніми для своєчасної ранньої і ефективної їх діагностики, а також не виконують процедури профілактики. Наслідком такої ситуації є зростання

стоматологічної захворюваності (зокрема, раку СОПР), зниження загального рівня здоров'я населення країни в цілому.

У зв'язку з цим, виникла нагальна потреба посилити поточну стоматологічну навчальну програму для студентів-стоматологів та лікарів-інтернів щодо розвитку раку і передракових уражень СОПР, особливо в області профілактики і раннього виявлення та лікування передракових захворювань.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕННЯ І СПЕКТРУ ПРЕДИКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

4.1. Тенденції поширення передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота

Вивчення поширення та структури передракових захворювань СОПР серед статистично значущої вибірки населення м.Києва було проведено шляхом реєстрації відповідних діагнозів пацієнтів, які звернулися в Стоматологічний центр на кафедрі терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця в період 2010–2015 рр. У дослідження було залучено 423 пацієнта віком від 20 до 87 років. Діагноз ставили на підставі класифікації НМУ. Програма дослідження включала в себе вивчення скарг пацієнтів і даних анамнезу, клінічний огляд, а також використання додаткових методів діагностики.

Серед обстежених переважали (79,5%) жителі м.Києва, 20,5% пацієнтів проживали в різних регіонах України. На консультативний прийом пацієнтів направляли лікарі-стоматологи державних (45,5%) або приватних (23,9%) стоматологічних поліклінік (кабінетів) та фахівці лікувально-профілактичних установ (15,3%); самостійно звернулися за лікувально-консультативною допомогою 15,3% пацієнтів.

Структура і поширеність передракових захворювань СОПР, виявлених за підсумками комплексного обстеження 423 пацієнтів, була така: ерозивна і гіперкератозна (типова) форми червоного плоского лишая – у 187 (44,21%), плоска форма лейкоплакії – у 105 (24,82%), ерозивна і бородавчаста форми лейкоплакії – у 70 (16,55%), хронічні виразки слизової оболонки – у 18 (4,26%), хейліт Манганотті – у 15 (3,55%), метеорологічний та актинічний хейліти – у 15

(3,55%), післярентгенівській хейліт і стоматит – у семи (1,64%), папілома – у шести (1,42%) пацієнтів (рис. 4.1). У 20 (4,51%) пацієнтів був діагностований рак СОПР.

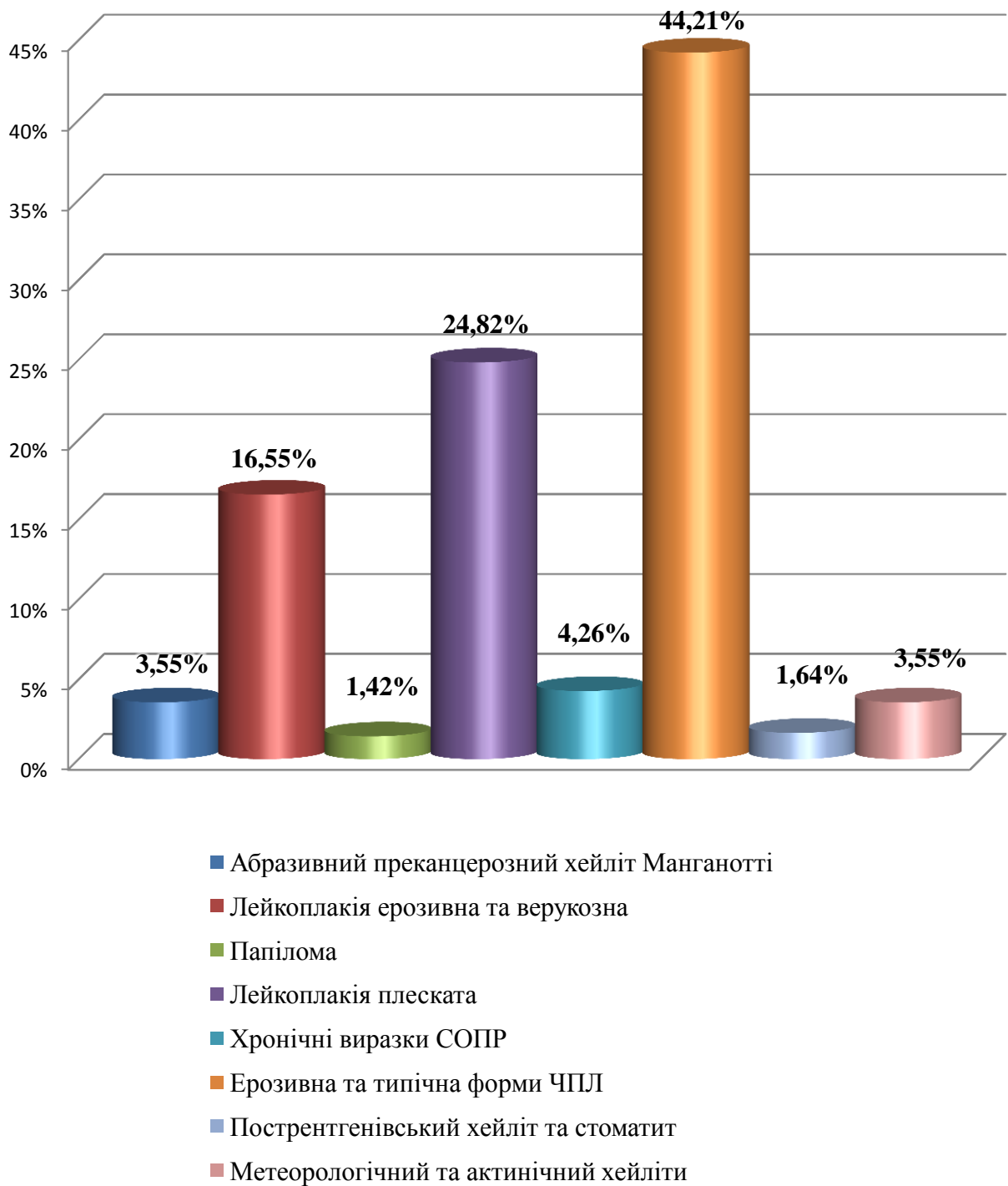


Рис. 4.1. Частота виявлення передракових уражень СОПР

Слід зазначити, що в доступній літературі недостатньо даних про поширення передракових захворювань СОПР серед населення України – вказується лише частка передракових захворювань СОПР і їх злоякісних змін в структурі захворювань СОПР. Ймовірно, це обумовлено тим, що епідеміологія захворювань СОПР знаходиться «в тіні» глобальних досліджень, присвячених вивченню поширенню та структурі захворюваності карієсом, захворюваннями пародонта і порушеннями прикусу.

Звертає на себе увагу переважання серед передракових захворювань пацієнтів з лейкоплакією – 41,37% і червоним плоским лишаєм – 44,21%. Рівні виявлення передракових захворювань СОПР завдяки поточному та попередньому анамнезу за окремими нозологічними формами майже ідентичні ($t = 2,03; p < 0,05$), що свідчить про достовірність наведених показників.

Рівень поширення передракових захворювань СОПР становить в середньому $29,2 \pm 1,0\%$. Ці захворювання мають несприятливий вплив на стоматологічний статус міських жителів. Зокрема, не завдаючи особливих занепокоєнь, захворювання СОПР мали перебіг в легкій формі у 118 з 423 анкетованих ($28,4 \pm 1,8\%$). Вони не звертались за стоматологічною допомогою і самостійно лікувались різними стоматологічними засобами для ополіскування порожнини рота. У решти 305 анкетованих захворювання СОПР мали перебіг в клінічних формах, які супроводжувалися різними недугами (болючість, шорсткість слизової, сухість тощо), утрудненістю пережовування їжі, труднощами дотримання гігієни порожнини рота, тривалим перебігом захворювань (до 14 днів). Всі анкетовані звертались за стоматологічною допомогою, але, як правило, було вже запізно. Вірогідно тому 224 з 423 анкетованих ($52,7 \pm 2,4\%$) залишилися незадоволеними якістю та ефективністю проведеного їм лікування, оскільки згодом у них спостерігалися рецидиви захворювання СОПР, або ж утворення нових вогнищ на інших ділянках слизової оболонки. Це призводило до повторного стоматологічного звернення і втрати працездатності. Можливо причиною відсутності ефекту лікування було і те, що стоматологи менш уважно ставляться до захворювань СОПР, ніж до

захворювань зубів і пародонта, обмежуючись призначенням антисептичних засобів для полоскання порожнини рота. Отже очевидно – назріла нагальна потреба в апробації способів диференційованого і ефективного лікування передракових захворювань СОПР.

Між віком анкетованих і рівнем захворювання СОПР простежується виражена позитивна корелятивна залежність ($r = + 0,95 \pm 0,04$). Так, якщо в групі анкетованих, вік яких не перевищував 20 років, показник рівня захворювання СОПР становив $16,3 \pm 2,5\%$, то в міру збільшення віку анкетованих він послідовно зростає і досягає $37,7 \pm 4,0\%$ у анкетованих віком старше за 60 років ($t = 4,53; p < 0,001$).

Аналіз всіх отриманих шляхом анкетування даних дозволяє вивести деякі закономірності. Перша з них пов'язана з тим, що у 266 з 423 пацієнтів при обстеженні порожнини рота були виявлені різні типи ортопедичних конструкцій ($62,6 \pm 1,0\%$). Решта 157 випадків передракових захворювань СОПР спостерігалися у пацієнтів, які не мали ортопедичних конструкцій ($19,3 \pm 1,4\%; t = 8,22; p < 0,001$). Отже, з усією ймовірністю можна вважати, що ортопедичні конструкції травмують слизову оболонку порожнини рота, порушують її цілісність і тим самим створюють можливість розвитку передракових захворювань.

Друга закономірність пов'язана з тим, що хоча серед чоловіків і жінок з підвищенням віку в однаковій мірі зростає рівень передракових захворювань СОПР, однак частота захворюваності сумарно серед перших достовірно більша, ніж серед других. Так, випадки передракових захворювань СОПР виявлено у 229 чоловіків ($54,1 \pm 1,4\%$) і у 194 жінок ($45,9 \pm 1,4\%; t = 4,65; t = 4,65; p < 0,001$) із 423 обстежених.

При порівняльному аналізі частоти виявлення передракових захворювань СОПР залежно від статі було встановлено, що достовірно частіше у чоловіків виявлені: лейкоплакія ($27,70\%$ проти $13,95\%$ у жінок, $p < 0,05$), абразивний передканцерозний хейліт Манганотті ($3,08\%$ проти $0,24\%$ у жінок, $p < 0,05$), хронічні виразки СОПР ($2,60\%$, $p < 0,05$). У жінок достовірно частіше

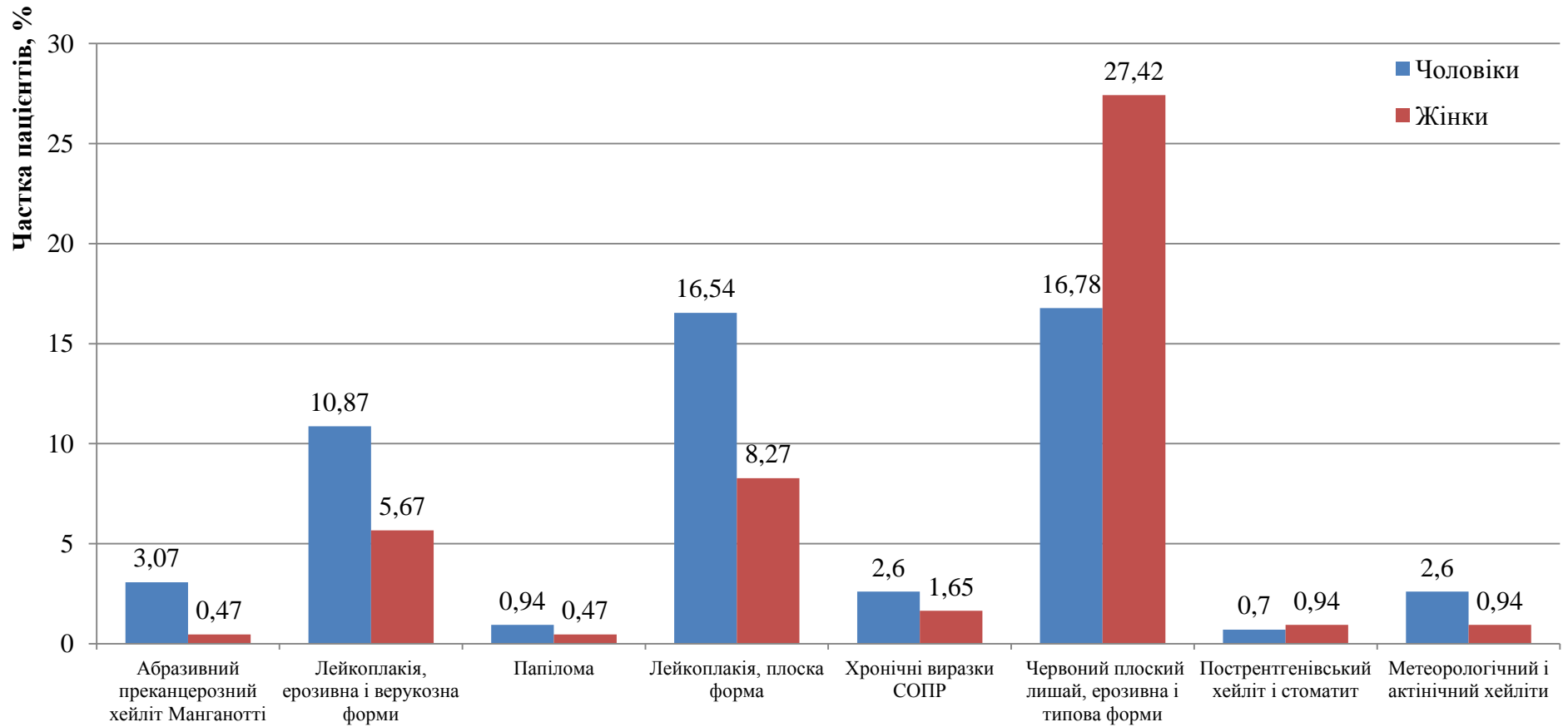
зустрічаються ерозивна і гіперкератозна (типова) форми червоного плоского лишая (27,42% проти 16,78% у чоловіків, $p < 0,05$) (рис. 4.2).

Аналіз захворюваності СОПР залежно від віку дав такі результати. В групі пацієнтів віком 40–49 років частота виявлення ерозивної і бородавчастої форм лейкоплакії складала $5,91 \pm 0,08\%$, тоді як серед пацієнтів віком 50–59 років і 30–39 років ця цифра була $4,02 \pm 0,09\%$ ($p < 0,05$). Також було відзначено переважання частоти ерозивної і гіперкератозної (типової) форм червоного плоского лишая у віковій групі 40–49 років порівняно з пацієнтами віком 30–39 років, тоді як у захворюванні на хронічну виразку СОПР значущих відмінностей не спостерігалось (рис. 4.3).

Таким чином, за допомогою низки методів діагностики була виявлена досить висока поширеність передракових захворювань СОПР у жителів України. Серед них домінує ерозивно-виразкова форма червоного плоского лишая і ерозивна та бородавчаста форми лейкоплакії. Поширеність передракових захворювань, а також раку СОПР збільшується з віком. В цілому слід підкреслити, що отримані результати, зрозуміло, не носять остаточний характер. Навпаки, вони свідчать про необхідність значно ширшого впровадження в практику нових, сучасних скринінгових методів діагностики передракових і злоякісних захворювань СОПР.

Наведені дані дозволяють визнати, що передракові захворювання СОПР є одним з факторів, які погіршують стоматологічний статус дорослого населення. В етіології цих захворювань важливу роль відіграють вікова і статеві структура населення, наявність шкідливих звичок, а також технологічна якість ортопедичних конструкцій і реставрацій.

Пропаганда серед населення необхідності своєчасного стоматологічного звернення з приводу передракових захворювань СОПР і використання радикальних технологій щодо їх лікування дозволить не тільки підвищити ефективність лікування, а й суттєво обмежити малігнізацію цих захворювань.



Патологічні зміни СОПР

Рис. 4.2. Розподіл хворих з передраковими захворюваннями СОПР за статтю

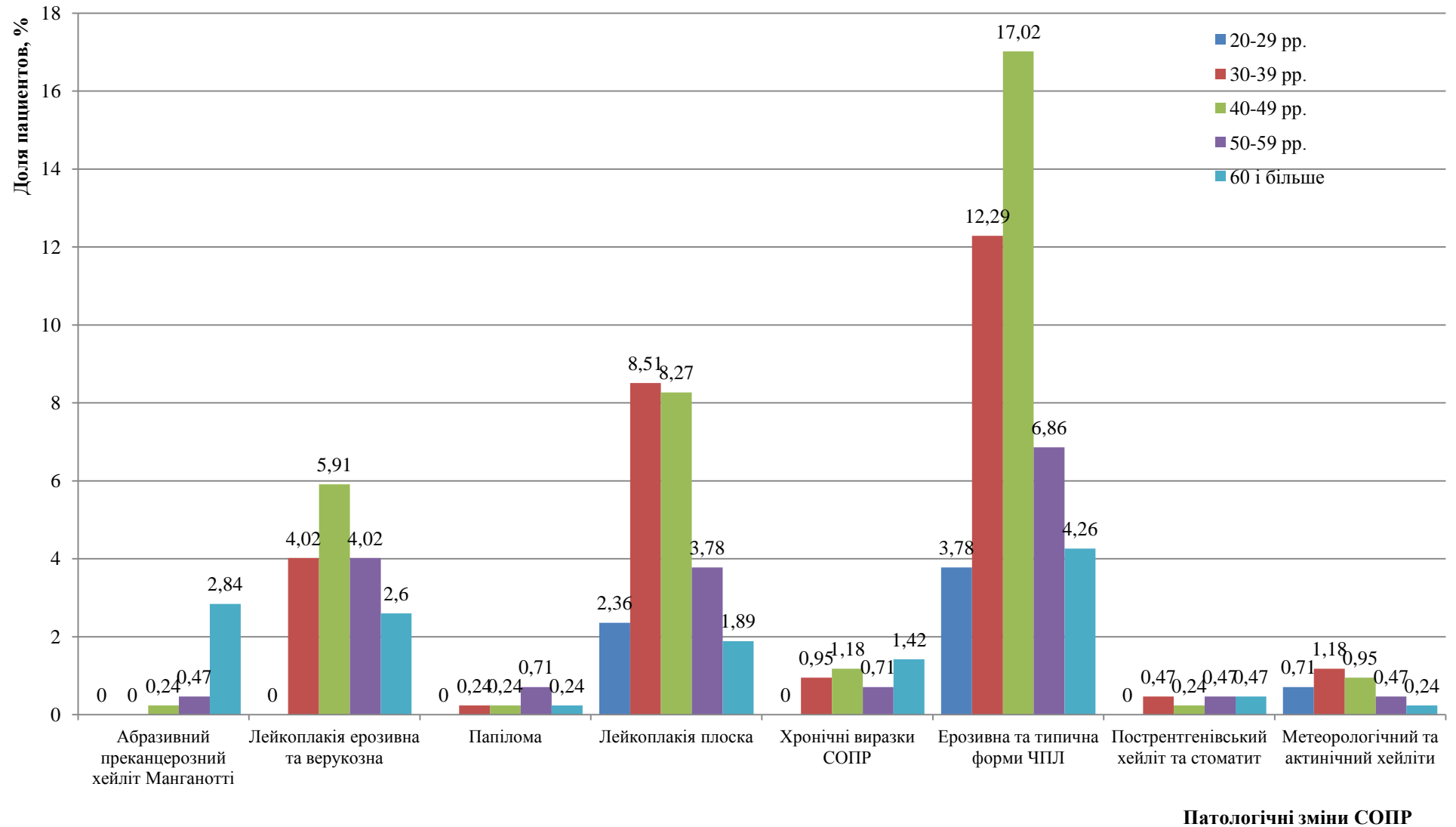


Рис. 4.3. Розподіл хворих з передраковими захворюваннями СОПР за віком

4.2. Соціально-гігієнічна та медико-біологічна характеристика пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР

4.2.1. Соціально-гігієнічна характеристика пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР

Згідно з результатами соціологічного дослідження серед 423 пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР, які прийшли на діагностику і лікування в Стоматологічний центр НМУ імені О.О. Богомольця, переважали пацієнти з вищою освітою (38,30%), на другому місці – особи з середньою спеціальною (25,06%), на третьому – з загальною середньою освітою (24,35%) (рис. 4.4).

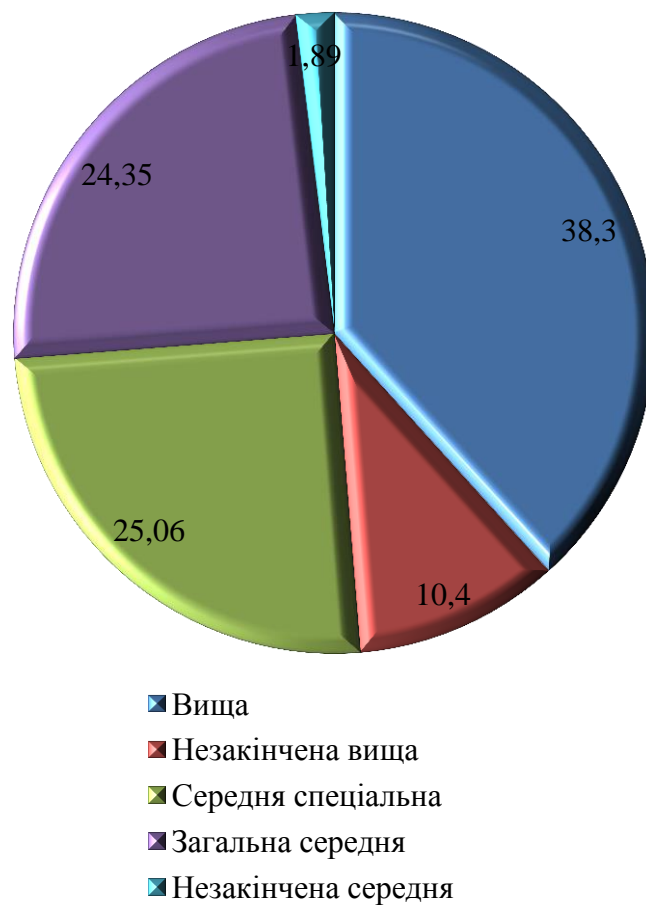


Рис. 4.4. Розподіл обстежених пацієнтів за освітою

Розподіл обстежених залежно від професії представлено на рисунку 4.5, з якого видно, що домінують службовці (34,75%), пенсіонери (24,59%) і робітники (19,62%). За місцем роботи переважають установи (41,84%) і виробництво (18,20%).

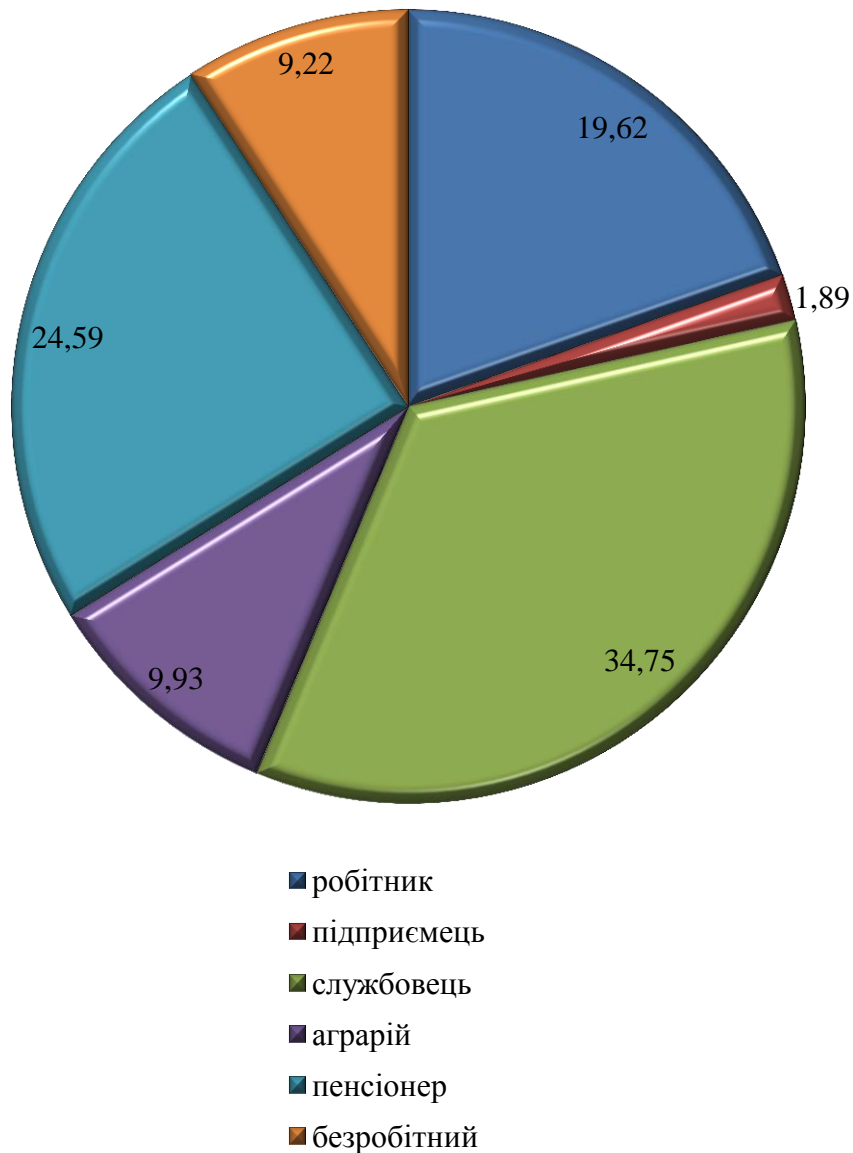


Рис. 4.5. Розподіл обстежених пацієнтів залежно від професії

Порівняльний аналіз оцінок тяжкості роботи показав, що більшість пацієнтів (41,61%) вважають свої навантаження середньої тяжкості. При цьому домінують розумові (50,59%) і психо-емоційні (20,56%) навантаження, порівняно з контрольною групою, де переважають фізичні (38,33%) і розумові

(39,05%) навантаження (рис. 4.6). Контрольна група була сформована з осіб, які не мали передракових захворювань, за принципом копії-пара, що дозволило отримати порівняльні ($p>0,05$) за чисельністю (423 осіб) та статеві-віковими характеристиками групи.

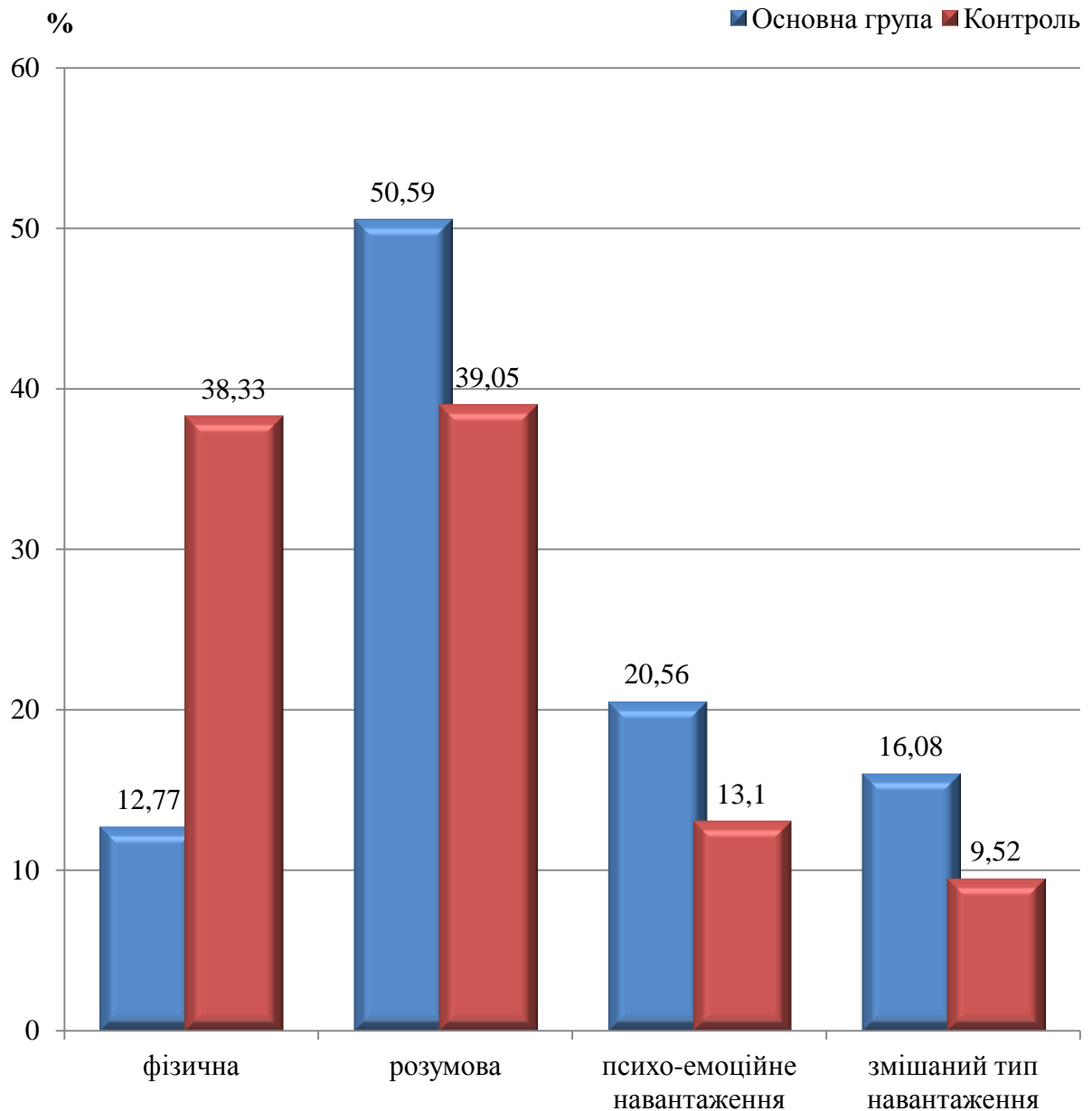


Рис. 4.6. Розподіл обстежених пацієнтів за видом навантаження

Суб'єктивно санітарно-гігієнічні умови праці пацієнти оцінювали як задовільні (49,41%) і хороші (43,50%), житлово-побутові умови – як хороші і задовільні (48,7% і 25,3%, відповідно), матеріальне забезпечення – в основному як задовільне (32,62%) і скоріше незадовільне (30,73%) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Розподіл пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР залежно від житлово-побутових умов та матеріального становища

Оцінка	Житлово-побутові умови		Матеріальне забезпечення	
	Кількість пацієнтів			
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
Дуже хороша	8	1,89	6	1,43
Хороша	206	48,70	41	9,69
Скоріше задовільна	93	21,99	88	20,80
Задовільна	107	25,30	138	32,62
Скоріше незадовільна	5	1,18	130	30,73
Незадовільна	4	0,94	20	4,73

Аналіз наявності шкідливих звичок, наприклад вживання алкоголю, у пацієнтів з передраковими захворюваннями показав, що вживають в основному на свята 60,52%; менше ніж раз на місяць – 13,95%; один-два рази на місяць – 11,82%; три рази і більше – 11,11%; не вживають взагалі – 2,60% пацієнтів. У контрольній групі алкоголь вживають в основному на свята 71,66%, а не вживають 11,67% пацієнтів (рис.4.7).

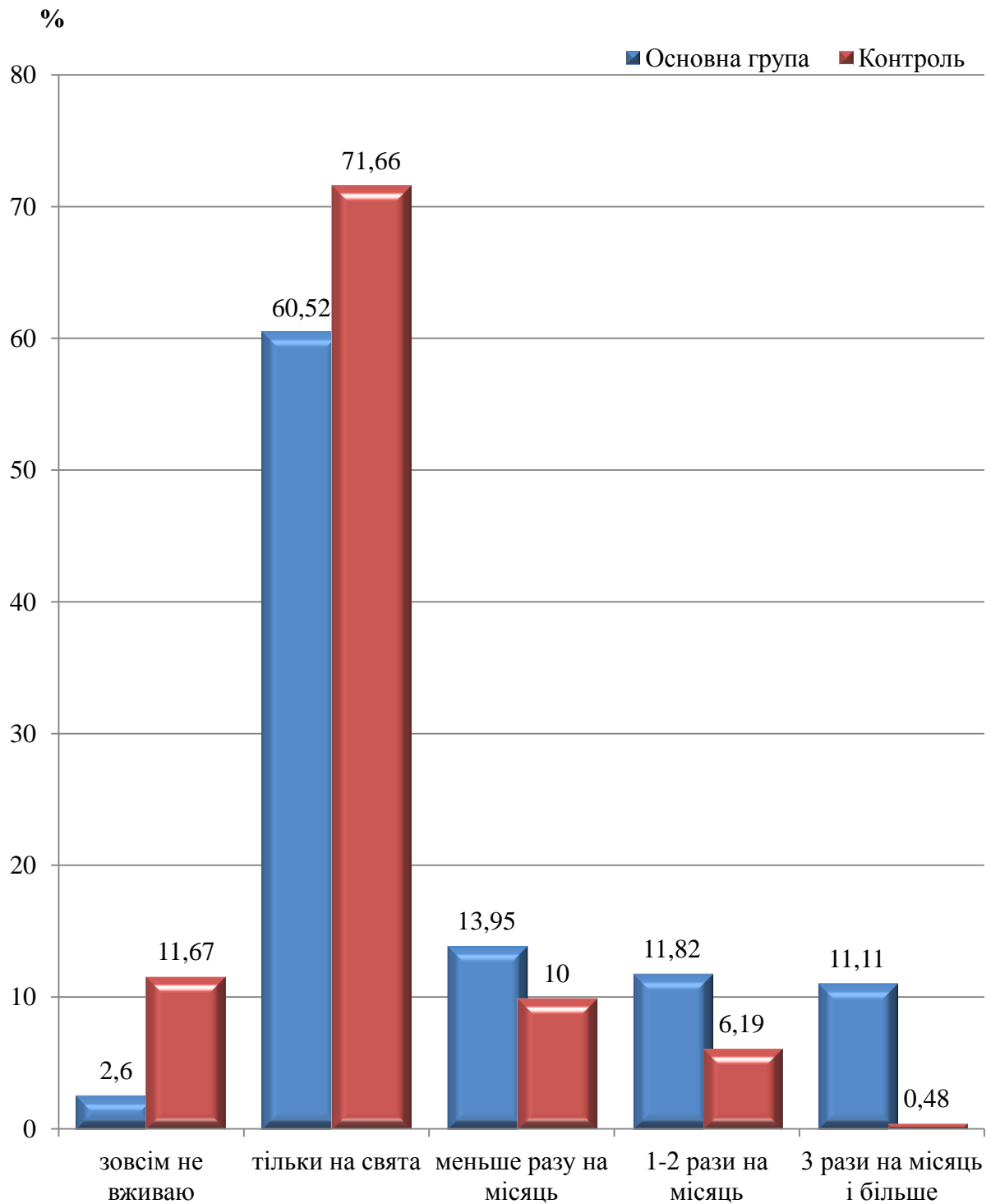


Рис.4.7. Розподіл пацієнтів за звичкою вживати алкоголь

Основну масу пацієнтів (83,98%) задовольняє 100–150 мл алкоголю. Вживають алкоголь ще до повноліття (тобто до 18 років) 1,70% пацієнтів; віком 18–20 років – 15,05%; 21–24 роки – 40,29%; у 25 років і старше – 42,96% осіб (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Розподіл пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР залежно від віку початку паління і вживання алкоголю

Початок шкідливих звичок	Паління		Вживання алкоголю	
	Кількість пацієнтів			
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
До 18 років	12	3,43	7	1,70
18–20 років	90	25,71	62	15,05
21–24 роки	114	32,57	166	40,29
25 років і старше	134	38,29	177	42,96

Що ж стосується такої звички як паління, то: постійно палять 75,89% опитуваних, іноді палять – 6,86% і взагалі не палять – 17,25%. У контрольній групі палять – 25,48%, не палять – 39,05% (рис. 4.8). Почали палити ще до 18 років 3,43% обстежених, у 18–20 років 25,71%, у 21–24 роки 32,57%, з 25 років і старше 38,29% (див. табл. 4.2).

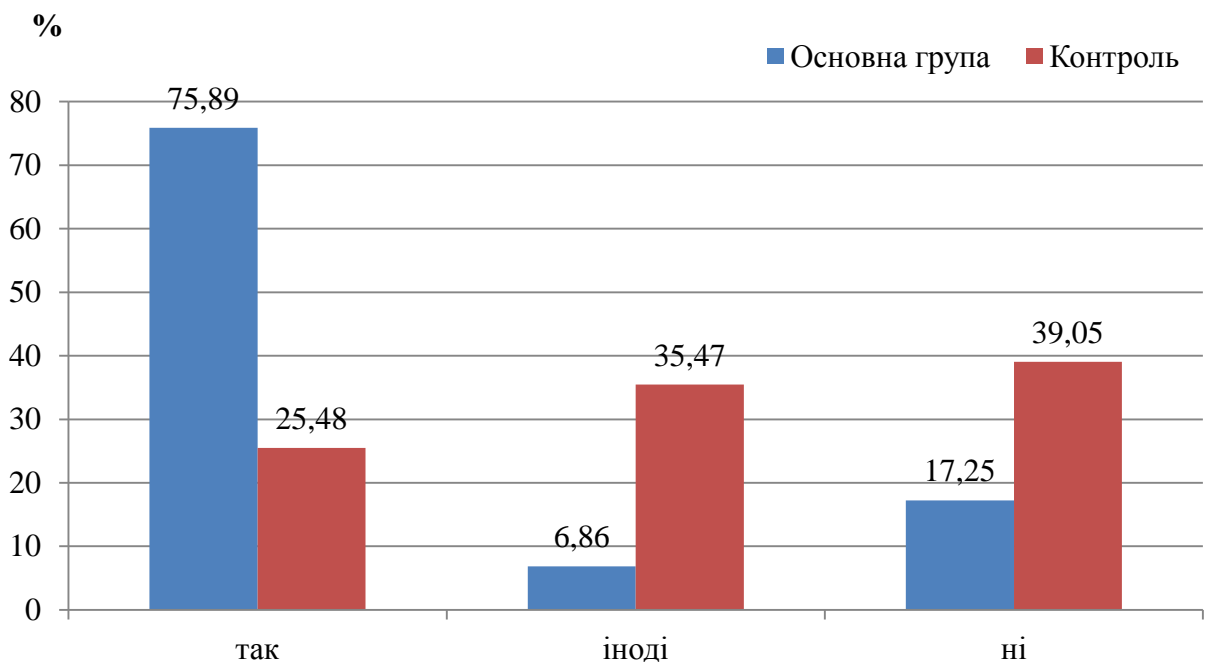


Рис. 4.8. Розподіл пацієнтів за звичкою палити

При цьому 49,71% обстежених викурюють до п'яти сигарет на день, 30,29% – 5–9 сигарет і 20,0% – 10 сигарет і більше. У контрольній групі 80,47% пацієнтів викурюють до п'яти сигарет на день (рис. 4.9).

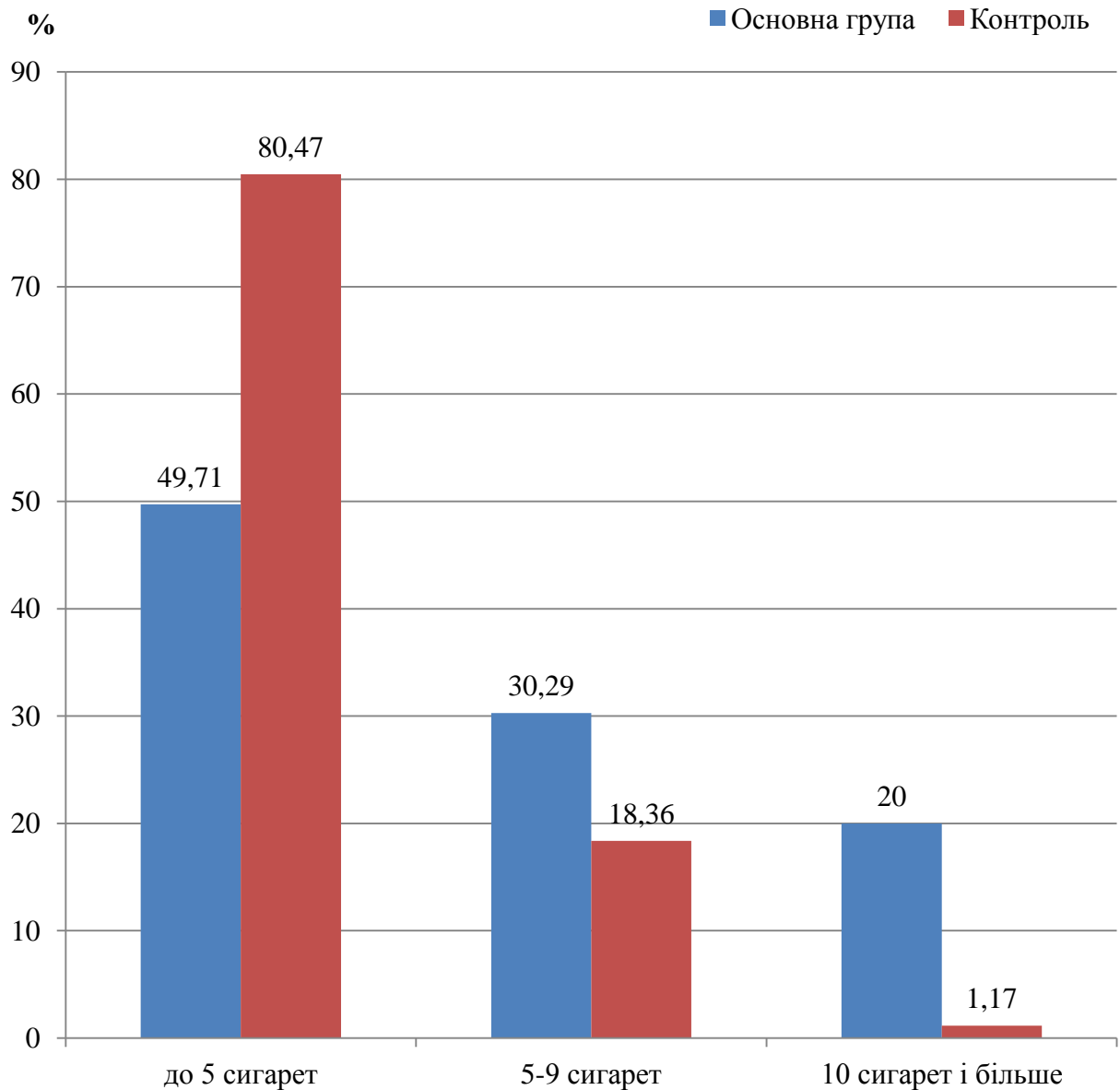


Рис. 4.9. Розподіл пацієнтів залежно від кількості викурених сигарет

Порівняльний аналіз розподілу обстежених залежно від тривалості передракового захворювання показав, що термін спостереження до року відзначається у 55,79% пацієнтів від загальної кількості осіб, що мають

передракові захворювання; до 6 місяців – у 21,04%; 1–5 років – у 17,02%; 5–10 років спостереження – у 6,15% (рис. 4.10). Тривалість спостереження пацієнтів в стоматологічній клініці відповідає загальній тривалості спостереження онкохворих, оскільки з моменту виявлення передракового захворювання їх необхідно ставити на диспансерний облік.

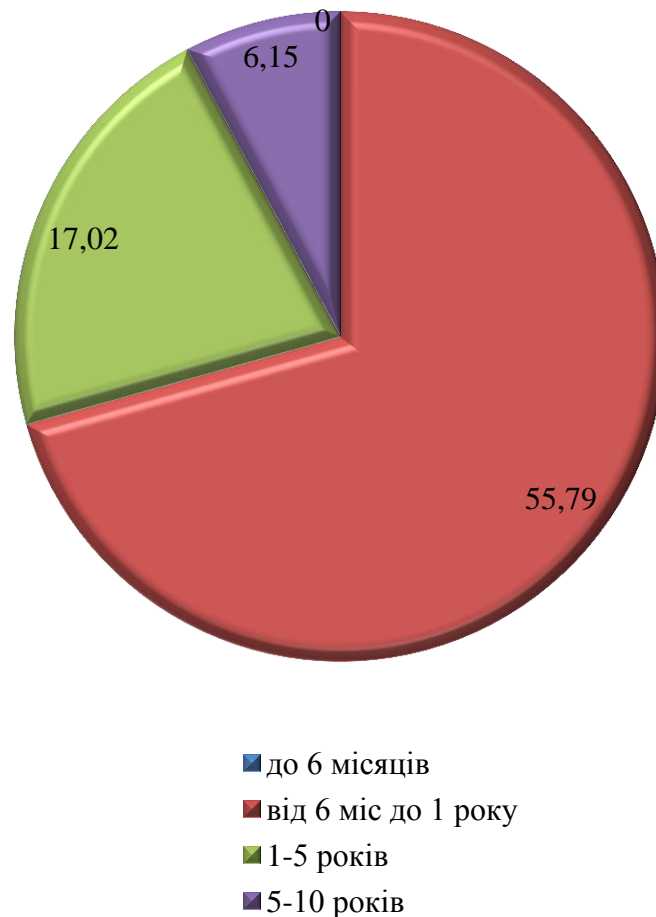


Рис. 4.10. Розподіл пацієнтів за тривалістю передракового захворювання

Число звернень з передраковими захворюваннями до лікарів інших клінік представлено на рисунку 4.11, з якого видно, що до 66,19% пацієнтів зверталися в стоматологічні клініки до 10 разів на рік, 19,63% не зверталися зовсім, а у 14,18% було 10 і більше звернень.

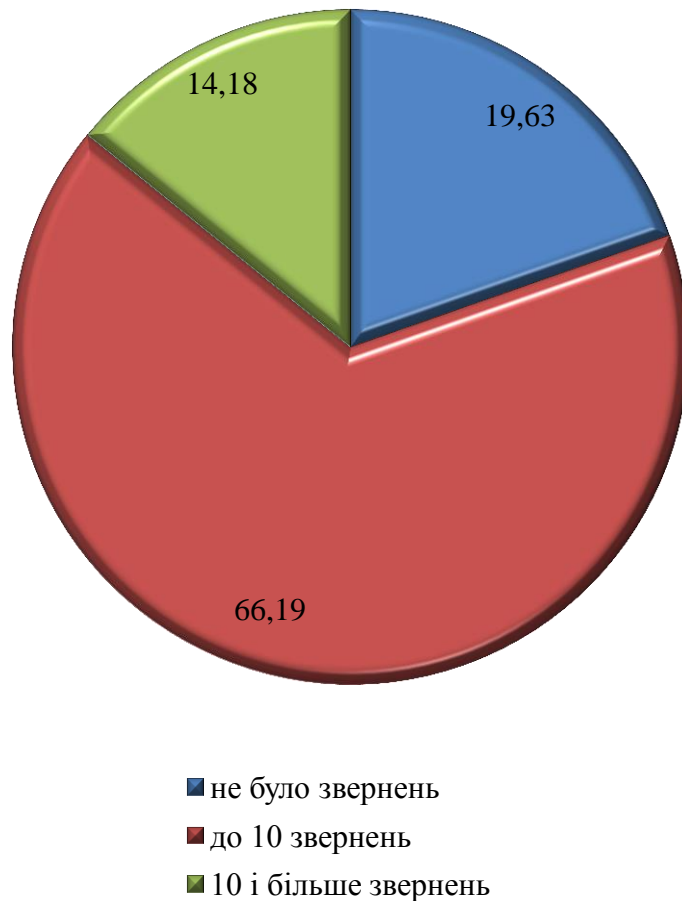


Рис. 4.11. Число звернень пацієнтів з передраковими захворюваннями до лікарів інших клінік

4.2.2. Медико-біологічна характеристика пацієнтів з передраковими захворюваннями

Для медико-біологічної характеристики пацієнтів з передраковими захворюваннями були використані такі ознаки: вік, частота харчування і характер їжі, суб'єктивна оцінка здоров'я, наявність онкозахворювань у родичів, перенесені захворювання, наявність хронічних захворювань.

Як показав аналіз результатів розподілу пацієнтів основної групи за цими характеристикам, у віковому плані найбільшу питому вагу становила група осіб віком 40–49 років (34,04%), на другому місці – особи віком 30–39 років (27,66%), на третьому – віком 50–59 років (17,49%). Більш детальний розподіл обстежених пацієнтів за віком представлено на рисунку. 4.12.

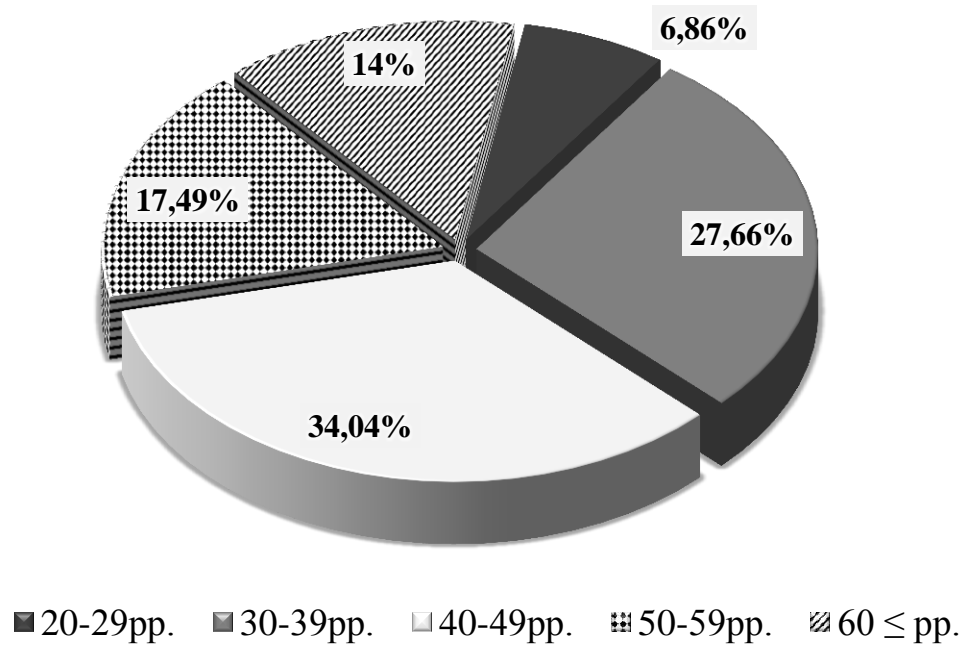


Рис. 4.12. Розподіл хворих за віком

При цьому в контрольній групі переважали пацієнти віком 50–59 років (32,85%), на другому місці були особи віком 40–49 років (25,0%), на третьому – віком 60 років і старше (19,29%) (рис. 4.13).

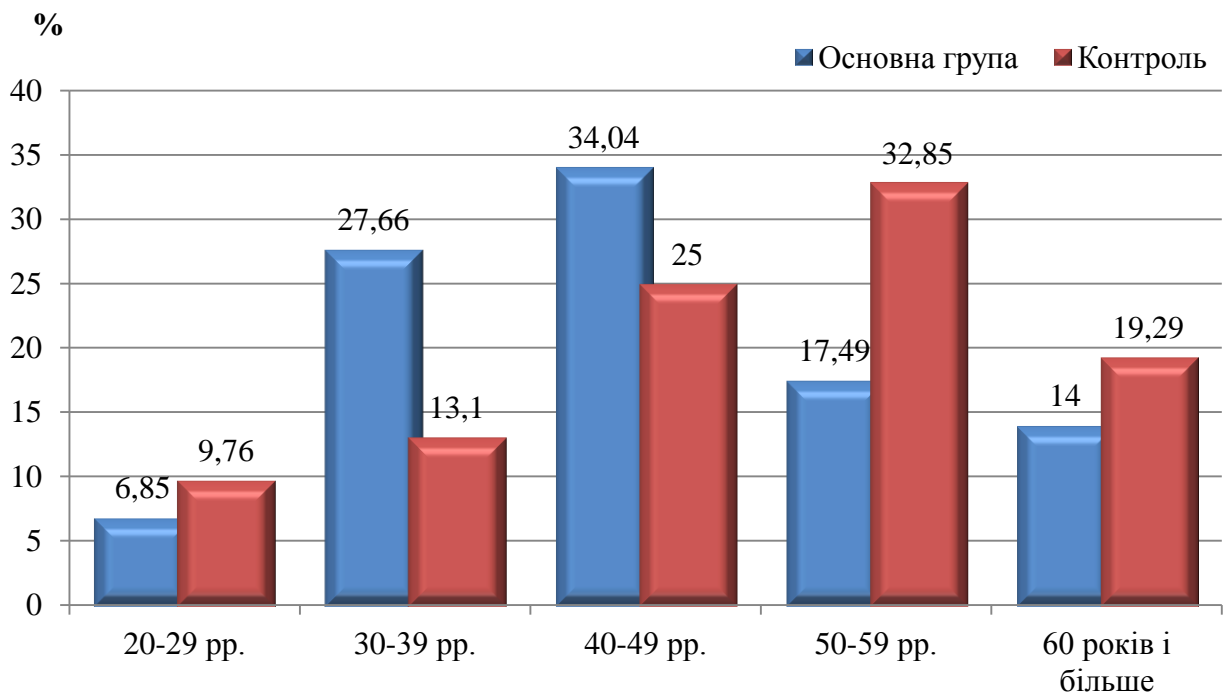


Рис. 4.13. Розподіл пацієнтів основної і контрольної груп за віком.

Частота харчування і характер їжі, відіграє дуже важливу роль, як в житті людини, так і у виникненні захворювання та його профілактиці. Як показав аналіз відповідей пацієнтів, три рази на день харчується 47,99% осіб, чотири – 26,95%. Більшість вживають «змішану» їжу (69,50%); з інших складових харчування у 13,72% осіб переважає м'ясна їжа (рис. 4.14). За типом обробки їжі та її характером домінують «змішані» страви (29,31%); страви зі спеціями, гострі і солоні вживають 4,96%, 5,20% і 5,20% осіб, відповідно. Під час прийому їжі більшість пацієнтів не підсолюють її (77,07); при цьому основна маса обстежених пацієнтів приймає їжу часто і потроху (67,61%) і не поєднує її з прийомом алкоголю (97,16%).

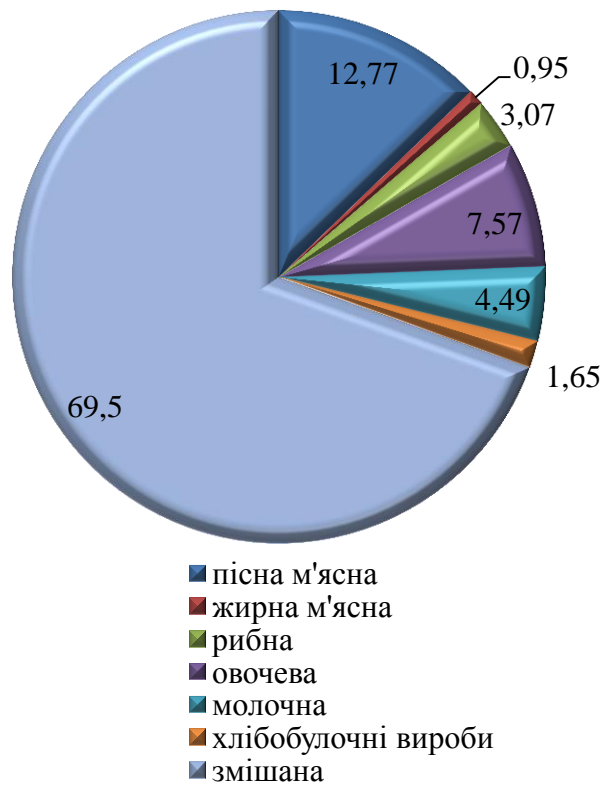


Рис. 4.14. Розподіл пацієнтів за складом вживаної їжі

Аналіз регулярності харчування обстежуваних показав, що серед хворих переважають особи з безсистемним характером харчування (75,89%).

Для більшості пацієнтів не характерно вживання в їжу овочів: постійно вживають їх тільки 35,93%, іноді – 17,02% (табл. 4.3), на відміну від контрольної групи, в якій 51,43% опитаних вживають овочі постійно (рис.

4.15). На регулярне вживання разом з їжею вітамінів вказали лише 28,61% пацієнтів.

Таблиця 4.3

**Розподіл пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР
залежно від вживання овочів і вітамінів**

Оцінка	Вживання овочів		Вживання вітамінів	
	Кількість пацієнтів			
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
Вживаю	152	35,93	121	28,61
Іноді вживаю	72	17,02	40	9,45
Не вживаю	199	47,05	262	61,94

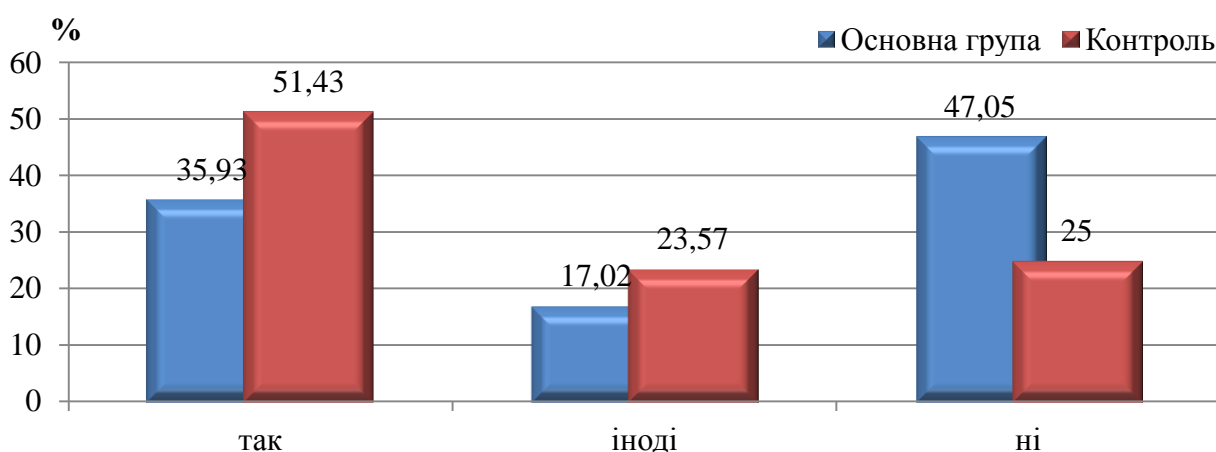


Рис. 4.15. Розподіл пацієнтів контрольної і основної груп за вживанням в їжу овочів

Суб'єктивно своє здоров'я пацієнти оцінюють наступним чином: 31,68% – як добре, 36,41% – скоріше як задовільне, 17,26% – як задовільне, 10,87% – скоріше як незадовільне і 3,78% – як незадовільне.

Аналіз наявності онкологічних захворювань у родичів пацієнтів з передраковими захворюваннями показав їх відсутність у родичів 74,46% осіб; у 6,62% брат або сестра страждають на онкозахворювання; у 12,77% є

онкологічні хворі за материнською лінією; у 6,15% осіб – за батьківською (рис. 4.16).

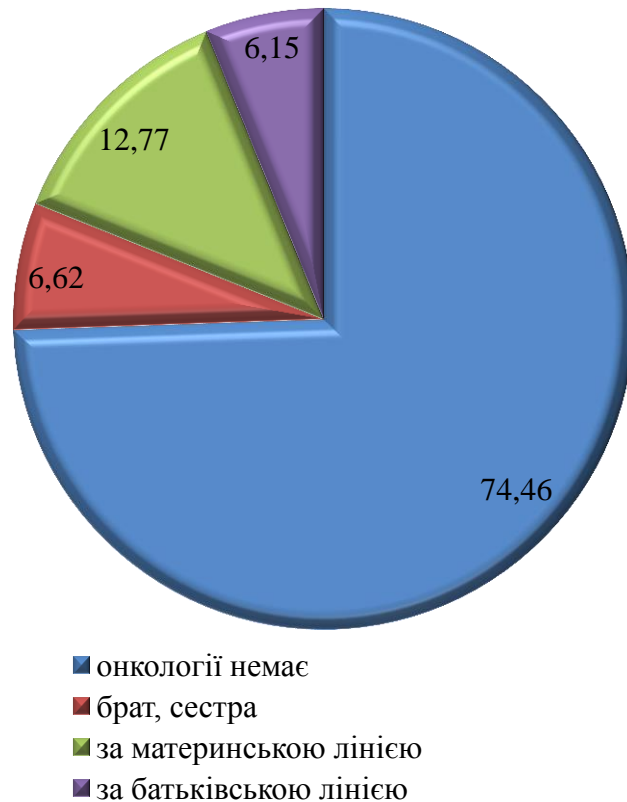


Рис. 4.16. Розподіл пацієнтів за наявністю онкологічних захворювань у родичів

Крім передракових захворювань СОПР у пацієнтів були виявлені різні хронічні захворювання. Серед них найчастіше зустрічалися хвороби органів травлення (65,96%), на другому місці були хвороби ендокринної системи (20,09%), на третьому – хвороби серцево-судинної системи (13,95%).

Таким чином, можна виділити наступні медико-соціальні особливості пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР:

1. 38,30% пацієнтів мають вищу освіту;
2. 34,75% пацієнтів службовці;
3. 41,84% пацієнтів працюють в установах;
4. психо-емоційне напруження відчують 13,48% пацієнтів;
5. у 48,7% пацієнтів житлово-побутові умови хороші;
6. у 75,89% пацієнтів характер харчування безсистемний;

7. у 55,79% пацієнтів тривалість спостереження передракового захворювання до року;
8. 66,19% пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР зверталися в стоматологічні клініки до 10 разів на рік;
9. найбільшу питому вагу становила група осіб віком 40–49 років – 34,04%;
10. харчується три рази на день 47,99% осіб;
11. для 69,50% пацієнтів характерна «змішана» їжа;
12. 17,02% пацієнтів вживають в їжу овочі;
13. постійно палять 75,89% пацієнтів;
14. 60,52% пацієнтів вживають алкоголь тільки на свята;
15. у 65,96% пацієнтів виявлено хвороби органів травлення.

4.3. Аналіз рівня діагностики хворих передраковими захворюваннями СОПР

Аналіз рівня стоматологічної допомоги, яку надавали раніше хворим на передракові захворювання СОПР, був проведений за даними викопіювань з історій хвороби стоматологічних хворих, консультативних направлень і даних анамнезу захворювання пацієнтів, яких направляли на лікувально-консультативний прийом. При аналізі особливу увагу приділяли: оцінці рівня і якості попередньої діагностики передракових захворювань СОПР; наявності (відсутності) системного і комплексного підходу до проведеної раніше терапії захворювання; наявності (відсутності) раціонального вибору засобів і методів фармако- або фізіотерапії; а також наявності (відсутності) диспансерного спостереження за хворим, ефективності диспансеризації, якщо таку здійснювали.

Оцінку рівня діагностики передракових захворювань СОПР проводили відповідно до рекомендацій В. Bates et al. (1997) [132] на підставі правильності висновків (попередніх/остаточних діагнозів) фахівців, які направили пацієнтів, і визначення початкового (I–IV) діагностичного рівня. А саме: верифікували діагноз (якщо такий існував) закладу, який направив на консультацію; оцінювали повноту формулювання діагнозу, наявність і повноту даних додаткових обстежень і консультативних висновків суміжних фахівців; звертали увагу на гіпердіагностику захворювання. Результати такого аналізу рівня діагностики передракових захворювань СОПР залежно від форми ураження представлені в таблиці 4.4 і інтерпретовані на рисунку 4.17.

Як свідчать дані таблиці 4.4 і рисунку 4.17, велика частина лікарів-стоматологів, які направили пацієнтів на лікувально-консультативний прийом, допускали прямі помилки в постановці діагнозу після рентгенівського хейліту і стоматиту (71,43%), червоного плоского лишая (61,50%) і лейкоплакії (55,71%) СОПР. Найбільші труднощі в постановці діагнозу викликали червоний плоский лишай (83,96% помилкових діагнозів) і плоска форма лейкоплакії СОПР (81,90%). Рідше були допущені прямі помилки в діагностиці хронічних виразок СОПР (66,67%), ерозивної і бородавчастої форм лейкоплакії (62,86%), метеорологічного та актинічного хейлітів (60,0%). Необхідно відзначити високий відсоток недообстежених пацієнтів (як з боку стоматологічного статусу, так і з боку загального стану пацієнтів). Так, були недообстежені 95,19% пацієнтів з червоним плоским лишаєм, 87,14% – з ерозивною і бородавчастою формами лейкоплакії і 85,71% – з післярентгенівським хейлітом і стоматитом. Є досить високий відсоток (5,56%) випадків гіпердіагностики хронічних виразок СОПР, верифікованих, відповідно як «новоутворення СОПР».

На рисунку 4.18 представлено графічне зображення показників, що характеризують загальний рівень діагностики передракових захворювань СОПР в стоматологічних закладах.

Таблиця 4.4

Показники, які характеризують рівень діагностики передракових захворювань СОПР у стоматологічних закладах, які направляли пацієнтів на консультацію

Форма передракового захворювання	Неправильна діагностика		Неправильне формулювання діагнозу		Недообслежені пацієнти		Гипердіагностика		Правильний діагноз	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хейліт Манганотті	4	26,67	2	13,33	1	6,67	–	–	2	13,33
Лейкоплакія ерозивна і бородавчаста форми	39	55,71	44	62,86	61	87,14	1	1,43	11	15,72
Папілома	–	–	1	16,67	1	16,67	–	–	1	16,67
Лейкоплакія плоска форма	48	45,71	86	81,90	69	65,71	2	1,90	24	22,86
Хронічні виразки СОПР	6	33,33	12	66,67	15	83,33	1	5,56	2	11,12
Ерозивна і гіперкератозна (типова) форми червоного плоского лишаю	115	61,50	157	83,96	178	95,19	4	2,14	28	14,97
Післярентгенівський хейліт і стоматит	5	71,43	–	–	6	85,71	–	–	-	-
Метеорологічний і актинічний хейліти	5	33,33	9	60,0	7	46,67	–	–	1	6,67
Всього	222	52,48	311	73,52	338	79,91	8	1,89	69	16,33

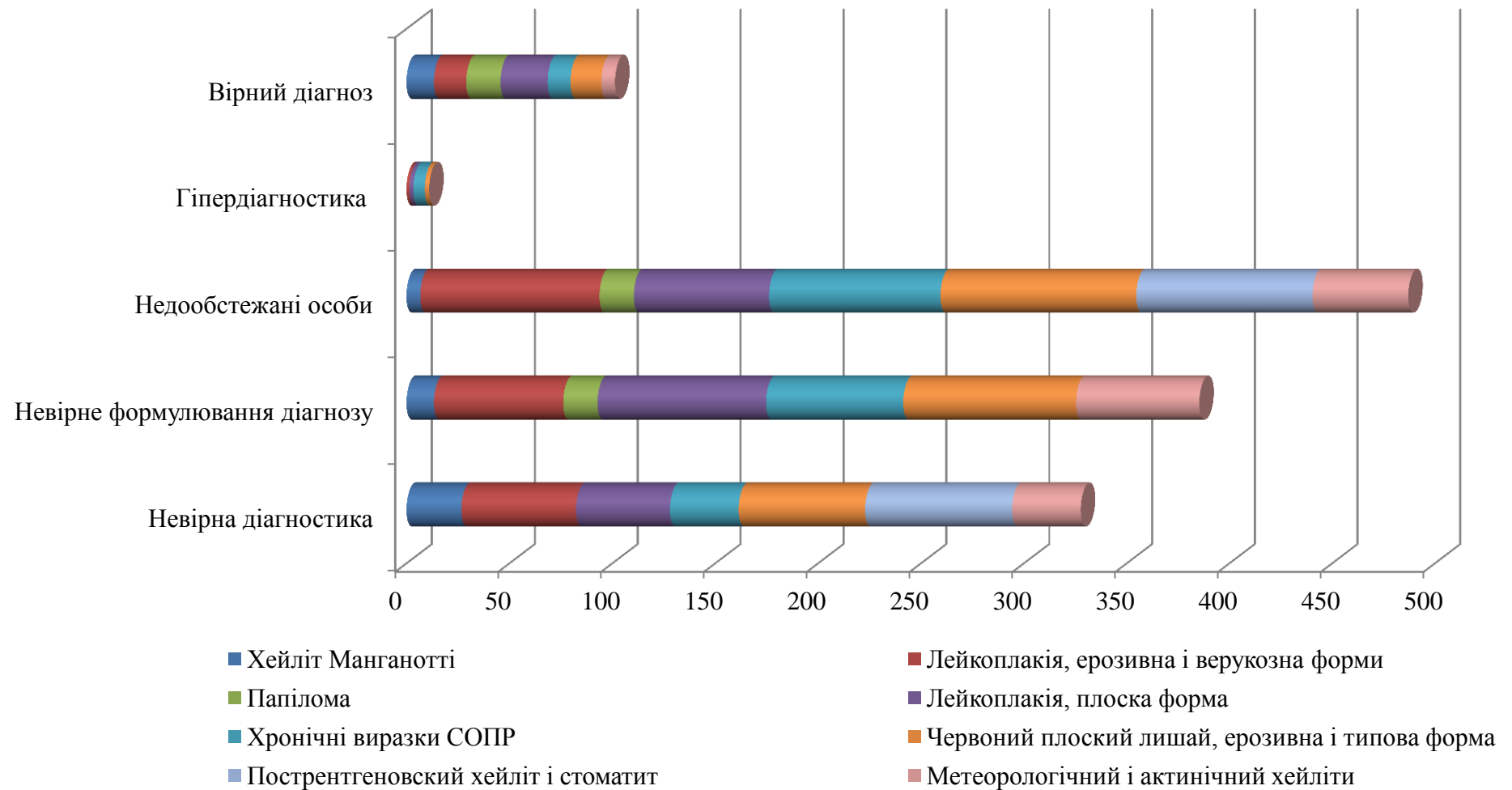


Рис. 4.17. Показники, що характеризують рівень діагностики передракових захворювань СОПР у стоматологічних закладах, які направляли пацієнтів на консультацію

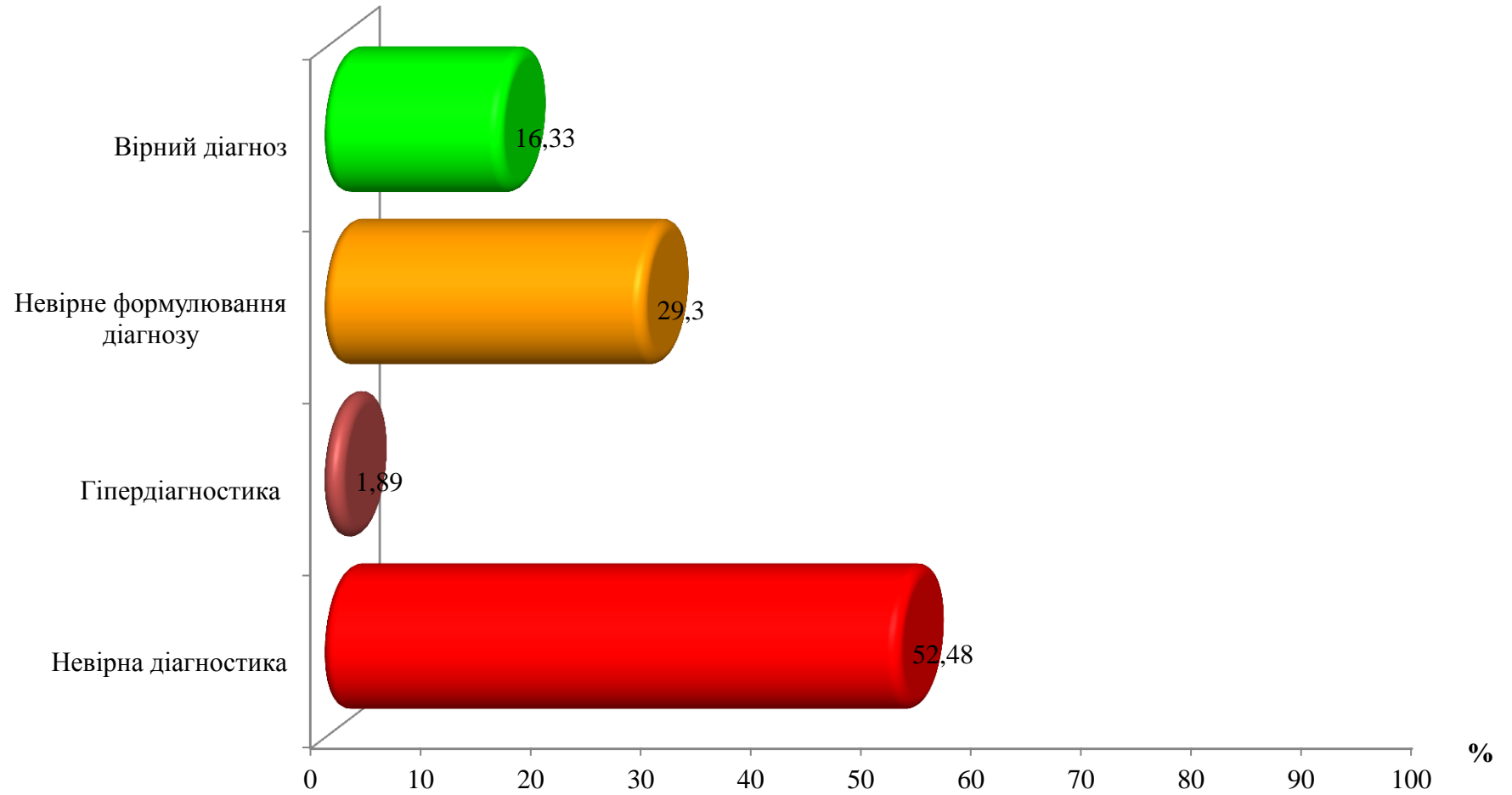


Рис. 4.18. Показники, що характеризують загальний рівень діагностики передракових захворювань СОПР у стоматологічних закладах, які направляли пацієнтів на консультацію

Аналіз отриманих даних показав, що у 52,48% пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР були допущені помилки в діагностиці і постановці діагнозу. Повнота і правильність формулювання діагнозу, які включали в себе нозологічну форму захворювання, поширеність процесу із зазначенням зон залучення, стадію і характер перебігу захворювання, а також його клінічну форму, не відповідали необхідним вимогам в переважній більшості спостережень (73,52%). Крім того, 79,91% пацієнтів були недообстежені безпосередньо самими стоматологами і не були направлені до лікарів інших спеціальностей – ні одне із направлень, жодна з виписок із історій хвороби не містили даних про огляд пацієнтів лікарями-інтерністами на момент обстеження. Правильний діагноз був поставлений тільки 69 (16,33%) пацієнтам з передраковими захворюваннями СОПР.

Таким чином, діагностика передракових захворювань СОПР, що проводиться в стоматологічних закладах, тільки в 47,52% випадків відповідала мінімально допустимим (I і II) діагностичним рівням, які дозволяють, відповідно, визначити наявність ураження СОПР і (або) ідентифікувати нозологічну форму захворювання. Якісна, відповідно III–IV рівням, діагностика передракових захворювань СОПР з формулюванням повного клінічного діагнозу, форми, топології, стадії і характеру перебігу процесу, викликала труднощі в 73,52% клінічних ситуацій. Низьку якість діагностики передракових захворювань СОПР підтверджують також високе число недообстежених пацієнтів (79,91%) і випадків гіпердіагностики (1,89%); найбільші труднощі в постановці діагнозу викликав післярентгеновський хейліт і стоматит (71,43%).

4.4. Клінічна характеристика пацієнтів і фактори ризику розвитку передракових захворювань СОПР

При аналізі скарг пацієнтів враховували тільки діагностично значимі ознаки, які були суттєвими для клінічної характеристики саме передракових змін СОПР. Основні скарги обстежених пацієнтів представлені в таблиці 4.5.

При аналізі даних таблиці 4.5 звертає на себе увагу різна частота скарг у пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР. Так, скарги на біль в ротовій порожнині достовірно частіше зустрічалися в групі пацієнтів з проявами червоного плоского лишая в ротовій порожнині. При цьому, при ерозивно-виразковій формі червоного плоского лишая такі скарги пред'являли 86 (45,99%) пацієнтів і тільки 17 (9,09%) пацієнтів з гіперкератозною формою червоного плоского лишая ($p < 0,05$). У пацієнтів з ерозивно-виразковою та бородавчастою формами лейкоплакії відчуття болю від дії відносно незначних подразнюючих чинників і їжі спостерігали у 70 (40,0%) обстежених ($p < 0,05$). У той же час, відчуття печіння в ротовій порожнині достовірно частіше реєстрували у пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая – 88 (47,06%) і тільки у 14 (8,0%) – з лейкоплакією ($p < 0,05$). У групах пацієнтів з гіперкератозною формою червоного плоского лишая і плоскою формою лейкоплакії частіше відзначалися скарги на відчуття стягнутості в роті: 22 (11,76%) і 18 (10,29%) відповідно ($p < 0,05$). Незручність через шорсткість слизової оболонки при розмові, жуванні достовірно частіше відчували пацієнти з лейкоплакією – 106 (60,57%) ($p < 0,05$). Скарги на постійну сухість у роті пред'являли пацієнти з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая і бородавчастою лейкоплакією, причому достовірних відмінностей за частотою даної ознаки між зазначеними групами виявлено не було.

Аналіз основних скарг обстежених пацієнтів

Скарги пацієнтів	Групи пацієнтів					
	Пацієнти з червоним плоским лишаєм	Пацієнти з лейкоплакією	Пацієнти з декубітальною виразкою	Пацієнти з хейлітом Манганотті	Пацієнти з раком СОПР	Всього
Болючі відчуття в ротовій порожнині (на губах, щоці, язиці і т.д.)	103 (55,08%)	79 (45,14%)	12 (66,67%)	3 (20,0%)	0	197 (47,47%)
Відчуття печіння в ротовій порожнині	88 (47,06%)	14 (8,0%)	5 (27,78%)	0	0	107 (25,78%)
Відчуття незручності через шорсткість слизової оболонки при розмові, жуванні	12 (6,42%)	106 (60,57%)	0	0	3 (15,0%)	121 (29,16%)
Відчуття стягнутості в роті	22 (11,76%)	18 (10,29%)	0	0	0	40 (9,64%)
Постійна сухість в роті	7 (3,74%)	16 (9,14%)	0	0	0	23 (5,54%)
Відсутність скарг	6 (3,21%)	42 (24,0%)	0	0	16 (80,0%)	64 (15,42%)

Примітка: $p < 0,05$.

З інших супутніх ознак особлива увага звертали на характер слиновиділення, оскільки відомо, що передракові ураження слизової оболонки порожнини рота, а також рак слизової супроводжуються зміною слиновиділення. Дійсно, у 15 (14,71%) пацієнтів відзначалося зниження слиновиділення. Найчастіше ці прояви фіксували серед пацієнтів з червоним плоским лишаєм – 18,92% (сім випадків), а рідко – в групі осіб з декубітальною виразкою – 13,04% (три випадки). Посилення слиновиділення було характерно для пацієнтів з раком слизової оболонки – ця ознака виявлялася в 57,14% (у чотирьох з обстежених) випадків, тоді як у групі пацієнтів з лейкоплакією цей симптом був зареєстрований лише в 8,57% (у трьох з обстежених) випадків.

Насторожує той факт, що відсутність будь-яких суб'єктивних ознак була найбільш характерна для пацієнтів з раком слизової оболонки порожнини рота. Так, в цій групі більше, ніж у половини пацієнтів (16 (80,0%)), скарги були відсутні. Подібна особливість перебігу раку СОПР ускладнює виявлення пацієнтів з даним ураженням та, відповідно, стає причиною пізньої діагностики. Безсимптомний перебіг патологічного процесу також був характерним для 42 (24,0%) пацієнтів з лейкоплакією.

Частота скарг обстежених на хворобливі відчуття у ротовій порожнині представлена на рисунку 4.19.

При аналізі рисунку 4.19 звертає на себе увагу те, що найчастішим клінічним проявом передракових захворювань СОПР було відчуття болю в ротовій порожнині – його відзначали 197 (47,47%) пацієнтів. Також одним з найбільш характерних проявів у обстежених пацієнтів було відчуття печіння в ротовій порожнині – його відзначали в 107 (25,78%) випадків. Цікаво відзначити, що в 121 (29,16%) випадку скарги носили неспецифічний характер – відчуття незручності при розмові і жуванні, відчуття стягнутості або сухості в ротовій порожнині. З діаграми видно, що найрідше пацієнти пред'являли скарги на відчуття стягнутості (40 (9,64%)) та сухості в ротовій порожнині – 23 (5,54%), а у 64 (15,42%) пацієнтів будь-які скарги були відсутні.

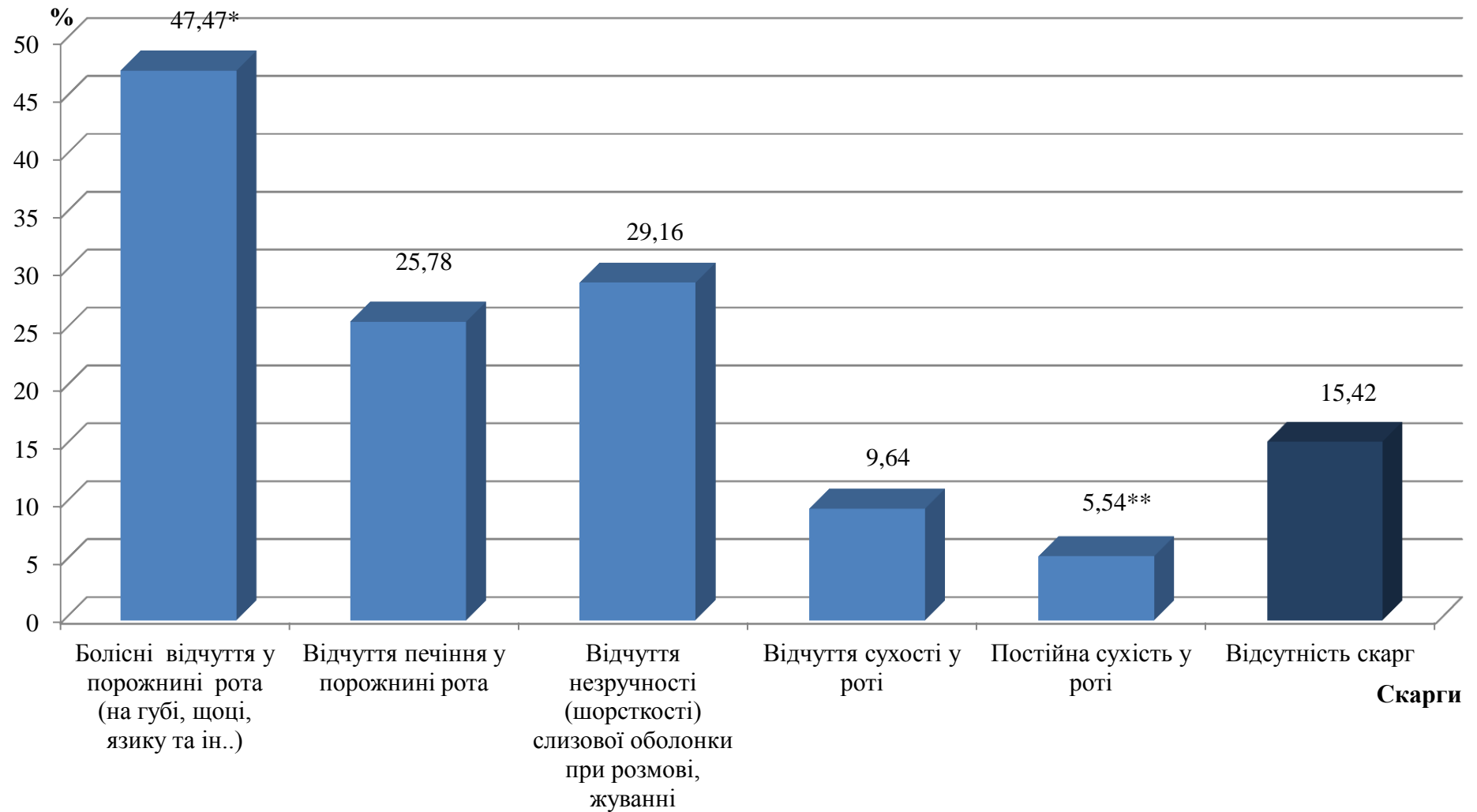


Рис. 4.19. Частота скарг пацієнтів досліджуваних груп: * – скарга, яка пред’являється найчастіше ($p < 0,05$), ** – скарга, яка пред’являється рідше за все ($p < 0,05$)

Виходячи з цих даних, можна зробити висновок, що діагностика передракових захворювань СОПР дуже складна. Крім того, відсутність виражених клінічних проявів у багатьох випадках є однією з причин пізнього звернення пацієнтів за медичною допомогою до стоматолога. Це, в свою чергу, тягне за собою проблеми в діагностиці та лікуванні даних захворювань.

У зв'язку з цим постає нагальна необхідність онкологічної настороженості лікарів-стоматологів, розробки алгоритму діагностики передракових захворювань СОПР у пацієнтів з наявністю факторів ризику в анамнезі. Тому нами при вивченні анамнезу пацієнтів і їх клінічного обстеження особлива увага зверталася на виявлення факторів ризику розвитку передракових захворювань СОПР. В результаті у більшості пацієнтів були встановлені наступні предиктори ризику (рис. 4.20).

При аналізі даних діаграми звертає на себе увагу те, що найбільш поширеним предиктором ризику розвитку передракових захворювань СОПР є тютюнопаління: 321 (75,89%) пацієнт із обстежених палили. Це цілком закономірно, оскільки тютюнові вироби містять понад 70 відомих канцерогенів, найшкідливіші з яких – нітрозаміни і поліциклічні вуглеводні, такі як бензопірен.

Дослідженнями було доведено, що при нездатності до метаболізму і детоксикації цих канцерогенів відбувається активація ними ДНК кератиноцитів слизової оболонки порожнини рота. Багатьма авторами були виявлені морфологічні та функціональні зміни СОПР у осіб, як молодого, так і похилого віку, що палять. Так, при палінні зменшуються індекси диференціювання і кератинізації епітеліоцитів СОПР на ділянках, які не зроговівають [135; 276].

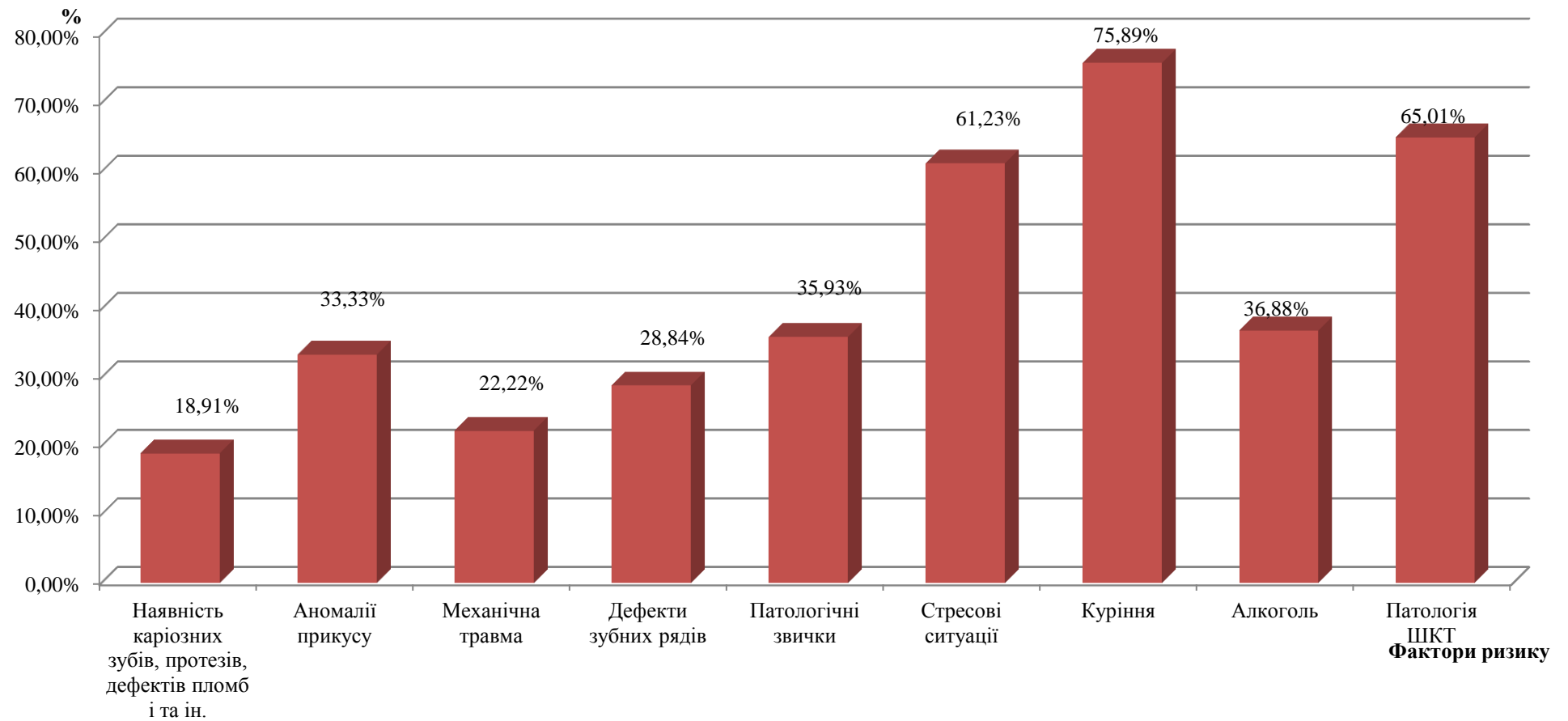


Рис. 4.20. Основні фактори ризику розвитку передракових захворювань СОПР

У зрілому віці, за цими даними, достовірно збільшуються цитологічні індекси на зроговілому епітелії за рахунок зростання числа без'ядерних клітин. Крім того, при палінні погіршується неспецифічна резистентність СОПР на тлі зниження адсорбційних властивостей мікроорганізмів епітеліоцитами у осіб віком 36–60 років. Також в результаті тривалого впливу тютюнового диму зменшуються кількість епітеліоцитів з рухомими функціональними ядрами і швидкість кровотоку СОПР.

Необхідно відзначити, що у 116 (27,42%) пацієнтів паління поєднувалося з вживанням спиртних напоїв. Тим часом, наразі відомо, що вживання тютюну і алкоголю відіграють першорядну роль у розвитку передпухлинних процесів – вони відповідальні за виникнення 80% спостережень раку СОПР, а при їх синергетичному ефекті ризик зростає в 100 разів [86].

Наступним за частотою чинником ризику знаходиться наявність у пацієнтів захворювань травного каналу (хронічний гастрит, виразкова хвороба, хронічний холецисто-холангіт). Цей фактор зустрічається в анамнезі у 275 (65,01%) пацієнтів. Нами було виявлено, що пацієнти з передраковими захворюваннями СОПР вживають в їжу достовірно менше овочів і фруктів ($p < 0,05$). Очевидно, захворювання травного каналу впливають на СОПР у зв'язку з їх загальною нейро-рефлекторною регуляцією. Чимале значення в розвитку передракових захворювань СОПР відіграє наявність хронічного стресу. Так, він в анамнезі виявлений у 259 (61,23%) пацієнтів.

Місцеві травмувальні фактори також впливають на розвиток передракових захворювань СОПР. Так, у 80 (18,91%) пацієнтів виявлені дефекти пломб, протезів, каріозні зуби і т.д., у 141 (33,33%) – аномалії прикусу.

Наявність даних чинників повинні виявляти лікарі-стоматологи та усувати їх, щоб в подальшому це не призвело до розвитку раку СОПР, що згідно з нашим дослідженням, на жаль, завжди виконують тільки 14,92% лікарів-стоматологів.

Висновки

Встановлено, що тільки у 16,33% випадків діагностика передракових захворювань СОПР, яку проводили в стоматологічних закладах, була якісною відповідно III–IV рівням діагностики передракових захворювань СОПР з формулюванням повного клінічного діагнозу, форми, топології, стадії і характеру перебігу процесу. Це свідчить про недостатній досвід лікарів в діагностиці передпухлинних станів слизової оболонки порожнини рота. Можна виділити дві основні причини пізньої діагностики раку СОПР. Перша – з вини хворого: запізніле звернення до лікаря, тобто лише після появи вираженого больового симптому або після тривалого самолікування і відсутності позитивного ефекту; друга причина – з вини лікаря: відсутність онконастороженості у лікаря при первинному контакті з хворим, і внаслідок цього – тривале лікування без виявлення і усунення причини захворювання, що погіршувало прогноз результатів лікування при даній ситуації.

Проведеними дослідженнями встановлено медико-соціальні предиктори ризику розвитку передракових захворювань СОПР серед населення України. Отримані дані стали науковою основою для продовження подальших досліджень зі створення стратегії профілактики передракових захворювань СОПР на популяційному рівні і розробці системи раннього скринінгу даних захворювань.

Нами опрацьовані медико-соціальні аспекти скринінгової програми. Визначено перелік прогностично значущих медико-соціальних чинників ризику розвитку передракових захворювань СОПР, що послугувало основою для розробки моделі прогнозування розвитку передракових захворювань СОПР, побудованої на підставі логістичної регресії.

Виходячи з проведеного дослідження, можна зробити висновок про те, що для ранньої діагностики злоякісних утворень порожнини рота необхідно ретельно збирати анамнез, акцентуючи увагу на наявність чинників ризику розвитку передракових захворювань СОПР: тютюнопаління, часте вживання алкоголю, хронічна механічна травма слизової оболонки, хронічні

захворювання органі травлення, хронічний стрес. Ретельний збір анамнезу необхідно проводити навіть при відсутності скарг у пацієнта. Проведення даного етапу клінічного обстеження пацієнта з передракових захворюванням дозволить в ранні терміни діагностувати перші ознаки його малігнізації.

Встановлено, що найпоширенішими передраковими захворюваннями СОПР являються лейкоплакія (41,37%) і червоний плоский лишай (44,21%). І хоча лейкоплакія СОПР належить до факультативних передракових захворювань, ступінь ймовірності та частота малігнізації її чітко не визначені і, за даними різних дослідників, варіюють від 15 до 70% [5, 6, 28, 88, 130]. Крім того, останнім часом помітно збільшилась кількість хворих з атипичним перебігом червоного плоского лишая, які мають найбільшу схильність (в 0,07–3,2% випадків) до малігнізації. Отже, в зв'язку цими обставинами доцільно обґрунтувати і розробити алгоритми діагностики, профілактики та лікування захворювань.

РОЗДІЛ 5

МОДЕЛЮВАННЯ І ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗА МЕДИЧНО-СОЦІАЛЬНИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ

5.1. Оцінка достовірності відмінності медично-соціальних характеристик пацієнтів основної та контрольної груп

Згідно з методикою дослідження кожна з узятих для аналізу медично-соціальних характеристик пацієнтів (Додаток 1) після заповнення ними статистичної карти пройшла експертну оцінку в балах на її значимість. Остання послужила основою для розрахунку нормованих коефіцієнтів як в основній (пацієнти з передраковими захворюваннями), так і в контрольній (пацієнти без передракових захворювань) групах.

Для оцінки достовірності відмінності факторів ризику основної та контрольної груп за кожним показником (з урахуванням бальної оцінки) було знайдено вибіркове середнє, а також 95%-і відсоткові довірчі інтервали для середніх величин. За кожним показником порівнювались вибірккові середні для основної та контрольної групи.

Критерій для перевірки гіпотези про рівність (нерівність) вибірккових середніх спирається на статистику. Результати розрахунків 95%-и відсоткових довірчих інтервалів для вибірккових середніх величин, розраховані значення t , висунуті гіпотези, а також їх ймовірності наведені в таблиці 5.1.

Як видно з таблиці, з 42 характеристик основної групи в 27 випадках вони достовірно ($p < 0,05$) відрізняються від даних контрольної групи. Середній вік пацієнтів в основній групі складав 57,6 року, а в контрольній – 49,8 року.

Таблиця 5.1

**Оцінка достовірності відмінності медично-соціальних характеристик
основної і контрольної груп**

Назва показника	Довірчий інтервал*		Відмінність показника	t	Висунута гіпотеза	Ймовірність гіпотези, %
	основна група** (x_1)	контрольна група*** (x_2)				
Вік	57,6129±1,1021	49,8364±1,0410	7,7765	10,0526	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>99,99
Освіта	0,5530±0,0238	0,71911±0,0213	-0,1661	-10,1926	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,99
Професійна група	0,25351±0,0227	0,51321±0,0240	-0,2598	-15,4191	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,99
Місце роботи	0,5492±0,0138	0,56261±0,0159	-0,0134	-1,2443	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>78,64
Тяжкість роботи	0,35171±0,0180	0,3698±10,0085	-0,0181	-1,7767	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>92,41
Вид навантаження	0,4361±0,0315	0,56141±0,0313	-0,1252	-5,5318	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,99
Умови праці	0,38861±0,0169	0,4162±0,0168	-0,0276	-2,2708	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>97,67
Сімейний стан	0,8600±0,0241	0,80491±0,0272	0,0551	2,9733	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>99,70
Житлово-побутові умови	0,67991±0,0160	0,61641±0,0182	0,0635	5,1369	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>99,99
Матеріальне забезпечення	0,53041±0,0192	0,5041±0,0189	0,0264	1,9208	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>94,50
Їсть раз на день	3,4646±0,1589	3,4925±0,0478	-0,0279	-0,3271	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>74,36
Системність харчування	0,37231±0,0385	0,3223±0,0373	0,0500	1,8293	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>93,24
Пісна м'ясна їжа	0,0231±0,0120	0,1438±0,0280	-0,1207	-7,7858	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,99
Жирна м'ясна їжа	0,00001±0,0000	0,0165±0,0102	-0,0165	-3,1914	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,85
Рибна їжа	0,02141±0,0115	0,0380±0,0153	-0,0166	-1,7027	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>91,11
Овочева їжа	0,16311±0,0294	0,2628±0,0351	-0,0997	-4,2685	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,99
Молочна їжа	0,0148±0,0096	0,17021±0,0300	-0,1554	-9,6894	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,99
Хлібобулочні вироби	0,01151±0,0085	0,0066±0,0065	0,0049	0,9027	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>63,32
Змішана за складом їжа	0,7644±0,0338	0,6975±0,0366	0,0669	2,6313	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>99,14
Смажена їжа	0,11201±0,0251	0,2198±0,0330	-0,1078	-5,0951	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,99
Тушена їжа	0,1878±0,0311	0,1107±0,0250	0,0771	3,7827	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>99,98
Відварена їжа	0,49261±0,0398	0,59831±0,0391	-0,1058	-3,7151	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,98
Їжа зі спеціями	0,0016±0,0032	0,0942±0,0233	-0,0926	-7,7261	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,99
Солоняна їжа	0,01981±0,0111	0,07111±0,0205	-0,0513	-4,3202	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,99
Гостра їжа	0,00331±0,0046	0,17361±0,0302	-0,1703	-10,9418	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,99
Копчена їжа	0,01321±0,0091	0,01981±0,0111	-0,0067	-0,9089	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>63,64
Змішана за обробкою їжа	0,20431±0,0321	0,10741±0,0247	0,0968	4,6847	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>99,99
Підсолюєте їжу	0,30811±0,0368	0,19671±0,0317	0,1114	4,4961	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>99,99

Продовження табл.5.1

Особливості прийому їжі	0,77431±0,0333	0,78511±0,0328	-0,0108	-0,4543	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>64,97
Поєднання їжі з алкоголем	0,00001±0,0000	0,02641±0,0128	-0,0264	-4,0573	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,99
Вживання алкоголю	0,1261±0,0118	0,2612±0,0160	-0,1351	-13,3307	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,99
З якого віку вживаєте алкоголь	22,4414±0,4340	22,4845±0,2429	-0,0431	-0,1840	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>85,41
Яка кількість алкоголю задовольняє	0,0079±0,0068	0,0646±0,0148	-0,0567	-5,4569	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,99
Вживання овочів	0,7460±0,0346	0,86031±0,0262	-0,1144	-5,1641	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,99
Вживання вітамінів	0,32481±0,0359	0,2155±0,0250	0,1093	4,8889	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>99,99
Паління	0,0406±0,0150	0,1296±0,0234	-0,0890	-6,2949	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,99
З якого віку палите	21,9091±1,8233	23,1949±0,6357	-1,2858	-1,5113	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>86,70
Кількість викурених за день сигарет	1,6244±0,0779	1,3008±0,0590	0,3236	6,4887	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>99,99
Стан здоров'я	0,0692±0,0202	0,0545±0,0181	0,0146	1,0578	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>70,97
Наявність онкології у родичів	0,0643±0,0195	0,0860±0,0224	-0,0217	-1,4334	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>84,80
Онкологія у матері	0,1301±0,0268	0,1240±0,0263	0,0062	0,3228	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>74,69
Онкологія у батька	0,0148±0,0096	0,0248±0,0124	-0,0100	-1,2449	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>78,66

* – довірчі інтервали наведені при 95%-у рівні значимості;

** – пацієнти з передраковими захворюваннями;

*** – пацієнти без передракових захворювань.

В основній групі переважали пацієнти з нижчим рівнем освіти, фізичним видом навантаження на робочому місці, гіршими умовами праці, кращими житлово-побутовими умовами. Вони менше вживали м'ясну, овочеву і молочну їжу, вважали за краще змішану за характером і обробкою їжу. Пацієнти в основній групі частіше вживали алкоголь, більше палили і менше вживали вітамінів. Вони вище оцінювали стан свого здоров'я. У пацієнтів основної групи онкологічна захворюваність серед матерів та їх родичів зустрічалася частіше.

Як тютюнопаління, так і вживання алкоголю є потенціуючими факторами ризику. Часте вживання алкоголю (три і більше рази на тиждень) в 3,5 рази підвищує шанси розвитку патології порівняно з пацієнтами, які епізодично вживають алкоголь ($p = 0,0001$). Тютюнопаління підвищує шанси розвитку передракових захворювань в 4,2 рази ($p = 0,0001$). Але ця залежність проявляється не для всіх обстежених з даною шкідливою звичкою, а визначається інтенсивністю тютюнопаління – коефіцієнт кореляції $r = 0,51$.

Отже, критичним прогностичним рівнем для оцінки ризику розвитку передракового захворювання є інтенсивність паління 10–15 сигарет на день. Менша інтенсивність паління не має достатнього прогностичного рівня оцінки.

Важливим аспектом у прогнозі розвитку передракового захворювання є загальна та місцева клінічна оцінка здоров'я людини, де першочергове значення мають стоматологічний клінічний статус та хронічна патологія. Результати проведеного нами за даним аспектом дослідження аналізу, в які винесено тільки статистично значущі оцінки ($p < 0,05$), наведено в таблиці 5.2. Встановлено, що найбільш значущим чинником, наявність якого підвищує ймовірність розвитку передракового захворювання, є стоматологічний клінічний статус, а саме: погана гігієна порожнини рота, несанована ротова порожнина, гальваноз і т.п. (відношення шансів $OR = 6,1$; $p = 0,0001$), дещо меншу прогностичну значимість мають хронічні захворювання ШКТ ($OR = 3,7$) та патологія щитоподібної залози ($OR = 2,6$). Захворювання ЛОР органів також виявляють значущий прогностичний потенціуючий ефект – $OR = 1,5$; $p = 0,0002$.

Визначення переліку прогностично значущих медично-соціальних та клінічних факторів ризику розвитку передракових захворювань послужило основою розробки скринінгової моделі, побудованої на основі логістичної регресії. За допомогою методу бінарної логістичної регресії можна досліджувати залежність дихотомічних змінних (так/ні) від незалежних змінних, представлених у вигляді будь-якої шкали.

Прогностична оцінка клінічних факторів ризику малігнізації передракових захворювань

Параметри	Прогностична ефективність, % (ДІ)	Відношення шансів OR, (ДІ)	χ^2	Оцінка p
Стоматологічний клінічний статус	71,1 (68,0–74,1)	6,1 (4,5–8,1)	160,4	0,0001
Захворювання ШКТ	65,8 (62,3–68,9)	3,7 (2,8–4,9)	89,7	0,0001
Патологія щитоподібної залози	61,9 (58,6–65,1)	2,6 (2,0–4,3)	51,0	0,0001
Захворювання ЛОР органів	57,2 (53,9–60,2)	1,8 (1,3–2,3)	18,7	0,0002

У випадку з дихотомічними ознаками мова йде про подію, яка може відбутися або не відбутися, і бінарна логістична регресія у такому разі розраховує вірогідність настання події залежно від значень досліджуваних чинників. Ймовірність віднесення до групи, де розвинеться передракове захворювання визначається за формулою:

$$p = e^{-z} / (1 + e^{-z}),$$

де $z = b_1 * x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_n x_n$ – стандартизоване рівняння регресії; x_1 – значення незалежних змінних; b_1 – коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії; e – експонента (2,718282).

Якщо значення величини p менше 0,5, то можна припустити, що подія (розвиток передракового захворювання) не наступить. Інакше передбачається настання події з відповідним рівнем ймовірності (p) (перелік факторів наведено за рейтингом рівня значимості) (табл. 5.3).

Розподіл факторів ризику за рейтингом рівня значимості

Фактори, включені в рівняння регресії	Стандартизовані коефіцієнти регресії	Рівень значимості (<i>p</i>)
Місцеві фактори (погана гігієна, несанована ротова порожнина і т.п.)	0,253	0,0826
Паління (понад 15 сигарет на день)	0,353	0,0464
Вживання алкоголю (три і більше разів на тиждень)	0,252	0,0394
Низьке вживання овочів	0,214	0,0312
Вживання гострої, смаженої їжі	0,184	0,0299
Захворювання КШТ	0,298	0,0199
Стресові фактори	0,368	0,0191
Порушення режимів сну і харчування	0,428	0,0099
Захворювання щитоподібної залози	0,235	0,0062
Вік	0,125	0,0001
Виробничі шкідливі фактори	0,094	0,0001

5.2. Прогнозування розвитку онкологічної патології у пацієнтів з медично-соціальним і клінічним чинникам ризику

Для прогнозування розвитку онкологічних захворювань у пацієнтів були побудовані моделі, що враховують взаємозв'язок ймовірності розвитку передракових захворювань з факторами ризику. Оскільки показник виникнення захворювання може приймати тільки два значення «Є передракові захворювання» (1) і «Немає передракового захворювання» (0), то для побудови

моделі було обрано рівняння логістичної регресії. Використання методів регресійного аналізу потребує виконання наступних передумов:

– Всі досліді повинні бути проведені незалежно один від одного в тому сенсі, що випадковості, які викликали відхилення відгуку від закономірності в одному досліді, не чинили впливу на подібні відхилення в інших дослідіах;

– Статистична природа цих випадкових складових залишалася незмінною у всіх дослідіах; основними причинами існування факту недостовірності медичної інформації є відсутність можливості забезпечення об'єктивності оцінок, трудність або неможливість кількісної оцінки якісних показників, помилки запису даних;

– Показники, що увійшли в рівняння регресії як незалежні змінні, повинні бути не пов'язані один з одним.

Щодо нашого випадку під дослідом розуміється оформлення чергової анкети, тому перші дві передумови регресійного аналізу виконуються, виходячи з технології збору даних.

Для досягнення незалежності факторів ризику слід провести їх попередній відбір, тобто необхідно вилучити низку параметрів, причому вибрати для цього ті з них, які несуть мінімум інформації. Існує ефективний метод мінімізації інформативної параметричної надмірності – метод «дискретних кореляційних плеяд», суть якого полягає у формуванні наборів параметрів зі значущими ознаками подібності та подальшою заміною цих наборів на єдиний (головний) параметр, який володіє найбільшою вагою відносно інших.

При виборі головного параметра основним критерієм служила максимальна ступінь впливу на наявність у пацієнта передракового захворювання, в зв'язку з чим для побудови моделей було відібрано наступні показники:

x_1 – стоматологічний статус;

x_2 – паління;

x_3 – вживання алкоголю;

- x_4 – кількість сигарет;
- x_5 – вживання овочів;
- x_6 – вживання гострої їжі;
- x_7 – захворювання КШТ;
- x_8 – стресові фактори.

Внаслідок проведених розрахунків було отримано наступне рівняння:

$$reg = 5,953100 + 0,008413 * x_1 - 0,785923 * x_2 - 3,902700 * x_3 + 0,815641 * x_4 + 1,873000 * x_5 + 0,603795 * x_6 - 0,099229 * x_7 - 1,081607 * x_8.$$

Оскільки, залежна змінна приймає значення з діапазону від 0 до 1, то дана величина може використовуватися як прогнозована ймовірність розвитку у пацієнта передракового захворювання при заданому рівні набору факторів ризику. Чим більше значення даного показника, тим вища ймовірність розвитку передракового захворювання. Представлена модель прогнозування розвитку передракового захворювання, виражена рівнянням логістичної регресії, може бути використана для індивідуального прогнозування з урахуванням медично-соціальних і клінічних факторів ризику.

На основі побудованої моделі здійснюється прогнозування на індивідуальному рівні з метою вибору оптимальної програми медично-соціальних заходів щодо поліпшення стану пацієнтів з передраковими захворюваннями, тому що найважливішими принципами надання медичної допомоги пацієнтам з передраковими захворюваннями і збереження їх здоров'я є переважно профілактична спрямованість, послідовність заходів, етапність, а також тісний зв'язок медичних і соціальних напрямків роботи.

Висновок. Як показав аналіз значущості медично-соціальних і клінічних характеристик пацієнтів за ступенем їх впливу на розвиток передракових захворювань, провідними за рівнем зменшення є (табл. 5.3): стоматологічний клінічний статус, паління, вживання алкоголю, кількість сигарет, викурених за день, кількість вживаного алкоголю, поєднання їжі з алкоголем, вживання овочів, вживання гострої і смаженої їжі, захворювання ШКТ, стресові фактори,

порушення режимів сну і харчування, захворювання щитоподібної залози, вік і виробничі шкідливі фактори.

Отже, проведеним дослідженням встановлені медично-соціальні та клінічні фактори ризику розвитку передракових захворювань серед населення України, на підставі яких визначені критерії для формування груп високого ризику для цієї патології.

Отримані дані стали науковою основою для проведення подальших досліджень щодо вироблення стратегії профілактики передракових захворювань на популяційному рівні та розробки системи первинного скринінгу даної патології.

РОЗДІЛ 6

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ЛЕЙКОПЛАКІЄЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

6.1. Результати клінічного обстеження пацієнтів

6.1.1. Частота виявлення хворих з різними формами лейкоплакії в структурі захворювань слизової оболонки порожнини рота за даними кафедри терапевтичної стоматології Стоматологічного центру НМУ імені О.О. Богомольця за 2010–2015 рр.

В Стоматологічний центр на кафедру терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця з 2010 по 2015 рр. за допомогою звернулося 175 пацієнтів з лейкоплакією. З них 98 (56,0%) чоловіків і 77 (44,0%) жінок віком від 25 до 70 років (табл. 6.1, рис. 6.1).

Таблиця. 6.1

Кількість хворих лейкоплакією за період 2010–2015 рр.

Роки	Кількість пацієнтів		Стать			
			чоловіки		жінки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2010	20	11,43	10	5,71	10	5,71
2011	21	12,0	13	7,43	8	4,57
2012	24	13,71	15	8,57	9	5,14
2013	29	16,57	15	8,57	14	8,0
2014	33	18,86	17	9,72	16	9,14
2015	48	27,43	28	16,0	20	11,44
Всього	175	100	98	56	77	44

Найчастіше лейкоплакія виявлялась у пацієнтів віком від 41 до 50 років (рис. 6.1).

Аналіз отриманих даних показав тенденцію щорічного збільшення кількості хворих, які страждають на лейкоплакію. Так, в період з 2010 по 2015 рр. кількість пацієнтів з лейкоплакією зросла в середньому в 1,47 раза (рис. 6.2).

При комплексному клініко-лабораторному дослідженні 175 пацієнтів з клінічним діагнозом лейкоплакія слизової оболонки порожнини рота у 105 (60,0%) спостерігалася плоска, у семи (4,0%) підвищена, у 43 (24,57%) – верукозна і у 20 (11,43%) ерозивно-виразкова форми лейкоплакії (рис. 6.3).

Таким чином, виявлено неухильне збільшення кількості пацієнтів з лейкоплакією. З огляду на здатність лейкоплакії під дією різних (ендо- та екзогенних) факторів трансформуватися в рак, таке зростання захворюваності викликає певну тривогу. Деякі клінічно сприятливі форми лейкоплакії при детальнішому патогістологічному дослідженні мають виражені ознаки злякисного переродження. Все це потребує нагальної розробки нових, більш ефективних методів діагностики, лікування і профілактики даного захворювання.

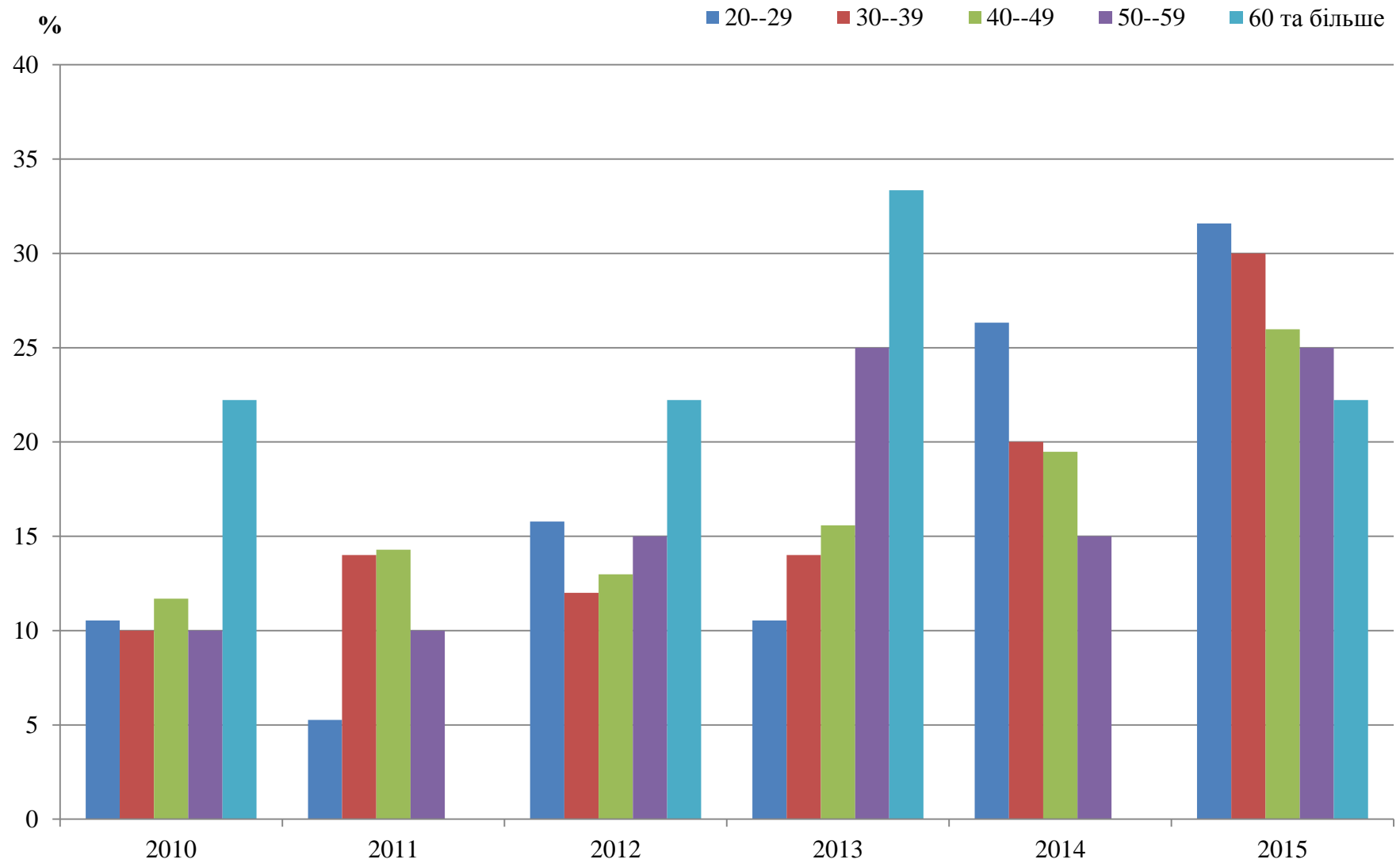


Рис. 6.1. Розподіл пацієнтів з лейкоплакією за віком в період 2010–2015 рр.

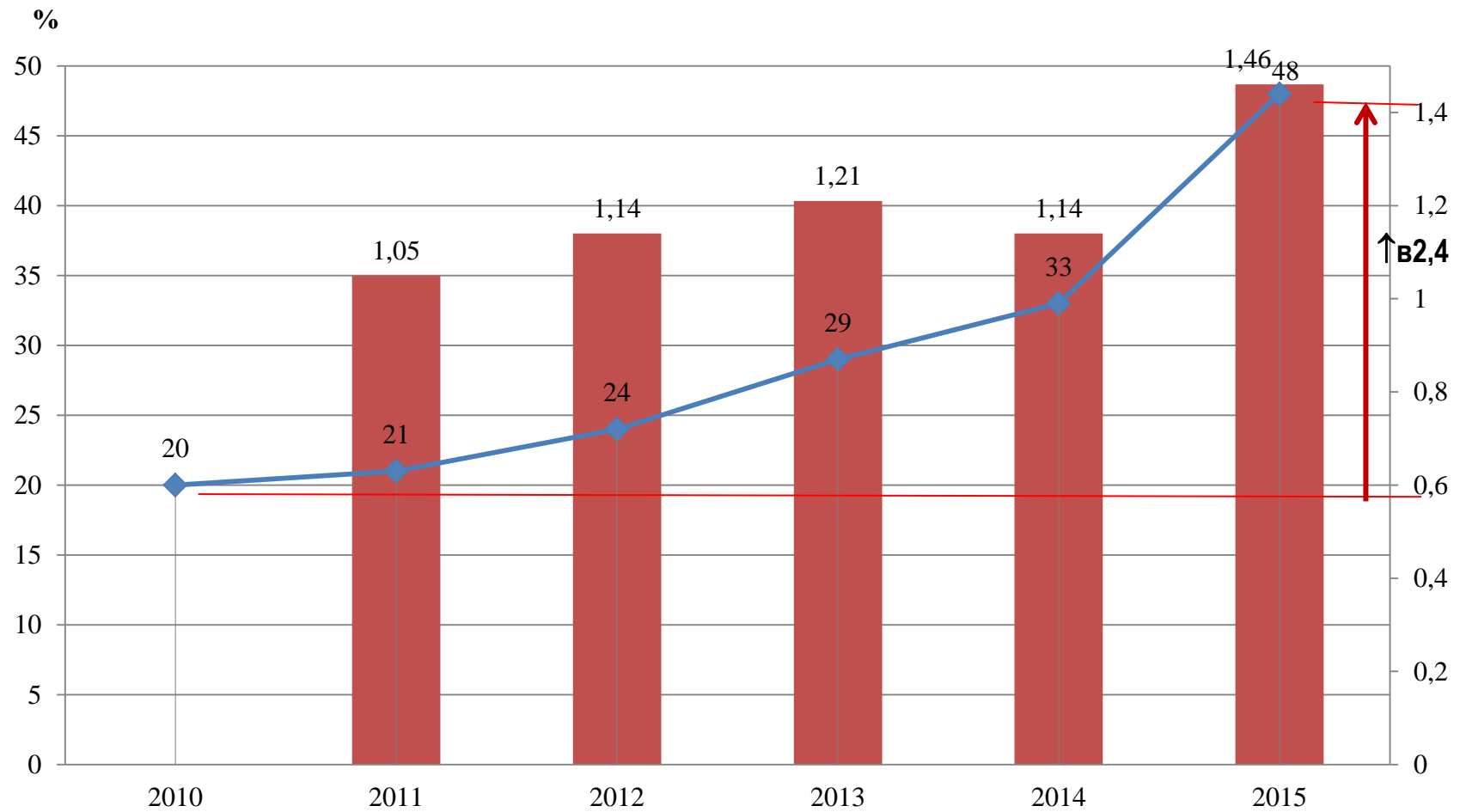


Рис. 6.2. Динаміка захворювання лейкоплакією за період 2010–2015 рр.

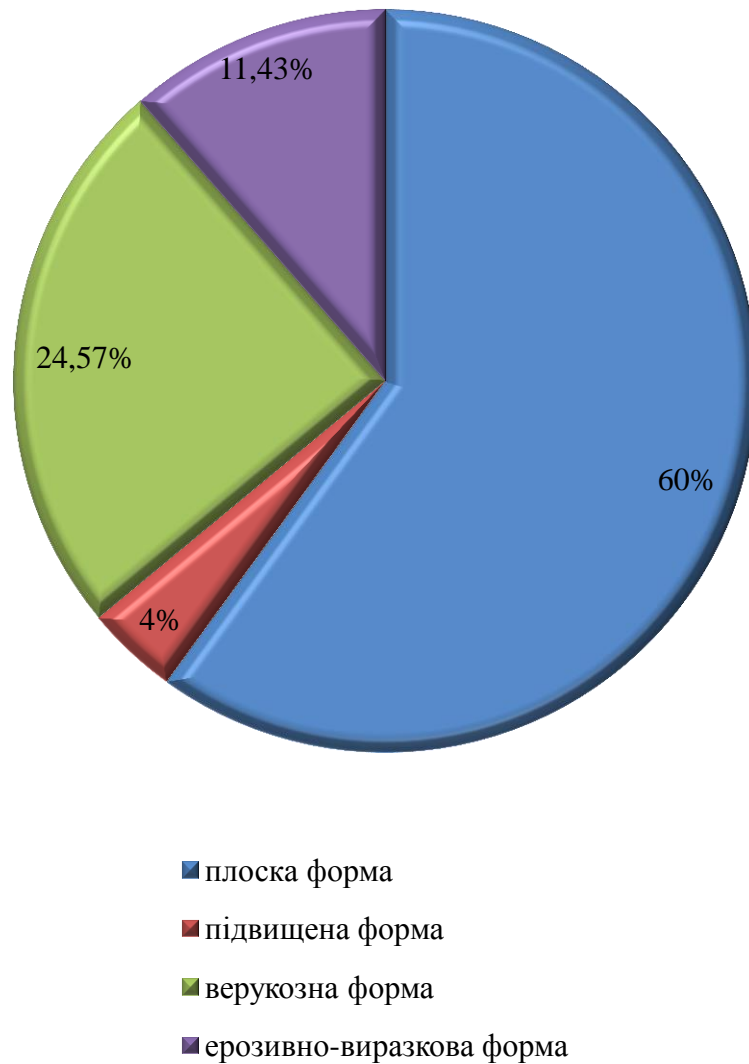


Рис. 6.3. Розподіл хворих лейкоплакією за клінічними формами

6.1.2. Фактори ризику розвитку лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота

Аналіз виявлених факторів ризику розвитку лейкоплакії показав певні особливості. Шкідливі звички спостерігалися у 95 (61,3%) пацієнтів, зокрема паління у 52 (54,7%), з них у 15 (15,8%) обстежених стаж паління становив до року і у 44 (46,3%) – п'ять і більше років. Алкоголь вживали 27 (28,4%) пацієнтів, а поєднували вживання алкоголю і паління 19 (20,0%). Шкідливі звички, такі як прикушування слизової оболонки, виявлені у 16 (10,3%) пацієнтів, механічна травма – у п'яти (3,2%). Несанована ротова порожнина

була у дев'яти (5,8%) пацієнтів, неякісні пломби – у семи (4,5%), неякісні протези – у 11 (7,1%), аномалії прикусу і зубів – у п'яти (3,2 %). Також в анамнезі було встановлено наявність у 17 (11,0%) пацієнтів захворювань ШКТ і у шести (3,9%) – хронічний стрес (рис. 6.4).

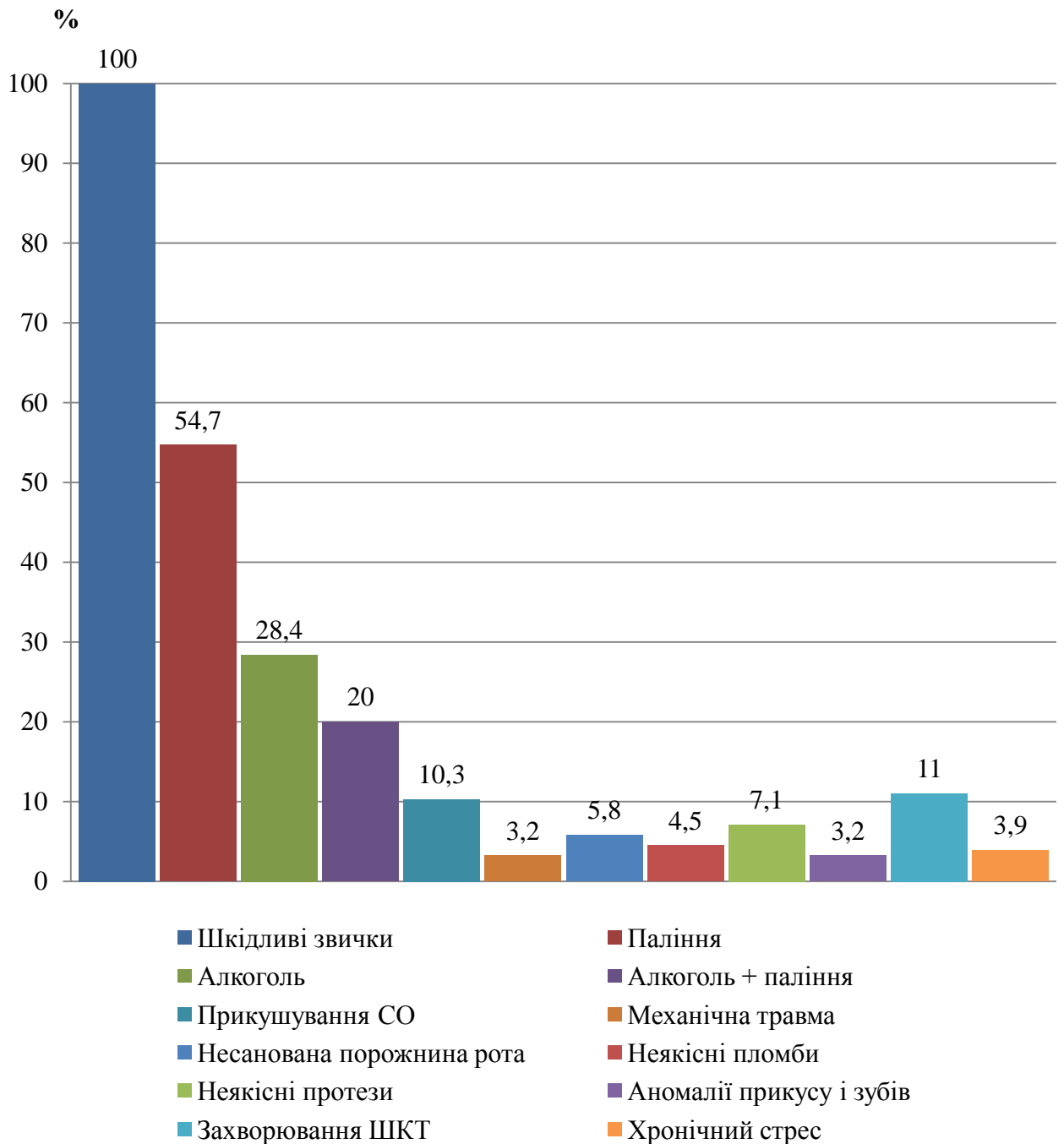


Рис. 6.4. Основні фактори ризику розвитку лейкоплакії слизової оболонки

При аналізі даних діаграми звертає на себе увагу, що найпоширенішим фактором ризику розвитку лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота було паління – про цю патологічну звичку повідомили 52 (33,5%) пацієнтів. Необхідно відзначити, що в 19 (12,3%) пацієнтів паління поєднувалося з регулярним вживанням спиртних напоїв. Аналіз показав, що шкідливі звички мають першорядне значення в розвитку лейкоплакії. Відомо, що вони є причиною раку слизової оболонки порожнини рота у 80% випадків. При поєднанні шкідливих звичок (їх синергетичному ефекті) ризик зростає в 100 разів [47]. У пацієнтів зі шкідливими звичками зустрічалися всі форми лейкоплакії. Так, у 15 (9,7%) пацієнтів зі стажем паління до одного року спостерігалася плоска і підвищена форми лейкоплакії. У курців зі стажем п'ять і більше років у 11 (7,1%) пацієнтів виявлені плоска і підвищена форми лейкоплакії, а у 33 (21,3%) – верукозна та ерозивно-виразкова форми. У пацієнтів, які вживають алкоголь, спостерігалися 18 (11,6%) випадків плоскої і піднесеної форм лейкоплакії, а у дев'яти (5,8%) – верукозної та ерозивно-виразкової форм. При поєднанні паління і вживання спиртних напоїв у 19 (12,3%) пацієнтів виявлені верукозна та ерозивно-виразкова форми лейкоплакії (рис. 6.5).

Такі фактори ризику, як наявність неякісних зубних протезів, аномалії прикусу, дефекти зубних рядів, патологічні звички (покусування олівця, ручки, утримування в роті дрібних предметів тощо), а також хронічна травма слизової оболонки порожнини рота (в тому числі зазначеними предметами, протезом, гострим краєм зуба і т.д.) достовірно частіше (в 1,2 раза) спостерігалися у пацієнтів з верукозною та ерозивно-виразковою формами лейкоплакії.

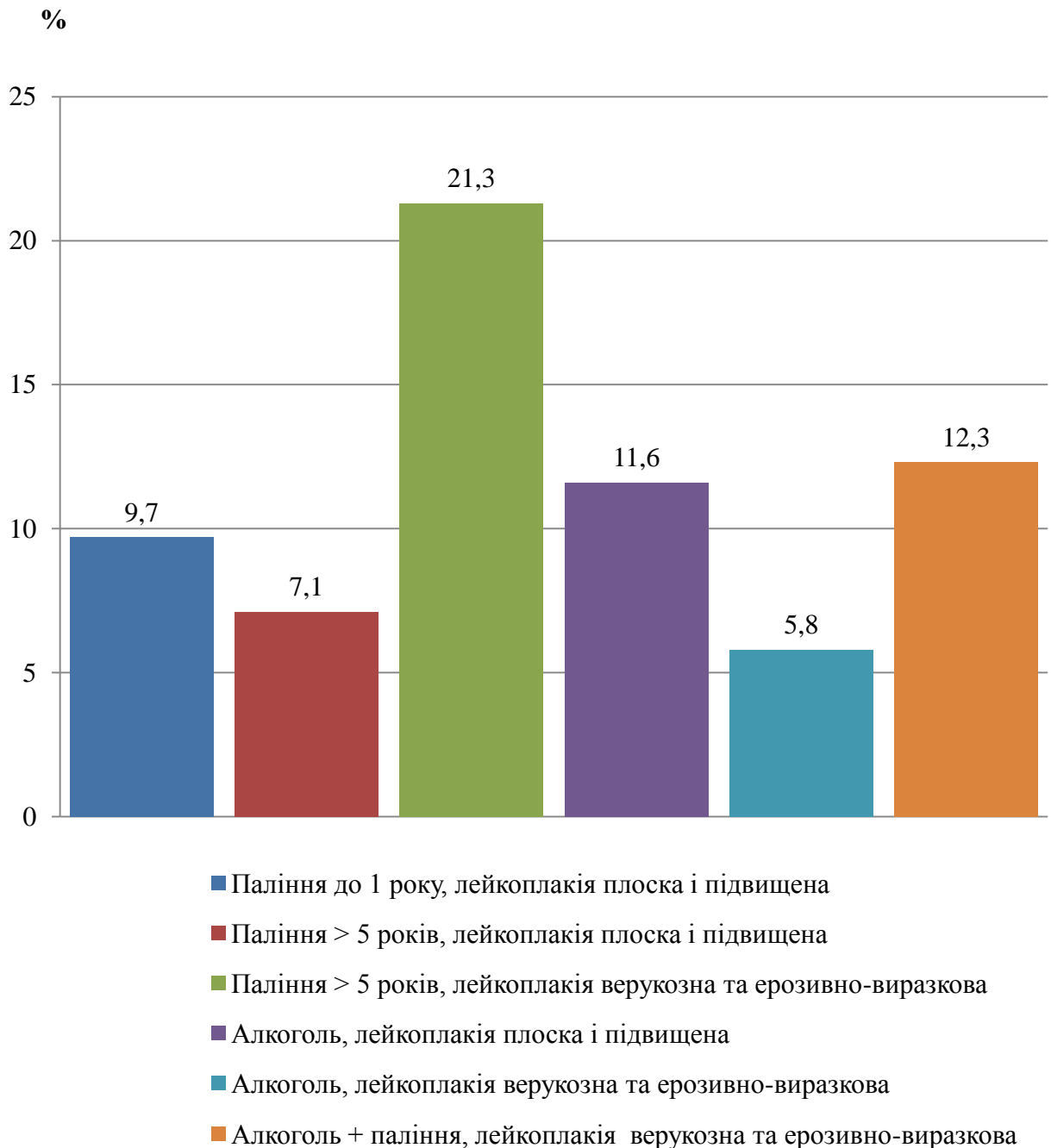


Рис. 6.5. Розподіл пацієнтів залежно від форми лейкоплакії і наявності шкідливих звичок

Наступним за частотою чинником ризику стали хронічні захворювання ШКТ, які були виявлені у 10,1% пацієнтів. Очевидно, що захворювання ШКТ впливають на слизову оболонку порожнини рота у зв'язку з їх загальною нейро-рефлекторною регуляцією. У розвитку захворювань слизової оболонки порожнини рота, зокрема лейкоплакії, має значення і хронічний стрес – виявлено у 3,9% пацієнтів. При порівняльному аналізі поширеності основних

факторів ризику в різних групах обстежених встановлено, що хронічні захворювання ШКТ і наявність стресу вірогідно частіше (в 1,4 рази) зустрічаються в групі пацієнтів з плоскою і підвищеною формами лейкоплакії.

Значимість факторів ризику в розвитку лейкоплакії підтвердилася результатами кореляційного аналізу. Так, було виявлено позитивний взаємозв'язок між наявністю факторів ризику в анамнезі і розвитком лейкоплакії ($\rho_s = 0,54, p < 0,05$). Найчастіше факторами ризику служили паління ($\rho_s = 0,82, p < 0,05$), вживання алкоголю ($\rho_s = 0,73, p < 0,05$), хронічна механічна травма слизової оболонки порожнини рота ($\rho_s = 0,56, p < 0,05$), хронічні захворювання ШКТ ($\rho_s = 0,50, p < 0,05$) і хронічний стрес ($\rho_s = 0,48, p < 0,05$).

Цікаво зазначити, що в різних групах обстежених взаємозв'язки між факторами ризику та формами лейкоплакії були різні. Так, найсильніший позитивний взаємозв'язок виявлено між наявністю верукозної та ерозивно-виразкової форм лейкоплакії і тютюнопалінням ($\rho_s = 0,62, p < 0,05$), а також поєднанням паління та вживання спиртних напоїв ($\rho_s = 0,58, p < 0,05$). Особливо сильний позитивний зв'язок між наявністю верукозної та ерозивно-виразкової форм лейкоплакії і тютюнопалінням чітко простежувався у курців зі стажем п'ять і більше років ($\rho_s = 0,84, p < 0,05$). Були встановлені виражені позитивні взаємозв'язки між наявністю лейкоплакії і хронічною механічною травмою ($\rho_s = 0,84, p < 0,05$), аномалією прикусу ($\rho_s = 0,74, p < 0,05$), дефектами зубних рядів ($\rho_s = 0,72, p < 0,05$). У меншій мірі позитивний взаємозв'язок виявлено між наявністю лейкоплакії і захворюваннями ШКТ та хронічним стресом ($\rho_s = 0,64, p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про необхідність ретельного збору анамнезу і виявлення основних факторів ризику у пацієнтів з лейкоплакією з метою ранньої діагностики передракових захворювань і профілактики раку слизової оболонки порожнини рота.

6.1.3. Клінічна характеристика хворих з різними формами лейкоплакії

Клінічне обстеження пацієнтів проводили за стандартною схемою: оцінювали стан слизової оболонки порожнини рота пацієнтів, розміри, форму патологічного вогнища, колір і характер поверхні ділянок ураження. При огляді порожнини рота у 175 пацієнтів виявилися ділянки ураження білого кольору, іноді з сіруватим відтінком, які височіли над оточуючими їх здоровими тканинами. Поверхня ділянок була, як правило, шорсткою або горбистою. Плоска форма лейкоплакії спостерігалася у 105 пацієнтів. Найчастіше плоска лейкоплакія була локалізована на слизовій оболонці щік, особливо в куточках рота і по лінії змикання зубів (рис. 6.6). Ділянки ураження мали або трикутну форму (вершина трикутника була звернена вглиб), або вигляд смужок розмірами від 0,2–0,5 см до 1,0–1,5 см. Пальпація ділянок ураження у пацієнтів з плоскою лейкоплакією була безболісною. Клінічно запальна реакція при даній формі лейкоплакії практично була відсутня.



Рис. 6.6. Плоска форма лейкоплакії

Підвищена форма спостерігалася у семи пацієнтів, локалізувалася на бічній і дорсальній поверхнях язика. Ділянки ураження у вигляді молочно-білих бляшок височіли над рівнем навколишньої СОПР, мали розміри від 0,5 до 3,0 см і при пальпації були безболісні (рис. 6.7).

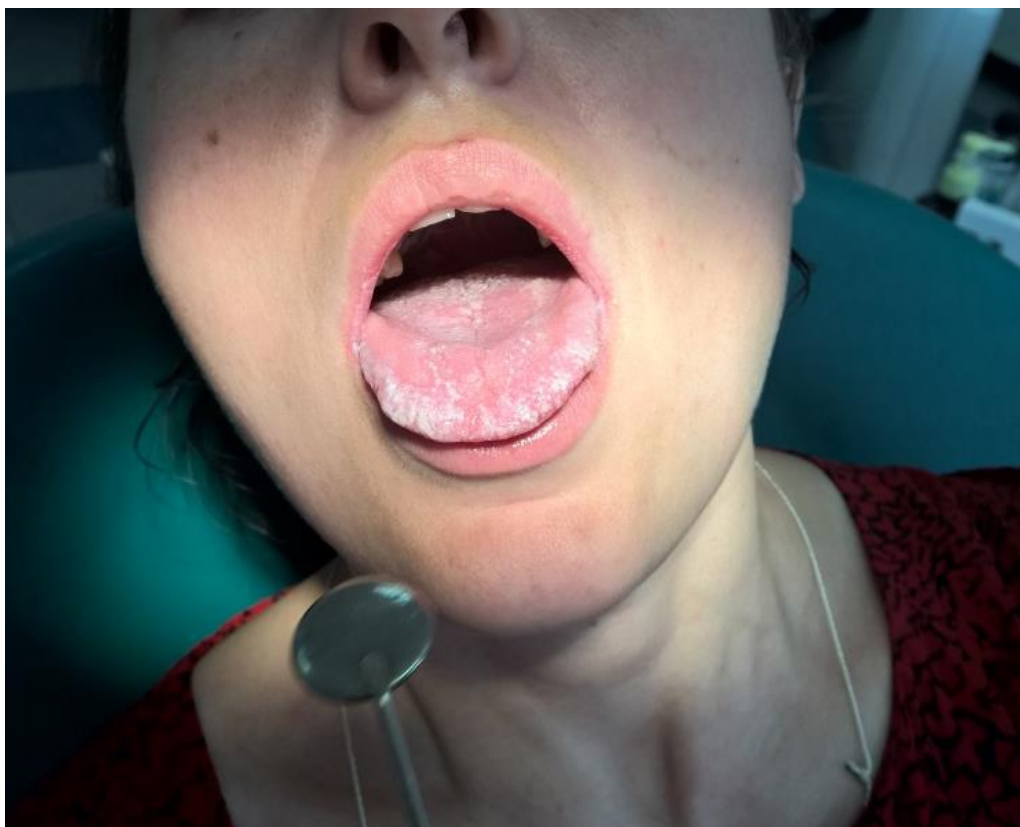


Рис. 6.7. Підвищена форма лейкоплакії

Верукозна форма лейкоплакії спостерігалася у 43 пацієнтів. Найчастіше ділянки ураження розміщувалися на бічній і дорсальній поверхні язика, слизовій оболонці щік (рис. 6.8). При пальпації вогнища ураження іноді визначалося ущільнення. Поява ущільнення в основі вогнища ураження і велика площа зроговіння можуть свідчити про можливу трансформацію в злоякісну форму.



Рис. 6.8. Верукозна форма лейкоплакії

У пацієнтів із верукозною формою лейкоплакії площа ураження СОПР варіювала від 0,25 до 6,0 см і склала в середньому $2,28 \pm 0,40$ см².

Ерозивна форма лейкоплакії спостерігалася у 20 пацієнтів і характеризувалася множинними дрібними ділянками або одиночною ерозією полігональної форми на тлі вогнищ плоскої і верукозної лейкоплакії (рис. 6.9). Найчастіше вона локалізувалася на слизовій оболонці щік, язичі, червоній облямівці губ. Розміри вогнища ураження були від 0,5 см до 6,0–7,5 см. Ерозивна форма виникає як результат ускладнень простої і верукозної форм лейкоплакії і є найбільш злоякісною.



Рис. 6.9. Ерозивна форма лейкоплакії

У зв'язку з цим при огляді хворих з будь-якою формою лейкоплакії обов'язково слід пальпувати вогнище ураження та під'язикові і підніжньочелюстні лімфатичні вузли.

Всі хворі були розділені за клінічними формами захворювання, віком, статтю, тривалістю перебігу захворювання, локалізацією і розміром ураження.

У таблиці 6.2 представлені відомості про тривалість захворювання пацієнтів з різними формами лейкоплакії.

Таблиця. 6.2

Тривалість захворювання пацієнтів з різними формами лейкоплакії

Форма лейкоплакії	Тривалість захворювання					
	1–12 місяців		Від року до 5 років		Понад 5 років	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Плоска	21	52,50	32	50,0	52	73,23
Підвищена	1	2,50	3	4,69	3	4,23
Верукозна	6	15,0	24	37,50	13	18,31
Ерозивна	12	30,0	5	7,81	3	4,23
Всього	40	100	64	100	71	100

Як видно з таблиці 6.2, у хворих плоскою формою лейкоплакії найбільша тривалість захворювання – понад 5 років, а у хворих ерозивною формою – від місяця до року. Таку відмінність можна пояснити тим, що пацієнти звертають увагу на патологічні зміни СОПР лише тоді, коли з'являються хворобливі відчуття під час прийому їжі, чи при розмові та ін.

Плоскою формою лейкоплакії страждають переважно жінки, підвищеною, верукозною і ерозивною формами – чоловіки (рис. 6.10) віком від 41 до 50 років.

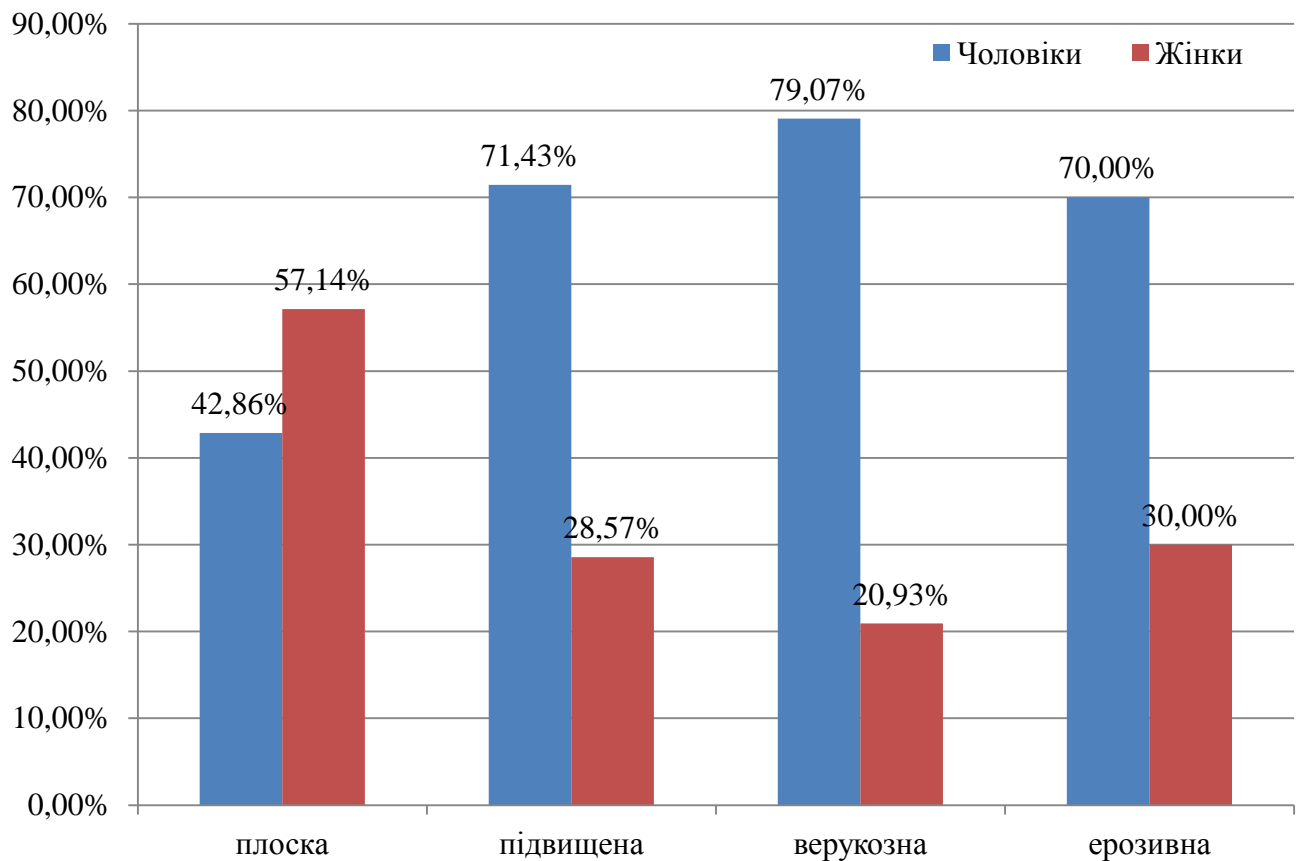


Рис. 6.10. Розподіл пацієнтів з лейкоплакією за клінічними формами і статтю

Як видно з таблиці 6.3, плоска форма лейкоплакії, так само як і ерозивна, частіше зустрічається у пацієнтів віком 40–49 років, а верукозна – в 30–39 років.

Таблиця 6.3

Розподіл пацієнтів з лейкоплакією за клінічними формами і віком

Форма лейкоплакії	Кількість пацієнтів	Вік пацієнтів, роки									
		20–29		30–39		40–49		50–59		Понад 60	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Плоска	105	15	14,29	23	21,90	51	48,57	11	10,48	5	4,76
Підвищена	7	–	–	4	57,14	2	28,57	1	14,29	–	–
Верукозна	43	3	6,98	17	39,53	15	34,88	5	11,63	3	6,98
Ерозивна	20	1	5,0	6	30,0	9	45,0	3	15,0	1	5,0
Всього	175	19	10,86	50	28,57	77	44,0	20	11,43	9	5,14

За даними нашого дослідження найчастіше ділянки лейкоплакії на СОПР локалізувалися на щоках (35,43%) і язиці (30,86%), дещо рідше – на дні порожнини рота (25,14%) та альвеолярному відростку – 8,57% (рис. 6.11).

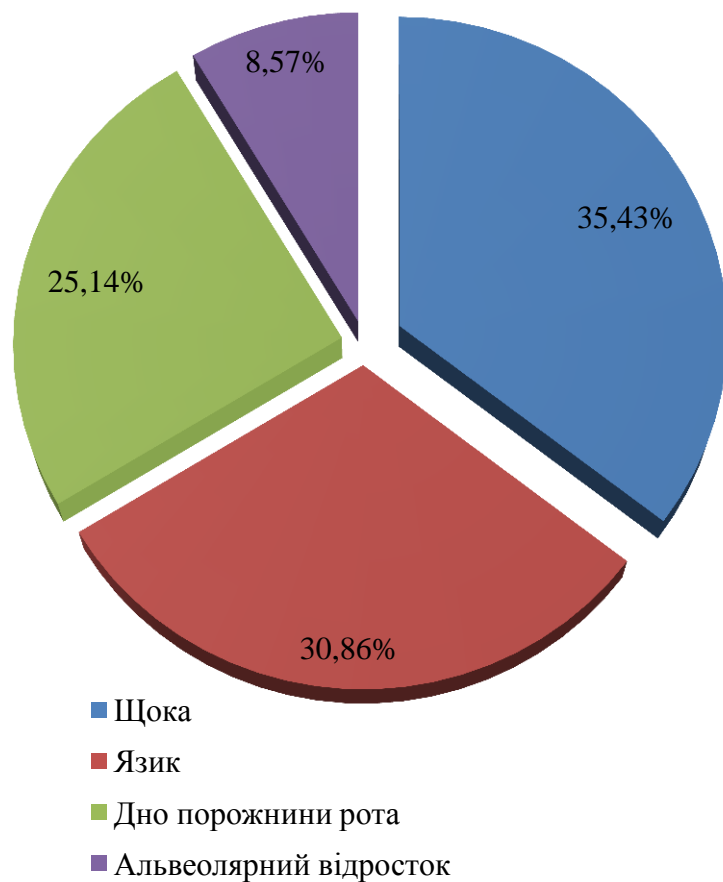


Рис. 6.11. Розподіл пацієнтів за локалізацією ділянок лейкоплакії на СОПР

Аналізом розмірів осередків ураження при лейкоплакії встановлено, що зазвичай вони менше 2 см (52,0%), при чому це більш характерно для плоскої форми, розміри верукозної і ерозивної форм знаходяться в межах 2–4 см (30,86%) і понад 4 см (15,43%). У найменшого числа пацієнтів з лейкоплакією (1,71%) розмір вогнищ ураження не визначався (рис. 6.12).

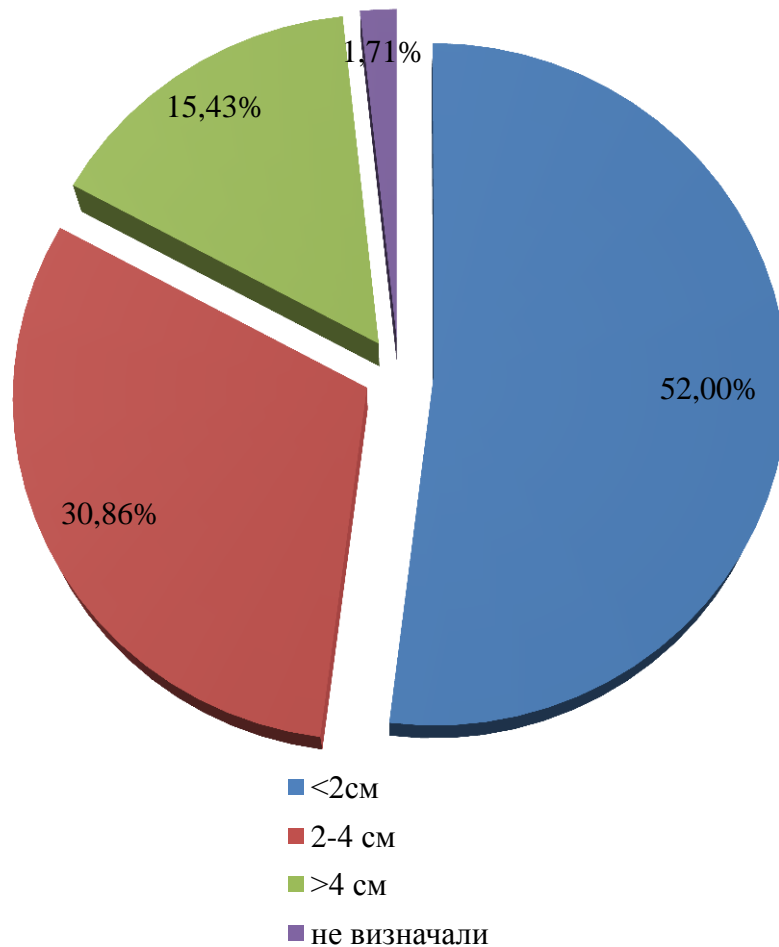


Рис. 6.12. Розподіл пацієнтів з лейкоплакією за розміром ділянок ураження

У пацієнтів з лейкоплакією площа ураження СОПР варіювала від 0,25 до 7,5 см² і склала в середньому $3,16 \pm 0,51$ см². Нами була досліджена залежність площі ураження СОПР лейкоплакією від наявності шкідливих звичок (паління і вживання алкогольних напоїв). Проведений кореляційний аналіз (R Spearman) виявив позитивний кореляційний зв'язок між наявністю шкідливих звичок і площею ділянки ураження СОПР лейкоплакією ($r = 0,6180$; $p = 0,0653$).

У групі пацієнтів з лейкоплакією тривалість захворювання перебувала в інтервалі від трьох місяців до 6,5 років, склавши в середньому $3,55 \pm 0,50$ року. Зіставленням тривалості захворювання з наявністю шкідливих звичок не виявлено кореляційної залежності як від вживання алкоголю, так і від паління ($r = 0,3462$; $p = 0,1233$). При цьому видно, що залежність тривалості

захворювання пацієнтів лейкоплакією від наявності шкідливих факторів слабка і недостовірна.

Середній вік пацієнтів коливався від 20 до 72 років, але основну групу склали пацієнти віком від 30 до 50 років. Кореляційний аналіз не виявив зв'язку між площею ділянки ураження СОПР і віком пацієнтів з лейкоплакією ($r = 0,205$; $p = 0,3534$).

Проведений аналіз стоматологічного статусу пацієнтів з лейкоплакією показав, що у 75 (42,86%) пацієнтів були каріозні і зруйновані зуби, які травмували СОПР і тим самим підсилювали перебіг патологічного процесу. Стан гігієни порожнини рота більшості (126, 72,0%) пацієнтів був незадовільний. Раціонального протезування та ортодонтичного лікування потребували 116 (66,29%) пацієнтів з лейкоплакією.

Узагальнюючи все сказане вище, можна констатувати, що верукозна та ерозійна форми лейкоплакії СОПР розвивалися за відносно короткий термін (від 6 місяців до 3,5 років). Встановлено, що розвиток цих форм лейкоплакії суттєво залежить від паління і вживання алкогольних напоїв. В той самий час, як вік пацієнтів істотно не впливає на розвиток передракових форм лейкоплакії, оскільки зв'язок між площею ураження СОПР лейкоплакією і віком пацієнтів не виявлено.

6.2. Гістологічне дослідження здорової і патологічно зміненої слизової при лейкоплакії СОПР

Виходячи з мети і завдань дисертаційної роботи, проведені гістологічні та ІГХ дослідження слизової оболонки порожнини рота в нормі, при лейкоплакії і плоскоклітинному раку.

6.2.1. Гістологічна характеристика незміненого епітелію слизової оболонки порожнини рота

Для гістологічного дослідження як контроль використовували незмінений епітелій по периферії біопсійного матеріалу 10 пацієнтів з лейкоплакією. Незмінений багат шаровий плоский епітелій СОПР складався з кількох шарів клітин (рис. 6.13). Найглибший – базальний шар – утворювався одним шаром клітин циліндричної або кубічної форми, розташованих на базальній мембрані. Далі йшов шипуватий шар, утворений 5–6 шарами більших полігональних клітин з відростками у вигляді шипів. У міру наближення до поверхні клітини цього шару ущільнювалися і перетворювалися в шар плоских клітин. До нього примикав зернистий шар, що складався з ущільнених клітин, більших за розмірами ніж шипуваті. У цитоплазмі клітин зернистого шару містилися кератиносоми і кератогіалінові гранули. На деяких ділянках слизової порожнини рота (на твердому піднебінні, спинці язика і яснах) поверхневі епітеліальні клітини зроговівали. Роговий шар представлений декількома рядами зроговілих клітин, в яких ядро і клітинні елементи були відсутні.



Рис. 6.13. Біоптат слизової оболонки щоки хворого А. Контроль. Гістоструктура епітелію слизової оболонки порожнини рота без змін. Фарбування гематоксиліном і еозином. Збільшення: об. 20, ок. 10

6.2.2. Патоморфологічні зміни при лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота

При комплексному клініко-лабораторному дослідженні 175 пацієнтів з клінічним діагнозом лейкоплакія слизової оболонки порожнини рота у 105 (60%) спостерігалася плоска, у семи (4%) – підвищена, у 43 (24,57%) – верукозна і у 20 (11,43%) – ерозивно-виразкова форми лейкоплакії.

Відповідно до класифікації ВООЗ 2005 р. передракові зміни СОПР при лейкоплакії проходять чотири стадії: плоскоклітинна гіперплазія (лейкоплакія без атипії), легкий ступінь дисплазії (SIN1), середній ступінь дисплазії (SIN2) і важкий ступінь дисплазії (SIN3). При плоскоклітинній гіперплазії встановлено збільшення числа клітин базального і шипуватого шарів. Ознак клітинної та тканинної атипії не виявлено (рис. 6.14).

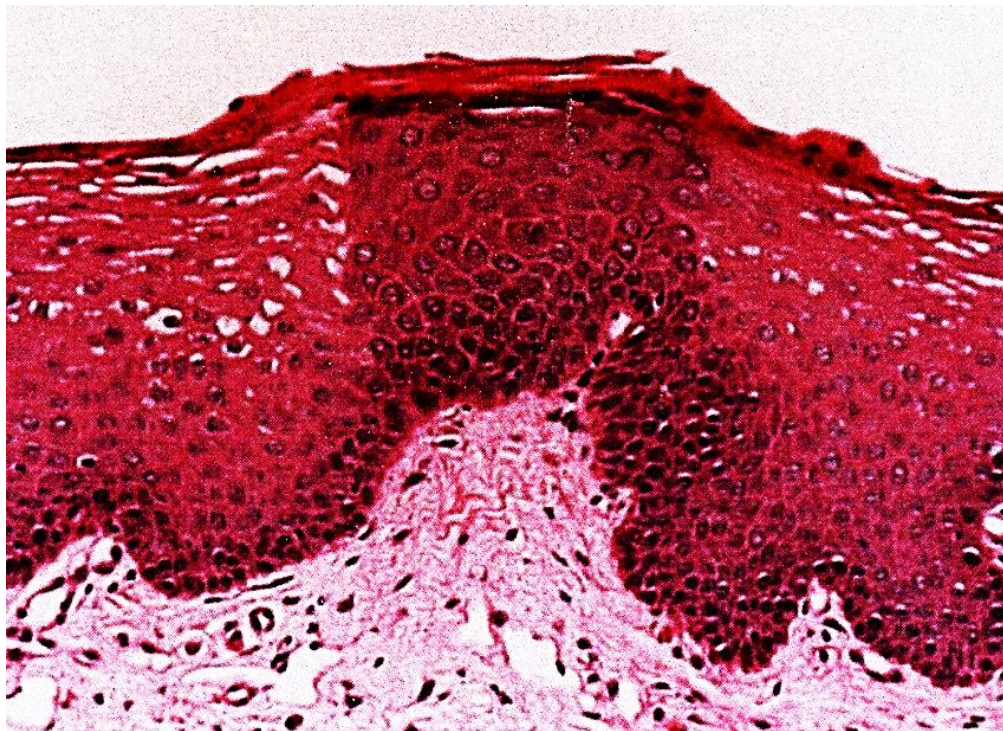


Рис. 6.14. Біоптат слизової оболонки щоки хворого К. (історія хвороби №5410). Діагноз: лейкоплакія, стадія плоскоклітинної гіперплазії. Фарбування гематоксиліном і еозином. Збільшення: об. 20, ок. 10

При лейкоплакії SIN1 в нижній третині епітелію відначалося посилення проліферації кератиноцитів з ознаками атипії у вигляді незначного клітинного і ядерного поліморфізму (рис. 6.15).

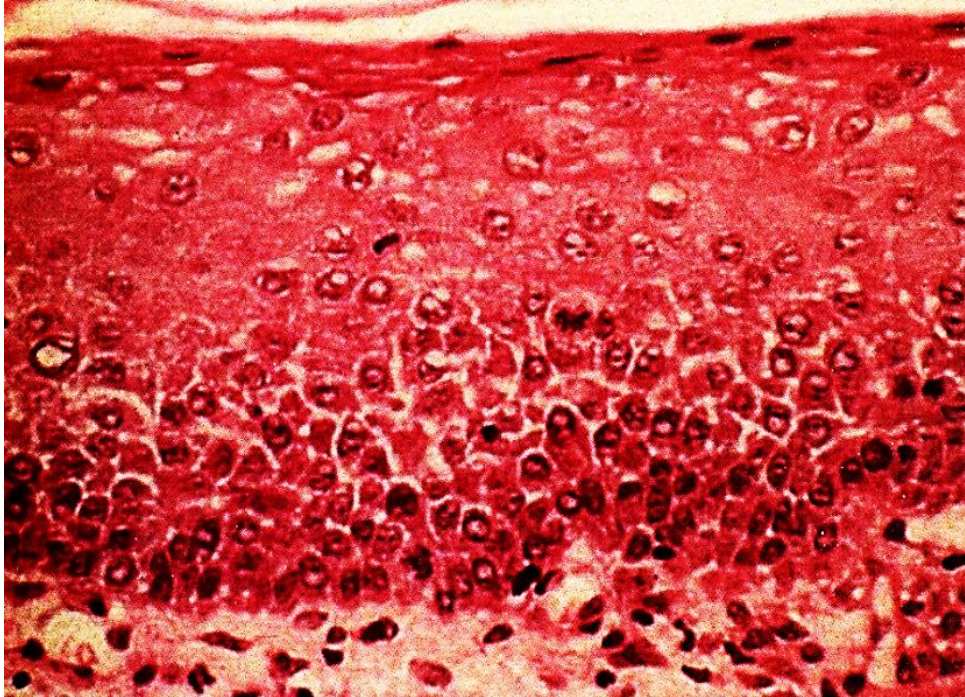


Рис. 6.15. Біоптат слизової оболонки щоки хворого К. (історія хвороби №7605).
Діагноз: лейкоплакія, стадія дисплазії легкого ступеня (SIN1). Фарбування гематоксиліном і еозином. Збільшення: об. 20, ок. 10

При SIN2 патологічний процес локалізувався не тільки в нижній, а й в середній третині епітеліального шару, клітинний і ядерний поліморфізм був більш вираженим, спостерігався гіперхроматизм, збільшення ядерно-цитоплазматичного коефіцієнта і кількості мітозів у базальному шарі. У деяких випадках відзначалися зміни архітектоніки тканин у вигляді епідермальних «петлеподібних» виростів і гіперкератозу (рис. 6.16).

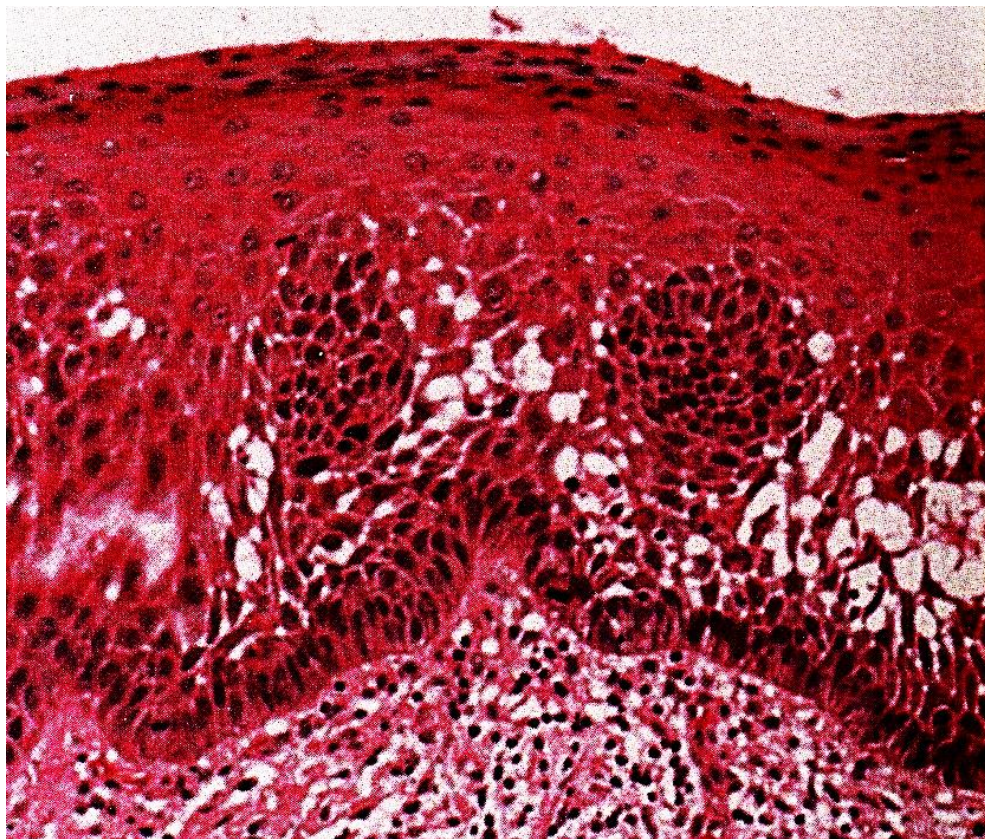


Рис. 6.16. Біоптат слизової оболонки щоки хворого Ш. (історія хвороби №21346). Діагноз: лейкоплакія, стадія дисплазії середнього ступеня (SIN2). Фарбування гематоксиліном і еозином. Збільшення: об. 20, ок. 10

При SIN3 зміни торкалися більш ніж $2/3$ висоти епітелію, всі наведені вище ознаки дисплазії були виражені сильніше, також відзначалося збільшення кількості ядерців в клітинах з ядерною гіперплазією, виражений поліморфізм клітин, місцями спостерігався паракератоз з ділянками ерозії. Посилювалися запальні явища власне з'єднувального шару, що супроводжувалося рясною інфільтрацією лімфоцитами з домішкою плазмоцитів (рис. 6.17).

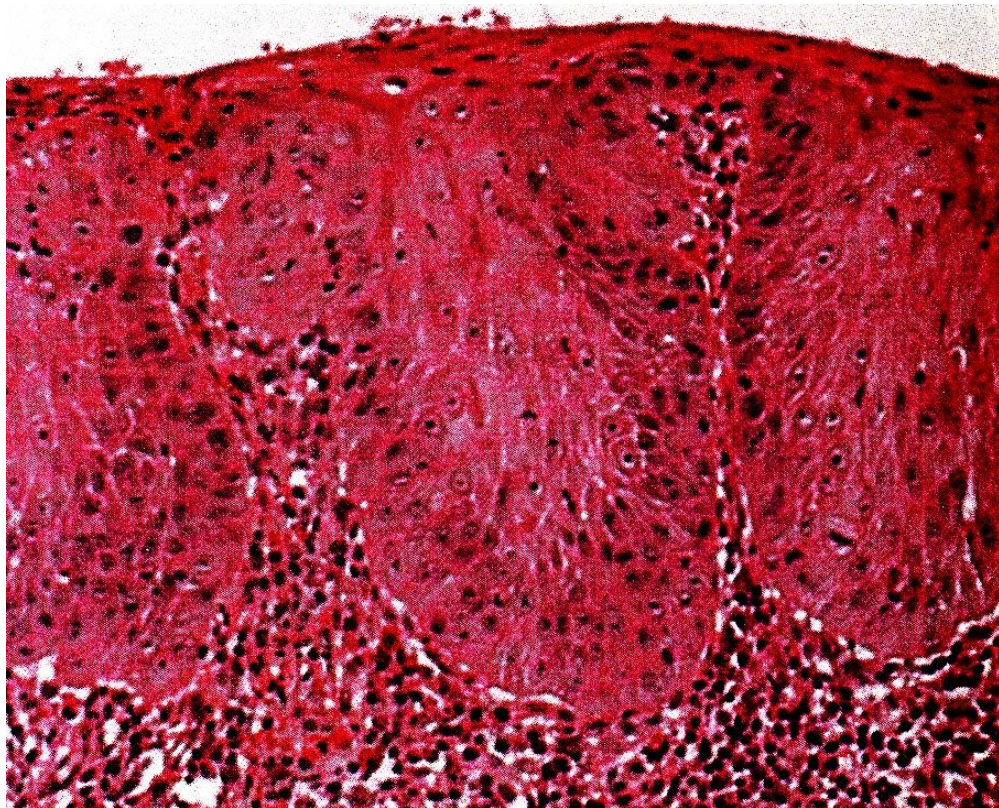


Рис. 6.17. Біоптат слизової оболонки щоки хворої Л. (історія хвороби №9259).
 діагноз: лейкоплакія, стадія дисплазії тяжкого ступеня (SIN3). Фарбування
 гематоксиліном і еозином. Збільшення: об. 20, ок. 10

Проведений аналіз біопсії пацієнтів з лейкоплакією показав, що у пацієнтів з плоскою формою лейкоплакії частіше гістологічно спостерігається лейкоплакія без атипії – у 28 пацієнтів (53,85%), у 15 (28,84%) – SIN1 і у дев'яти (17,31%) – SIN2. У пацієнтів з підвищеною формою лейкоплакії гістологічно у двох (7,14%) зустрічається лейкоплакія без атипії, у семи (25,0%) – SIN1 і у 19 (67,86%) – SIN2. У пацієнтів з верукозною лейкоплакією гістологічно у 11 (22,95%) спостерігалася SIN1 лейкоплакія, у 24 (50,0%) – SIN2 і у 10 (20,83%) – SIN3. При цьому гістологічно у трьох пацієнтів нами був виявлений рак СОПР при клінічній картині верукозної лейкоплакії. У пацієнтів з ерозивно-виразковою лейкоплакією гістологічно у 11 (40,74%) спостерігалася SIN2 лейкоплакія і у 16 (59,26%) – SIN3 (рис. 6.18).

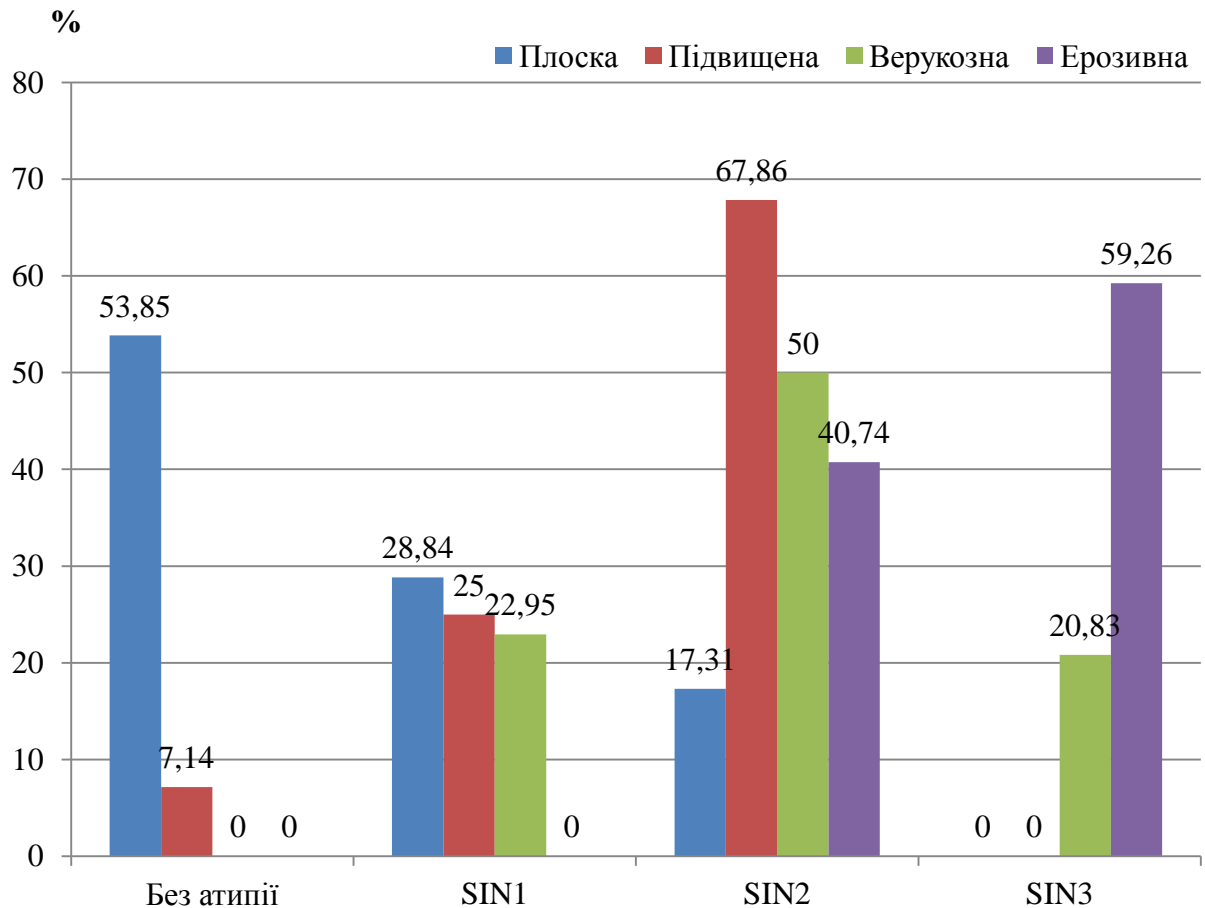


Рис. 6.18. Розподіл пацієнтів з лейкоплакією залежно від гістологічних картин змін СОПР

6.2.3. Гістологічна характеристика плоскоклітинного раку слизової оболонки порожнини рота

У цьому дослідженні плоскоклітинний рак (ПР) СОПР був діагностований у 20 пацієнтів.

Під час гістологічного дослідження плоскоклітинного раку слизової оболонки порожнини рота визначалися хаотично розташовані комплекси атипових клітин плоского епітелію з інвазивним ростом в шари сполучнотканинної основи слизової оболонки, які лежали глибше. Клітинна атипія була різного ступеня і характеризувалася зміною розмірів і форми самих клітин, їх ядер, зміною ядерно-цитоплазматичного співвідношення, наявністю поліплоїдних форм, патологічних мітозів (рис. 6.19).

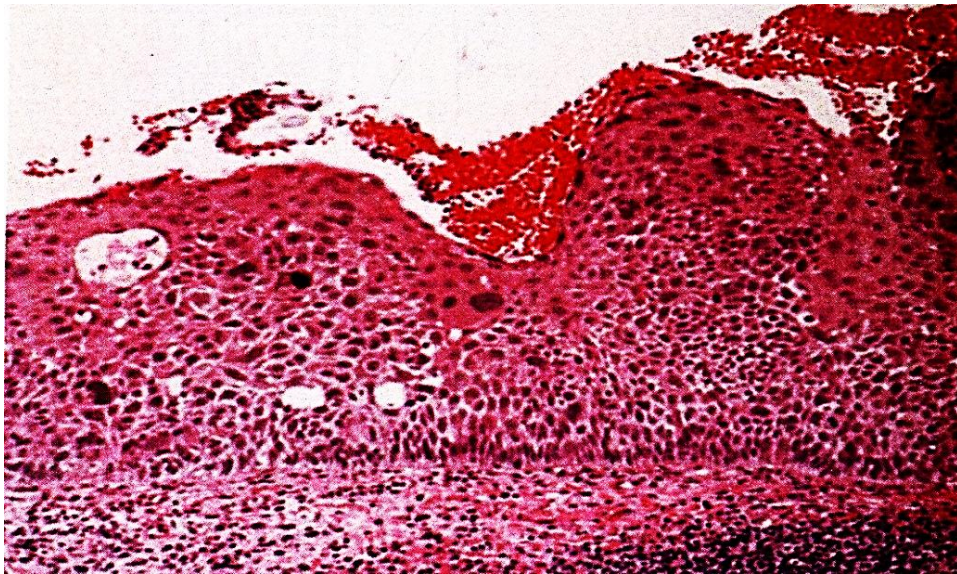


Рис. 6.19. Біоптат слизової оболонки щоки хворого К. (історія хвороби №7248).
Діагноз: плоскоклітинний рак СОПР. Фарбування гематоксиліном і еозином.
Збільшення: об. 20, ок. 10

Таким чином, використання чітких критеріїв діагностики лейкоплакії рекомендується для підвищення ефективності результатів лікування і результатів епідеміологічних досліджень. Морфологічні дослідження показали, що взяття біоптата доцільно проводити до усунення можливої причини розвитку лейкоплакії, тому що у частини пацієнтів з клінічним діагнозом лейкоплакія плоскоклітинний рак був виявлений вже при першій біопсії.

6.3. Мікроядерний скринінг клітин букального епітелію

Прийнято вважати, що виникнення раку, як правило, супроводжується хромосомною нестабільністю, а мікроядерний тест є чутливим маркером хромосомних порушень.

За результатами проведеного нами мікроядерного аналізу препаратів букальних епітеліоцитів хворих лейкоплакією і пацієнтів з нормальним станом СОПР були розраховані середні значення частот виявлення каріологічних порушень (табл. 6.4).

Таблиця 6.4.

Цитогенетичні показники, показники проліферації і деструкції ядра у пацієнтів з лейкоплакією і з нормальним станом СОПР ($x_{cp} \pm SE$)

Показники	Без атипії*	SIN1**	SIN2***	SIN3****	Норма*****
Цитогенетичні показники					
Частота клітин з мікроядрами	0,35±0,07	0,41±0,05	0,62±0,05	0,97±0,02	0,28±0,02
Частота клітин з протрузіями типу «бульбашка»	1,21±0,21	2,4±0,34	3,1±0,26	4,8±0,57	0,59±0,11
Частота клітин з протрузіями типу «розбите яйце»	0,16±0,06	0,29±0,08	0,41±0,06	0,63±0,03	0,03±0,01
Частота клітин з протрузіями типу «язик»	0,22±0,07	0,39±0,07	0,68±0,06	0,84±0,05	0,09±0,03
Сумарна частота клітин з протрузіями	1,59±0,42	3,08±0,25	4,19±0,33	6,27±0,62	0,71±0,18
Частота клітин з цитогенетичними пошкодженнями (клітини з мікроядрами і протрузіями сумарно)	1,94±0,39	3,49±0,22	4,81±0,42	7,24±0,27	0,99±0,23
Частота клітин з ядром атипової форми	17,21±1,27	25,63±1,77	34,58±1,33	49,02±1,44	5,12±0,6
Показники порушення проліферації					
Частота клітин з двома ядрами	1,27±0,20	2,7±0,23	3,61±0,31	4,88±0,25	0,91±0,09
Частота клітин з круговою насічкою	3,13±0,28	4,92±0,47	6,24±0,32	8,12±0,41	1,1±0,1
Сумарна частота	4,4±0,42	7,62±0,38	9,85±0,42	13,0±0,33	1,65±0,26
Показники ранньої стадії деструкції ядра (апоптозу/некрозу)					
Частота клітин з перинуклеарною вакуоллю	20,16±1,73	22,82±3,54	32,88±4,41	64,35±5,5	10,58±0,93
Частота клітин з конденсацією хроматина	133,31±9,48	171,58±10,06	255,34±12,07	389,41±18,18	41,74±6,43
Частота клітин з вакуолізацією ядра	15,34±1,64	49,93±2,42	89,12±3,66	141,28±4,82	4,63±1,09
Показники завершення деструкції ядра (апоптозу/некрозу)					
Частота клітин з каріорексисом	3,95±0,82	4,78±1,15	7,11±1,35	9,92±1,81	1,04±0,41
Частота клітин з каріопікнозом	4,92±0,68	11,23±1,29	34,77±1,82	56,51±2,01	0,81±0,1
Частота клітин з каріолізісом	179,78±16,0	261,78±31,25	403,69±43,56	573,89±62,38	60,83±8,72
Частота клітин з апоптозними тілами	0,33±0,07	0,77±0,15	1,14±0,43	2,03±0,6	0,12±0,05

Примітка. Відмінності показників достовірні для *і***** – $p < 0,05$; ** і ***** – $p < 0,01$; *** і ***** – $p < 0,001$; **** і ***** – $p < 0,01$. Достовірні відмінності між групами за χ^2 .

Результати проведеного дослідження дозволили встановити, що у пацієнтів з лейкоплакією клітини з мікроядрами зустрічаються частіше, ніж у пацієнтів з нормальним станом СОПР (табл. 6.4, рис. 6.20). Відомо, що підвищення кількості клітин з мікроядрами в слизовій оболонці порожнини рота є самим раннім проявом ризику розвитку в ній раку порожнини рота [46]. Виділяють два основних механізми виникнення мікроядер: вони можуть бути утворені фрагментами хромосом в результаті пошкодження ДНК або (у разі пошкодження веретена поділу) представлені однією чи декількома цілими хромосомами, які відстали в анафазі і не ввійшли в основне ядро.

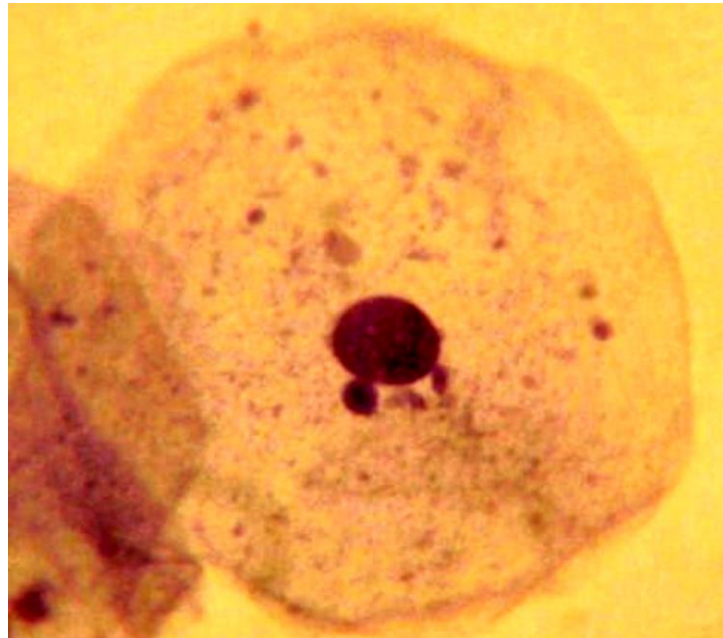


Рис. 6.20. Мікроядра в цитоплазмі клітин букального епітелію. Фарбування за Папенгеймом. Збільшення об. 100, ок. 10

Інтегральним показником генетичних порушень в інтерфазних ядрах може бути сума зафіксованих протрузій. Проведений нами аналіз сумарних значень даного показника виявив, що у хворих лейкоплакією він достовірно вище, ніж у пацієнтів з нормальним станом СОПР. Диференційований аналіз частот ядерних протрузій показав, що середні значення частот ядерних протрузій типу «бульбашка» достовірно вище у пацієнтів з SIN3 ($p < 0,01$) (рис. 6.21).

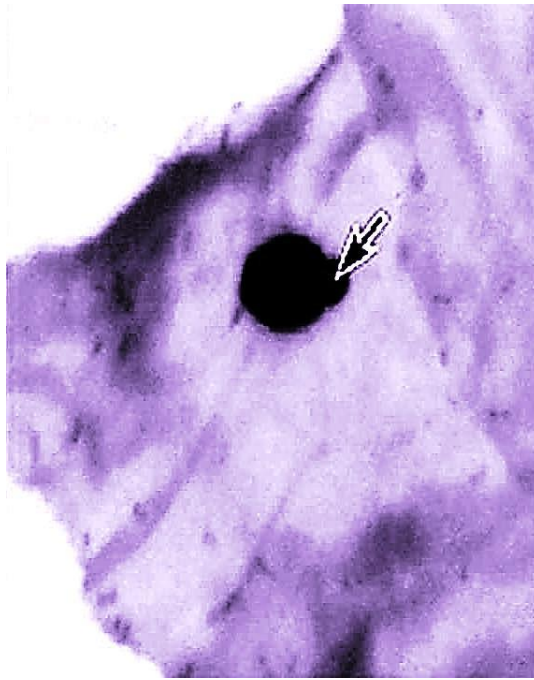


Рис. 6.21. Ядерна протрузія типу «бульбашка» букальних епітеліоцитів. Фарбування за Романовським – Гімзе. Збільшення об. 100, ок. 10

Частота виявлення протрузій типу «розбите яйце» у пацієнтів з SIN1 в 9,7 рази вище порівняно з пацієнтами з нормальним станом СОПР ($p < 0,01$) (рис. 6.22).

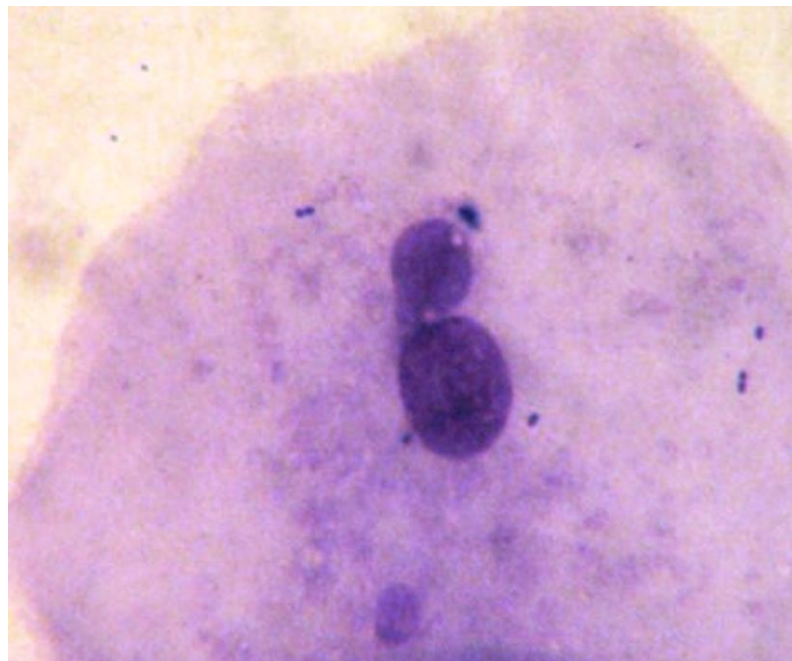


Рис. 6.22. Ядерна протрузія типу «розбите яйце» букальних епітеліоцитів. Фарбування за Папенгеймом. Збільшення об. 100, ок. 10

Результати досліджень показали, що середні значення утворення букальних епітеліоцитів з протрузіями типу «язик» у пацієнтів з SIN2 в 7,6 раза вище порівняно з пацієнтами з нормальним станом СОПР ($p < 0,001$).

З літератури відомо, що протрузії, подібно до мікроядер, можуть бути утворені фрагментами хромосом або відсталими при порушенні веретена поділу цілими хромосомами, ядерна оболонка навколо яких з'єднана з оболонкою основного ядра. Деякі протрузії утворюються при «вибуханні» в інтерфазних ядрах довгих плечей маркерних діцентричних хромосом. Однак, є припущення, що ядерні протрузії можуть утворюватися шляхом брунькування інтерфазних ядер у зв'язку з видаленням з ядра і з клітини ампліфікованої ДНК і елімінацією з ядра ДНК-репараційних комплексів [46].

За результатами нашого дослідження, сумарні показники частот цитогенетичних порушень (сума клітин з мікроядрами і протрузіями) в клітинах букального епітелію склали у пацієнтів без атипії $1,94 \pm 0,39$, у пацієнтів з SIN1 – $3,49 \pm 0,22$, у пацієнтів з SIN2 – $4,81 \pm 0,42$, у пацієнтів з SIN3 – $7,24 \pm 0,27$ і $0,99 \pm 0,23$ у пацієнтів з нормальним станом СОПР відповідно; відмінності статистично достовірні.

Оцінюючи показники проліферації ми встановили, що частота виявлення букальних епітеліоцитів з двома ядрами (рис. 6.23) достовірно вища (в 5,4 раза) у пацієнтів з SIN3, а частота знаходження ядер з круговою рисою – в 7,4 раза ($p < 0,01$).

Двоядерні клітини утворюються переважно в результаті поліплоїдизуючого ацитокінетичного мітозу. Відомо, що кількість двоядерних клітин може підвищуватися у відповідь на дію шкідливого чинника. Так, нами виявлено пряму кореляційну залежність ($r = 0,50$; $p < 0,001$) між числом клітин з двома ядрами і палінням пацієнтами тютюну. Ядра з круговою рисою утворюються в процесі незавершеного мітозу як результат пошкодження веретена поділу; при цьому порушується не тільки цитотомія, але і каріотомія. Підвищення рівня ядер з круговою рисою також пов'язано з впливом шкідливих чинників.

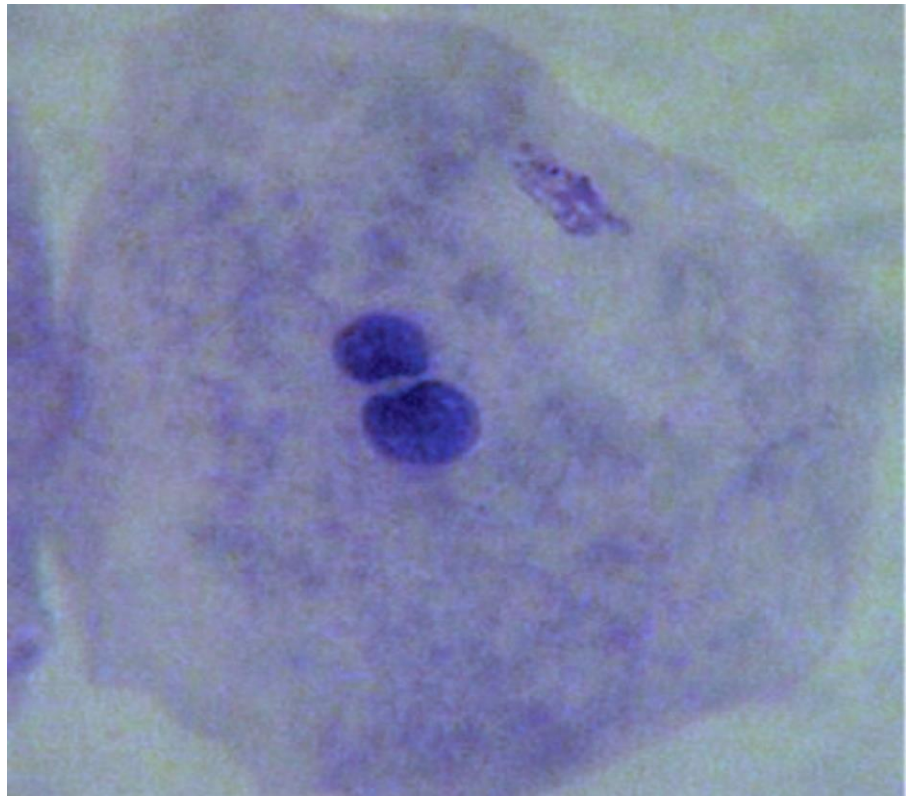


Рис. 6.23. Ядерна аномалія у вигляді двоядерної клітини букальних епітеліоцитів. Фарбування за Папенгеймом. Збільшення об. 100, ок. 10

Нами встановлено пряму кореляційну залежність ($r = 0,52$; $p < 0,001$) між частотою утворення ядер з круговою рискою і вживанням пацієнтами алкоголю та палінням.

Третьою групою проаналізованих показників є ознаки ранньої деструкції ядра. Зокрема, перинуклеарні вакуолі вважають ознакою некрозу клітини. Як впливає з даних таблиці 6.4, середні частоти знаходження клітин з перинуклеарною вакуоллю у пацієнтів з SIN2 в 3,1 раза вище порівняно з пацієнтами з нормальним станом СОПР ($p < 0,001$) (рис. 6.24). Статистично значущою також виявилася інша ознака активації некротичних процесів в тканині – клітини з вакуолізацією ядра ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,01$), що свідчить про деструктивні зміни клітинних мембран та порушення їх бар'єрної і транспортної функцій.

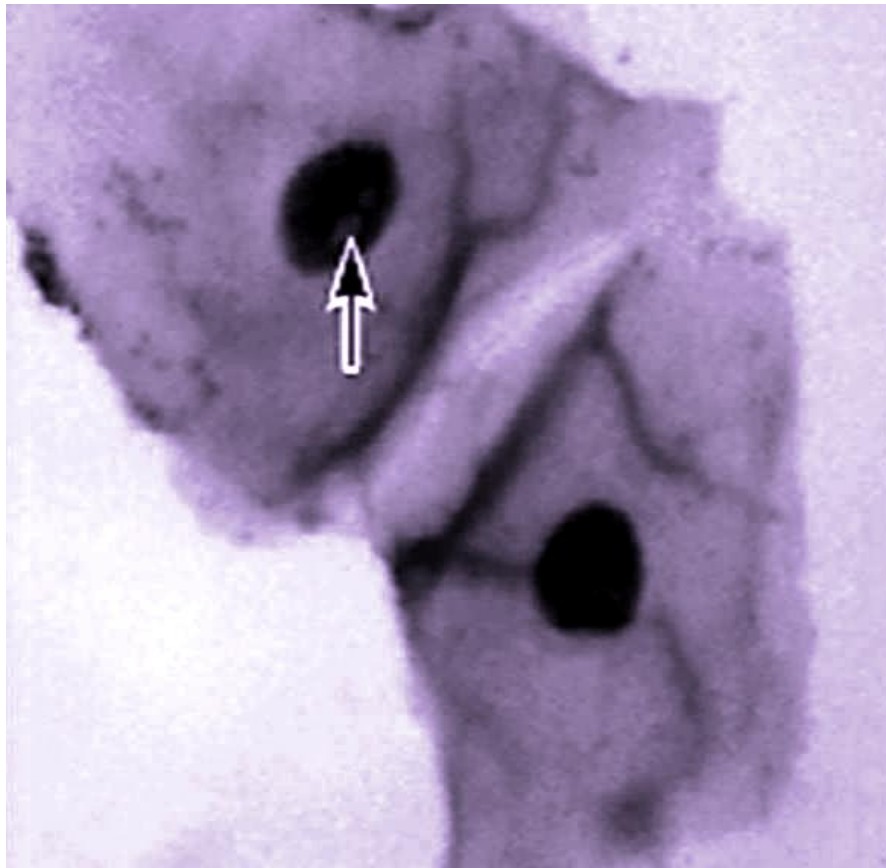


Рис. 6.24. Ядерна аномалія у вигляді вакуолізації ядра букальних епітеліоцитів. Фарбування за Романовським – Гімзе. Збільшення об. 100, ок. 10

Оцінка значущості апоптозу в клітинній загибелі клітин букального епітелію проведена за середнім значенням частот виявлення апоптозних тіл (рис. 6.25) і пікнотичних ядер (рис. 6.26). Обидва показники статистично значимо вищі в групі пацієнтів з SIN3 ($p < 0,01$). Відомо, що апоптоз перш за все пов'язаний з пошкодженнями хромосом, які не репаруються або погано репаруються. До таких пошкоджень належать численні розриви молекули ДНК, порушення її конформації, зшивання між ланцюгами, а також з неправильна сегрегація хромосом. Проведений нами кореляційний аналіз дозволив встановити пряму залежність між сумарним значенням ядерних протрузій і частотою виявлення апоптозних тіл ($r = 0,45$; $p < 0,001$) у пацієнтів з SIN3, що підтверджує значення цитогенетичних порушень в активації апоптозу.

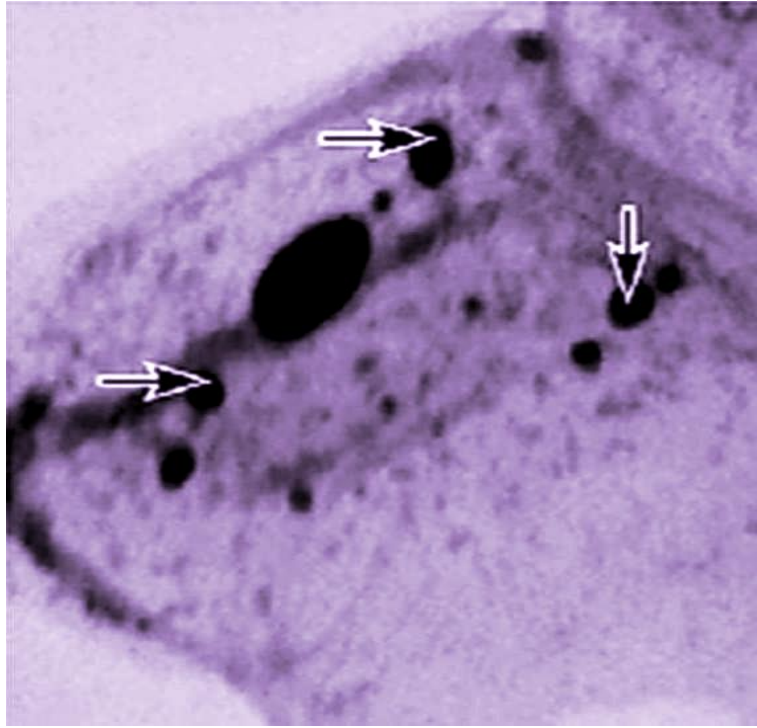


Рис. 6.25. Апоптозні тіла в клітинах букальних епітеліоцитів. Фарбування за Романовським – Гімзе. Збільшення об. 100, ок. 10

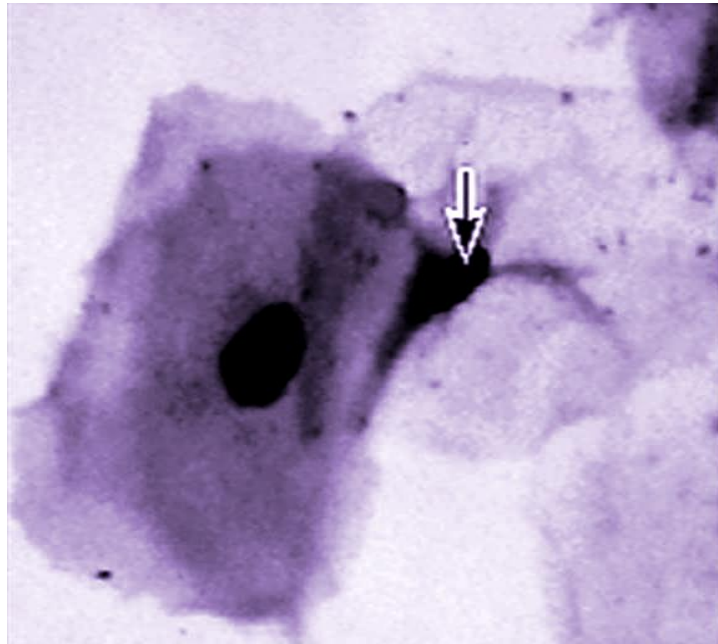


Рис. 6.26. Пікнотичні ядра в клітинах букальних епітеліоцитів. Фарбування за Романовським – Гімзе. Збільшення об. 100, ок. 10

Таким чином, на тлі загального збільшення проліферативної активності епітеліоцитів в міру зростання SIN, для кожної досліджуваної групи встановлена поява мікроядер в клітинах букального епітелію. Причому частота

утворення мікроядер і різні їх типи збільшуються в міру наростання ступеня гіперплазії, що свідчить про збільшення ймовірності виникнення злоякісної пухлини і розвитку раку слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з лейкоплакією SIN3.

Отримані нами дані вказують на можливість використання ядерних аберацій як маркерів виникнення злоякісної пухлини.

6.4. Імуногістохімічна характеристика лейкоплакії

6.4.1. Експресія маркера проліферації Ki-67

Підвищення проліферативної активності клітин є основною ланкою патогенезу пухлинного росту. Білок Ki-67 вважається універсальним маркером проліферуючих клітин, тому що його можна виявити в клітинах на всіх фазах мітотичного циклу, крім G0. У зв'язку з цим, були вивчені особливості експресії білка Ki-67 в незміненому епітелії, при лейкоплакії і при плоскоклітинному раку СОПР.

При ІГХ дослідженні експресія білка Ki-67 спостерігалася в ядрах клітин багатошарового плоского епітелію. На рисунку 6.27 показано імуногістохімічно пофарбовані клітинні ядра в незміненому епітелії СОПР. З нього видно, що практично всі епітеліоцити з позитивно забарвленими ядрами розташувалися в базальному шарі.

При лейкоплакії без атипії клітини з позитивним забарвленням ядер розподіляються як в базальному, так і в шипуватому клітинних шарах епітелію (рис. 6.28).

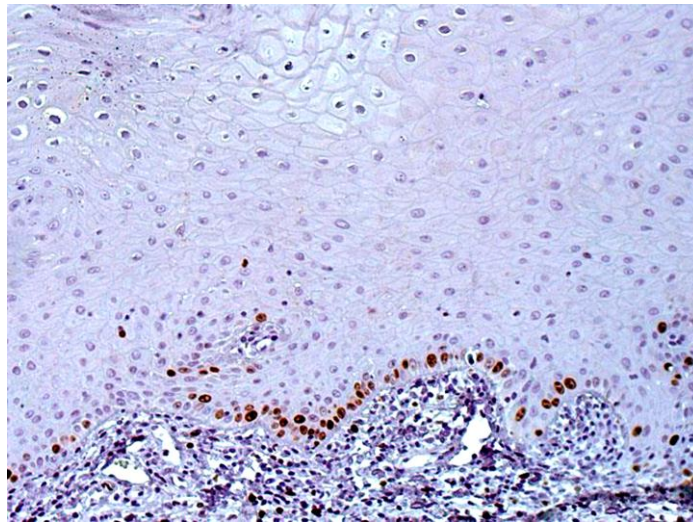


Рис. 6.27. Біоптат слизової оболонки щоки хворого Р. (історія хвороби №13831). Контроль. ІГХ реакція в незміненому епітелії СОПР з антитілами до білка Кі-67. Фарбування ДАБ-гематоксиліном Майєра. Зб.: об. 20, ок. 10

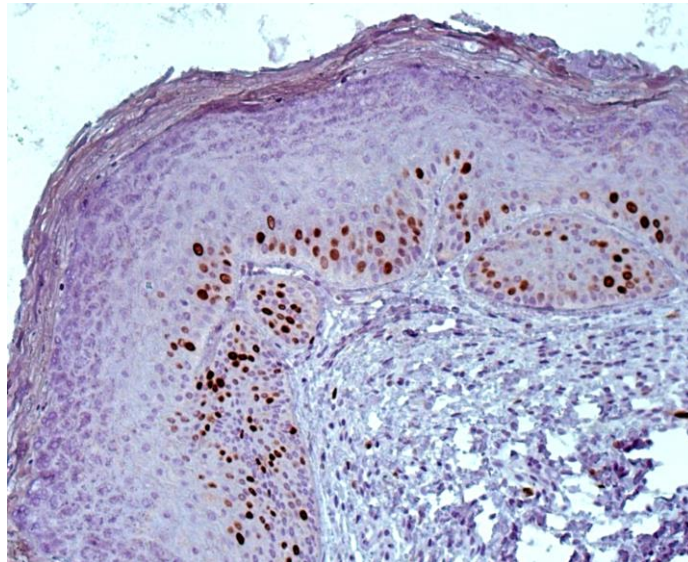


Рис. 6.28. Біоптат слизової оболонки щоки хворого В. (історія хвороби №9993). Діагноз: лейкоплакія. ІГХ реакція при лейкоплакії без атипії клітин СОПР з антитілами до білка Кі-67. Фарбування ДАБ-гематоксиліном Майєра. Збільшення: об. 20, ок. 10

У свою чергу, крім базального і шипуватого шарів, кількість проліферуючих клітин в зерністому шарі збільшувалася при лейкоплакії з явищами дисплазії різного ступеня (SIN1–3) (рис. 6.29). Максимальна кількість імунопозитивних клітин локалізувалась у другому і третьому шарах епітеліоцитів. При плоскоклітинному раку СОПР ядра більшості епітеліальних клітин від

периферії до центральної частини новоутворень позитивно забарвлювалися на маркер проліферації Ki-67 (рис. 6.30). Фарбування ядер більшості атипових епітеліальних клітин спостерігається у всіх досліджених зонах.

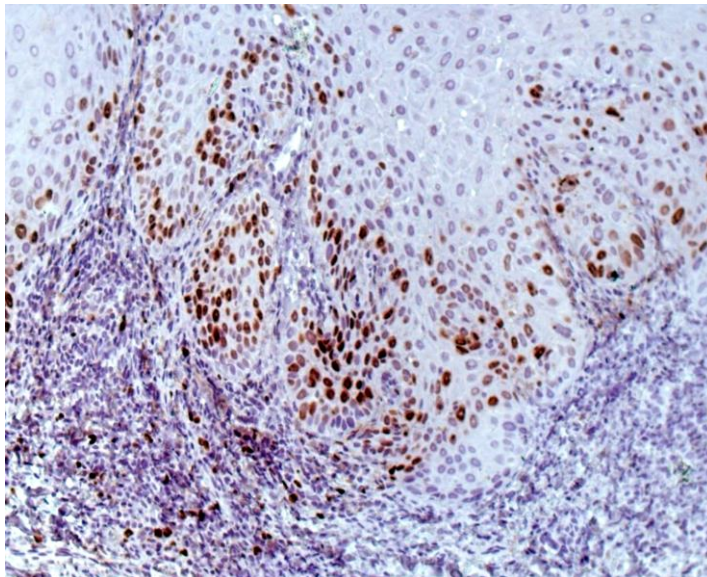


Рис. 6.29. Біоптат слизової оболонки щоки хворого К. (історія хвороби № 4333). Діагноз: лейкоплакія, стадія дисплазії легкого ступеня (SIN1). ІГХ реакція з антитілами до білка Ki-67. Фарбування ДАБ-гематоксиліном Майєра. Збільшення: об. 20, ок. 10

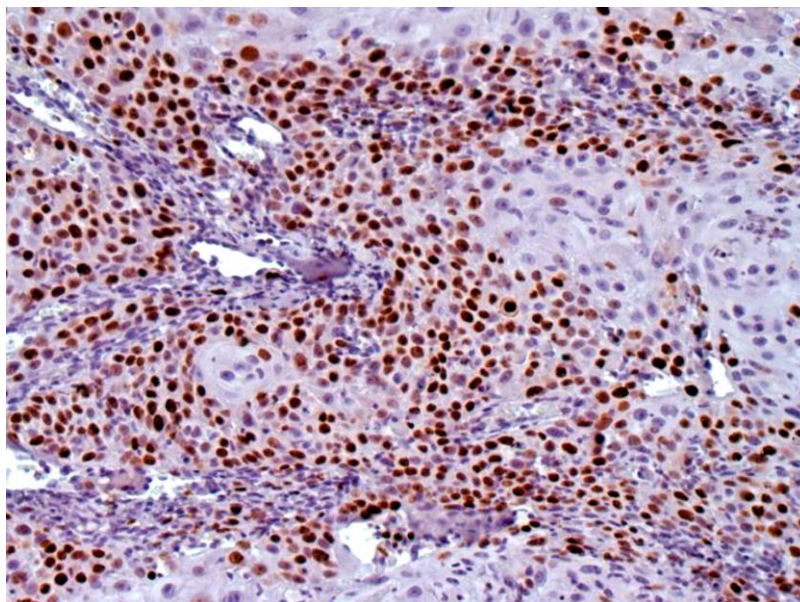


Рис. 6.30. Біоптат слизової оболонки щоки хворого Б. (історія хвороби №4459). Діагноз: плоскоклітинний рак СОПР. ІГХ реакція з антитілами до білка Ki-67. Фарбування ДАБ-гематоксиліном Майєра. Збільшення: об. 20, ок. 10

При оцінці проліферативної активності клітин багатошарового плоского епітелію СОПР використовували індекс проліферації (ІП Кі-67), який представляє собою відношення числа клітин з позитивно забарвленими ядрами антитілами Кі-67 до загальної кількості клітин. ІП Кі-67 визначали в кожному клітинному шарі (базальному, шипуватому і зернистому) в незміненому епітелії, при лейкоплакії (без атипії, SIN1, SIN2, SIN3) і плоскоклітинному раку СОПР. Середні значення індексів проліферації за Кі-67 і їх середні квадратичні відхилення представлені в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

**Пошаровий індекс проліферації за Кі-67 в нормальному епітелії,
при лейкоплакії (без атипії, SIN1, SIN2 і SIN3)
та при плоскоклітинному раку СОПР**

Група	Діагноз	Базальний шар M±SD, %	Шипуватий шар M±SD,%	Зернистий шар M±SD, %	Роговий шар M±SD,%
1	Незмінений епітелій	26,3±4,2	2,7±1,1	0	0
2	Лейкоплакія без атипії	24,9±3,0	5,6±0,9	0,3±0,8	0
3	Лейкоплакія SIN1	22,6±2,7	6,9±1,1	4,3±1,6	0
4	Лейкоплакія SIN2	25,2±3,1	18,6±1,9*	15,7±1,1*	0
5	Лейкоплакія SIN3	13,4±2,3*	29,5±2,8*	26,5±3,2*	11,7±3,1*
6	Плоскоклітинний рак	78,6±11,9*	63,2±8,9*	71,1±14,5*	54,8±13,2*

Примітка. * – достовірні відмінності між групами 1, 2, 3, 4 – $p < 0,01$; * – достовірні відмінності між групами 1, 2, 3, 4, 5 – $p < 0,01$; * – достовірні відмінності між групами 1, 2, 3, 4, 5, 6 – $p < 0,01$.

Проведений кількісний аналіз проліферативної активності клітин багатошарового плоского епітелію при різних видах лейкоплакії та плоскоклітинному раку виявив достовірні закономірності. Так, в незміненому багатошаровому плоскому епітелії експресія білка Кі-67 відзначалася тільки в

базальному і шипуватому шарах клітин, причому значна кількість проліферуючих епітеліоцитів (84% всіх проліферуючих клітин) локалізувалась в базальному шарі.

У зернистому і роговому шарах проліферації клітин не спостерігалось. При оцінці проліферативної активності клітин для різних видів лейкоплакії було виявлено, що у разі лейкоплакії без атипії розподіл забарвлених ядер клітин в базальному клітинному шарі відбувається у $24,9 \pm 3,0\%$ клітин, при цьому $5,6 \pm 0,9\%$ клітин проліферують у шипуватий клітинний шар; незначне число подібних клітин виявлено в зернистому клітинному шарі ($0,3 \pm 0,8\%$).

Основними відмінностями диспластичних явищ при лейкоплакії є поява великої кількості проліферуючих клітин в зернистому клітинному шарі: нами виявлено $4,3 \pm 1,6\%$ клітин при лейкоплакії SIN1. У разі лейкоплакії SIN1 позитивна реакція відзначалася в перших трьох шарах клітин. При цьому основна маса проліферуючих клітин була виявлена в базальному шарі, ІІ Кі-67 там склав 67%, і в шипуватому – 33%. У роговому шарі клітин експресія білка Кі-67 була відсутня. При лейкоплакії SIN2 проліферація епітеліоцитів спостерігалася в базальному, шипуватому і зернистому шарах, так само як і при лейкоплакії SIN1, але розподіл забарвлених ядер в базальному і шипуватому шарах становив 46% і 54% відповідно. Експресія білка Кі-67 в роговому шарі клітин не виявлена.

При лейкоплакії SIN3 імуногістохімічна реакція з антитілами до Кі-67 спостерігалася у всіх шарах клітин багат шарового плоского епітелію, причому найбільша кількість забарвлених ядер розміщувалася в шипуватому шарі (ІІІ Кі-67 – 69%). Розподіл забарвлених ядер в базальному і роговому шарах клітин склав за ІІІ Кі-67 17% і 14% відповідно.

Найвищі показники проліферативної активності виявлені нами при плоскоклітинному раку СОПР, так рівень експресії Кі-67 становив $78,6 \pm 11,9\%$.

Таким чином, на тлі загального збільшення проліферативної активності епітеліоцитів у міру зростання SIN, для кожної досліджуваної групи виявлено

характерний розподіл проліферуючих клітин у товщі епітелію: при лейкоплакії без атипії імунопозитивні клітини розташовувалися в базальному шарі, при лейкоплакії (SIN1, SIN2 і SIN3) – в шипуватому, а при плоскоклітинному раку – розподіл було рівномірним. Характерною особливістю лейкоплакії SIN3 на відміну від лейкоплакії SIN1–SIN2 є зменшення частки проліферуючих клітин в базальному шарі порівняно з шипуватим. Це дозволяє провести диференціальну діагностику між видами лейкоплакії і плоскоклітинним раком СОПР. Для визначення ступеня неоплазії епітелію при ранній діагностиці злоякісної трансформації клітин необхідно враховувати розподіл імунопозитивних клітин в базальному і шипуватому шарах.

6.4.2. Експресія білка К8

Цитокератини (кератини) представляють собою велику підгрупу білків проміжних філаментів. Існує 54 види цитокератинів в організмі людини [193]. Для кожного типу епітеліальних клітин характерний певний набір цих білків. При різних захворюваннях відзначаються зміни синтезу цитокератинів не тільки в кількісному відношенні, але також можлива експресія білка, характерного для іншого виду епітелію [217].

Кератин 8 (К8) є структурним білком проміжних філаментів в цитоплазмі клітин залозистого епітелію [11]. Разом з іншими цитокератинами він утворює підтримуючий каркас, який визначає форму клітини і дозволяє їй легко долати механічні навантаження [13]. Для зрілого багат шарового плоского епітелію експресія К8 в кератиноцитах не характерна [5]. Проте відомо, що він знаходиться в клітинах слизової оболонки щік і язика в ембріогенезі [6]. Пізніше в більш диференційованих тканинах його експресія пригнічується. Однак, експресія К8 описана в клітинах плоскоклітинного раку слизової оболонки порожнини рота [8]. Відомо, що К8 є одним з чинників, які перешкоджають розвитку апоптозу в клітинах [14]. Тому його ектопічну локалізацію в слизовій рота можна розглядати як індикатор неоплазії кератиноцитів.

У результаті проведених імуногістохімічних досліджень було виявлено, що відповідно до даних літератури в незміненому епітелії експресія К8 відсутня у всіх чотирьох шарах епітелію. У міру зростання диспластичних змін від SIN1 до SIN3 даний білок з'являвся в цитоплазмі кератиноцитів (рис. 6.31, 6.32, 6.33). Максимальна експресія відзначена при плоскоклітинному раку слизової оболонки порожнини рота (рис. 6.34). При гіперкератозі слизової рота найбільш інтенсивно була пофарбована цитоплазма базального шару. При цьому інтенсивність ІГХ реакції корелювала з виразністю проліферативних процесів в епітелії.

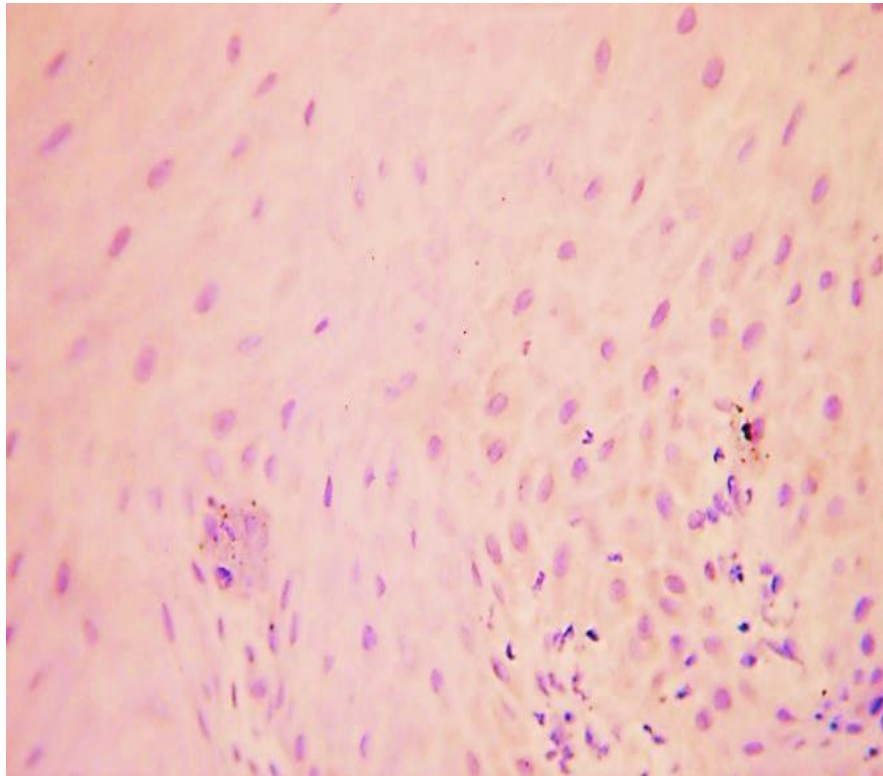


Рис. 6.31. Характеристика проліферативної активності клітин за експресією ядерного білка Ki-67 при лейкоплакії SIN1. Фарбування ДАБ-гематоксиліном Майєра. Збільшення: об. 20, ок. 10

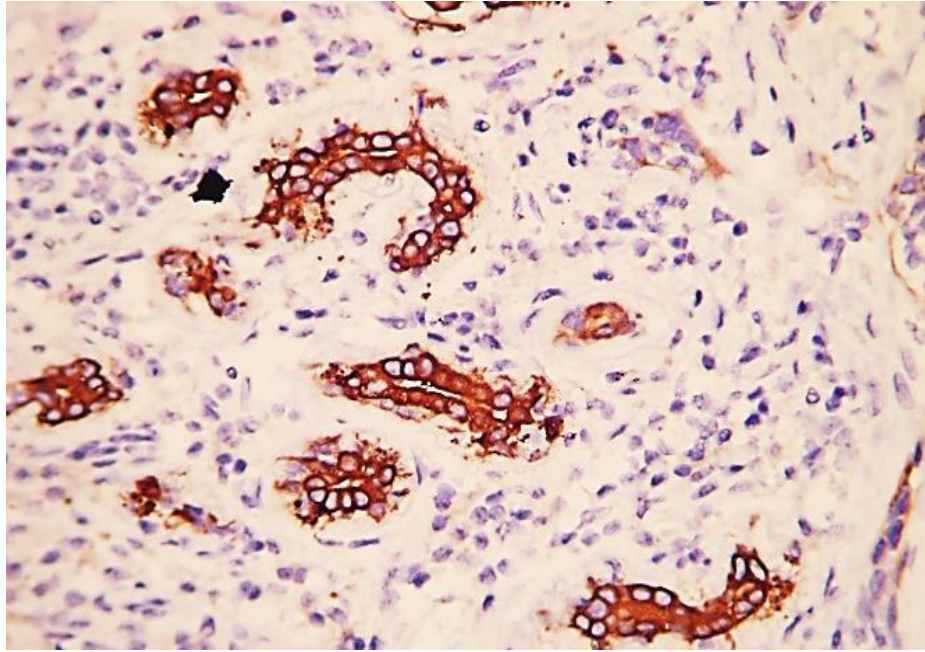


Рис. 6.32. Характеристика проліферативної активності клітин за експресією ядерного білка Ki-67 при лейкоплакії SIN2. Фарбування ДАБ-гематоксиліном Майєра. Збільшення: об. 20, ок. 10

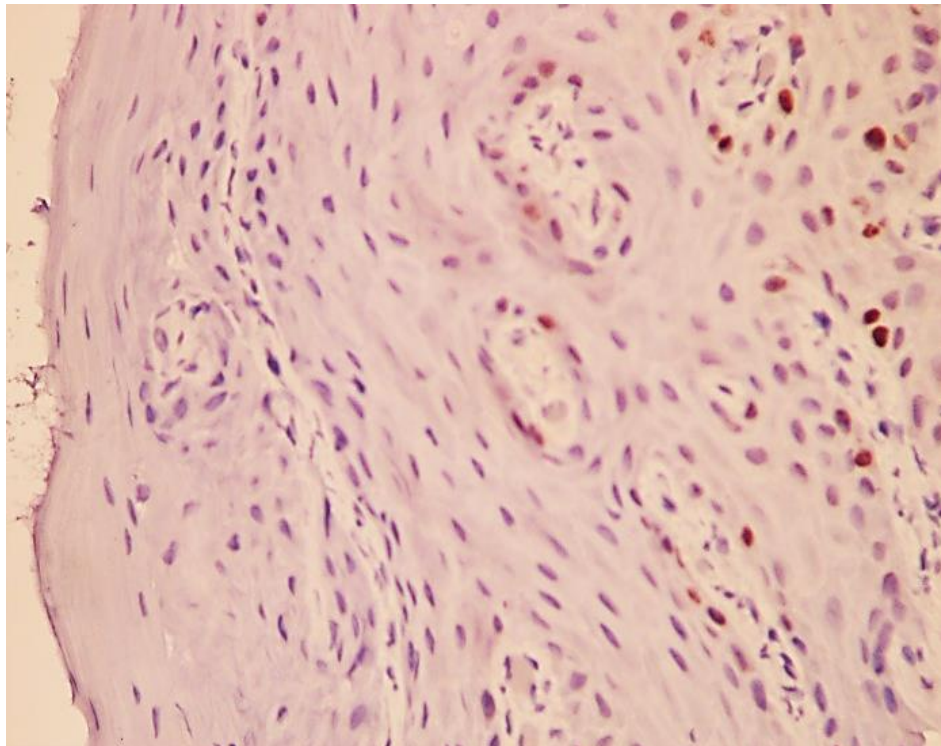


Рис. 6.33. Характеристика проліферативної активності клітин за експресією ядерного білка Ki-67 при лейкоплакії SIN3. Фарбування ДАБ-гематоксиліном Майєра. Збільшення: об. 20, ок. 10

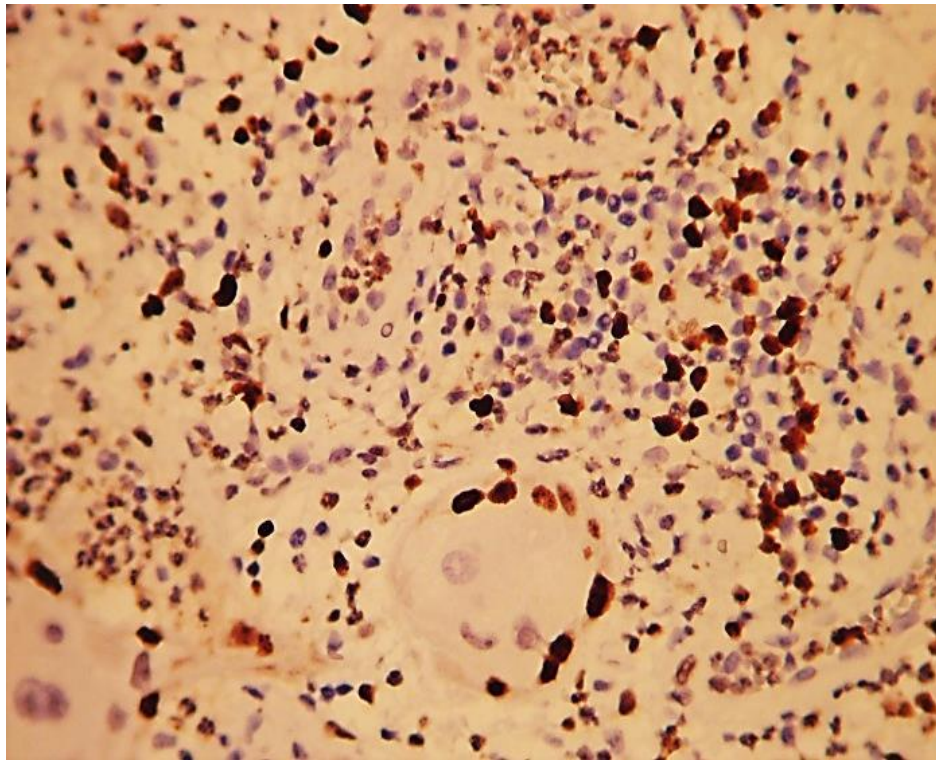


Рис. 6.34. Характеристика проліферативної активності клітин за експресією ядерного білка Ki-67 при плоскоклітинному раку. Фарбування ДАБ-гематоксиліном Майєра. Збільшення: об. 20, ок. 10

На рисунку 6.31 видно, що початкові диспластичні зміни в епітеліоцитах при SIN1 супроводжуються експресією K8. Вона не встановлена в незміненому епітелії і при гіперкератозі без атипії. Подібні кількісні показники при SIN2 достовірно відрізняються від таких при SIN1 ($p < 0,01$). Аналогічні показники характерні для SIN3 і плоскоклітинного раку. Достовірні відмінності за ІІ проліферації Ki-67 між SIN1 і SIN2 виявлені тільки в шипуватому шарі епітелію. Достовірні відмінності проліферативної активності між SIN2–SIN3 і SIN3 спостерігаються у всіх клітинних зонах при плоскоклітинному раку СОПР (рис. 6.34).

Таким чином, у міру зростання диспластичних процесів в епітелії від незміненого епітелію до гіперкератозу з дисплазією (SIN1, SIN2 і SIN3) і плоскоклітинного раку слизової оболонки порожнини рота встановлено збільшення кількості K8 в епітеліоцитах. Найбільш інтенсивне і рівномірне

фарбування клітин відзначено при плоскоклітинному раку слизової оболонки порожнини рота у всіх клітинних шарах епітелію.

Експресія білка К8 була підвищена при гіперкератозі з явищами дисплазії у всіх шарах клітин епітелію. Дослідження проліферативної активності клітин за експресією Кі-67 також виявили збільшення проліферативної активності при гіперкератозі з явищами дисплазії шипуватого шару клітин. При плоскоклітинному раку слизової оболонки порожнини рота відзначена найбільш виражена ІГХ реакція в пухлинних клітинах з білками К8 і Кі-67. Кореляція між рівнем проліферації епітеліоцитів за експресією білків Кі-67 і К8 була помірно позитивною ($r_s = 0,726$; $p < 0,001$).

У таблиці 6.6 представлені пошарові кореляційні взаємовідносини між диспластичними змінами при гіперкератозі (без атипії, SIN1, SIN2, SIN3, плоскоклітинний рак) і ІГХ характеристиками експресії білків Кі-67 і К8 із пухлин багат шарового плоского епітелію слизової оболонки порожнини рота. Як видно з представлених даних, між ступенями пухлинної трансформації клітин та індексом проліферативної активності за експресією Кі-67 і К8 практично у всіх клітинних зонах існує високий і достовірний кореляційний зв'язок.

Слабкі кореляційні зв'язки між базальним шаром і проліферативною активністю клітин за Кі-67 пов'язані з тим, що при гіперкератозі з ознаками атипії (SIN2 і SIN3) основна маса проліферуючих епітеліоцитів знаходиться в верхніх шарах епітелію слизової оболонки порожнини рота (табл. 6.6).

Проведені дослідження показали, що ектопічну експресію К8 при гіперкератозі слизової оболонки порожнини рота можна розглядати як надійний індикатор неоплазії кератиноцитів, оскільки експресія цього білка відзначена тільки в цитоплазмі епітеліоцитів при гіперкератозі з ознаками дисплазії і при плоскоклітинному раку слизової оболонки порожнини рота.

Кореляційні взаємовідносини в шарах епітелію з вираженістю диспластичних змін при гіперкератозі (без атипії, SIN1, SIN2, SIN3, плоскоклітинний рак) і імуногістохімічними характеристиками пухлин із багатошарового плоского епітелію

ІГХ маркери	Показник	Кліткові зони епітелію			
		базальний	шипуватий	зернистий	роговий
Ki-67	r_s	0,240	0,949*	0,975*	0,837*
	p	0,042	<0,001	<0,001	<0,001
K8	r_s	0,923*	0,975*	0,959*	0,960*
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка. * – достовірні кореляційні взаємовідносини.

Для багатошарового епітелію характерна наявність кератинів 5 і 14 в базальному шарі [15]. У неороговілому багатошаровому плоскому епітелії відзначається експресія кератинів 4 і 13 в супрабазальних шарах [11]. У зроговілому епітелії виявляються кератини 1, 2, 10 і 11 [7]. Кератини фіксуються до поверхні клітини шляхом зв'язування з білками десмосом. Це забезпечує жорстку взаємодію між сусідніми клітинами і механічну стабільність групам клітин [10].

На думку Т. Fillies і співавт. [6] ектопічна експресія K8 може бути пов'язана з поверненням клітини до ембріонального типу будови. Коли K8 експресується на плазматичній мембрані клітин карциноми [8], він може служити активатором тканинного плазміногену і допомагати пухлинним клітинам змінювати форму або проникати в прилеглу тканину [9]. Раніше нами було показано, що при гіперкератозі з дисплазією слизової оболонки порожнини рота на поверхні кератиноцитів знижується експресія білка щільних контактів – Клаудина-1 [2], що має суттєво підвищити їх мобільність.

В даному дослідженні виявлена помірна позитивна кореляція між рівнем проліферації епітеліоцитів за експресією білків Ki-67 і K8. Це може бути

пов'язано з тим, що К8 є одним з факторів, який захищає клітини від Fas-залежного апоптозу [14,17].

Таким чином, білок К8 з'являється в клітинах, які активно розмножуються при перших ознаках канцерогенезу. Це робить його надійним маркером для виявлення диспластичних змін в епітеліоцитах слизової оболонки порожнини рота.

Експресія кератину 8 не характерна для незміненого епітелію слизової рота і гіперкератозу без атипії. Розвиток диспластичних процесів слизової характеризується появою в цитоплазмі епітеліоцитів ектопічної експресії К8. Вона збільшується від SIN1 до SIN3 в міру зростання проліферативної активності клітин. Максимальна експресія К8 зазначається в клітинах плоскоклітинного раку. Таким чином, білок проміжних філаментів К8 дозволяє диференціювати різні види гіперкератозу при лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота.

6.4.3. Експресія антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV 16

ІГХ дослідження епітелію слизової оболонки порожнини рота виявило особливості експресії білків, що характеризують проліферативні процеси і вірусні антигени при різних морфологічних проявах лейкоплакії, які показують реплікацію вірусу папіломи людини в проліферуючих клітинах багат шарового плоского епітелію.

При ІГХ дослідженні незміненого епітелію проліферуючі клітини визначалися лише в базальному шарі. У шести випадках в ядрах клітин всіх шарів був знайдений білок P16INK4a, а в двох випадках – білок HPV16. У клінічному матеріалі при лейкоплакії з гіперплазією слизової оболонки і явищами гіперкератозу експресія білка Ki-67 була встановлена в ядрах епітеліальних клітин базального і шипуватого шарів. При даному виді патологічного процесу в 77% випадків відзначали експресію білка P16INK4a в

ядрах багатошарового плоского епітелію всіх досліджених зон, а в 34% випадків – позитивну реакцію на вірусні антигени HPV16.

На рисунках 6.35 і 6.36 показано позитивне ІГХ-зabarвлення ядер епітеліальних клітин на білок P16INK4a і негативна реакція на вірусні антигени HPV16.

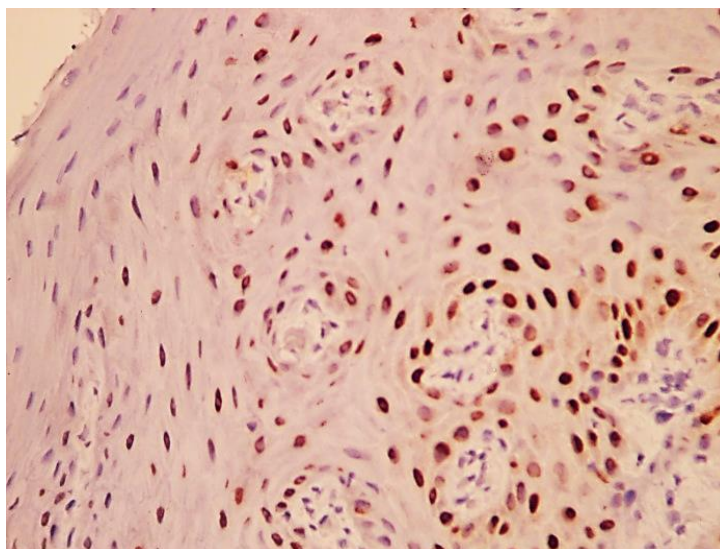


Рис. 6.35. Позитивна ІГХ реакція при лейкоплакії з гіперплазією епітелію з антитілами до білка P16INK4a в ядрах епітеліальних клітин. Фарбування ДАБ-гематоксиліном Майєра. Збільшення: об. 20, ок. 10

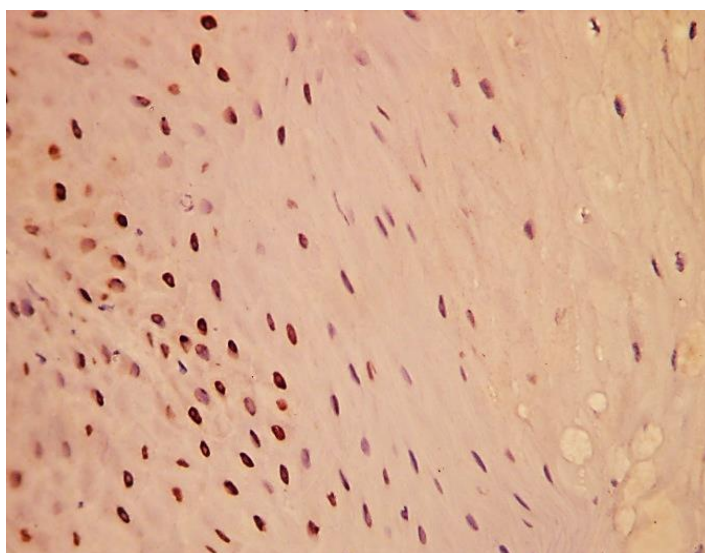


Рис. 6.36. Негативна ІГХ реакція при лейкоплакії з гіперплазією епітелію з антитілами на вірусні антигени HPV16 в ядрах епітеліальних клітин. Фарбування ДАБ-гематоксиліном Майєра. Збільшення: об. 20, ок. 10

При лейкоплакії з явищами SIN кількість проліферуючих клітин була збільшена в шипуватому і зернистому шарах епітелію (табл. 6.7). У цих же зонах в 75% випадків виявляли експресію білка P16INK4a (рис. 6.37) і в 50% – антигени HPV16 у вигляді невеликих включень в клітинні ядра і цитоплазму (рис. 6.38).

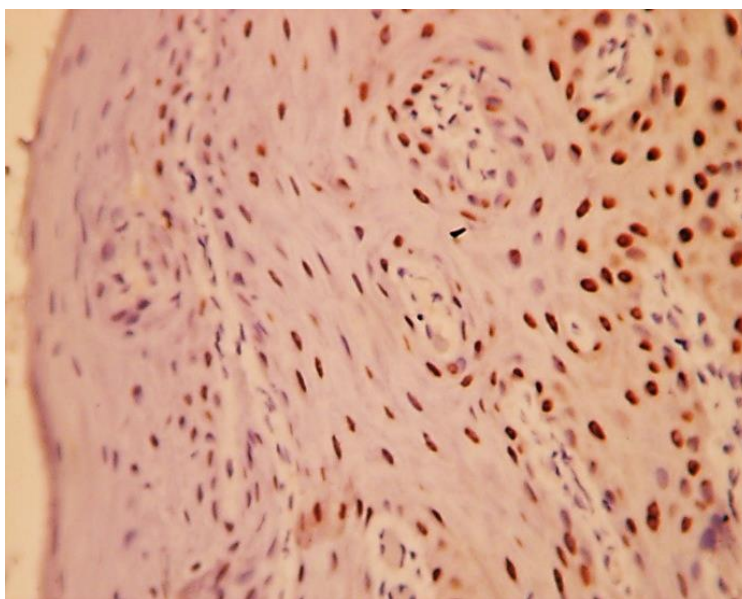


Рис. 6.37. ІГХ реакція при лейкоплакії з SIN з антитілами до білка P16INK4a в ядрах епітеліальних клітин. Фарбування ДАБ-гематоксиліном Майєра. Збільшення: об. 20, ок. 10.

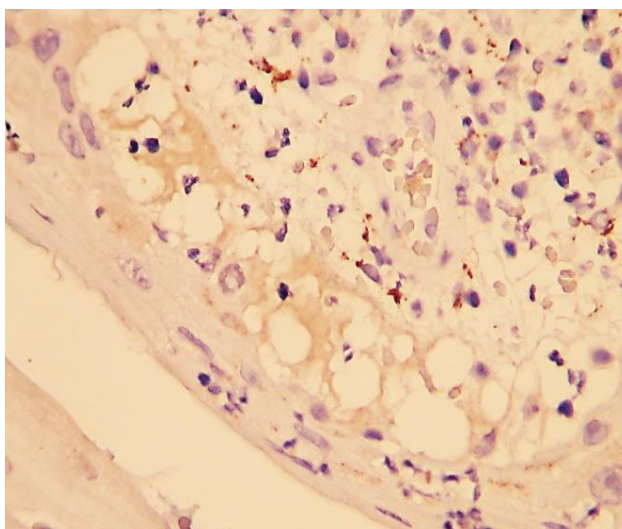


Рис. 6.38. ІГХ реакція при лейкоплакії з SIN з антитілами на вірусні антигени HPV16 в ядрах епітеліальних клітин. Фарбування ДАБ-гематоксиліном Майєра. Збільшення: об. 20, ок. 10

Таблиця. 6.7

Співвідношення експресії Ki-67, P16INK4a і антигенів HPV16 при різних морфологічних варіантах лейкоплакії

№ п/п	Показник	Ki-67 (базальний шар)	Ki-67 (шипуватий шар)	Ki-67 (зернистий шар)	P16INK4a, %	HPV16, %
		M±SD, %				
1	Незмінений епітелій	92,1±3,6	0	0	60	20
2	Лейкоплакія з гіперплазією	58,5±36,2*	38,4±24,1*	0,3±1,7*	77	34
3	Лейкоплакія з SIN	45,9±33,1*	38,1±21,5*	4±14,7*	75	50
4	Плоскоклітинний рак	Периферія		Центр	Периферія	Центр
		60,5±25,3*		39,3±30,6*	86	62

Примітка. * – $p < 0,05$.

При плоскоклітинному раку в периферійних і центральних клітинних зонах кількість проліферуючих клітин була значно більша порівняно з гіперплазією і SIN. На цих самих ділянках у 86% випадків відмічена висока ядерна експресія білка P16INK4a, у 62% випадків – включення антигенів HPV16 в клітинні ядра і цитоплазму (рис. 6.39, 6.40).

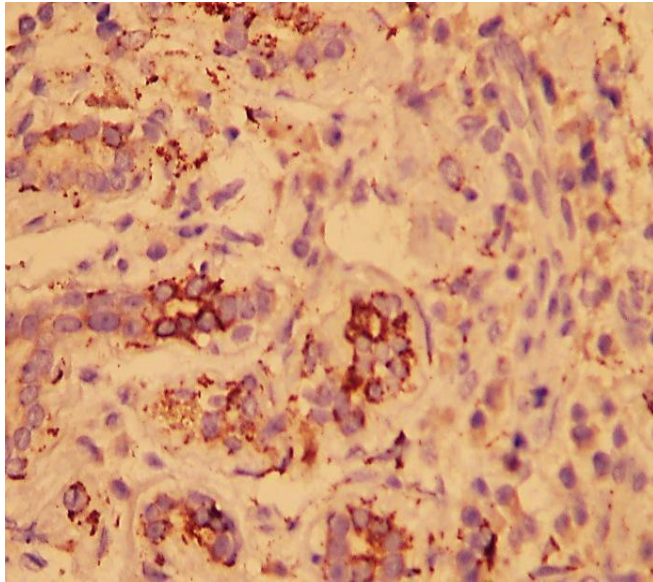


Рис. 6.39. ІГХ реакція при плоскоклітинному раку слизової оболонки порожнини рота з антитілами до білка P16INK4a в ядрах епітеліальних клітин. Фарбування ДАБ-гематоксином Майєра. Збільшення: об. 20, ок. 10

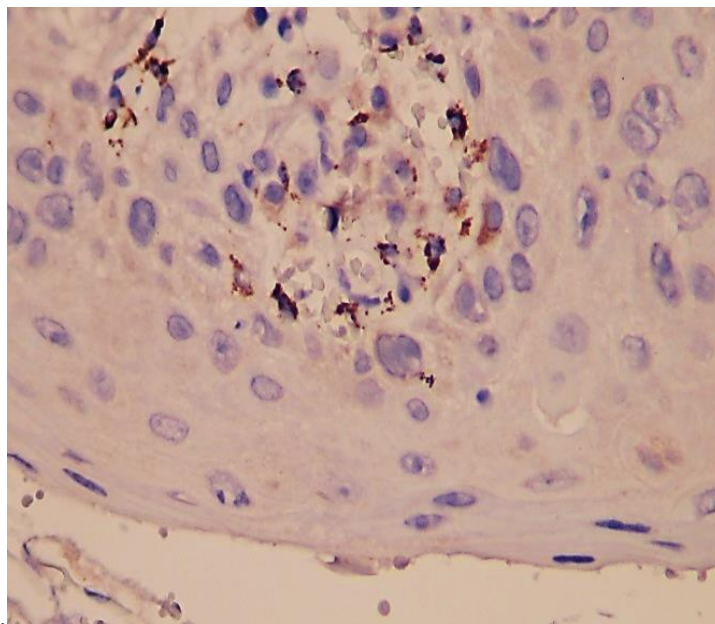


Рис. 6.40. ІГХ реакція при плоскоклітинному раку слизової оболонки порожнини рота з антитілами на вірусні антигени HPV16 в ядрах епітеліальних клітин. Фарбування ДАБ-гематоксином Майєра. Збільшення: об. 20, ок. 10

Проведений статистичний аналіз виявив високі кореляційні зв'язки між проліферацією клітин в шипуватому шарі при лейкоплакії з гіперплазією і експресією білка P16INK4a, а також при лейкоплакії з дисплазією в шипуватому, зерністому клітинних шарах і наявністю антигенів HPV16 (табл. 6.8).

Дослідження показали, що при різних морфологічних варіантах лейкоплакії від гіперплазії з гіперкератозом до плоскоклітинного раку в епітеліальних клітинах багат шарового плоского епітелію виявляються антигени вірусу папіломи людини високого онкогенного ризику HPV16 і білки, асоційовані з HPV (P16INK4a). Білок P16INK4a гальмує формування пухлин за рахунок блокування циклінзалежної кінази (cdk4) завдяки блокуванню cdk4- і cdk6-викликаного pRb фосфорилування, що призводить до гальмування E2F-залежної транскрипції і здійснення клітинного циклу від точки порівняння G1 до S [12]. Придушення експресії гена P16INK4a за рахунок гіперметилування або мутації часто спостерігають у більшості ракових клітинних ліній і первинних пухлин людини. Таким чином, підвищена експресія гена P16INK4a є непрямим маркером HPV, що відображає порушення механізмів, які контролюють клітинну проліферацію, і характеризує персистування інфекції з високим ризиком розвитку неоплазії [13, 14].

З огляду на те, що наразі ідентифіковано понад 120 типів HPV, виявляти їх антигени за допомогою ІГХ методики практично неможливо. Цим можна пояснити низький відсоток виявлення антигенів HPV 16-го типу при гіперплазії слизової оболонки порожнини рота з гіперкератозом на тлі високої експресії P16INK4a, швидше за все викликаній папіломавірусами інших типів.

Таблиця 6.8.

Коефіцієнт кореляції Спірмена між часткою проліферуючих клітин і експресією P16INK4a та антигенів HPV16 при різних морфологічних варіантах лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота і плоскоклітинного раку

Показник	Кі-67 (базальний шар)		Кі-67 (шипуватий шар)		Кі-67 (зернистий шар)	
	r_s, s, p					
	P16INK4a	HPV16	P16INK4a	HPV16	P16INK4a	HPV16
Незмінений епітелій	-0,284	-0,522	0	0	0	0
	0,426	0,1215	1,000	1,000	1,000	1,000
Лейкоплакія з гіперплазією	-0,317	-0,474	0,397	0,228	0,166	-0,030
	0,064	0,004	0,018	0,187	0,339	0,863
Лейкоплакія з SIN	0,235	0,298	0,094	0,515	0,266	0,651
	0,380	0,260	0,728	0,041	0,318	0,006
Плоскоклітинний рак	Периферія			Центр		
	P16INK4a	HPV16		P16INK4a	HPV16	
	0,022	0,390		-0,157	-0,211	
	0,923	0,080		0,495	0,358	

ІГХ дослідження показують, що P16INK4a інтенсивно експресується в 100% випадків гіперплазії і раку СОПР, але рідко виявляється в незмінній слизовій оболонці [14, 15]. У серії диспластичних уражень високого ступеня коефіцієнт відповідності P16INK4a-зabarвлення становить 100% [16]. У подібних дослідженнях експресія P16INK4a виявляє гіперплазію СОПР низького ступеня, яка може прогресувати в більш виражену гіперплазію або рак.

У даних дослідження встановлено достовірний зв'язок між SIN і HPV 16-го типу. Однак, дані про наявність HPV-інфекції в епітеліальних клітинах слизової оболонки порожнини рота при передракових і ракових ураженнях є суперечливі, починаючи від 0 до 100% [17,18]. Причина подібних розбіжностей швидше за все криється в методичних особливостях вибору зразків, методики дослідження HPV та ін. [19].

При різних морфологічних варіантах лейкоплакії в епітеліальних клітинах багат шарового плоского епітелію слизової оболонки порожнини рота відзначена підвищена проліферативна активність клітин з експресією в клітинних ядрах білка Ki-67 і маркерів, які безпосередньо (HPV16) або побічно (P16INK4a) пов'язані з вірусом папіломи людини. При гіперплазії з гіперкератозом виявляють тільки білок P16INK4a, при плоскоклітинній інтраепітеліальній неоплазії з гіперкератозом і плоскоклітинному раку – P16INK4a і антигени вірусу папіломи людини високого ризику (HPV16).

Висновки

1. Аналіз біоптатів пацієнтів з лейкоплакією показав, що незалежно від клінічної форми лейкоплакії гістологічно можуть бути визначені різні форми, аж до раку СОПР. Тому біопсію потрібно проводити до усунення можливої етіологічної причини лейкоплакії.

2. На тлі загального збільшення проліферативної активності епітеліоцитів у міру зростання SIN виявлені мікроядра в клітинах букального епітелію. Причому частота утворення мікроядер і різноманітність їх типів збільшуються в міру посилення гіперплазії, що свідчить про підвищення ймовірності

виникнення злоякісної пухлини і розвитку раку слизової оболонки порожнини рота в пацієнтів з лейкоплакією SIN3.

3. Білок Ki-67 є маркером проліферації клітин, його визначення може слугувати додатковим критерієм передракових станів, оскільки відомо, що при збільшенні ступеня дисплазії кількість проліферуючих клітин, що експресують білок Ki-67, зростає.

4. Білок K8 з'являється в клітинах при перших ознаках канцерогенезу, що робить його надійним маркером для встановлення диспластичних і неопластичних змін в епітеліоцитах СОПР. Цей білок може бути використаний для проведення диференціальної діагностики між різними видами лейкоплакії (SIN1, SIN2 і SIN3) СОП.

5. Підвищена експресія гена P16INK4a є непрямим маркером HPV16, який відображає порушення механізмів, контролює клітинну проліферацію і характеризує персистування інфекції з високим ризиком розвитку неоплазії.

РОЗДІЛ 7

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ЧЕРВОНИМ ПЛОСКИМ ЛИШАЄМ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

7.1. Результати клінічного обстеження пацієнтів

7.1.1. Частота виявлення хворих з різними формами ЧПЛ в структурі захворювань СОПР за даними Стоматологічного центру кафедри терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця за 2010–2015 рр.

На кафедру терапевтичної стоматології Стоматологічного центру НМУ імені О.О. Богомольця з 2010 по 2015 рр. звернулося за допомогою 187 пацієнтів, які страждають на ЧПЛ, віком від 25 до 70 років, серед яких було 71 (37,97%) чоловік і 116 (62,03%) жінок (табл. 7.1, рис. 7.1).

Таблиця. 7.1

Кількість хворих на ЧПЛ за період 2010–2015 рр.

Роки	Кількість пацієнтів		Стать			
			чоловіки		жінки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2010	18	9,63	8	4,28	10	5,71
2011	22	11,76	10	7,43	12	6,42
2012	24	12,83	10	7,43	14	7,49
2013	29	15,51	9	4,81	20	10,70
2014	46	24,6	15	8,02	31	16,58
2015	48	25,67	19	10,16	29	15,51
Всього	187	100	71	37,97	116	62,03

За віковим критерієм можна відзначити, що найбільше хворіють на ЧПЛ пацієнти віком 60 років і старше (рис. 7.1).

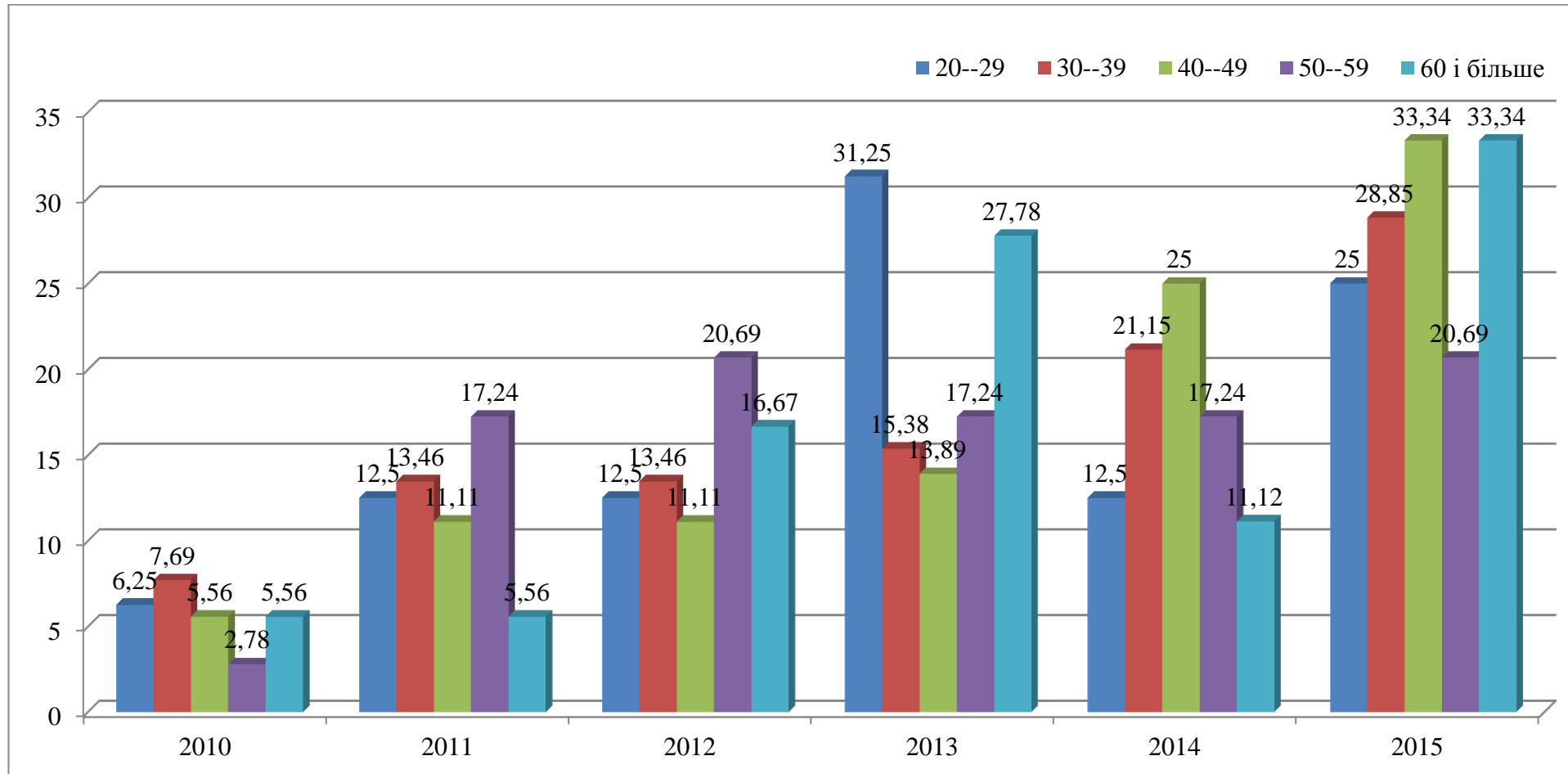


Рис. 7.1. Розподіл пацієнтів з ЧПЛ за віком

Тривалість захворювання склала від трьох місяців до дев'яти років (в середньому $2,18 \pm 0,47$ року). Хворих, які страждали на ЧПЛ СОПР менше року, було 54 (28,8%), а 133 (71,2%) обстежених, тобто в 2,5 рази більше – особи з терміном захворювання від року до дев'яти років. Варто зазначити, що середня тривалість захворювання при ерозивно-виразковій формі була в два рази вищою, ніж при типовій. За даними нашого дослідження спостерігається щорічне збільшення частоти виявлення хворих, які страждають на ЧПЛ. Так, в період з 2010 по 2015 рр. кількість пацієнтів з ЧПЛ зростає в середньому в 2,67 рази (рис. 7.2).

При комплексному клініко-лабораторному дослідженні 187 пацієнтів з клінічним діагнозом ЧПЛ СОПР у 103 (55,08%) випадках встановлена типова і у 84 (44,92%) – ерозивно-виразкова форми ЧПЛ (рис. 7.3).

Таким чином, в результаті дослідження ми спостерігали неухильне зростання кількості пацієнтів з таким важким захворюванням як ЧПЛ.

7.1.2. Клінічна характеристика хворих з різними формами ЧПЛ

Клінічне обстеження пацієнтів проводили за стандартною схемою: оцінювали стан СОПР пацієнтів, розміри, форму патологічного вогнища, колір і характер поверхні ділянок ураження.

При огляді порожнини рота 187 пацієнтів було виявлено, що найважчою за клінічним перебігом є ерозивно-виразкова форма. При цій формі сильніше виражені суб'єктивні відчуття і скарги посилюються в міру подовження термінів існування патологічних висипань, а також залежать від загального стану організму.

Переважає більшість пацієнтів скаржилися на печіння, біль або наявність ерозій, а також інші неприємні відчуття в ротовій порожнині і на губах. Як правило, зазначені симптоми супроводжувалися погіршенням загального стану, порушенням працездатності та сну.

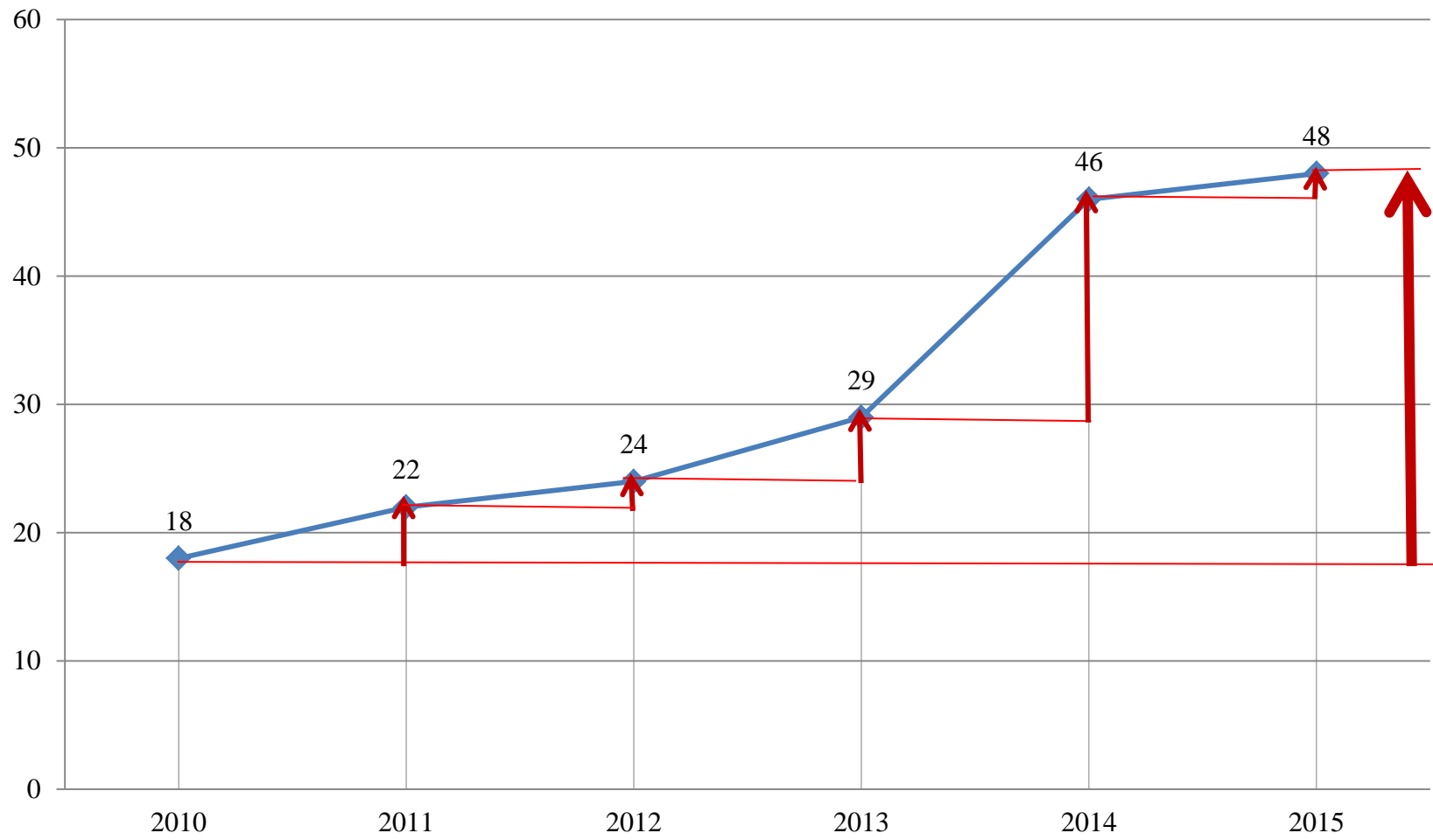


Рис. 7.2. Динаміка захворювання на ЧПЛ СОПР за період 2010–2015 рр

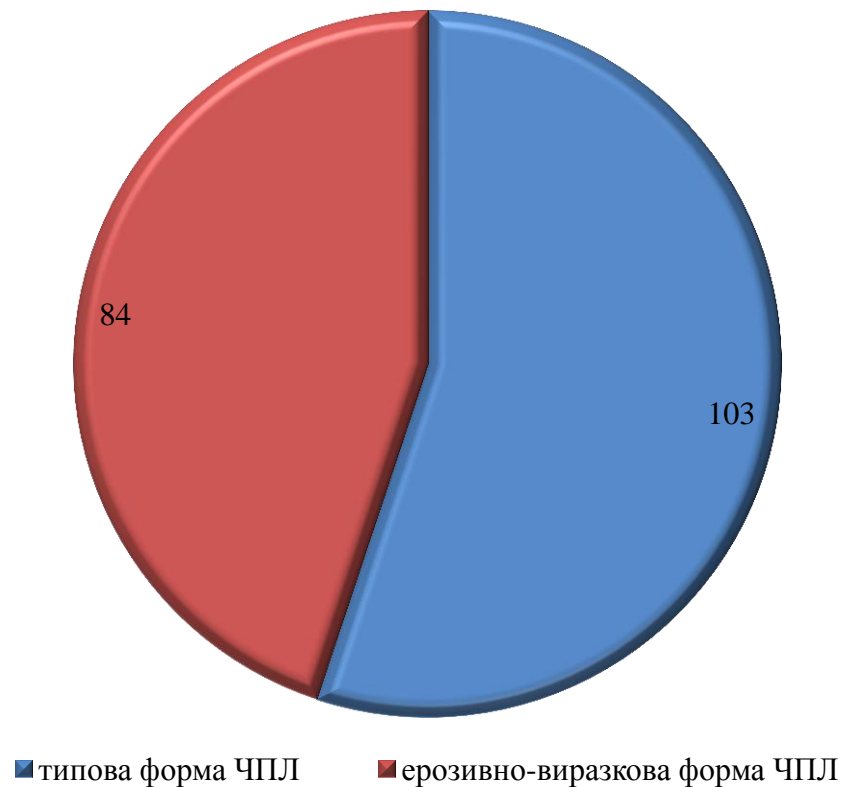


Рис. 7.3. Розподіл хворих на ЧПЛ за клінічними формами

Основними скаргами пацієнтів з типовою формою ЧПЛ СОПР при первинному зверненні були відчуття дискомфорту в ротовій порожнині, печіння в роті, стягування слизової оболонки, сухість і шорсткість окремих ділянок СОПР.

Хворі з ерозивно-виразковою формою ЧПЛ частіше пред'являли скарги на біль і печіння від всіх видів подразників, які посилювалися під час прийому грубої, гострої та кислої їжі, а також на зміну смакової чутливості. При огляді СОПР у хворих з типовою формою ЧПЛ спостерігалися симетричні висипання у вигляді дрібних (до 2 мм в діаметрі) папул округлої форми, білястого (білувато-перламутрового або сіро-білого) кольору, які, зливаючись між собою, утворювали малюнок у вигляді ліній і дуг, а при великій кількості висипань – сітку, що нагадує мереживо або листя папороті.

Папули розташовувалися на тлі візуально незміненої слизової оболонки (блідо-рожевого кольору), виступаючи над її рівнем. При інтенсивному зішкрябуванні вони не знімалися (рис. 7.4).



Рис. 7.4. Типова форма ЧПЛ

На дорсальній поверхні язика висипання мали вигляд великих поодиноких папул білого кольору діаметром до 1 см. На червоній облямівці губ злиті папули приймали зірчасту форму або мали вигляд суцільної смуги, що лущилася, причому вражалася тільки нижня губа.

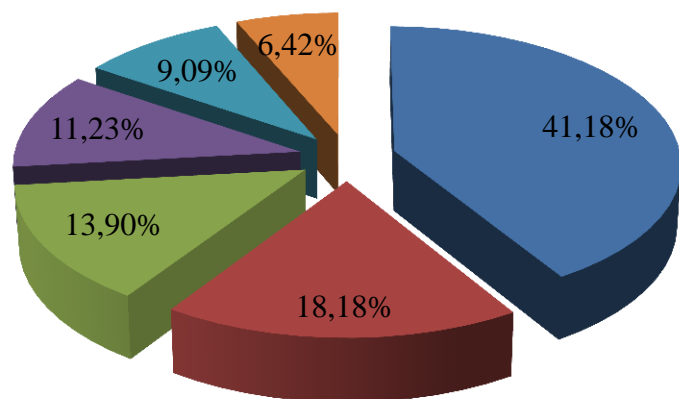
Ерозивно-виразкова форма ЧПЛ СОПР діагностувалася за наявністю ерозій, рідше виразок слизової оболонки різних розмірів (від 2 мм до 1 см в діаметрі) на тлі ексудативно-гіперемічних явищ. На периферії ерозії поєднувалися з типовими папульозними елементами білястого кольору. Ерозивні елементи мали неправильну форму, легко кровоточили при травмуванні, часто були покриті фібринозним нальотом на СОПР і кров'яними кірочками на червоній облямівці губ (рис. 7.5). Зазвичай ерозії існували тривалий час і були резистентні до терапії.

При ЧПЛ СОПР найчастіше ділянки ураження локалізувалися на слизовій оболонці щік – 77 (41,18%) хворих; у 34 (18,18%) і 26 (13,90%) пацієнтів – в ретромолярному просторі і на слизовій спинки і бічних поверхонь язика. Слизова оболонка твердого та м'якого піднебіння (21 хворий, 11,23%), губ (17 хворих, 9,09%) і дно порожнини рота (12 хворих, 6,42%) уражалися значно

рідше. У 33 (17,65%) пацієнтів висипання виявлялися одночасно в кількох місцях (найчастіше на слизовій оболонці щік, в ретромоллярній області та на язиці) (рис. 7.6).



Рис. 7.5. Ерозивно-виразкова форма ЧПЛ



- локалізація на слизовій оболонці щок
- локалізація у ретромоллярному просторі
- локалізація на слизовій спинці та бічних поверхнях язика
- слизова оболонка твердого та м'якого піднебіння
- слизова оболонка губи

Рис. 7.6. Розподіл пацієнтів за локалізацією ділянок ураження СОПР при ЧПЛ

Площа осередків ураження слизової оболонки в середньому складала: щік $14,6 \text{ мм}^2$, бокових поверхонь язика – $8,2 \text{ мм}^2$, ретромолярної області – $5,8 \text{ мм}^2$, твердого піднебіння – $12,3 \text{ мм}^2$ і альвеолярного відростка – $15,8 \text{ мм}^2$ (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Середня площа ділянок ураження СОПР при ЧПЛ

Середня площа вогнища ураження, мм^2	Локалізація вогнищ ураження слизової оболонки				
	щюки	бокові поверхні язика	ретромоляр на область	тверде піднебіння	альвеолярний відросток
	$14,6 \pm 2,3$	$8,2 \pm 2,0$	$5,8 \pm 1,3$	$12,3 \pm 2,1$	$15,8 \pm 3,0$

7.2. Гістологічне дослідження здорової і патологічної слизової при ЧПЛ СОПР

Стандартними патоморфологічними ознаками в досліджуваному матеріалі хворих на ЧПЛ СОПР були: потовщення епітеліального шару слизової оболонки щюки за рахунок проліферації базальних і шипоподібних клітин гіперкератозом, іноді акантоз з типовою для ЧПЛ загостреною формою епітеліальних міжсосочкових відростків донизу (симптом пилки), надмірне збільшення поверхневого шару (гіперкератоз) з ділянками збереження ядер у поверхневих клітинах шиповидного шару (паракератоз). Встановлені патологічна наявність клітин зернистого шару (явище гранульозу), дифузний полосоподібний лімфоїдний інфільтрат на стику епітелію і власної пластинки слизової оболонки. У деяких випадках межа між епітелієм і сполучним шаром була «розмита» клітинами інфільтрату. Зроговіння слизової в зоні папул встановлено у 78% хворих ЧПЛ СОПР до лікування. В основному у цих хворих гіпер- і паракератоз поєднувалися з явищами акантозу. Кількість клітин в шипуватому і базальному шарах епітелію, а також число шарів клітин були збільшеними. Шипуватий і базальний шари були потовщені, відростки епітелію при цьому подовжені.

В тій чи іншій мірі паракератоз відзначався у 29% хворих до лікування. При цьому зернистий шар був не виражений. Перераховані вище ознаки можна розглядати як порушення процесів клітинного поділу і диференціювання епітеліоцитів.

В біоптатах СОПР більшості хворих виявлялася запальна клітинна інфільтрація. Клітинний інфільтрат локалізувався в основному навколо судин гемомікроциркуляторного русла (переважно венул і капілярів). Рідше він розташовувався поза зв'язком з судинами. Інфільтрат був представлений в основному малими і середніми лімфоцитами з домішкою невеликої кількості макрофагів і поодинокими гранулоцитами (в основному нейтрофілами). Зустрічалися поодинокі еозинофіли. Переважно запальний клітинний інфільтрат розміщувався в сосочковому шарі власне слизової. У 11% хворих інтенсивність клітинної інфільтрації ми розцінили як виражену, в переважній більшості (у 57,2%) вона була помірною, і в 23% випадків клітинна інфільтрація практично була відсутня. Поєднання описаних вище патогістологічних ознак виявлялися у переважної більшості хворих.

При типовій формі ЧПЛ СОПР відзначалися: акантоз, гіперкератоз, рідше, окремими клітинами – паракератоз, розмиття кордонів базального шару інфільтрату, який складається в основному з лімфоцитів (рис. 7.7).



Рис. 7.7. Біоптат слизової оболонки губи хворого Ж. Діагноз: типова форма ЧПЛ. Акантоз, гіперкератоз, гранульоз, дрібноклітинна інфільтрація. Збільшення: об. 20, ок. 10

При ерозивно-виразковій формі ЧПЛ СОПР гістологічні зміни були аналогічні таким при типовій формі: різко виражений набряк і розширення судин стромы, а також наявність дефектів епітелію (рис. 7.8).

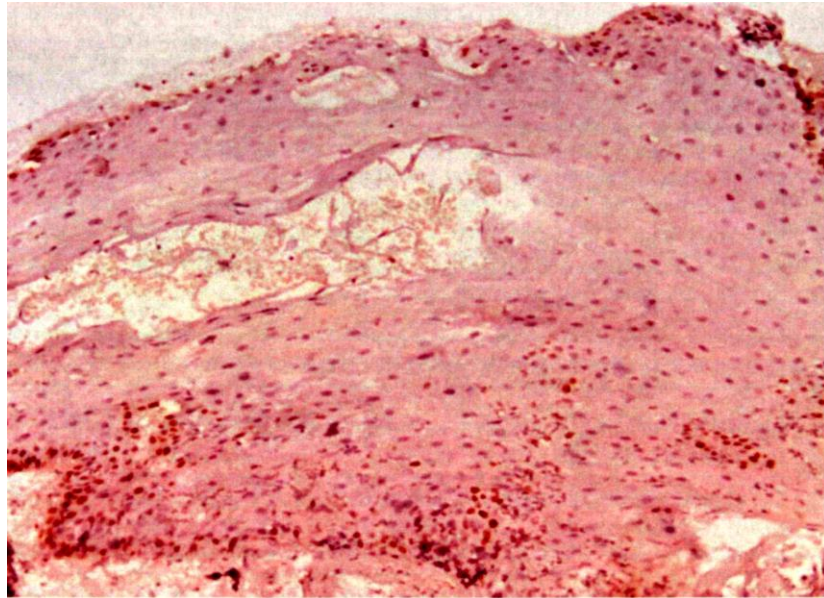


Рис. 7.8. Біоптат слизової оболонки щоки хворого С. (історія хвороби №4947). Диагноз: ерозивно-виразкова форма ЧПЛ. Акантоз, гіперкератоз, паракератоз, гранульоз. В стромі – дифузний полосоподібний лімфоцитарний інфільтрат. Збільшення: об. 20, ок.10

7.3. Мікроядерний скринінг клітин букального епітелію

За результатами мікроядерного аналізу препаратів букальних епітеліоцитів хворих на ЧПЛ і групи з нормальним станом СОПР розраховані середні значення частот виявлення каріологічних порушень (табл. 7.3). Було встановлено, що у пацієнтів з ЧПЛ клітини з мікроядрами зустрічаються частіше (в 1,3 раза), ніж у групі з нормальним станом СОПР (табл. 7.3). Аналіз сумарних значень показника частоти клітин з протрузіями виявив, що у

Таблиця 7.3

Цитогенетичні показники, показники проліферації і деструкції ядра у пацієнтів з ЧПЛ і з нормальним станом СОПР ($x_{cp} \pm SE$)

Показники	Норма*	Типова форма ЧПЛ**	Ерозивно-виразкова форма ЧПЛ***
Цитогенетичні показники			
Частота клітин з мікроядрами	0,28±0,02	0,33±0,04	0,36±0,02
Частота клітин з протрузіями типу «бульбашка»	0,59±0,11	0,71±0,08	1,05±0,07
Частота клітин з протрузіями типу «розбите яйце»	0,03±0,01	0,06±0,01	0,08±0,02
Частота клітин з протрузіями типу «язик»	0,09±0,03	0,12±0,02	0,18±0,02
Сумарна частота клітин з протрузіями	0,71±0,18	0,89±0,03	1,31±0,04
Частота клітин з цитогенетичними пошкодженнями (клітини з мікроядрами і протрузіями сумарно)	0,99±0,23	1,22±0,03	1,67±0,02
Частота клітин з ядром атипової форми	5,12±0,6	7,35±0,9	12,44±1,2

Показники	Норма*	Типова форма ЧПЛ**	Ерозивно-виразкова форма ЧПЛ***
Показники порушення проліферації			
Частота клітин з двома ядрами	0,91±0,09	0,98±0,05	1,16±0,12
Частота клітин з круговою насічкою	1,1±0,1	1,89±0,21	3,03±0,15
Сумарна частота	2,01±0,26	2,87±0,3	4,19±0,45
Показники ранньої стадії деструкції ядра (апоптозу/некрозу)			
Частота клітин з перинуклеарною вакуоллю	10,58±0,93	15,63±1,1	19,87±1,15
Частота клітин з конденсацією хроматину	41,74±6,43	66,49±5,5	97,36±5,54
Частота клітин з вакуолізацією ядра	4,63±1,09	8,76±1,24	14,58±1,57
Показники завершення деструкції ядра (апоптозу/некрозу)			
Частота клітин з каріорексисом	1,04±0,41	3,31±0,86	4,26±1,14
Частота клітин з каріопікнозом	0,81±0,1	3,24±1,07	4,90±1,21
Частота клітин з каріолізисом	60,83±8,72	126,0±12,21	164,75±19,94
Частота клітин з апоптозними тілами	0,12±0,05	0,26±0,04	0,31±0,08

Примітка. Відмінності показників достовірні для * і ** – $p < 0,05$; для * і *** – $p < 0,01$. Достовірні відмінності між групами за χ^2 .

пацієнтів з ЧПЛ він достовірно вище (в 1,4 раза), ніж у пацієнтів з нормальним станом СОПР. Диференційований аналіз частот ядерних протрузій показав, що середні значення частот ядерних бульбашок достовірно вище (в 1,5 раза) у пацієнтів з ерозивно-виразковою формою ЧПЛ.

Середні значення частоти знаходження букальних епітеліоцитів з протрузіями типу «язик» у пацієнтів з ерозивно-виразковою формою в 1,5 раза вище порівняно з пацієнтами з типовою формою ЧПЛ ($p < 0,01$).

За результатами нашого дослідження, сумарні показники частот цитогенетичних порушень (сума клітин з мікроядрами і протрузіями) в клітинах букального епітелію склали у пацієнтів з типовою формою $1,22 \pm 0,03$, у пацієнтів з ерозивно-виразковою формою – $1,67 \pm 0,02$, і $0,99 \pm 0,23$ у пацієнтів з нормальним станом СОПР, відповідно; відмінності статистично достовірні.

Оцінкою показників проліферації встановлено, що частота букальних епітеліоцитів з двома ядрами достовірно вища у пацієнтів з ерозивно-виразковою формою ЧПЛ в 1,3 раза, а частота ядер з круговою рисою – в 2,75 раза ($p < 0,01$). Відомо, що частота двоядерних клітин може підвищуватися у відповідь на дію шкідливого чинника. Так, нами виявлено пряму кореляційну залежність ($r = 0,51$; $p < 0,01$) між частотою клітин з двома ядрами і нервовим перенапруженням пацієнтів. Підвищення рівня ядер з круговою рисою також пов'язано з впливом шкідливого чинника. Нами встановлено пряму кореляційну залежність ($r = 0,58$; $p < 0,01$) між частотою виявлення ядер з круговою рисою і нервовим перенапруженням пацієнтів.

Третьою групою аналізованих показників є ознаки ранньої деструкції ядра. Перинуклеарні вакуолі вважають ознакою некрозу клітини. Як впливає з даних таблиці 7.3, середні частоти клітин з перинуклеарною вакуоллю у пацієнтів з ерозивно-виразковою формою ЧПЛ в 1,88 раза вище порівняно з пацієнтами з нормальним станом СОПР ($p < 0,01$).

Частота виявлення апоптозних тіл і пікнотичних ядер статистично значимо вища в групі пацієнтів з ерозивно-виразковою формою ЧПЛ ($p < 0,01$).

Таким чином, на тлі загального збільшення проліферативної активності епітеліоцитів, для кожної досліджуваної групи виявлена поява мікроядер в клітинах букального епітелію. Причому частота утворення мікроядер і різні їх типи дещо збільшуються при ерозивно-виразковій формі ЧПЛ, що свідчить про незначну ймовірність виникнення злоякісної пухлини і розвитку раку СОПР у пацієнтів з цією формою ЧПЛ.

7.4. Імуногістохімічна характеристика ЧПЛ СОПР

7.4.1. Експресія маркера проліферації Ki-67

Проліферативний потенціал епітеліоцитів СОПР, якщо судити за експресією Ki-67 антигену, якісно і кількісно відрізняється у пацієнтів контрольної групи (здорові особи без патологогістологічних ознак запалення слизової оболонки щоби) і хворих ЧПЛ СОПР.

Аналіз результатів показав достовірно вищий вміст Ki-67 антигену в епітелії осередків ураження СОПР хворих на ЧПЛ СОПР двох форм (типової і ерозивно-виразкової) порівняно з контрольною групою.

Спочатку ми спостерігали індивідуальні відмінності регенераторного потенціалу, як епітеліальної пластинки, так і епітелію СОПР. Це проявлялося в особливостях цитоархітекtonіки СОПР і маркування Ki-67.

У незмінній слизовій ми спостерігали Ki-67-позитивно забарвлені ядра тільки в базальних епітеліоцитах генеративного шару з частотою $15,48 \pm 0,41\%$, у хворих на ЧПЛ СОПР індекс мічених клітин був достовірно в 2,9 раза вищим і складав $45,0 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$).

Слід зазначити також «розмивання» або розширення меж проліферативного пулу епітеліоцитів. Тобто, мічені клітини зустрічалися в більш високих шарах слизової, а саме – в шипуватому шарі.

Встановлено відмінності показників індексів мічених ядер при типовій і ерозивно-виразковій формах ЧПЛ СОПР (рис. 7.9, 7.10).

Найбільша проліферативна активність в епітелії осередків ураження слизової оболонки щоби визначена у хворих з ерозивно-виразковою формою ЧПЛ СОПР ($50,66 \pm 1,34\%$) на відміну від аналогічних показників при типовій формі ($39,81 \pm 1,17\%$). Виявлені відмінності були достовірно в 3,3 і 2,6 рази ($p < 0,05$) вище порівняно з групою здорових осіб ($15,48 \pm 0,41\%$), відповідно.

Таким чином, у хворих на ЧПЛ СОПР до початку лікування в морфологічній картині захворювання нами відзначалося порушення процесів зроговіння, проліферації і диференціювання епітеліоцитів. Можливо частота виявлення і ступінь підвищення вмісту Кі-67-позитивно забарвлених ядер в епітелії СОПР пов'язані з клінічною формою даної патології.

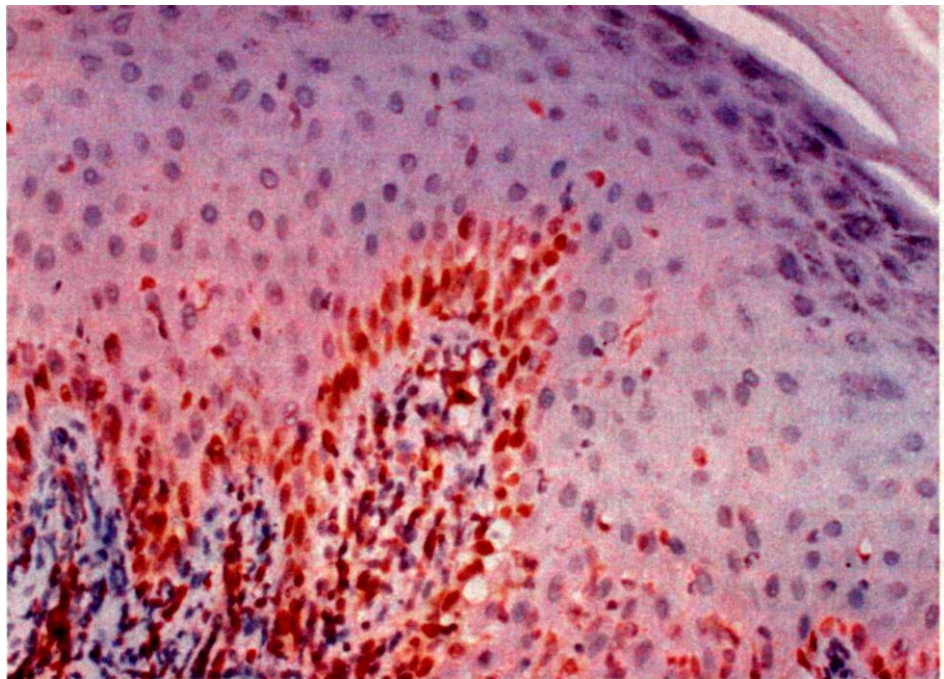


Рис. 7.9. Біоптат слизової оболонки щоби хворої К. (історія хвороби №6113). Діагноз: типова форма ЧПЛ. ІГХ реакція з антитілами до білка Кі-67. Фарбування ДАБ-гематоксиліном Майєра. Збільшення: об. 20, ок. 10

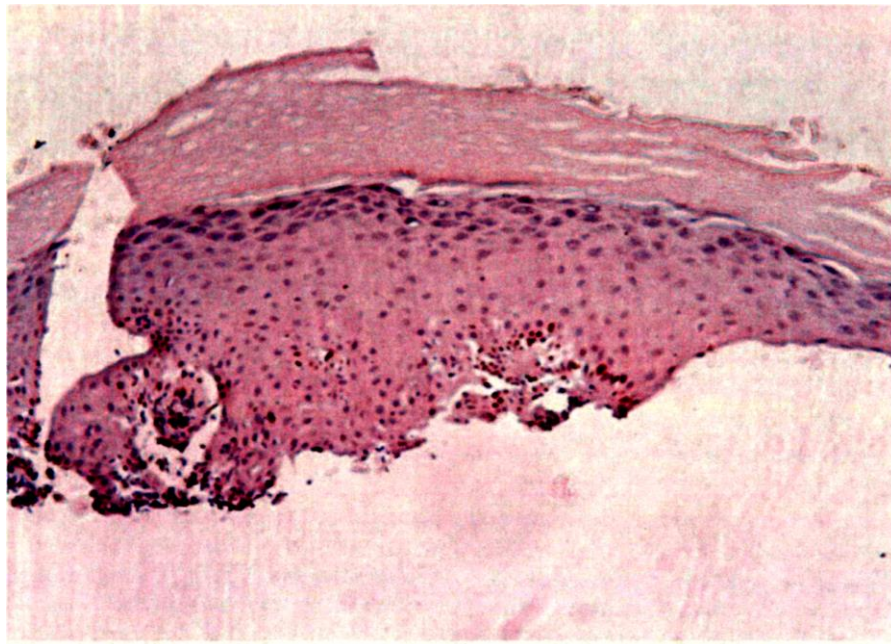


Рис. 7.10. Біоптат слизової оболонки щоки хворої Г. (історія хвороби №1425). Діагноз: ерозивно-виразкова форма ЧПЛ. ІГХ реакція з антитілами до білка Кі-67. Фарбування ДАБ-гематоксиліном Майєра. Збільшення: об. 20, ок. 10.

Висновки

1. Патоморфологічно при ЧПЛ СОПР виявлені: акантоз, гіперкератоз, рідше, окремими клітинами – паракератоз, розмиття кордонів базального шару інфільтрату.
2. Цитологічно при дослідженні клітин букального епітелію у пацієнтів з ЧПЛ встановлені незначні зміни в ядрах клітин.
3. При ІГХ дослідженнях проліферативної активності клітин епітелію згідно з експресією ядерного білка Кі-67 у пацієнтів з ерозивно-виразковою формою ЧПЛ Кі-67-позитивні епітеліоцити виявлені в незначній кількості порівняно з пацієнтами з лейкоплакією.

РОЗДІЛ 8

ПРОГНОСТИЧНА МАТРИЦЯ ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ МАЛІГНІЗАЦІЇ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ЧПЛ І ЛЕЙКОПЛАКІЇ) СОПР

Метою даного етапу дослідження було визначення інтегральних показників онкомаркерів – клінічних та лабораторних – та проведення ситуаційного аналізу їх впливу на виникнення та розвиток малігнізації передракових захворювань.

8.1 Аналіз клініко-лабораторних факторів ризику виникнення та розвитку малігнізації передракових захворювань

Отримані нами результати свідчать, що ІІІ за Ki-67 є статистично значущим для прогностичної оцінки малігнізації передракових захворювань ($\chi^2 = 147,6$; $p = 0,0001$). Показник H-score за K8 виявляє значущий – у 3,1 раза (2,3–4,1; $p = 0,0001$) – приріст шансів розвитку малігнізації.

На аналогічному прогностичному рівні має свій вплив показник частоти клітин з вакуолізацією ядра – чим він більший, тим вірогідність розвитку онкологічних захворювань СОПР зростає у 2,4 раза ($p = 0,0001$).

Дещо меншу роль відіграє показник частоти клітин з апоптозними тілами, підвищуючи ризик онкології в 2,3 раза ($p = 0,0001$) (табл. 8.1).

Таблиця 8.1

Прогностична оцінка клініко-лабораторних факторів ризику виникнення та розвитку малігнізації передракових захворювань СОПР

Параметри	Прогностична ефективність, % (ДІ)	Відношення шансів OR, (ДІ)	χ^2	Оцінка <i>p</i>
ІІ за Ki-67	70,0 (66,8–73,0)	5,8 (4,3–7,7)	147,6	0,0001
H-score за K8	63,7 (60,5–66,9)	3,1 (2,3–4,1)	68,7	0,0001
Частота клітин з вакуолізацією ядра	60,6 (55,3–64,6)	2,4 (1,8–3,1)	40,1	0,0001
Частота клітин з апоптозними тілами	60,0 (56,7–63,2)	2,3 (1,7–3,0)	35,6	0,0001

8.2. Побудова прогностичної матриці визначення ризику малігнізації лейкоплакії СОПР

Прогнозування перебігу захворювання є невід'ємною частиною curaції пацієнтів з передраковими ураженнями СОПР. Саме з цією метою була створена прогностична математична модель, за допомогою якої пацієнта з лейкоплакією СОПР можна віднести або до групи з епітелізацією (реконвалесценцією), або до групи з малігнізацією (злоякісною трансформацією).

Метод логістичної регресії дозволяє прогнозувати значення залежної бінарної змінної (тобто коли змінна приймає два значення) від набору якісних і кількісних предикторів.

Це завдання вирішується рівнянням

$$y = \frac{\exp^{b_0 + b_1 x x_1 + b_n x x_n}}{1 + \exp^{b_0 + b_1 x x_1 + b_n x x_n}},$$

де y – залежна бінарна змінна, яка незалежно від коефіцієнтів регресії і значень x буде знаходитися в межах відрізка $[0,1]$; b_0 – вільний член; b_1 і b_n – регресійні коефіцієнти для предикторів x_1 і x_n ; \exp – експоненціальна функція.

Умови застосування методу:

- залежна ознака (y) – якісна бінарна ознака;
- незалежні ознаки (предиктори) – будь-які якісні та / кількісні;
- незалежні ознаки мають бути незалежні один від одного, тобто не повинні бути корельовані або асоційовані між собою (попередньо необхідно провести відповідний аналіз),
- у рівняння регресії включаються предиктори при $p < 0,05$.

Крім прогнозованого значення y , важливими показниками є регресійні коефіцієнти b_n . Чим більше модуль такого коефіцієнта, тим сильніше його вплив на залежну змінну. Іншим важливим показником якості рівняння (регресійної моделі) є частка вірно передбачених спостережень. Цей показник дорівнює частці спостережень, правильно перекласифікованих в окремі підгрупи залежного показника за допомогою рівняння логістичної регресії. Чим ближче цей показник до 100%, тим вище якість даної моделі (мінімально допустиме значення коефіцієнта – 70%).

При створенні рівняння логістичної регресії для прогнозування малігнізації лейкоплакії аналізувалися наступні фактори: патоморфологічні зміни, показники мікроядерного тесту клітин букального епітелію, рівень експресії біомаркерів Ki-67 і K8, рівень експресії антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV16.

Для виявлення незалежних факторів був проведений кореляційний аналіз за всіма чинниками; при виявленні сильних взаємозв'язків в модель включався тільки один фактор з кореляційної пари.

Для прогнозування малігнізації при лейкоплакії отримані два рівняння логістичної регресії.

1. Рівняння логістичної регресії, в якій для передбачення ймовірності малігнізації процесу при лейкоплакії використовувався фактор Кі-67:

$$y = \frac{\exp^{10,1514 - 0,9126912 \times x_1}}{1 + \exp^{10,1614 - 0,8126912 \times x_1}},$$

де \exp – експоненціальна функція, яка дорівнює $\approx 2,7182818284$; 10,1514 – значення вільного члена; незалежний коефіцієнт регресії, у якої $p < 0,05$: x_1 – фактор Кі-67; $-0,3126912 \times$ значення показника, %. У рівнянні 0,9126912 і 0,8126912

Частка вірно передбачених спостережень даної моделі 97,14%, ступінь значимості рівняння логістичної регресії $p = 0,00001$.

Таким чином, підставляючи в рівняння значення фактора, можна розрахувати ймовірність малігнізації при лейкоплакії. При цьому, чим вище ймовірність малігнізації, тим більше значення у прагне до 0. 2.

Рівняння логістичної регресії, в якій для передбачення ймовірності малігнізації процесу при лейкоплакії використовувалися такі чинники, як (1) патоморфологічні зміни, (2) показники мікроядерного тесту клітин букального епітелію, (3) рівень експресії біомаркера К8 або (4) рівень експресії антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV16, записується наступним чином:

$$y = \frac{\exp^{-0,9615508 + 0,1682259 \times x_1 - 0,9057244 \times x_2 - 0,05516609 \times x_3}}{1 + \exp^{-0,9616608 + 0,1682269 \times x_1 - 0,8067244 \times x_2 - 0,06616609 \times x_3}},$$

де \exp – експоненціальна функція, яка дорівнює $\approx 2,7182818284$; $-0,9615508$ – значення вільного члена; незалежні коефіцієнти регресії, у яких $p < 0,05$: x_1 – показники патоморфологічних змін; $0,1682259 \times$ значення показника; x_2 – показники мікроядерного тесту клітин букального епітелію; $-0,3057244 \times$ значення показника; x_3 – рівень експресії біомаркера К8; $-0,05516609 \times$ значення показника, %; x_3 – рівень експресії антигенів папіломавірусу; $-0,08562409 \times$ значення показника, %.

З рівняння видно, що фактор «показники мікроядерного тесту клітин букального епітелію» має найбільший внесок в рівняння логістичної регресії (коефіцієнт регресії 0,3057244, найменший внесок – папіломавірус (коефіцієнт регресії $-0,08562409$).

Частка вірно передбачених спостережень даної моделі 95,71%, ступінь значимості рівняння логістичної регресії $p = 0,00001$.

Таким чином, підставляючи в рівняння значення фактора, можна розрахувати ймовірність малігнізації при лейкоплакії. При цьому, чим вище ймовірність малігнізації, тим більше значення u прагне до 0.

Важливо відзначити, що використання прогностичної матриці вимагає неухильного дотримання послідовності діагностичного алгоритму, і «виключення» критеріїв з матриці значно знизить її інформативність.

Використання даної прогностичної матриці дозволяє визначити як подальшу тактику курації пацієнта, так і прогноз перебігу захворювання.

РОЗДІЛ 9

**СТАН І ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ
СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ПЕРЕДРАКОВИМИ
ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА****9.1. Аналіз ефективності попереднього лікування хворих
передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота**

Аналіз ефективності попереднього лікування, призначеного хворим передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, був проведений за такими даними: викопіювання з історій хвороби стоматологічних хворих, консультативні направлення і дані анамнезу захворювання пацієнтів, направлених на лікувально-консультативний прийом. У ході аналізу особливу увагу приділяли наявності (відсутності) системного та комплексного підходу до проведеної раніше терапії; наявності (відсутності) раціонального вибору засобів і методів фармако- або фізіотерапії; наявності (відсутності) диспансерного спостереження за хворим, ефективності диспансеризації, якщо така здійснювалася.

Аналіз якості лікування, проведеного раніше хворим з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, представлений на рисунку 9.1.

Отримані дані свідчать про відсутність комплексного підходу до лікування хворих з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота. Так, місцеве лікування хворих переважно зводилося до призначення антисептичних полоскань (83,92%), причому використовувалися препарати рослинного походження або відвари лікарських трав.

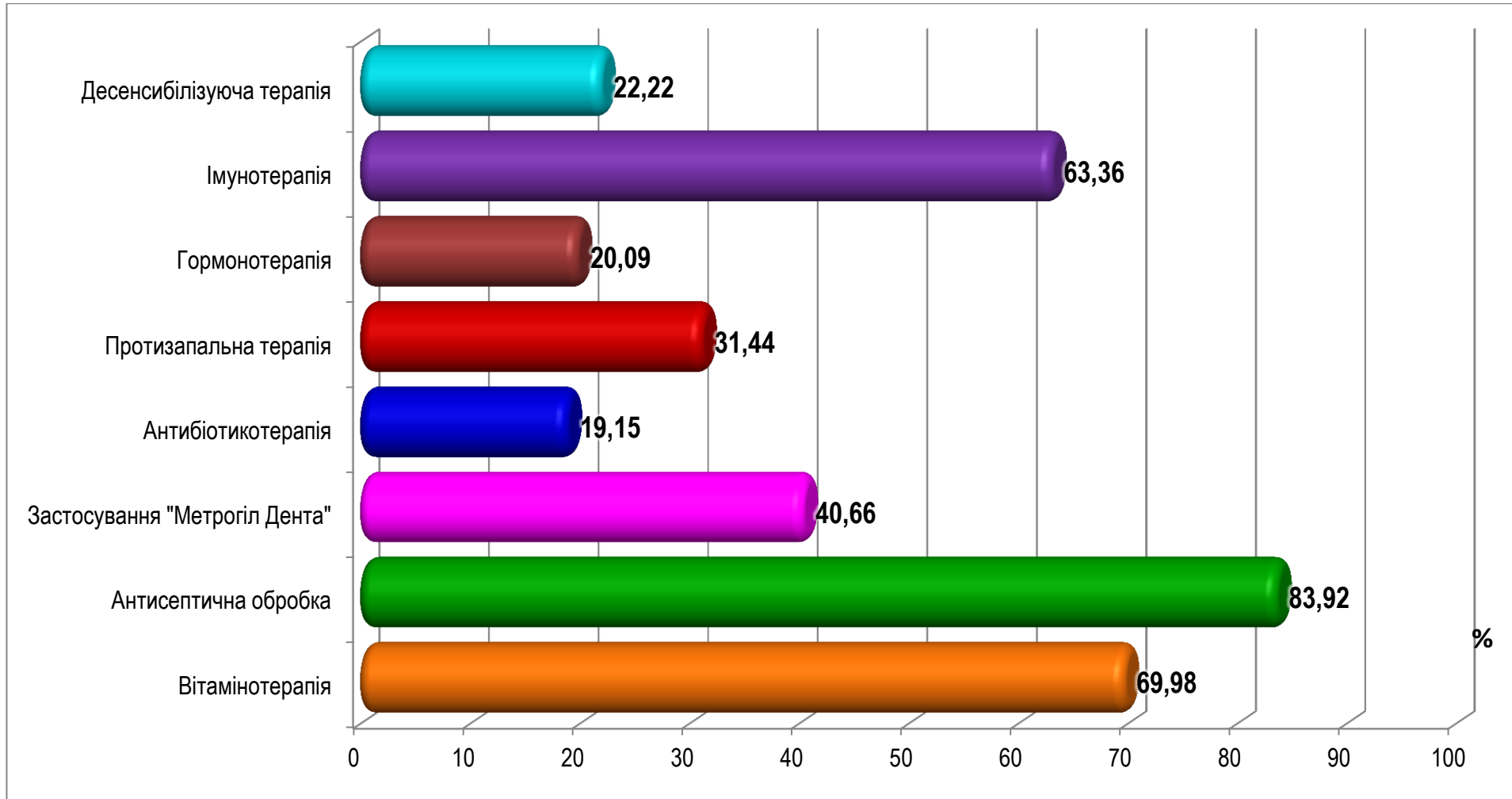


Рис. 9.1. Лікувально-профілактичні заходи, рекомендовані пацієнтам з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота

Більшій частині пацієнтів (69,98%) призначалася системна вітамінотерапія (масляний розчин вітаміну А, препарат Аєвіт всередину), тривалі (до двох місяців поспіль, без перерв) або укорочені курси якої були не завжди обгрунтовані. Третина пацієнтів (31,44%) отримували курс протизапальної терапії, який не можна вважати раціональним для хворих з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота.

Антибіотикотерапія призначалася 19,15% пацієнтів, причому для нормалізації мікрофлори порожнини рота використовувалися препарати групи лінкозамідів. Практично завжди антибіотики рекомендувалися без відповідних досліджень на наявність патогенної мікрофлори в ротовій порожнині і визначення чутливості до неї. Також як місцевий антибактеріальний препарат більшості пацієнтів (40,66%) призначали «Метрогіл Дента». Імунокоригуюча терапія проводилася в 63,36% випадках (Імудон, Лізобакт і Левамизол) без урахування вихідного імунного статусу і подальшого контролю його динаміки в процесі лікування. Частині пацієнтів (22,22%) з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота призначалася гіпосенсибілізуюча терапія (препарати «Діазолін» або «Кларитин»), причому не завжди раціонально і обгрунтовано. Застосування гормонотерапії (20,09%) зводилося до місцевого використання мазей з преднізолоном або дексаметазоном у разі уражень слизової оболонки порожнини рота, які довго не загоювалися.

Загалом, аналіз більшості історій хвороби свідчив про безсистемне призначення лікувальних курсів, часте їх переривання в зв'язку з появою перших ознак поліпшення стану. У рекомендаціях лікарів практично не було призначень хірургічного або фізіотерапевтичного лікування, даних про лікування супутніх системних захворювань.

Звертає на себе увагу і те, що лікарські засоби застосовувалися без урахування необхідності та термінів проведення повноцінної санації порожнини рота, корекції гігієни, усунення місцевих подразнюючих і травмуючих чинників. Частка хворих з передраковими захворюваннями

слизової оболонки порожнини рота, охоплених санацією порожнини рота, була невелика – 25,69%, ступінь збереження стоматологічного здоров'я, в цілому, дуже низький, а потреба в наданні різних видів стоматологічної допомоги – висока.

Таким чином, аналіз лікувально-профілактичної допомоги, що традиційно надається пацієнтам з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, в 89,25% випадків свідчив про її низьку ефективність у зв'язку з відсутністю системного і комплексного підходу до лікування; використанням застарілих схем фармакотерапії, проведенням нерегламентуємих за тривалістю і етапністю лікувальних курсів, необґрунтовано нечастим (близько 11,0%) використанням хірургічних і фізіотерапевтичних методів в комплексному лікуванні, а також відсутністю налагодженої системи диспансерного спостереження хворих з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота.

9.2. Обґрунтування і алгоритм лікування пацієнтів з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота

З огляду на результати проведеного аналізу стану стоматологічної допомоги хворим з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, а також на результати клінічного і імуногістохімічного досліджень передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота, нами були розроблені алгоритми лікування пацієнтів з лейкоплакією і червоним плоским лишаєм слизової оболонки порожнини рота.

Всі пацієнти з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота перед початком лікування були проінформовані про методи лікування, які мали застосовуватися, і всі вони дали письмову згоду на добровільну участь у клінічному дослідженні.

9.2.1. Алгоритм лікування пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота

З метою вивчення ефективності розроблених нами лікувально-профілактичних комплексів (ЛПК) лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота пацієнти в кожній клінічній групі були розділені на основну та контрольну групи:

I група: основна група – 32 пацієнта з лейкоплакією SIN1, які лікувалися згідно з ЛПК №1; контрольна група – 15 пацієнтів з плоскою і підвищеною формами лейкоплакії, які лікувалися згідно з ЛПК №6.

II група: основна група – 25 пацієнтів з плоскою і підвищеною формами лейкоплакії SIN2, які лікувалися згідно з ЛПК №2; контрольна група – 10 пацієнтів з плоскою і підвищеною формами лейкоплакії, які лікувалися згідно з ЛПК №6.

III група: основна група – 25 пацієнтів з верукозною і ерозивно-виразковою формами лейкоплакії SIN2, які лікувалися згідно з ЛПК №3; контрольна група – 15 пацієнтів з верукозною і ерозивно-виразковою формами лейкоплакії, які лікувалися згідно з ЛПК №6.

IV група: основна група – 15 пацієнтів з верукозною і ерозивно-виразковою формами лейкоплакії SIN3, які лікувалися згідно з ЛПК №4; контрольна група – 15 пацієнтів з верукозною і ерозивно-виразковою формами лейкоплакії, які лікувалися згідно з ЛПК №6.

V група: основна група – 15 пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота при наявності антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV16, які лікувалися згідно з ЛПК №5; контрольна група – 10 пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота при наявності антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV16, які лікувалися згідно з ЛПК №6.

VI група: основна група – 70 пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая, які лікувалися згідно з ЛПК №7; контрольна – 20

пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая, які лікувалися згідно з ЛПК №8.

Всім пацієнтам з різними формами лейкоплакії було рекомендовано і проведено:

- професійну гігієну з обов'язковим навчанням і контролем гігієни протягом всього лікування, інтердентальну гігієну;
- санацію порожнини рота (заміна старих і амальгамових пломб; видалення зубів, що не підлягають подальшому лікуванню і відновленню; зішліфування гострих країв зубів, а також раціональне протезування з використанням однорідних металів);
- усунення шкідливих звичок;
- функціональне виборче пришліфування;
- дієтотерапію (обмеження в прийомі гострої, гарячої, солоної, кислої їжі);
- консультацію лікарів інших спеціальностей, з подальшим лікуванням при необхідності;
- обов'язковою умовою було проведення біопсії для гістологічного і імуногістохімічного дослідження.

Нами були розроблені диференційовані схеми лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота залежно від морфологічних і імуногістохімічних параметрів ураженої слизової оболонки порожнини рота.

9.2.1.1. ЛПК №1 для лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота з гістологічною будовою SIN1

1. Антисептична обробка порожнини рота з використанням антисептика фурациліну або хлоргексидину (зрошення чи аерозольні інгаляції).

2. Аплікації на вогнища ураження слизової оболонки порожнини рота 3,44%-м розчином ретинолу ацетату.

Рекомендації для пацієнта (додому):

1. Місцеве лікування: аплікації на ділянки ураження слизової оболонки порожнини рота 3,44%-м розчином ретинолу ацетату по 5–10 хвилин на день протягом місяця. ІГПР: зубна паста «Vivax Dent» з пептидним комплексом і бісабололом і зубна щітка типу «Medium».

2. Загальне лікування: прийом полівітамінного комплексу «Піковіт Форте» по одній таблетці двічі на день, комплексного гомотоксичного засобу «Траумель С» по одній таблетці тричі на день протягом 1–2 місяців.

«Піковіт Форте» – таблетки, вкриті оболонкою, містять комбінацію вітамінів. Одна таблетка, вкрита оболонкою, містить: 5000 МО ретинолу (вітамін А в формі ретинолу пальмітату); 400 МО холекальциферолу (вітамін D3); 60 мг кислоти аскорбінової (вітамін С); 1,5 мг тіаміну нітрату (вітамін В1); 1,7 мг рибофлавіну (вітамін В2); 2 мг піридоксину гідрохлориду (вітамін В6); 6 мг ціанокобаламіну (вітамін В12); 20 мг нікотинаміду; 0,4 мг кислоти фолієвої; 10 мг кальцію пантотената; 15 мг α -токоферолу ацетату (вітамін Е).

Вітаміни групи В (В1, В2, В6, В12, пантотенова кислота, нікотинамід, фолієва кислота) беруть участь в процесах обміну вуглеводів, білків і жирів, а також відіграють важливу роль у функціонуванні нервової системи. Фолієва кислота необхідна для нормального утворення, регенерації та функціонування клітин крові. Вітамін А потрібен для розвитку клітин епітелію та синтезу зорового пігменту. Вітамін D регулює засвоєння кальцію і сприяє належній мінералізації кісток і зубів. Вітамін С контролює всмоктування заліза та бере участь у багатьох окисно-відновних процесах в організмі. Вітамін Е – це фізіологічний антиоксидант, який захищає мембрани клітин від пошкодження і зберігає клітинні функції.

«Траумель С» – комплексний гомотоксичний засіб з протизапальною, анальгезуючою, антиексудативною, кровоспинною, регенеруючою та імуномодулюючою діями.

9.2.1.2. ЛПК №2 для лікування плоскої і підвищеної форм лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота з гістологічною будовою SIN2

1. Антисептична обробка порожнини рота з використанням фурациліну або хлоргексидину.

2. Електрофорез або фонофорез на ділянки ураження слизової оболонки порожнини рота розчину «Ербісол®Екстра».

Рекомендації для пацієнта (додому):

1. Місцеве лікування: аплікації на ділянки ураження слизової оболонки порожнини рота у вигляді розчину 2 мл «Ербісол®Екстра» по 5–10 хвилин на день. ІГПР: зубна паста «Vivax Dent» з пептидним комплексом і бісабололом і зубна щітка типу «Medium».

2. Загальне лікування: внутрішньом'язове введення препарату «Ербісол®Екстра» по 2 мл двічі на день протягом 10 днів, прийом полівітамінного комплексу «Піковіт Форте» по одній таблетці двічі на день.

Ербісол®Екстра є гідролізатом клітинних мембран ембріональної тканини і його основними діючими компонентами є низькомолекулярні пептиди та глікопептиди. Він належить до нового покоління класу ендогенних регенераторних біологічних імуномодуючих препаратів. Даному препарату властива м'яка лікувальна дія, за якої гармонізована системна взаємодія імуномодуючого та протизапального ефектів на тлі вираженого мембраностабілізуючого та антиоксидантного впливів кінцево реалізується нормалізацією репаративно-регенераторного потенціалу ушкоджених органів і тканин.

9.2.1.3. ЛПК №3 для лікування верукозної і ерозивно-виразкової форм лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота з гістологічною будовою SIN2

Хірургічне лікування з використанням випромінювання ербієвого лазера полягає в наступному: під інфільтраційною анестезією за допомогою 0,5–1,0 мл

4%-го розчину Убестезіна випромінюванням видаляли уражену ділянку слизової оболонки порожнини рота сфокусованим променем ErYAG-лазера при діаметрі світлової плями 0,05 см (довжина хвилі 2940 нм, потужність 4 Вт, тривалість імпульсу 700 мкс в режимі «long», енергією 300 мДж, частотою 20 Гц, час експозиції 15 с на 1 см з водно-повітряним спреєм), поступово занурюючи фібер на всю товщу в слизову оболонку і підслизовий шар, далі просували його на цій глибині, знімаючи ділянку ураженої слизової оболонки у вигляді пласта тканин однакової товщини. Висічення виконували в межах здорових тканин. Сапфіровий фібер при цьому перебував на відстані не більше 0,5 мм від тканини. Потім поверхню рани обробляли розфокусованим лазерним променем на відстані 1,5–2 см в режимі коагуляції без водно-повітряного аерозолі, з потужністю 4 Вт, тривалістю імпульсу 700 мкс в режимі «long», з енергією 300 мДж, частотою 20 Гц, часом експозиції 15 с на 1 см. Кругові рухи фібера дозволяли формувати коагуляційну плівку на всій поверхні рани. Відзначався хороший огляд операційного поля через меншу інтраопераційну кровотечу, що давало можливість відсікати фрагмент слизової оболонки точно заданого обсягу. Дана методика дозволяє видаляти уражений фрагмент слизової оболонки цілком без його пошкодження, що є великою перевагою при отриманні матеріалу для біопсії. Крім того, висічення уражених тканин в такому обсязі запобігає виникненню рецидивів і необхідності повторної операції у разі гістологічного виявлення малігнізації.

Рекомендації для пацієнта (додому):

1. Місцеве лікування: аплікації на область операційної рани лікувального гелю «Vivax Dent» з пептидним комплексом, «Неовітіном»® і гелем алоє вера 1–2 рази на день, полоскання бальзамом «Vivax Dent» з пептидним комплексом, «Неовітіном»® і гелем алоє вера. ІГПР: зубна паста «Vivax Dent» з пептидним комплексом і бетулавітом і зубна щітка типу «Medium».

2. Загальне лікування: внутрішньом'язове введення препарату «Ербісол®Екстра» 2 мл двічі на день протягом 10 днів, прийом полівітамінного комплексу «Піковіт Форте» по одній таблетці двічі на день. При можливих

більшових відчуттях рекомендується прийом препарату Кетарол в дозі 10 мг одноразово.

9.2.1.4. ЛПК №4 для лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота з гістологічною будовою SIN3

Хірургічне лікування проводили методом аргоноплазменної коагуляції. Перед цим пацієнту рекомендувалося полоскати ротову порожнину розчином фурациліну або хлоргексидину протягом однієї хвилини. Аргоноплазменна коагуляція виконувалась апаратом «Фотек ЕА-141» з використанням потоку аргонної плазми в режимі «Спрей» і потужністю 36–38 Вт (м'яка, плавна аргоноплазменна абляція). Знеболювання не проводилося. Відстань від тканини 2–10 мм, максимальна глибина коагуляції 3 мм. Коагуляція тканин відбувається за рахунок їх нагрівання.

Рекомендації для пацієнта (додому):

1. Місцеве лікування: аплікації на область операційної рани 1–2 рази на день лікувального гелю «Vivax Dent» з пептидним комплексом, «Неовітіном»® і гелем алоє вера, полоскання бальзамом «Vivax Dent» з пептидним комплексом, «Неовітіном»® і гелем алоє вера. ІГПР: зубна паста «Vivax Dent» з пептидним комплексом і бетулавітом і зубна щітка типу «Medium».

2. Загальне лікування: внутрішньом'язове введення препарату «Ербісол®Екстра» 2 мл двічі на день протягом 10 днів, прийом полівітамінного комплексу «Піковіт Форте» по одній таблетці двічі на день. При можливих більшових відчуттях рекомендували прийом препарату Кетарол в дозі 10 мг одноразово.

9.2.1.5. ЛПК №5 для лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота при наявності антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV16

Хірургічне лікування проводилося з використанням аргоноплазменної коагуляції. Перед хірургічним втручанням пацієнту рекомендувалося полоскати порожнину рота розчином «Тантрум Верде» протягом однієї хвилини. Аргоноплазменна коагуляція проводилась апаратом «Фотек ЕА-141». Використовувався потік аргонної плазми в режимі «Спрей» і потужністю 36–38 Вт (м'яка, плавна аргоноплазменна абляція). Знеболювання не проводилося. Відстань від тканини 2–10 мм, максимальна глибина коагуляції 3 мм. Коагуляція тканин відбувається за рахунок їх нагрівання.

Рекомендації для пацієнта (додому):

1. Місцеве лікування: аплікації на область операційної рани 1–2 рази на день лікувального гелю «Vivax Dent» з пептидним комплексом, «Неовітіном»® і гелем алое вера, полоскання бальзамом «Vivax Dent» з пептидним комплексом, «Неовітіном»® і гелем алое вера. ІГПР: зубна паста «Vivax Dent» з пептидним комплексом і бетулавітом і зубна щітка типу «Medium».

2. Загальне лікування: прийом препарату «Ізопринозин» по дві таблетки тричі на день протягом 10 днів, прийом полівітамінного комплексу «Піковіт Форте» по одній таблетці двічі на день. При можливих больових відчуттях рекомендували прийом препарату Кетарол в дозі 10 мг одноразово.

Ізопринозин (інозіплекс) – препарат, який володіє імуностимулюючою і противірусною дією. Він здатний збільшувати сумарну кількість Т-лімфоцитів, а також підвищувати вироблення Т-лімфоцитами інтерлейкіну-2, Т-хелперів і клітин НК, покращувати співвідношення хелперів/супресорів. Ізопринозин має здатність блокувати розмноження вірусів за рахунок пошкодження генетичного апарату вірусних часточок, стимулювати активність макрофагів, активувати утворення цитокінів та проліферацію лімфоцитів.

9.2.1.6. ЛПК №6 для лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота за загальноприйнятою методикою

1. Антисептична обробка порожнини рота 0,05%-м розчином хлоргексидину.
2. Аплікації на ділянки ураження слизової оболонки порожнини рота вітаміну А, кератоластика (масло шипшини).
3. При верукозній і ерозивно-виразковій формах у разі відсутності терапевтичного ефекту – хірургічне видалення ділянки ураження.

Рекомендації для пацієнта (додому):

1. Місцеве лікування: аплікації на ділянки ураження слизової оболонки порожнини рота вітаміну А по 5–10 хвилин на день протягом місяця. ІГПР: зубна паста, яка містить антисептики і рослинні складові, зубна щітка типу «Medium».
2. Загальне лікування: прийом вітаміну А, загальнозміцнюючі засоби. Всі препарати приймаються відповідно до інструкції в дозі, рекомендованій пацієнту.

9.3. Алгоритм лікування пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота

План лікування всіх хворих на червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота включав санацію порожнини рота: професійну гігієну (навчання раціональній гігієні порожнини рота і язика, проведення контролю за гігієною); усунення місцевих чинників, що сприяють накопиченню і активації дії мікробного фактора (пломбування приясених каріозних порожнин, усунення дефектів і неякісних пломб, відновлення міжзубних контактів, пришліфування гострих країв зубів і ортопедичних конструкцій); лікування твердих тканин зубів, гінгівіту, пародонтиту; раціональне

протезування (заміна неякісних і виготовлених із різнорідних металів ортопедичних конструкцій) і визначення мікрострумів в ротовій порожнині на наявність гальванічного синдрому.

На період спостереження рекомендувалася щадна дієта з вилученням з раціону харчування гарячої, гострої та кислої їжі, консервантів, прийому алкоголю; по можливості припинення паління; уникати переохолодження і стресів; а також обстеження і лікування у терапевта, гастроентеролога, ендокринолога, невропатолога, алерголога з приводу супутніх захворювань.

Всім пацієнтам проводили загальну і місцеву традиційну терапію. Вибір лікарських препаратів і тривалість комплексної терапії визначалися тяжкістю перебігу червоного плоского лишая і ступенем підвищення вмісту Ki-67.

9.3.1. ЛПК №7 для лікування ерозивно-виразкової форми червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота

1. Антисептична обробка порожнини рота з використанням фурациліну або хлоргексидину.

2. Аплікації на ділянки ураження слизової оболонки порожнини рота 2 мл розчину «Ербісол®Екстра» по 5–10 хвилин на день.

3. При необхідності – аплікації розчинів протеолітичних ферментів (трипсин, хімотрипсин у фізіологічному розчині натрію хлориду) на 10 хвилин, кератопластичні засоби (масляний розчин вітамінів А і Е) у вигляді аплікацій з експозицією 15–20 хвилин тричі на день після їжі, протягом двох тижнів, а також гелій-кадмієвий лазер ЛПМ-П («Канон») довжина хвилі 441 нм при щільності потужності 2 мВт/см².

Рекомендації для пацієнта (додому):

1. Місцеве лікування: антисептичні засоби у вигляді полоскань порожнини рота тричі на день протягом 10–14 днів; аплікації 2 мл розчину «Ербісол®Екстра» на ділянки ураження слизової оболонки порожнини рота по

5–10 хвилин на день протягом місяця. ІГПР: зубна паста «Vivax Dent» з пептидним комплексом і бісабололом і зубна щітка типу «Medium».

2. Загальне лікування: внутрішньом'язове введення 2 мл препарату «Ербісол®Екстра» двічі на день протягом 10 днів, вітаміну А (3,44%-й розчин ретинолу ацетату в маслі) по 10 крапель тричі на день протягом 1,5 місяця, вітаміну Е (30%-й розчин токоферолу ацетату в маслі) по 3–5 крапель тричі на день протягом 1,5 місяця, антигістамінні препарати (кларитин) по 10 мг один раз на день протягом місяця, седативні засоби (персен форте) по одному драже двічі на день протягом двох місяців, судинні препарати (ноотропіл 400) по 0,1 г тричі на день протягом двох місяців.

9.3.2. ЛПК №8 для лікування ерозивно-виразкової форми червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота за загальноприйнятою методикою

1. Антисептична обробка порожнини рота 0,05%-м розчином хлоргексидину.

2. При необхідності – аплікації на ділянки ураження слизової оболонки порожнини рота розчинів протеолітичних ферментів (трипсин, хімотрипсин у фізіологічному розчині натрію хлориду) на 15 хвилин, кератопластичні засоби (масляний розчин вітамінів А і Е) у вигляді аплікацій з експозицією 15–20 хвилин тричі на день після прийому їжі протягом двох тижнів, а також гелій-кадмієвий лазер ЛПМ-П («Канон») довжиною хвилі 441нм при щільності потужності 2 мВт/см².

Рекомендації для пацієнта (додому):

1. Місцеве лікування: аплікації на вогнища ураження слизової оболонки порожнини рота вітаміну А по 5–10 хвилин на день протягом місяця. ІГПР: зубна паста, яка містить антисептики і рослинні складові, зубна щітка типу «Medium».

2. Загальне лікування: прийом вітаміну А (3,44%-й розчин ретинолу ацетату в маслі) по 10 крапель тричі на день протягом 1,5 місяця, вітаміну Е (30%-й розчин токоферолу ацетату в маслі) по 3–5 крапель тричі на день протягом 1,5 місяця, антигістамінні препарати (klaritin) по 10 мг один раз на день протягом місяця, седативні засоби (персен форте) по одному драже двічі на день протягом двох місяців, судинні препарати (ноотропіл 400) по 0,1 г тричі на день протягом двох місяців.

9.4. Оцінка ефективності комплексного лікування пацієнтів з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота в групах спостереження

Всім пацієнтам проводили оцінку ефективності терапії на підставі вивчення змін клінічної картини, тривалості ремісії і частоти рецидивів і даних лабораторних (цитологічних) досліджень.

Для порівняльної оцінки результатів комплексного лікування у хворих в групах спостереження використовували такі клінічні критерії оцінки ефективності: 1) повне одужання – відсутність скарг, зникнення клінічних симптомів, скорочення термінів епітелізації; 2) значне поліпшення – відсутність скарг, зникнення клінічних симптомів, збільшення тривалості ремісії; 3) поліпшення – зменшення скарг, об'єктивне поліпшення клінічної картини (скорочення кількості і площі елементів ураження), перехід в легшу форму; 4) стан без змін – наявність скарг, елементів ураження в ротовій порожнині, скорочення термінів ремісії; 5) погіршення – поява нових клінічних симптомів, збільшення кількості і площі елементів ураження, перехід в важчу форму. Стан поліпшення і (або) клінічне одужання оцінювали як позитивний терапевтичний ефект. Під клінічним одужанням малася на увазі відсутність на слизових оболонках елементів ураження. Оцінювали тривалість ремісії, кількість

рецидивів, зміни клінічної картини протягом 1,5 років. Рецидив визначався як ситуація, коли після поліпшення наступало погіршення стану у вигляді появи свіжих елементів ураження на слизових оболонках.

Клінічна ефективність проведеного лікування оцінювалася на момент закінчення курсу терапії. Динаміка клінічних проявів захворювання в процесі лікування аналізувалася в кожній групі хворих за термінами повного або часткового зникнення об'єктивних і суб'єктивних ознак хвороби. А саме, враховувалося: 1) площа ділянки ураження; 2) індекс кератинізації; 3) цитологічні показники; 4) імуногістохімічні показники.

На додаток до професійної оцінки сумарної ефективності лікування передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота в кінці дослідження всім пацієнтам пропонувалося самотійно оцінити успішність терапії за наступними критеріями: погіршення, відсутність ефекту, слабе поліпшення, поліпшення і значне поліпшення.

9.4.1. Оцінка ефективності комплексного лікування хворих на лейкоплакію слизової оболонки порожнини рота

9.4.1.1. Оцінка ефективності застосування ЛПК №1 та №6 в комплексному лікуванні пацієнтів I групи спостереження

Комплексна терапія хворих I групи спостереження з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота із застосуванням ЛПК №1 дала позитивний ефект, що було підтверджено позитивною динамікою клініко-лабораторних показників.

В динаміці і на момент закінчення лікування у пацієнтів I групи, порівняно з групою хворих, які отримували традиційне лікування, швидше скорочувалася площа ураження і купірувалися суб'єктивні відчуття в слизовій оболонці порожнини рота.

Об'єктивний аналіз клінічної картини у пацієнтів основної групи виявив зникнення відчуття сухості і стягування слизової оболонки на $9,25 \pm 0,14$ доби, в групі порівняння – на $14,14 \pm 0,26$ доби ($p < 0,05$).

Позитивна динаміка регресу клінічних ознак до моменту закінчення лікування відзначена у всіх хворих основної групи, які отримували ЛПК №1, і у 46,67% групи порівняння на тлі традиційної терапії.

При візуальному огляді слизової оболонки порожнини рота та червоної облямівки губ і вимірі розмірів патологічних вогнищ з подальшим розрахунком середньої площі було виявлено незначне ($0,15 \pm 0,06 \text{ см}^2$) зменшення значень досліджуваного параметра до 10-го дня спостережень і істотне його зменшення ($0,07 \pm 0,05 \text{ см}^2$) до 20-го дня прийому обстежуваними пацієнтами ЛПК №1 (рис. 9.2). Варто уваги, що у 15 пацієнтів вогнища гіперкератозу наприкінці місяця застосування ЛПК №1 візуально не виявлялися, а у 20 спостерігалось значне зменшення їх розмірів.

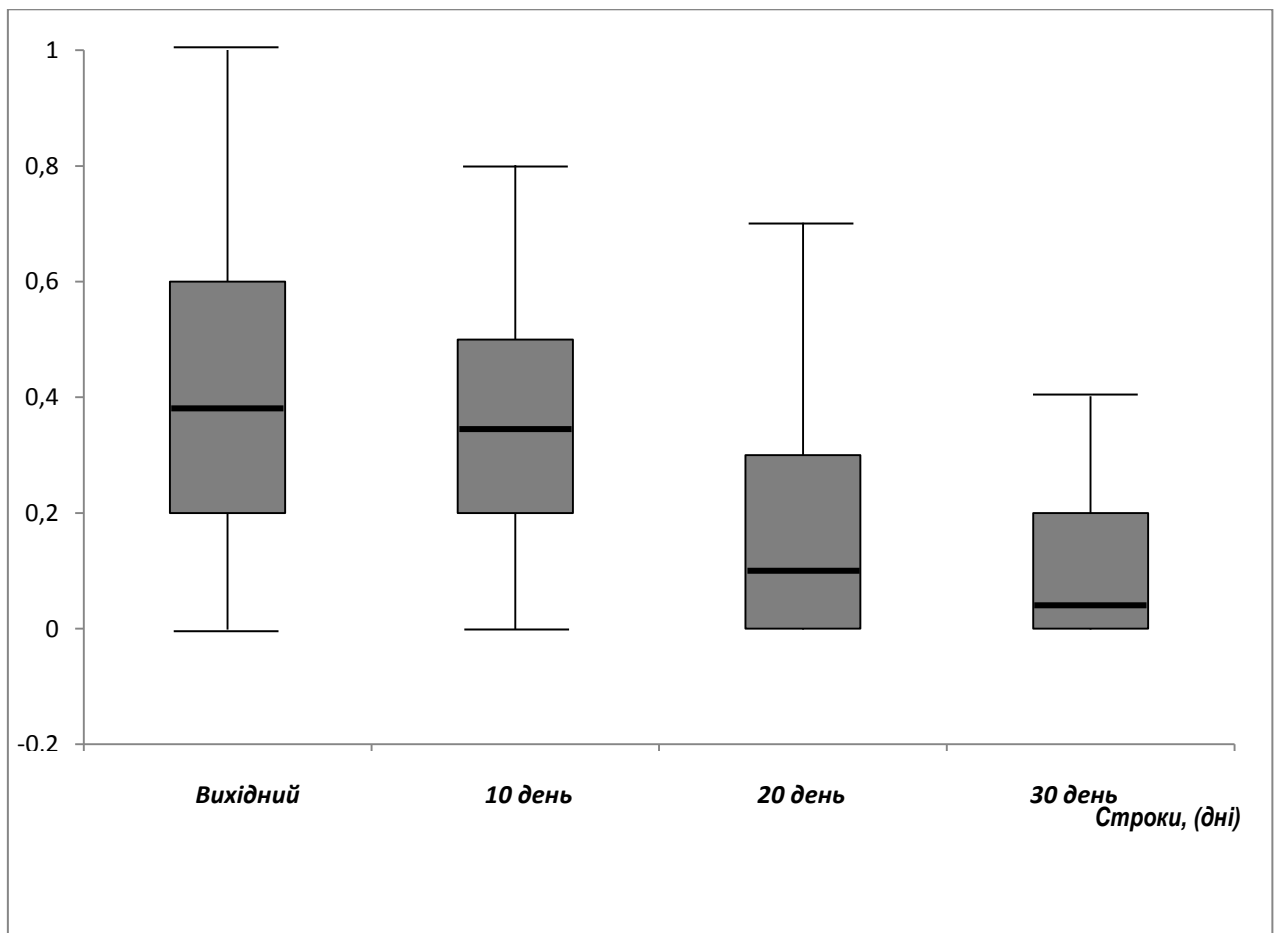


Рис. 9.2. Динаміка змін середньої площі патологічних вогнищ лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ при застосуванні ЛПК №1. Критерій Манна–Уїтні

Результати цитологічного дослідження зіскрібків з патологічних вогнищ слизової оболонки порожнини рота свідчили про те, що застосування ЛПК №1 у обстежених пацієнтів вже до 20-го дня спостереження викликало зменшення значень індексу кератинізації порівняно з початковим станом до $22,8 \pm 5,3\%$, а наприкінці місяця спостережень сприяло суттєвому зменшенню значень досліджуваного показника, який склав $17,9 \pm 3,9\%$ (рис. 9.3). Слід зазначити, що у двох пацієнтів індекс кератинізації зменшився до 0%, а у трьох став рівним 2%.

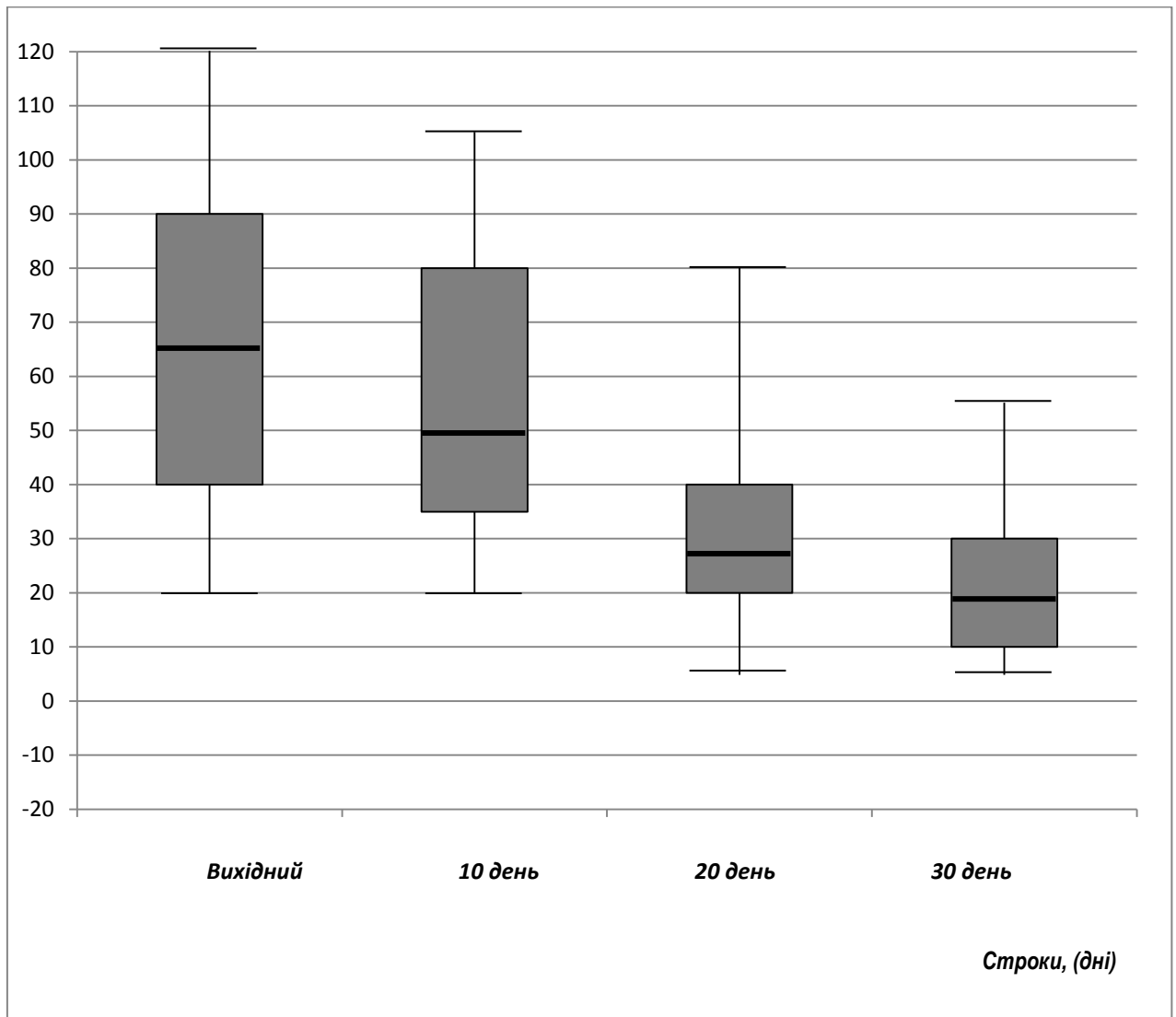


Рис. 9.3. Динаміка значень індексу кератинізації клітин у пацієнтів при застосуванні ЛПК №1. Критерій Манна–Уїтні

Результати обстеження пацієнтів контрольної групи, у якій застосовується ЛПК №6, через 10, 20 і 30 днів після лікування значимо не відрізнялися між собою, а свідчили лише про стабілізацію патологічного процесу, що підтверджувалося відсутністю збільшення розмірів ділянок гіперкератозу, площа яких дещо зменшилася порівняно з початковим станом і до 20-го дня спостережень в середньому склала $0,24 \pm 0,13 \text{ см}^2$ (рис. 9.4).

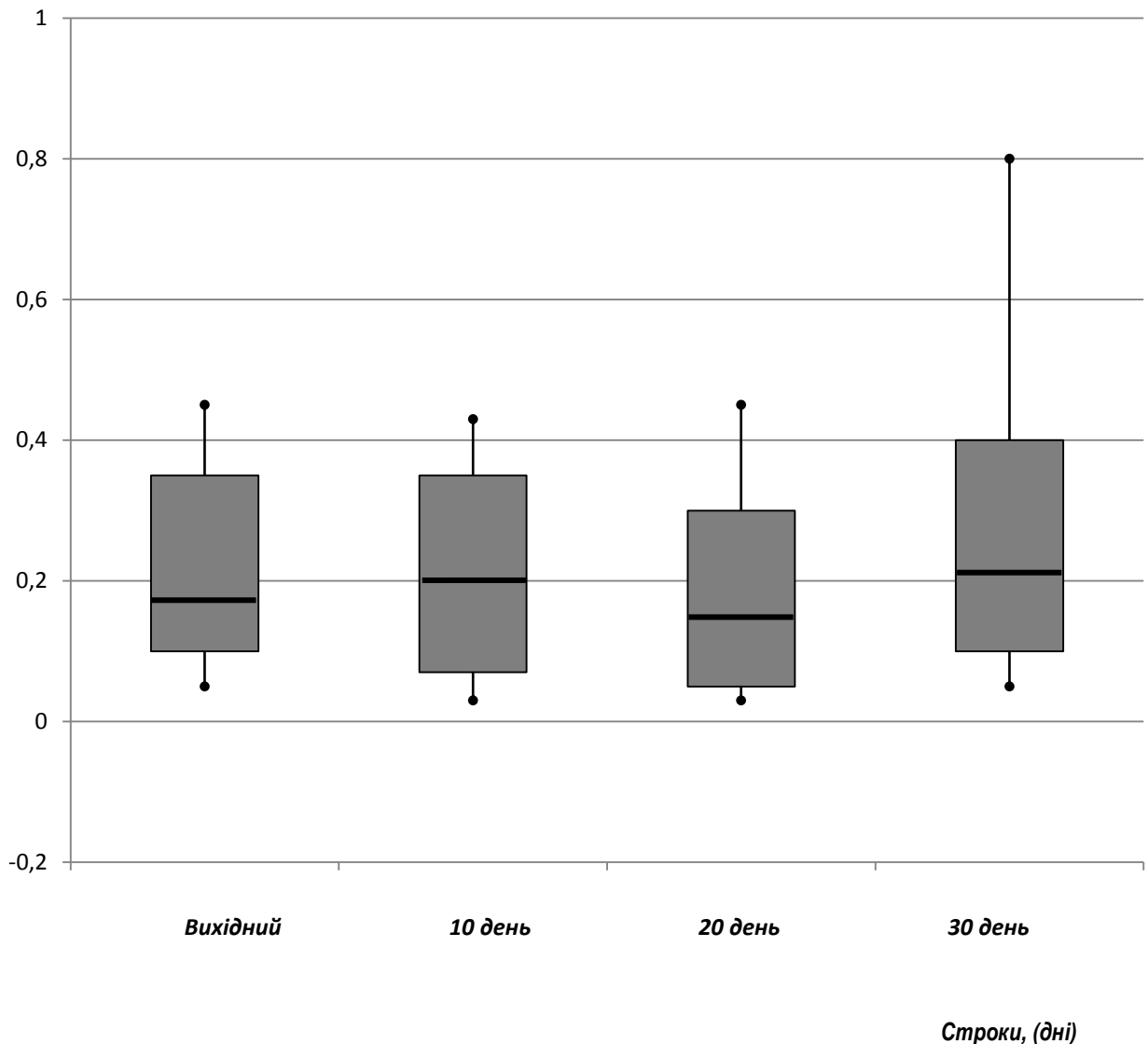


Рис. 9.4. Динаміка змін середньої площі патологічних вогнищ лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ при застосуванні ЛПК №6. Критерій Манна–Уїтні

При цьому не спостерігалось істотних змін з боку значень індексу кератинізації клітин, який до 20-го дня досліджень склав $60 \pm 0,13\%$ (рис. 9.5).

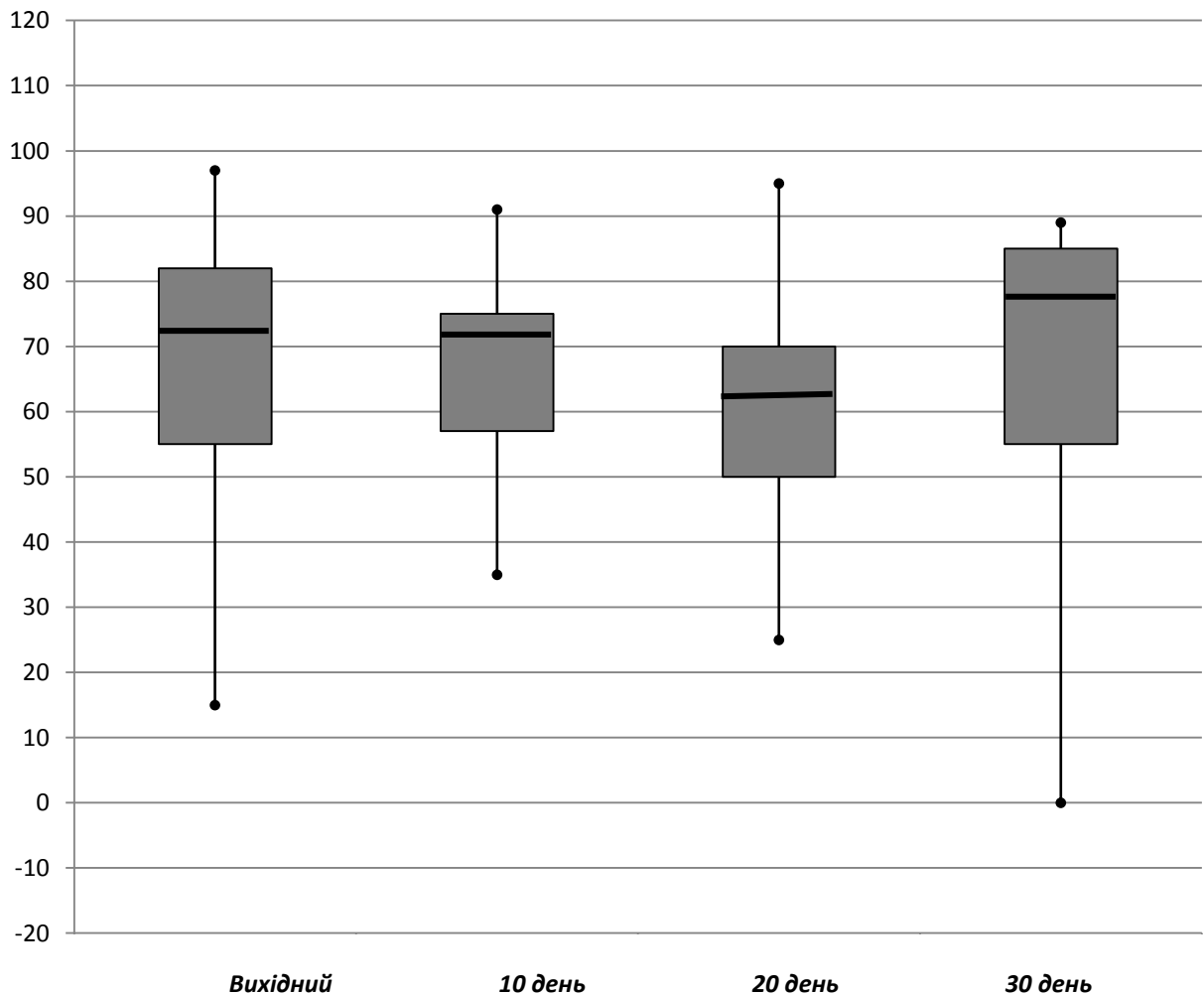


Рис. 9.5. Динаміка значень індексу кератинізації клітин у пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ при застосуванні ЛПК №6. Критерій Манна–Уїтні

Одночасно при застосуванні ЛПК №1 реєструвалася позитивна динаміка цитогенетичних показників, показників проліферації і деструкції ядра у пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота, при цьому у пацієнтів контрольної групи вона була не суттєвою (табл. 9.1).

Таблиця 9.1

Цитогенетичні показники, показники проліферації і деструкції ядра у пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота основної і контрольної груп І групи спостереження до і після лікування ($x_{cp} \pm SE$)

Показники	Контрольна група до лікування*	Контрольна група після лікування**	Основна група до лікування ***	Основна група після лікування****
Цитогенетичні показники				
Частота клітин з мікроядрами	0,42±0,03	0,39±0,05	0,41±0,05	0,29±0,04
Частота клітин з протрузіями типу «бульбашка»	2,38±0,21	1,18±0,15	2,4±0,34	0,81±0,05
Частота клітин з протрузіями типу «розбите яйце»	0,31±0,06	0,25±0,05	0,29±0,08	0,08±0,03
Частота клітин з протрузіями типу «язик»	0,38±0,02	0,30±0,04	0,39±0,07	0,11±0,07
Сумарна частота клітин з протрузіями	3,07±0,13	1,73±0,24	3,08±0,25	1,00±0,22
Частота клітин з цитогенетичними пошкодженнями (клітини з мікроядрами і протрузіями сумарно)	3,49±0,25	2,09±0,12	3,49±0,22	1,29±0,13
Частота клітин з ядром атипової форми	25,57±0,90	19,05±1,10	25,63±1,77	7,17±0,80

Показники	Контрольна група до лікування*	Контрольна група після лікування**	Основна група до лікування ***	Основна група після лікування****
Показники порушення проліферації				
Частота клітин з двома ядрами	2,68±0,30	1,63±0,16	2,7±0,23	1,02±0,60
Частота клітин з круговою насінкою	5,02±0,63	2,85±0,35	4,92±0,47	1,34±0,53
Сумарна частота	7,70±0,81	3,18±0,50	7,62±0,38	2,36±0,46
Показники ранньої стадії деструкції ядра (апоптозу/некрозу)				
Частота клітин з перинуклеарною вакуоллю	23,27±3,32	18,86±2,44	22,82±3,54	13,78±1,12
Частота клітин з конденсацією хроматину	173,69±9,66	142,38±10,05	171,58±10,06	50,92±5,84
Частота клітин з вакуолізацією ядра	47,21±1,57	31,72±2,21	49,93±2,42	9,85±1,09
Показники завершення деструкції ядра (апоптозу/некрозу)				
Частота клітин з каріорексисом	4,82±0,90	3,86±0,84	4,78±1,15	1,66±0,41
Частота клітин з каріопікнозом	12,01±1,25	6,12±0,73	11,23±1,29	1,17±0,48
Частота клітин з каріолізисом	257,83±16,03	172,87±18,82	261,78±31,25	75,21±8,72
Частота клітин з апоптозними тілами	0,78±0,24	0,38±0,07	0,77±0,15	0,15±0,02

Примітка. Відмінності показників достовірні для *і**** – $p < 0,05$; ** і *** – $p < 0,01$. Достовірні відмінності між групами за χ^2 .

Так, частота виявлення клітин з мікроядрами у пацієнтів основної групи після лікування знизилася в 1,4 рази, в контрольній – в 1,08 рази, а частота клітин з протрузіями – в три і в 1,77 рази, відповідно. Частота знаходження протрузій типу «розбите яйце» у пацієнтів основної групи зменшилася в 3,63 рази. За результатами нашого дослідження після проведеного лікування, сумарні показники частот цитогенетичних порушень (сума клітин з мікроядрами і протрузіями) в клітинах букального епітелію склали у пацієнтів основної групи $1,29 \pm 0,13$, в контрольній – $2,09 \pm 0,12$ відповідно; відмінності статистично достовірні. Нами була проведена роз'яснювальна робота серед пацієнтів про шкоду паління і вживання алкоголю, і можливо саме тому у пацієнтів обох груп після проведеного лікування ЛПК №1 спостерігалася позитивна динаміка зменшення показників порушення проліферації клітин букального епітелію, а також відмічалася значна позитивна динаміка зниження показників апоптозу в клітинах букального епітелію основної групи.

Після комплексної терапії з використанням ЛПК №1 у пацієнтів основної групи був досягнутий позитивний ефект у всіх випадках: повне одужання – у 20 (62,50%) пацієнтів (у 19 пацієнтів з плоскою формою і у одного пацієнта з підвищеною формою) (рис. 9.6; 9.7); значне поліпшення – у одного (3,12%) пацієнта; патологічний процес перейшов з верукозної форми в плоску – у восьми (25,0%) пацієнтів. Стан без змін було зафіксовано у трьох (9,38%) пацієнтів основної групи, які не припинили палити (рис. 9.8).

У контрольній групі після застосування базової традиційної терапії відбулися наступні зміни: повне одужання – у трьох (20,0%) пацієнтів з плоскою формою, значне поліпшення – у трьох (20,0%) пацієнтів, патологічний процес перейшов з підвищеної форми в плоску – у одного (6,67%) пацієнта, без видимого поліпшення – у чотирьох (26,67%) і погіршення у двох пацієнтів (13,33%) (рис. 9.8). Пацієнтам контрольної групи, у яких спостерігалася погіршення, було призначено хірургічне лікування.



Рис. 9.6. Пацієнт П., 1972 р.н. (історія хвороби № 5213); стаж паління 15 років, палить до семи сигарет на день. Хворіє декілька місяців, раніше не лікувався. Діагноз: плоска форма лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота. Гістологічна будова слизової оболонки порожнини рота в ділянці лейкоплакії – SIN1



Рис. 9.7. Пацієнт П., 1972 р.н. (історія хвороби № 5213); проведено лікування ЛПК №1. Через місяць після лікування – повне одужання. Палить 1–2 сигарети на день

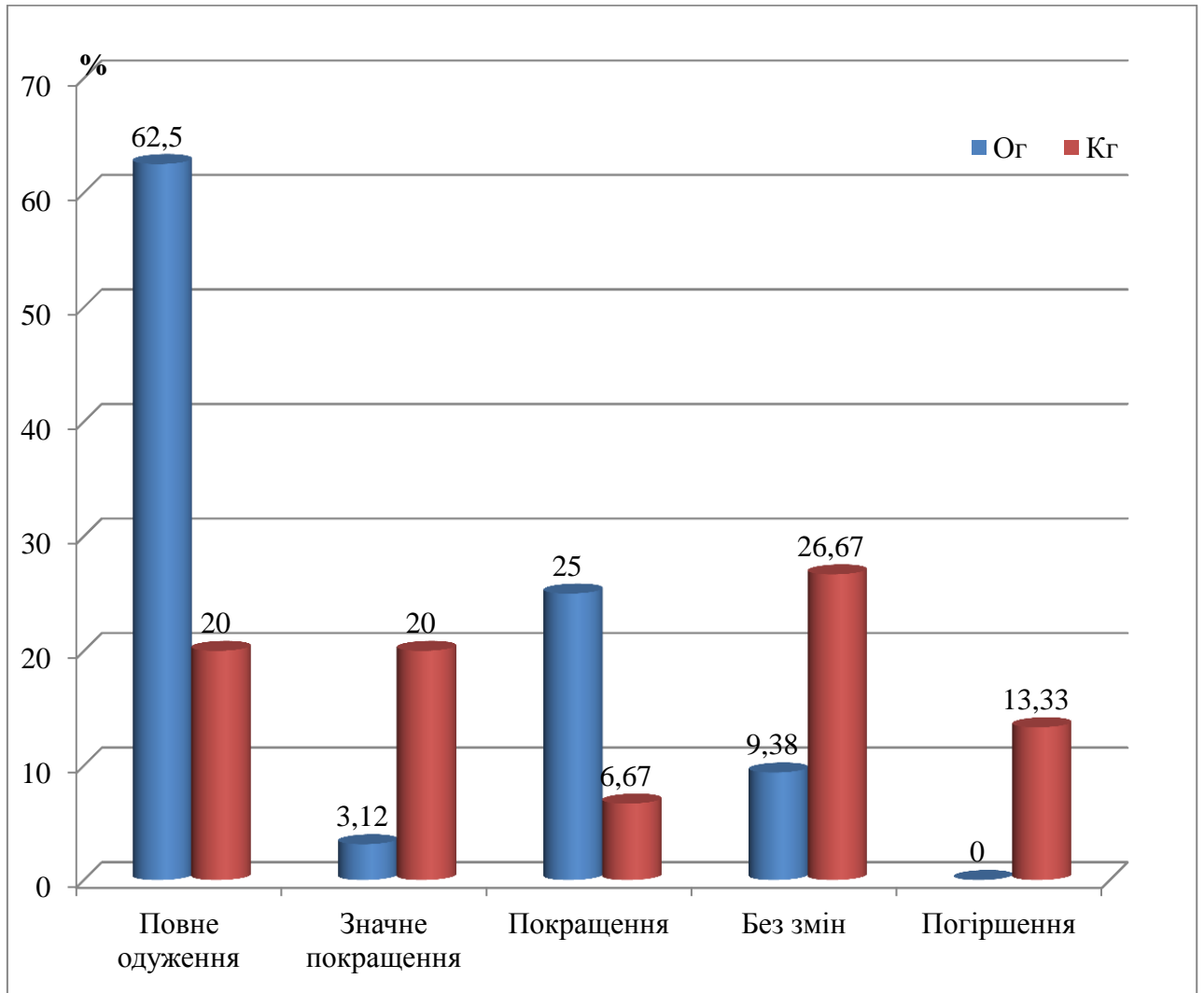


Рис. 9.8. Результати оцінки ефективності комплексного лікування пацієнтів контрольної (КГ) і основної (Ог) груп через 30 днів

Після лікування пацієнтів попросили самим оцінити успішність терапії, і були отримані такі результати: 19 (59,38%) пацієнтів основної групи і тільки один (6,67%) пацієнт контрольної відзначили значні поліпшення після застосування ЛПК №1, 10 (31,25%) пацієнтів основної групи і тільки два (13,33%) пацієнта контрольної помітили деякі поліпшення. При цьому чотири (26,67%) пацієнти контрольної групи відзначили відсутність ефекту від проведеного лікування (рис. 9.9).

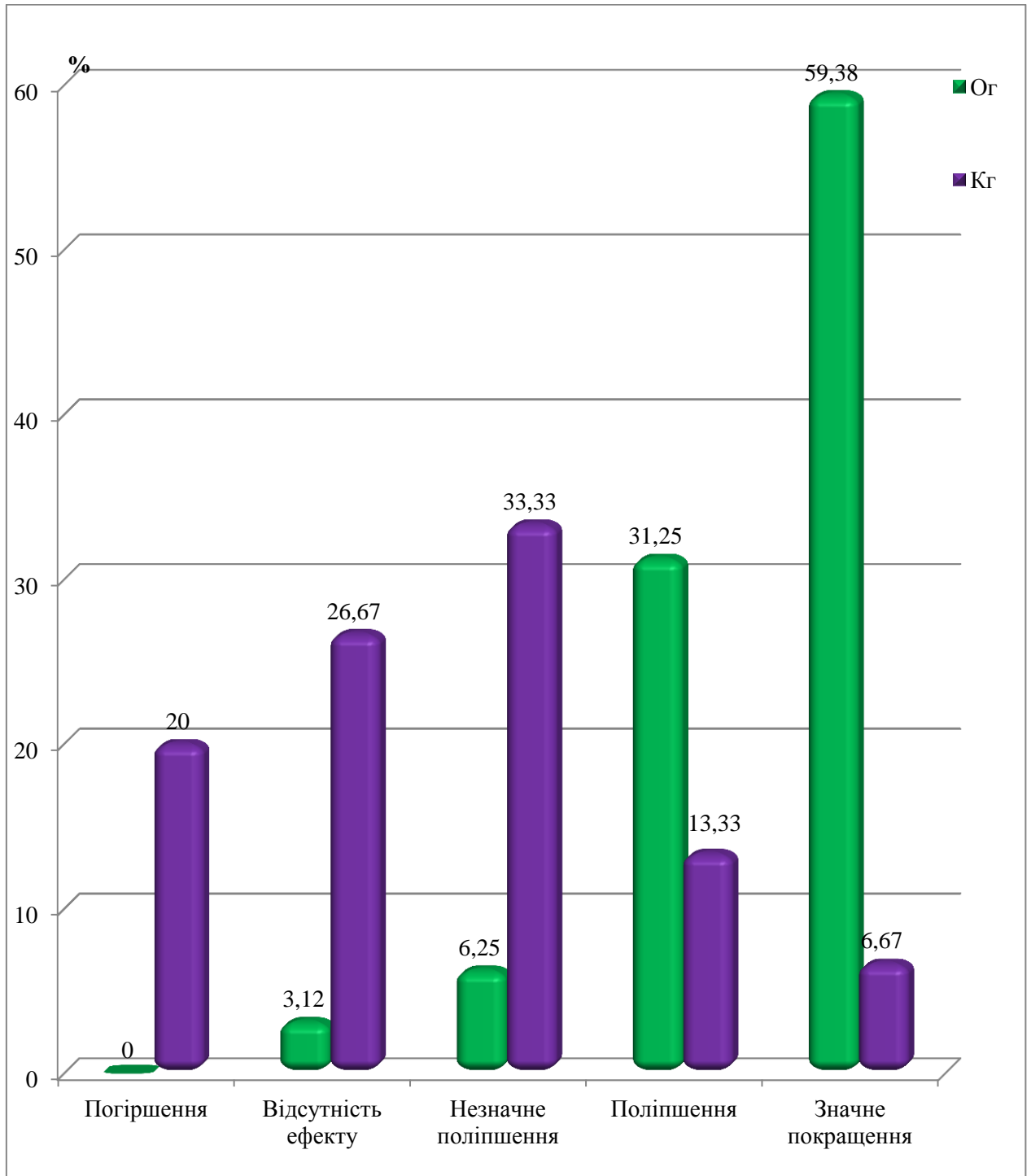


Рис. 9.9. Результати успішності комплексного лікування за оцінкою пацієнтів контрольної (КГ) і основної (Ог) груп через 30 днів

Через 1,5 року після лікування пацієнтам основної та контрольної груп, у яких через місяць після проведеної терапії спостерігалось значне поліпшення, поліпшення і стан без змін, були призначені повторно ЛПК №1 і ЛПК №6.

Через три місяці після початку лікування в основній групі були отримані наступні результати: повне одужання – три (25,0%) пацієнта, значне поліпшення – п'ять (41,66%), поліпшення – два (16,67%) і стан без змін – два (16,67%) пацієнта. В контрольній групі все залишилося без змін.

Через шість місяців (табл. 9.2) частка випадків позитивної динаміки внаслідок комплексного лікування із застосуванням ЛПК №1 склала 93,75%, а в групі пацієнтів, яким призначався ЛПК №6, вона не перевищила 33,34% ($t = 2,50; p < 0,05$). У контрольній групі відзначено чотири випадки погіршення стану (26,66%), а в основній групі таких випадків зафіксовано не було.

Таблиця 9.2

Критерії ефективності лікування в I групі спостереження через шість місяців після проведеної терапії

Група	Критерії ефективності лікування									
	Повне одужання		Значне поліпшення		Поліпшен ня		Стан без змін		Погіршенн я	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основна	23	71,87	5	15,63	2	6,25	2	6,25	–	–
Контрольна	3	20,0	1	6,67	1	6,67	6	40,0	4	26,66

Через 12 місяців після проведеного лікування сприятливий ефект відзначено у 26,67% пацієнтів контрольної групи, яким призначали ЛПК №6, і у 87,51% пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК №1 ($p < 0,05$). Причому погіршення стану слизової оболонки порожнини рота в контрольній групі виявлено в шести (40,0%) випадках, а в основній групі зафіксовано всього один (3,12%) ($p < 0,01$) такий епізод (табл. 9.3).

Таблиця 9.3

**Критерії ефективності лікування пацієнтів у I групі спостереження
через 12 місяців після проведеної терапії**

Група	Критерії ефективності лікування									
	Повне одужання		Значне поліпшення		Поліпшення		Стан без змін		Погіршення	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основна	21	65,63	5	15,63	2	6,25	3	9,37	1	3,12
Контрольна	1	6,67	1	6,67	2	13,33	5	33,33	6	40,0

Отримані результати свідчать, що ЛПК №1 має високу ефективність при лікуванні лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота, що дозволяє вважати перспективним подальше впровадження даного лікувально-профілактичного комплексу в стоматологічну практику.

9.4.1.2. Оцінка ефективності застосування ЛПК №2 і №6 в комплексному лікуванні пацієнтів II групи спостереження

Комплексна терапія хворих на лейкоплакію слизової оболонки порожнини рота II групи спостереження із застосуванням ЛПК №2 показала високу ефективність, підтверджену позитивною динамікою клініко-лабораторних показників.

В динаміці і на момент закінчення лікування у пацієнтів, які приймали ЛПК №2, порівняно з групою хворих, які отримували традиційне лікування, швидше скорочувалася площа ділянки ураження, а також купірувалися суб'єктивні відчуття в слизовій оболонці порожнини рота.

Об'єктивний аналіз клінічної картини у пацієнтів основної групи виявив зникнення відчуття сухості і стягування слизової оболонки на $11,75 \pm 0,26$ доби, в групі порівняння – на $19,35 \pm 0,58$ доби ($p < 0,05$). Позитивна динаміка регресу клінічних ознак до моменту закінчення лікування відзначена у всіх хворих

основної групи, які отримували ЛПК №2, і у 46,67% групи порівняння на тлі традиційної терапії.

При візуальному огляді слизової оболонки порожнини рота та червоної облямівки губ і вимірі розмірів ділянок ураження з подальшим розрахунком середньої площі було виявлено на $0,18 \pm 0,03 \text{ см}^2$ зменшення значень досліджуваного параметра до 10-го дня спостережень і помітне істотне його зменшення ($0,09 \pm 0,06 \text{ см}^2$) до 20-го дня прийому обстежуваними пацієнтами ЛПК №2 (рис. 9.10). Варто уваги, що у шести осіб вогнища гіперкератозу наприкінці місяця прийому ЛПК№2 візуально не виявлялися, а у трьох пацієнтів спостерігалось значне зменшення їх розмірів.

Результати цитологічного дослідження зіскрібків з патологічних вогнищ слизової оболонки порожнини рота свідчили про те, що застосування ЛПК №2 у обстежених пацієнтів вже до 20-го дня спостереження викликало зменшення значень індексу кератинізації порівняно з початковим станом до $31,2 \pm 4,4\%$, а наприкінці місяця спостережень сприяло суттєвому зменшенню значень досліджуваного показника, який склав $15,1 \pm 2,9\%$ (рис. 9.11). Слід зазначити, що у трьох пацієнтів індекс кератинізації упав до 0%, у одного пацієнта став рівним 4%.

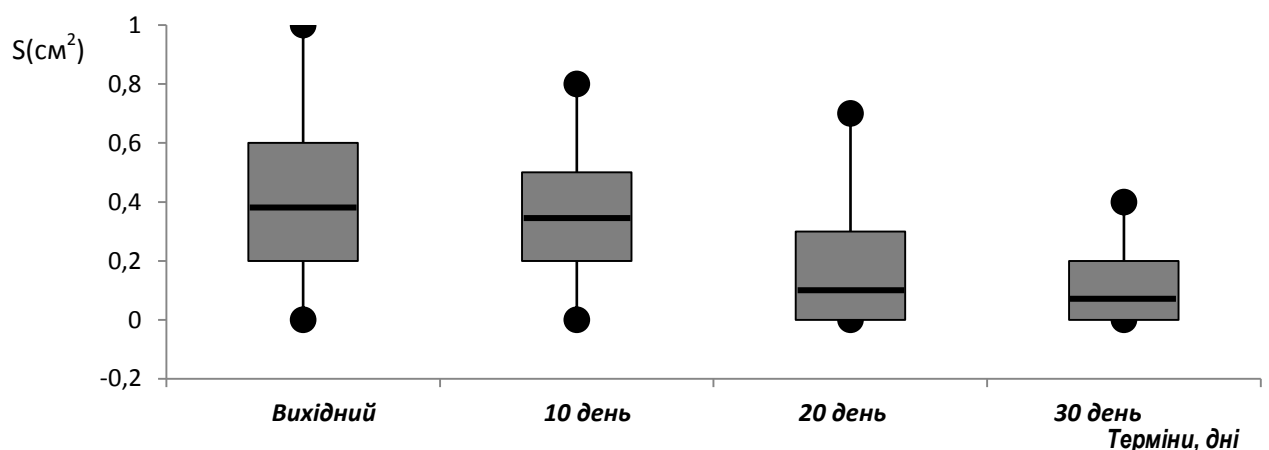


Рис. 9.10. Динаміка змін середньої площі патологічних вогнищ лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ при застосуванні ЛПК №2. Критерій Манна–Уїтні

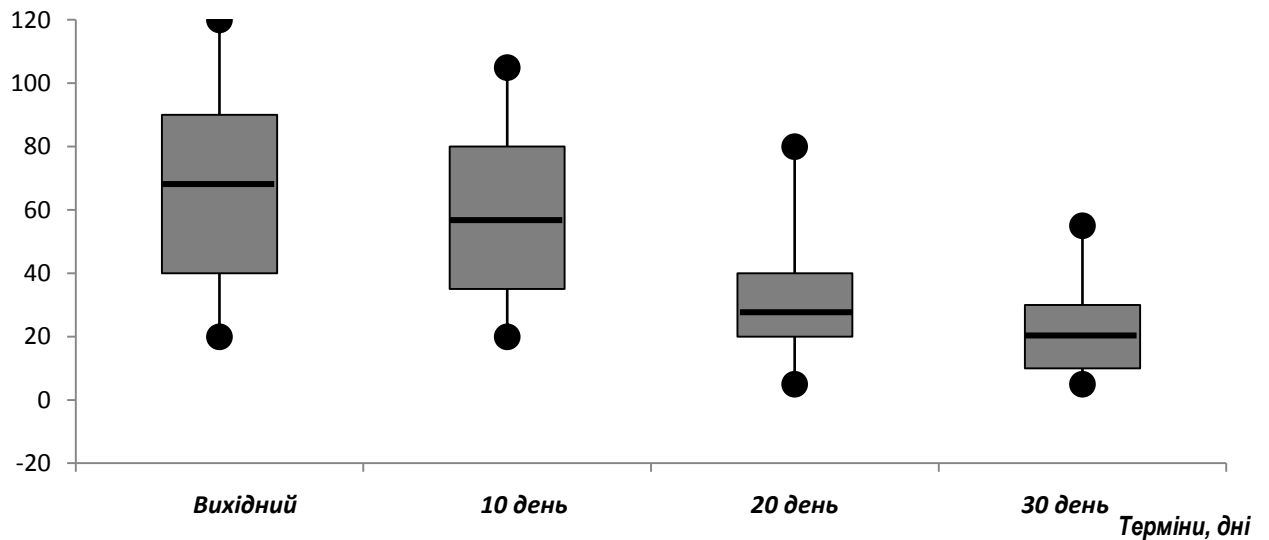


Рис. 9.11. Динаміка значень індексу кератинізації клітин у пацієнтів при застосуванні ЛПК №2. Критерій Манна–Уїтні

Результати обстеження пацієнтів контрольної групи, яким застосовували ЛПК №6, через 10, 20 і 30 днів після лікування значимо не відрізнялися між собою, а свідчили лише про стабілізацію патологічного процесу, що підтверджувалося відсутністю збільшення розмірів ділянок гіперкератозу, площа яких дещо зменшилася порівняно з початковим станом і до 20-го дня спостережень в середньому склала $0,29 \pm 0,19 \text{ см}^2$ (рис. 9.12).

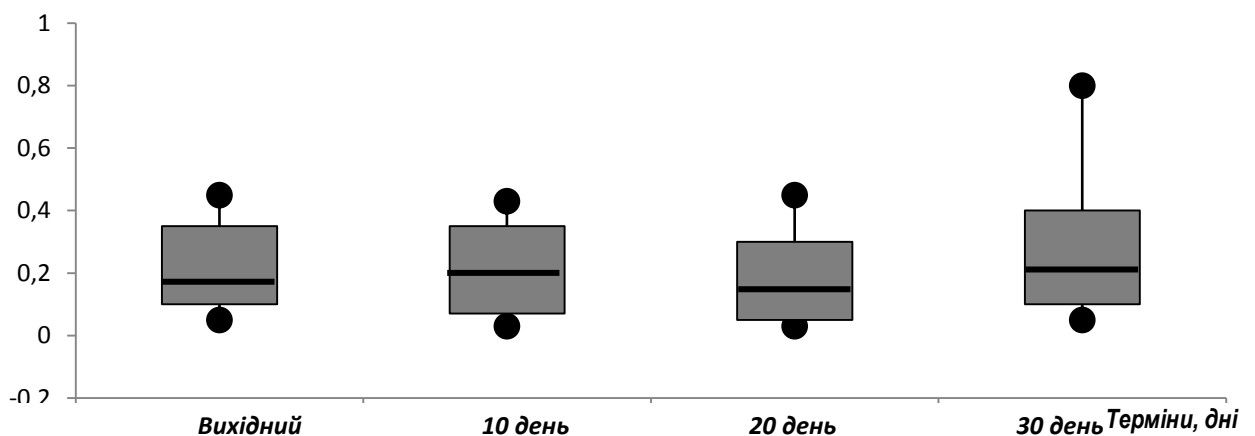


Рис. 9.12. Динаміка змін середньої площі патологічних вогнищ лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ при застосуванні ЛПК №6. Критерій Манна–Уїтні

При цьому не спостерігалось істотних змін з боку значень індексу кератинізації клітин, який до 20-го дня досліджень склав $89 \pm 0,57\%$ (рис. 9.13).

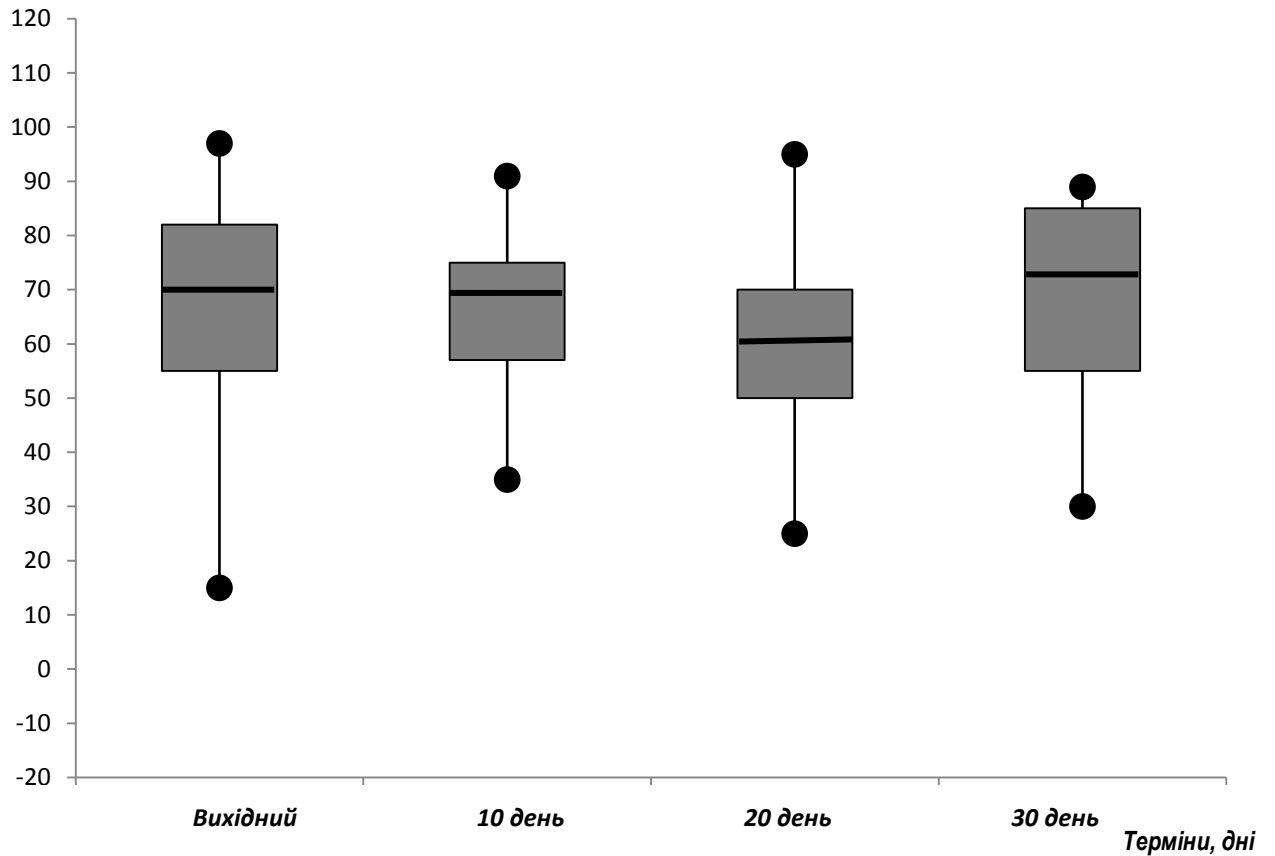


Рис. 9.13. Динаміка значень індексу кератинізації клітин у пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ при застосуванні ЛПК №6. Критерій Манна–Уїтні

Одночасно при застосуванні ЛПК №2 у пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота реєструвалася позитивна динаміка цитогенетичних показників, показників проліферації і деструкції ядра, при цьому у пацієнтів контрольної групи вона була не суттєвою (табл. 9.4).

Таблиця 9.4

Цитогенетичні показники, показники проліферації і деструкції ядра у пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота основної і контрольної груп II групи спостереження до і після лікування ($x_{cp} \pm SE$)

Показники	Контрольна група до лікування*	Контрольна група після лікування**	Основна група до лікування ***	Основна група після лікування****
<i>Цитогенетичні показники</i>				
Частота клітин з мікроядрами	0,71±0,08	0,43±0,03	0,62±0,05	0,31±0,02
Частота клітин з протрузіями типу «бульбашка»	3,38±0,52	1,11±0,41	3,1±0,26	0,85±0,02
Частота клітин з протрузіями типу «розбите яйце»	0,31±0,06	0,25±0,05	0,41±0,06	0,11±0,06
Частота клітин з протрузіями типу «язик»	0,75±0,07	0,31±0,14	0,68±0,06	0,17±0,03
Сумарна частота клітин з протрузіями	4,44±0,24	1,67±0,18	4,19±0,33	1,13±0,15
Частота клітин з цитогенетичними пошкодженнями (клітини з мікроядрами і протрузіями сумарно)	5,15±0,31	2,10±0,22	4,81±0,42	1,44±0,11

Продовження табл.9.4.

Показники	Контрольна група до лікування*	Контрольна група після лікування**	Основна група до лікування ***	Основна група після лікування****
Частота клітин з ядром атипової форми	35,59±0,74	17,35±1,48	34,58±1,33	9,11±0,74
<i>Показники порушення проліферації</i>				
Частота клітин з двома ядрами	3,68±0,41	1,57±0,62	3,61±0,31	1,12±0,27
Частота клітин з круговою насічкою	5,99±0,96	2,41±0,68	6,24±0,32	1,28±0,51
Сумарна частота	9,67±0,81	3,98±0,45	9,85±0,42	2,40±0,34
<i>Показники ранньої стадії деструкції ядра (апоптозу/некрозу)</i>				
Частота клітин з перинуклеарною вакуоллю	33,72±3,23	16,88±4,24	32,88±4,41	13,89±2,12
Частота клітин з конденсацією хроматину	273,66±11,61	112,83±15,01	255,34±12,07	54,28±6,25
Частота клітин з вакуолізацією ядра	97,12±5,17	37,52±4,41	89,12±3,66	8,89±2,04
<i>Показники завершення деструкції ядра (апоптозу/некрозу)</i>				
Частота клітин з каріорексисом	8,42±1,09	3,81±1,24	7,11±1,35	1,97±0,86
Частота клітин з каріопікнозом	32,91±2,52	16,26±1,17	34,77±1,82	2,47±0,89
Частота клітин з каріолізисом	377,77±17,63	197,88±16,84	403,69±43,56	85,27±5,72
Частота клітин з апоптозними тілами	1,18±0,57	0,68±0,27	1,14±0,43	0,26±0,08

Примітка. Відмінності показників достовірні для *і**** – $p < 0,05$; ** і *** – $p < 0,01$. Достовірні відмінності між групами за χ^2 .

Так, частота клітин з мікроядрами у пацієнтів основної групи після лікування знизилася в два рази, а в контрольній – у 1,34 рази. Частота клітин з протрузіями в основній групі після лікування зменшилася в 3,7 рази, а в контрольній – в 2,65 рази. Частота виявлення протрузій типу «розбите яйце» у пацієнтів основної групи знизилася в 3,73 рази. За результатами нашого дослідження після проведеного лікування сумарні показники частоти цитогенетичних порушень (сума клітин з мікроядрами і протрузіями) в клітинах букального епітелію склали у пацієнтів основної групи $1,44 \pm 0,11$, в контрольній – $2,10 \pm 0,22$, відповідно; відмінності статистично достовірні. Можливо, позитивна динаміка зниження показників порушення проліферації клітин букального епітелію у пацієнтів обох груп після проведеного лікування пов'язана зі зменшенням ними паління і вживання алкоголю. Так, частота клітин з круговою рисою у пацієнтів основної групи зменшилася після лікування в 4,88 рази, а в контрольній – в 2,49 рази, відповідно. Також спостерігалася значна позитивна динаміка зниження показників апоптозу в клітинах букального епітелію основної групи після проведеного лікування ЛПК №2.

Аналіз показників індексу мічених антитіл до білка Ki-67 ядер клітин епітелію виявив виражену тенденцію до нормалізації проліферативної активності у пацієнтів, які отримували ЛПК №2. Так, на тлі імуномодулюючої терапії з використанням «Ербісолу» індекс проліферації за Ki-67 значно знизився. Змінився і розподіл Ki-67-позитивних клітин в шарах епітелію та зменшилася кількість проліферуючих клітин власної слизової. Таким чином, застосування ЛПК №2 в комплексній терапії хворих на лейкоплакію слизової оболонки порожнини рота сприяє значному зменшенню вираженості морфологічних ознак ураження слизової оболонки порожнини рота і зниженню проліферативної активності епітелію уражених ділянок (рис. 9.14).

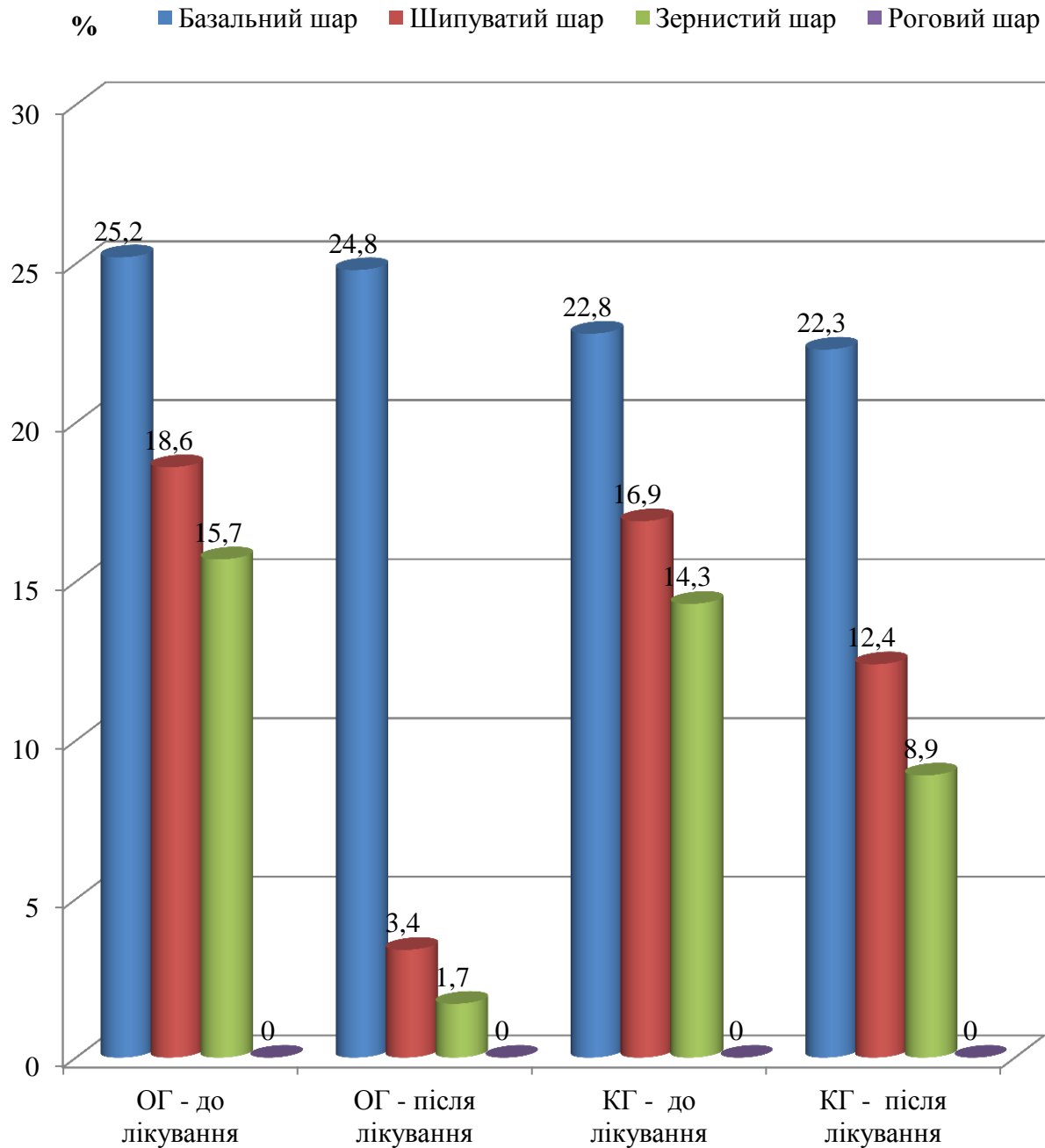


Рис. 9.14. Пошаровий індекс проліферації за Ki-67 в епітелії пацієнтів II групи спостереження після лікування

Після комплексної терапії з використанням ЛПК №2 у пацієнтів основної групи був досягнутий позитивний ефект у всіх випадках: повне одужання – у шести (24,0%) пацієнтів (у чотирьох пацієнтів з плоскою формою і у двох з підвищеною) (рис. 9.15, 9.16); значне поліпшення – у 12 (48,0%); патологічний процес перейшов з верукозної форми в плоску у п'яти (20,0%) пацієнтів.



Рис. 9.15. Пацієнт Б., 1958 р.н. (історія хвороби № 11856); стаж паління – 26 років, палить до 12 сигарет на день. Хворіє декілька місяців, раніше лікувався (вітамін А). Діагноз: верукозна форма лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота. Гістологічна будова слизової оболонки порожнини рота на ділянці лейкоплакії – SIN2

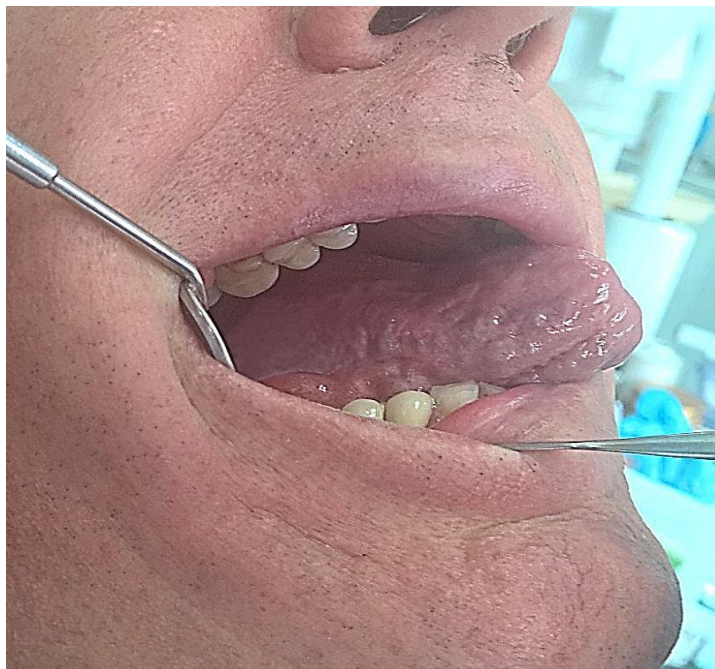


Рис. 9.16. Пацієнт Б., 1958 р.н. (історія хвороби № 11856); проведено лікування ЛПК №2. Через місяць після лікування – повне одужання. Палить до трьох сигарет на день

Стан без змін спостерігався у двох (8,0%) пацієнтів основної групи, які не змогли побороти свої шкідливі звички (рис. 9.17).

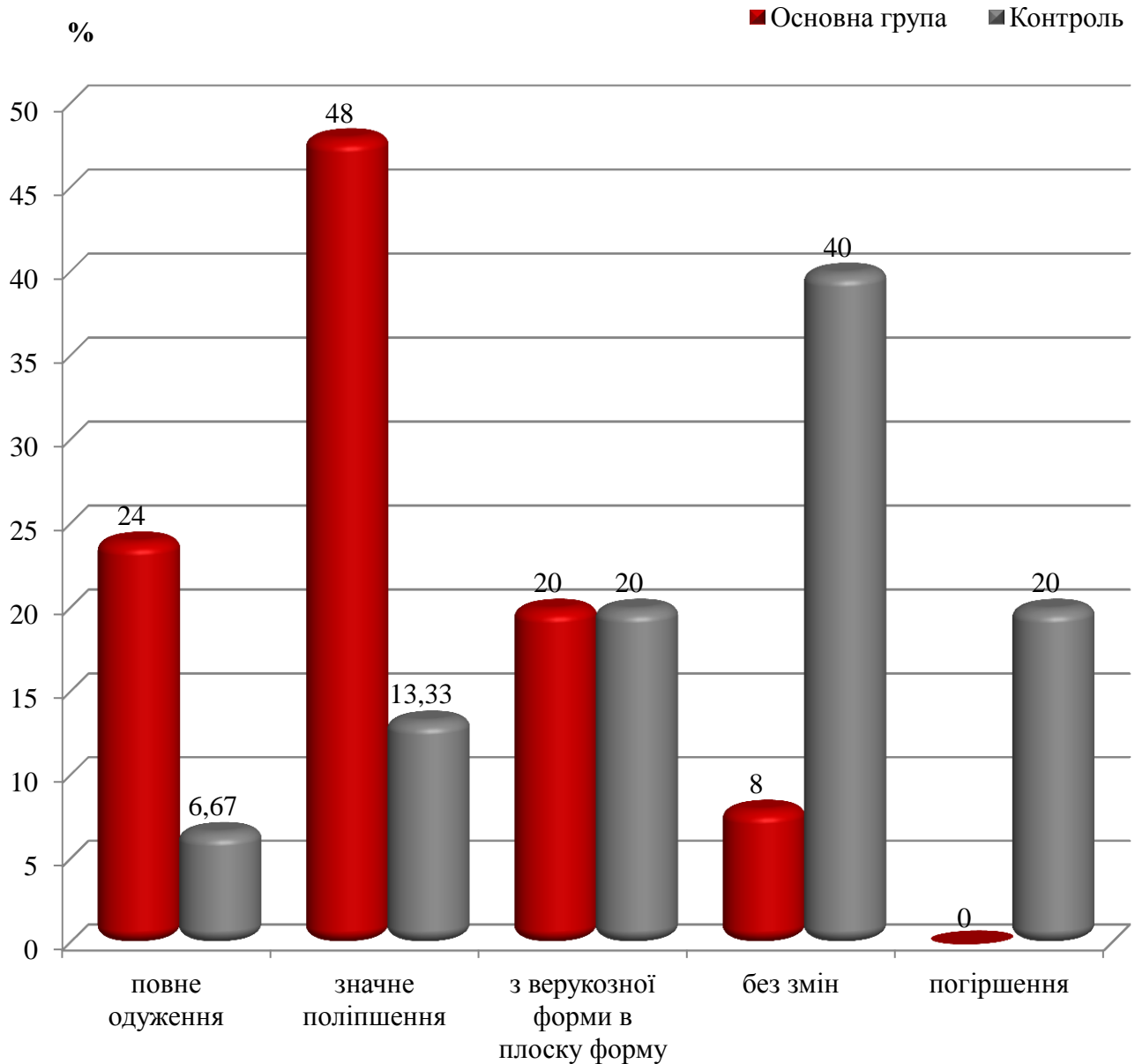


Рис. 9.17. Результати оцінки ефективності комплексного лікування пацієнтів контрольної і основної груп через 30 днів

В контрольній групі після застосування базової традиційної терапії відбулися наступні зміни: повне одужання – у одного (6,67,0%) пацієнта з плоскою формою, значне поліпшення – у двох (13,33%); патологічний процес

перейшов з підвищеної форми в плоску форму – у трьох (20,0%) пацієнтів; без видимого поліпшення – у шести (40,0%) і погіршення у трьох пацієнтів (20,0%) (рис. 9.17). Пацієнтам контрольної групи, у яких сталося погіршення, було призначено хірургічне лікування.

Після лікування пацієнтів попросили самим оцінити успішність терапії, і були отримані такі результати (рис. 9.18). У основній групі п'ятнадцять (60,0%) пацієнтів відзначили значні поліпшення після застосування ЛПК №2 і тільки два (13,33%) пацієнта у контрольній групі. Вісім (32,0%) пацієнтів основної групи помітили поліпшення після лікування і тільки один (6,67%) пацієнт контрольної групи. При цьому шість (40,0%) пацієнтів контрольної групи вказували на відсутність ефекту після проведеного лікування, у трьох (20,0%) пацієнтів контрольної групи ефект був слабким, а у трьох (20,0%) – погіршення. На відміну від основної групи, де тільки два (8,0%) пацієнта відзначили слабкий ефект від проведеного лікування (рис. 9.18).



Рис. 9.18. Результати оцінки успішності комплексного лікування пацієнтів контрольної і основної груп через 30 днів

Надалі всіх пацієнтів спостерігали на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця протягом 1,5 років. Пацієнтам основної та контрольної груп, у яких через місяць після проведеної терапії відбулися значні поліпшення, поліпшення і стан без змін, були призначені повторно ЛПК №2 і ЛПК №6. Через три місяці після початку лікування результати були такі: в основній групі повне одужання – сім (28,0%) пацієнтів, значне поліпшення – 13 (52,0%), поліпшення – три (12,0%) і стан без змін – два (8,0%); у контрольній групі повне одужання – один (6,67%) пацієнт, значне поліпшення – два (13,33%), поліпшення – два (13,33%), стан без змін – сім (46,67%) і погіршення – три (20,0%) (рис. 9.19).



Рис. 9.19. Результати оцінки ефективності комплексного лікування пацієнтів контрольної і основної груп через три місяці

Через шість місяців (рис. 9.20) частка випадків позитивної динаміки від комплексного лікування із застосуванням ЛПК №2 склала 86,67%, а в групі пацієнтів, яким призначався ЛПК №6, вона не перевищила 40,33% ($t = 2,50$; $p < 0,05$). У контрольній групі виявлено три випадки погіршення стану (20,0%), а в основній групі таких випадків зафіксовано не було.

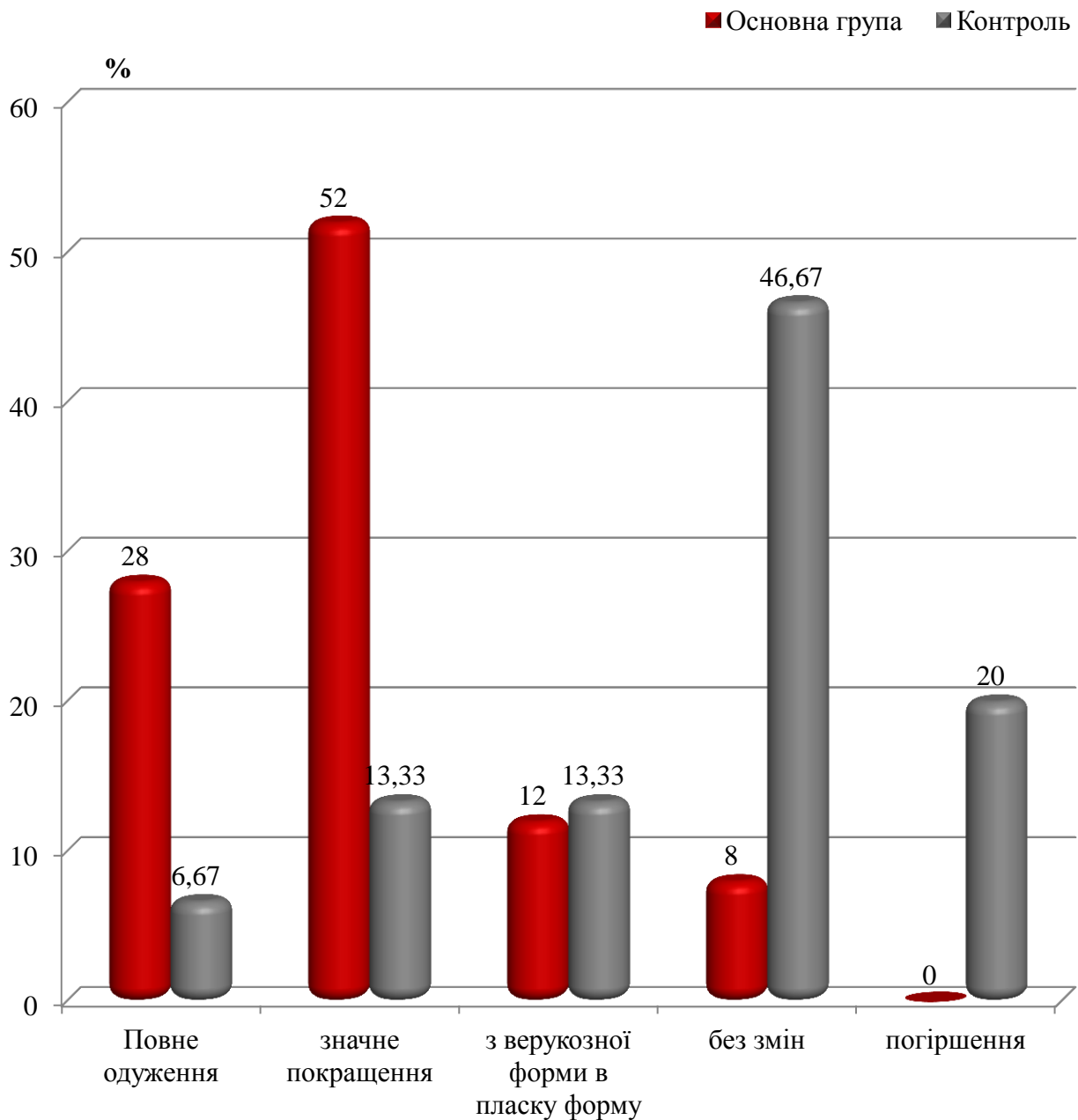


Рис. 9.20. Результати оцінки ефективності комплексного лікування пацієнтів контрольної і основної груп через шість місяців

Через 12 місяців після проведеного лікування (рис. 9.21) позитивний ефект відзначено у 33,33% пацієнтів контрольної групи, яким призначали ЛПК №6, і у 88,0% пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК №2 ($p<0,05$). Причому погіршення стану слизової оболонки порожнини рота у контрольній групі виявлено у п'яти (33,33%) пацієнтів, а в основній групі таких епізодів зафіксовано не було ($p<0,01$).

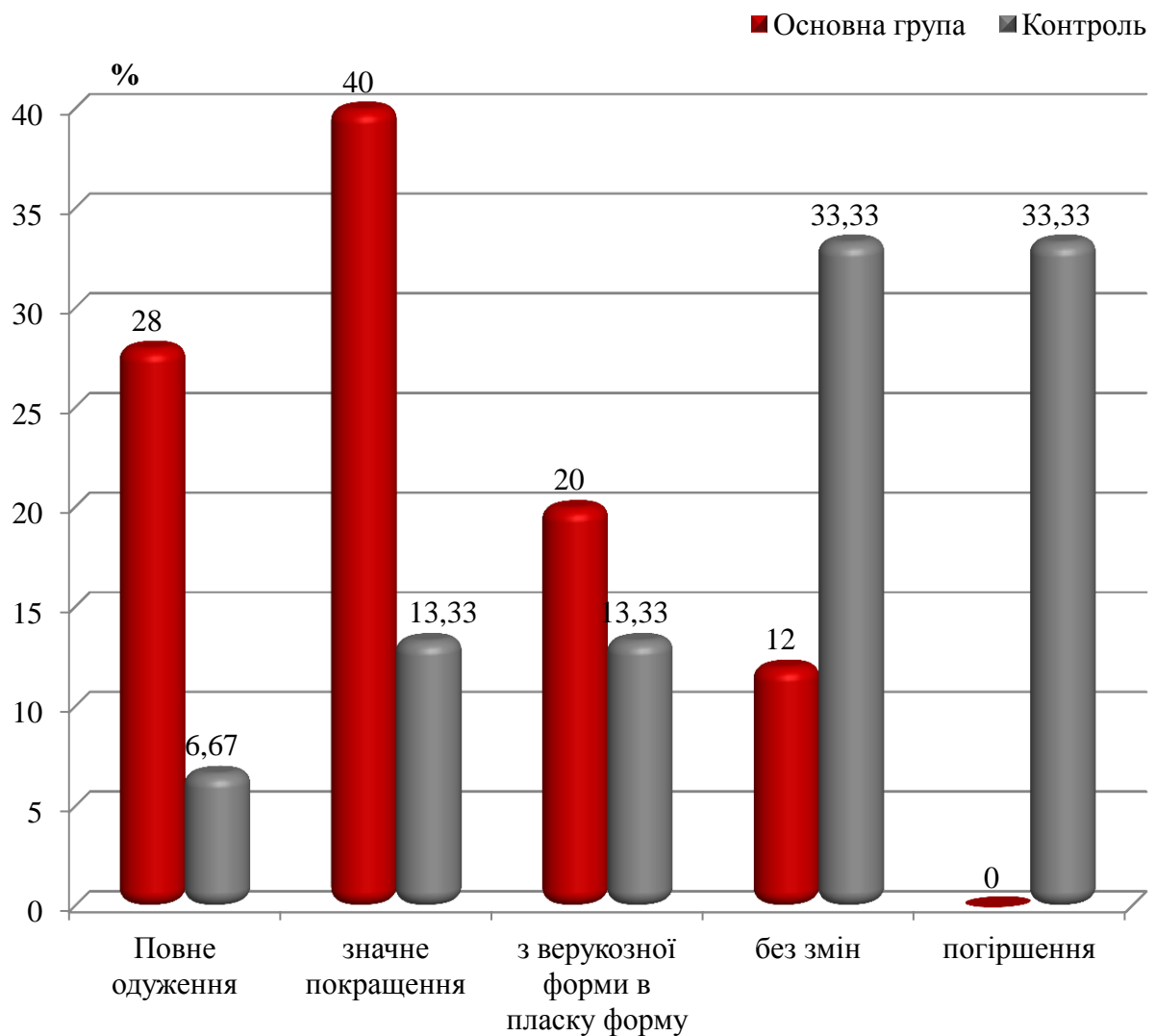


Рис. 9.21. Результати оцінки ефективності комплексного лікування пацієнтів контрольної і основної груп через 12 місяців

Отримані результати свідчать, що ЛПК №2 має високу ефективність при лікуванні лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота, що дозволяє вважати перспективним подальше впровадження даного лікувально-профілактичного комплексу в стоматологічну практику.

9.4.1.3. Оцінка ефективності застосування ЛПК №3 і №6 у комплексному лікуванні пацієнтів III групи спостереження

У основній групі 25 пацієнтам з верукозною і ерозивно-виразковою формами лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота лікування проводили за допомогою ербієвого лазера (ЛПК №3). Ділянку ураженої слизової оболонки видаляли шляхом коагуляції (випарювання). Операція протікала безкровно з одномоментним формуванням карбонізованої плівки. З огляду на те, що уражена ділянка слизової оболонки у деяких випадках не має чітких кордонів, дана методика дозволяє повністю охопити патологічну зону.

Так, при використанні ЛПК №3 вже в першу добу після операції відсутність болю відзначали 17 (68,0%) пацієнтів основної групи, і тільки на третій день після операції – дев'ять (60,0%) контрольної. Причому, в основному ці скарги зберігалися у пацієнтів при локалізації елементів в області рухомої частини слизової оболонки присінку порожнини рота з поширенням на перехідну складку. Незважаючи на те, що всім хворим в післяопераційному періоді було рекомендовано уникати прийому подразнюючої і твердої їжі, саме порушення цих застережень ставало в більшості випадків причиною інтенсивного больового синдрому (рис. 9.22).

У 22 (88,0%) пацієнтів основної групи вже на третю добу в зоні оперативного втручання спостерігалася тільки слабка гіперемія, а в контрольній групі – лише у одного (6,67%). На п'яту добу у 21 (84,0%) пацієнта основної групи слизова оболонка в зоні оперативного втручання приймала звичайне забарвлення, а в контрольній – у трьох (20,0%) пацієнтів (табл. 9.5).

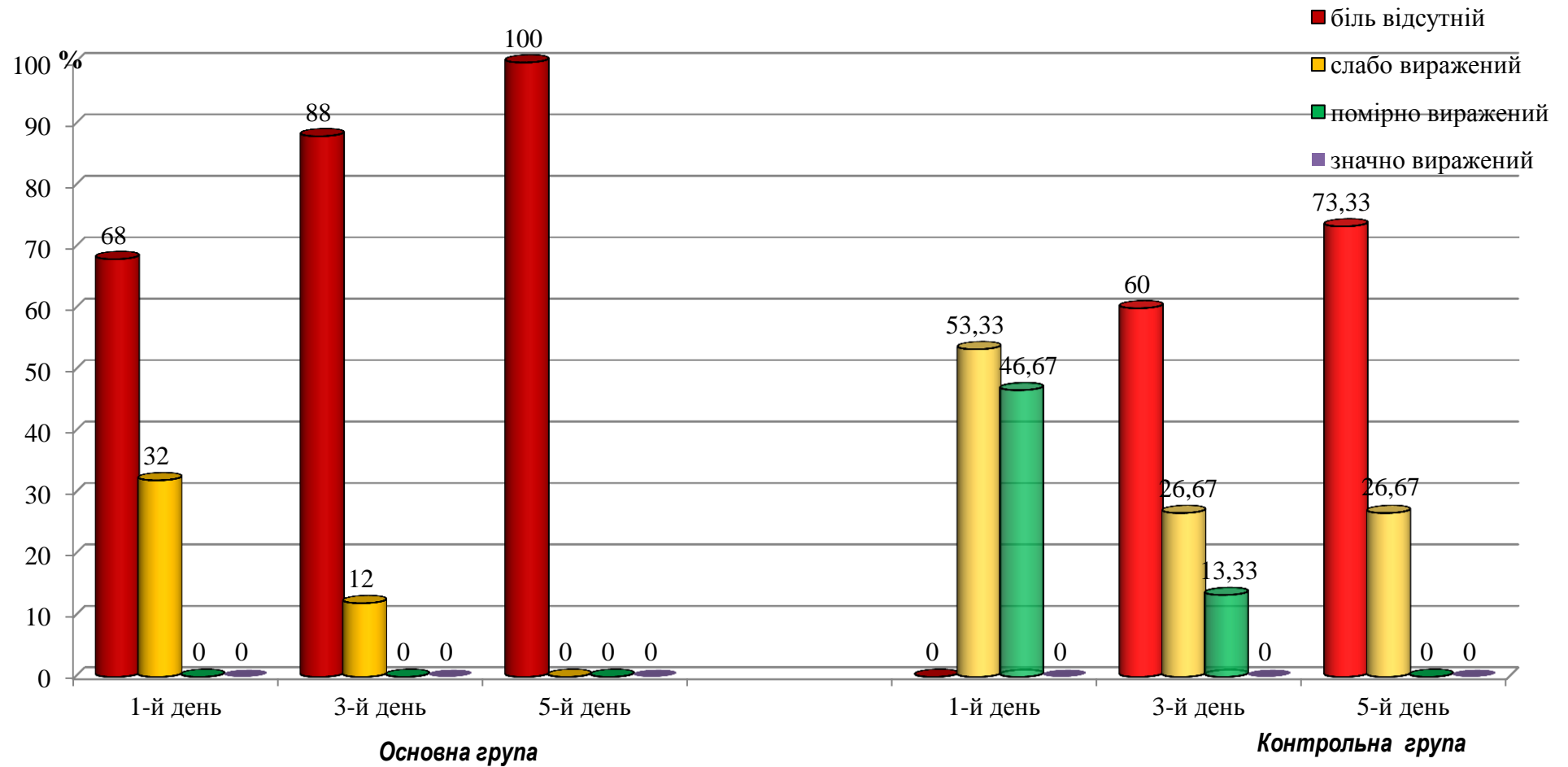


Рис. 9.22. Розподіл пацієнтів III групи спостереження залежно від ступеня вираженості болю

Таблиця 9.5

Характеристика слизової оболонки порожнини рота у зоні оперативного втручання пацієнтів III групи спостереження

Групи	Терміни спостереження, дні	Стан слизової оболонки в зоні оперативного втручання									
		Звичайне забарвлення		Легка гіперемія		Помірна гіперемія		Яскрава гіперемія		Ціаноз	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основна	1	–	–	1	4,0	21	84,0	3	12,0	–	–
	3	2	8,0	22	88,0	1	4,0	–	–	–	–
	5	21	84,0	4	16,0	–	–	–	–	–	–
Контрольна	1	–	–	–	–	3	20,0	12	80,0	–	–
	3	–	–	1	6,67	9	60,0	5	33,33	–	–
	5	3	20,0	9	60,0	3	20,0	–	–	–	–

У 12 (80,0%) пацієнтів контрольної групи на третю добу після операції спостерігалася значна кількість фібринозного нальоту на поверхні рани, а в той самий час у 24 (96,0%) пацієнтів основної групи – невелика кількість. На п'яту добу у всіх пацієнтів основної групи відбулася епітелізація (рис. 9.23).

Слабо виражений колатеральний набряк в перший день після операції висічення слизової оболонки порожнини рота випромінюванням ербієвого лазера відзначено у 20 (80,0%) пацієнтів основної групи і у семи (46,67%) контрольної. На третій день він зберігався тільки у чотирьох (16%) пацієнтів основної групи, а у 21 (84%) повністю зник. На п'ятий день у 24 (96%) пацієнтів основної групи явища колатерального набряку не встановлені, а в контрольній групі виявлені у одного (6,67%) пацієнта (табл. 9.6).

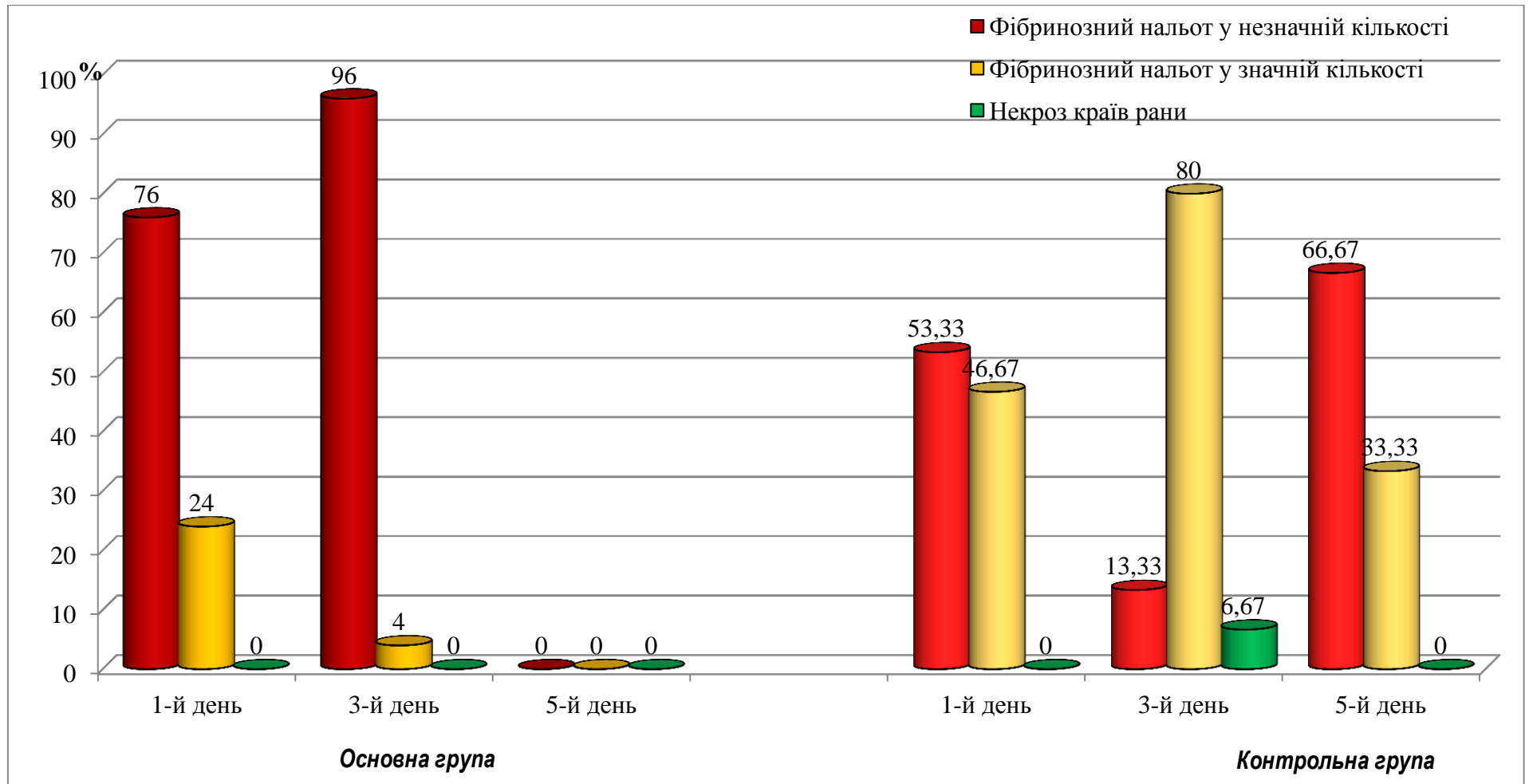


Рис. 9.23. Розподіл пацієнтів III групи спостереження залежно від стану ранової поверхні

Таблиця 9.6

**Характеристика колатерального набряку навколишніх м'яких тканин
пацієнтів ІІІ групи спостереження**

Групи	Терміни спостереження, дні	Відсутній		Слабо виражений		Виражений		Різко виражений з гіперемією шкірних покривів	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основна	1	–	–	20	80,0	5	20,0	–	–
	3	21	84,0	4	16,0	–	–	–	–
	5	24	96,0	1	4,0	–	–	–	–
Контрольна	1	–	–	7	46,67	8	53,33	–	–
	3	–	–	8	53,33	7	46,67	–	–
	5	1	6,67	12	80,0	2	13,33	–	–

Таким чином, після застосування ЛПК №3 післяопераційний період протікав без ускладнень і більш комфортно для оперованих пацієнтів, з малою вираженістю больового синдрому і колатерального набряку (рис. 9.24, 9.25, 9.26).

Площа поверхні рани у пацієнтів основної групи на третій день зменшилася в 1,6 рази, на п'ятий – у 3,3 рази порівняно з початковим рівнем, а у пацієнтів контрольної групи – в 0,8 і 2,2 рази, відповідно. Повна епітелізація у пацієнтів основної групи спостерігалася на $4,5 \pm 0,5$ день. Кінцевим результатом ранового загоєння після впливу ербієвого лазера стало утворення ніжного рубця з невеликим фіброзом.



Рис. 9.24. Пацієнтка Б., 1959 р.н. (історія хвороби № 6374); не палить. Хворіє близько 12 місяців, раніше лікувалася (вітамін А). Діагноз: верукозна форма лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота. Гістологічна будова слизової оболонки порожнини рота в області лейкоплакії – SIN2



Рис. 9.25. Пацієнтка Б., 1959 р.н. (історія хвороби № 6374); операційна рана після лікування за допомогою ербієвого лазера



Рис. 9.26. Пацієнтка Б., 1959 р.н. (історія хвороби № 6374); через шість місяців після лікування

Одночасно при застосуванні ЛПК №3 реєструвалася позитивна динаміка цитогенетичних показників, показників проліферації і деструкції ядра у пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота, при цьому у пацієнтів контрольної групи вона була не суттєвою (табл. 9.7).

Так, частота виявлення клітин з мікроядрами у пацієнтів основної групи після лікування знизилася в 2,3 рази, в контрольній – в 1,58 рази, а частота клітин з протрузіями в 4,71 рази і в 2,58 рази, відповідно. Частота знаходження протрузій типу «розбите яйце» у пацієнтів основної групи зменшилася в 4,56 рази. За результатами нашого дослідження після проведеного лікування сумарні показники частот цитогенетичних порушень (сума клітин з мікроядрами і протрузіями) в клітинах букального епітелію склали у пацієнтів основної групи $1,16 \pm 0,36$, в контрольній – $2,17 \pm 0,22$, відповідно; відмінності статистично достовірні. Спостерігалася позитивна динаміка зниження показників порушення проліферації клітин букального епітелію у пацієнтів обох груп після проведеного лікування. Так, частота клітин з двома ядрами у пацієнтів основної групи зменшилася в 3,5 рази, а в контрольній – в 2,29 рази, відповідно. Також спостерігалася значна позитивна динаміка зниження показників апоптозу в клітинах букального епітелію основної групи після проведеного лікування ЛПК №3.

Таблиця 9.7

Цитогенетичні показники, показники проліферації і деструкції ядра у пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота основної і контрольної груп III групи спостереження до і після лікування ($x_{cp} \pm SE$)

Показники	Контрольна група до лікування*	Контрольна група після лікування**	Основна група до лікування***	Основна група після лікування****
<i>Цитогенетичні показники</i>				
Частота клітин з мікроядрами	0,71±0,08	0,45±0,01	0,62±0,05	0,27±0,06
Частота клітин з протрузіями типу «бульбашка»	3,38±0,52	1,08±0,64	3,1±0,26	0,62±0,08
Частота клітин з протрузіями типу «розбите яйце»	0,31±0,06	0,33±0,04	0,41±0,06	0,09±0,09
Частота клітин з протрузіями типу «язик»	0,75±0,07	0,31±0,52	0,68±0,06	0,18±0,05
Сумарна частота клітин з протрузіями	4,44±0,24	1,72±0,14	4,19±0,33	0,89±0,22
Частота клітин з цитогенетичними пошкодженнями (клітини з мікроядрами і протрузіями сумарно)	5,15±0,31	2,17±0,22	4,81±0,42	1,16±0,36
Частота клітин з ядром атипової форми	35,59±0,74	15,27±0,78	34,58±1,33	8,01±0,72

Продовження табл.9.7.

Показники	Контрольна група до лікування*	Контрольна група після лікування**	Основна група до лікування***	Основна група після лікування****
<i>Показники порушення проліферації</i>				
Частота клітин з двома ядрами	3,68±0,41	1,61±0,46	3,61±0,31	1,03±0,54
Частота клітин з круговою насічкою	5,99±0,96	2,26±0,12	6,24±0,32	1,31±0,68
Сумарна частота	9,67±0,81	3,87±0,77	9,85±0,42	2,34±0,59
<i>Показники ранньої стадії деструкції ядра (апоптозу/некрозу)</i>				
Частота клітин з перинуклеарною вакуоллю	33,72±3,23	18,98±2,85	32,88±4,41	11,03±3,39
Частота клітин з конденсацією хроматину	273,66±11,61	124,79±16,11	255,34±12,07	49,36±11,06
Частота клітин з вакуолізацією ядра	97,12±5,17	29,89±3,65	89,12±3,66	6,57±1,85
<i>Показники завершення деструкції ядра (апоптозу/некрозу)</i>				
Частота клітин з каріорексисом	8,42±1,09	3,43±0,86	7,11±1,35	1,99±0,78
Частота клітин з каріопікнозом	32,91±2,52	14,22±2,17	34,77±1,82	2,84±0,26
Частота клітин з каріолізисом	377,77±17,63	172,46±17,88	403,69±43,56	78,46±8,05
Частота клітин з апоптозними тілами	1,18±0,57	0,64±0,33	1,14±0,43	0,27±0,43

Примітка. Відмінності показників достовірні для *і**** – $p < 0,05$; ** і *** – $p < 0,01$. Достовірні відмінності між групами за χ^2 .

Аналіз показників індексу мічених антитіл до білка Ki-67 ядер клітин епітелію виявив виражену тенденцію до нормалізації проліферативної активності у пацієнтів, які отримували ЛПК №3. Так, на тлі проведеної терапії індекс проліферації за Ki-67 значно знизився. Змінилося і кількість розподілу Ki-67-позитивних клітин в шарах епітелію. Зменшилася кількість проліферуючих клітин власної слизової.

Таким чином, застосування ЛПК №3 в комплексній терапії хворих лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота сприяє значному зменшенню вираженості морфологічних ознак ураження слизової оболонки порожнини рота і зниженню проліферативної активності епітелію уражених ділянок (рис. 9.27).

Слід зазначити, що в основній групі у одного пацієнта через 12 місяців трапився рецидив захворювання. Аналіз показав, що його причиною стало загострення у пацієнта захворювань шлунково-кишкового тракту. У контрольній групі через шість місяців також відмічався один випадок рецидиву, а через 12 місяців – ще три.

Отримані результати свідчать, що ЛПК №3 має високу ефективність при лікуванні лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота, що дозволяє вважати перспективним подальше впровадження даного лікувально-профілактичного комплексу в стоматологічну практику.

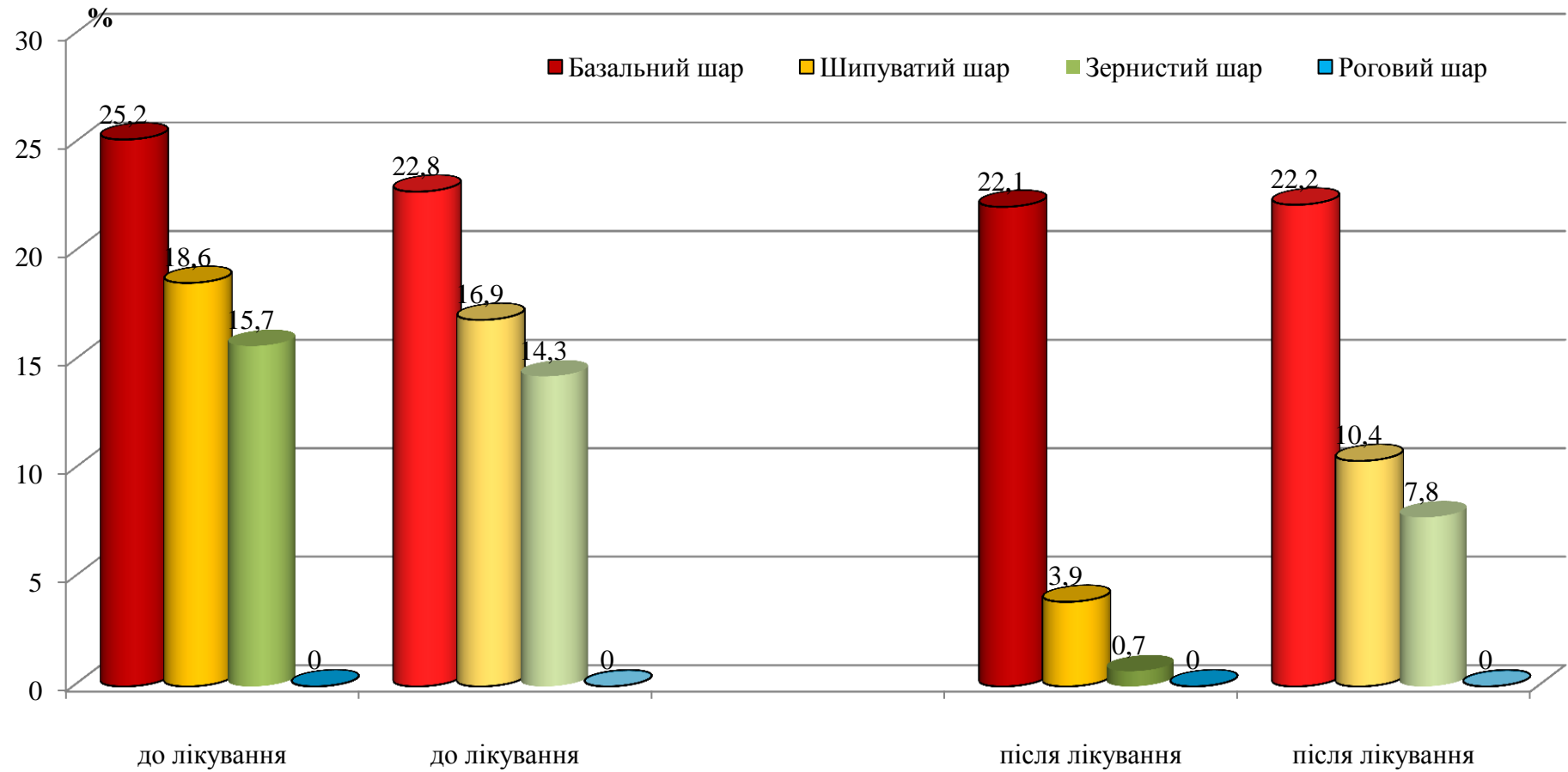


Рис. 9.27. Пошаровий індекс проліферації за Ki-67 в епітелії пацієнтів III групи спостереження після лікування

9.4.1.4. Оцінка ефективності застосування ЛПК №4 і №6 у комплексному лікуванні пацієнтів IV групи спостереження

У 15 пацієнтів основної групи видалення ураженої верукозною і ерозивно-виразковою формами лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота проводили з використанням аргоноплазменної коагуляції (ЛПК №4). Уже в першу добу після операції відсутність болю відзначали 13 (86,67%) пацієнтів основної групи, а вісім (53,33%) пацієнтів контрольної групи – на третій день. Причому, в основному скарги зберігалися у пацієнтів при локалізації елементів в області рухомої частини слизової оболонки присінку порожнини рота з поширенням на перехідну складку. Незважаючи на те, що всім хворим в післяопераційному періоді було рекомендовано уникати прийому подразнюючої і твердої їжі, саме порушення цих застережень було в більшості випадків причиною інтенсивного больового синдрому (рис. 9.28).

Слід зазначити, що в основній групі у одного пацієнта через 12 місяців трапився рецидив захворювання. Аналіз показав, що його причиною стало загострення у пацієнта захворювань шлунково-кишкового тракту. У контрольній групі через шість місяців також відмічався один випадок рецидиву, а через 12 місяців – ще три.

Отримані результати свідчать, що ЛПК №3 має високу ефективність при лікуванні лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота, що дозволяє вважати перспективним подальше впровадження даного лікувально-профілактичного комплексу в стоматологічну практику.

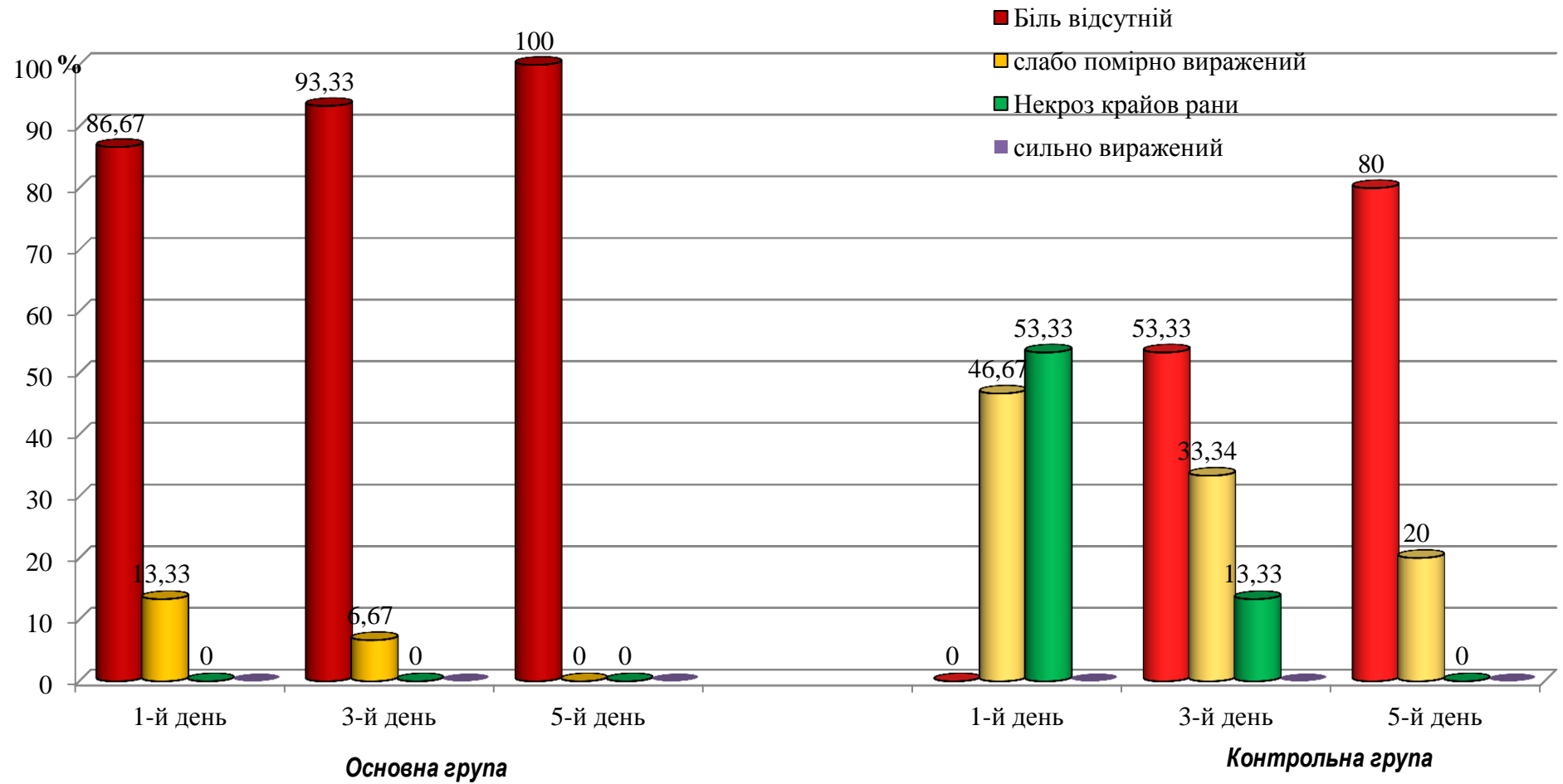


Рис. 9.28. Розподіл пацієнтів IV групи спостереження залежно від ступеню вираженості больового синдрому.

У 12 (80,0%) пацієнтів основної групи і у одного (6,67%) в контрольній вже на третю добу в зоні оперативного втручання спостерігалася слабка гіперемія. На п'яту добу у 12 (80,0%) пацієнтів основної групи і у трьох (20,0%) контрольної слизова оболонка в зоні оперативного втручання набувала звичайного забарвлення (табл. 9.8).

Таблиця 9.8

Характеристика стану слизової оболонки порожнини рота в зоні оперативного втручання пацієнтів IV групи спостереження

Групи	Терміни спостереження, дні	Стан слизової оболонки в зоні оперативного втручання									
		Звичайне забарвлення		Легка гіперемія		Помірна гіперемія		Яскрава гіперемія		Ціаноз	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основна	1	–	–	1	6,67	13	86,66	1	6,67	–	–
	3	2	13,33	12	80,0	1	6,67	–	–	–	–
	5	12	80,0	3	20,0	–	–	–	–	–	–
Контрольна	1	–	–	–	–	4	26,67	11	73,33	–	–
	3	–	–	1	6,67	10	66,66	4	26,67	–	–
	5	3	20,0	10	66,67	2	13,33	–	–	–	–

У 12 (80,0%) пацієнтів контрольної групи на третю добу після операції спостерігалася значна кількість фібринозного нальоту на поверхні рани, а у 14 (93,33%) пацієнтів основної групи – фібринозний наліт в невеликій кількості. На п'яту добу у всіх пацієнтів основної групи відбулася епітелізація (рис. 9.29).

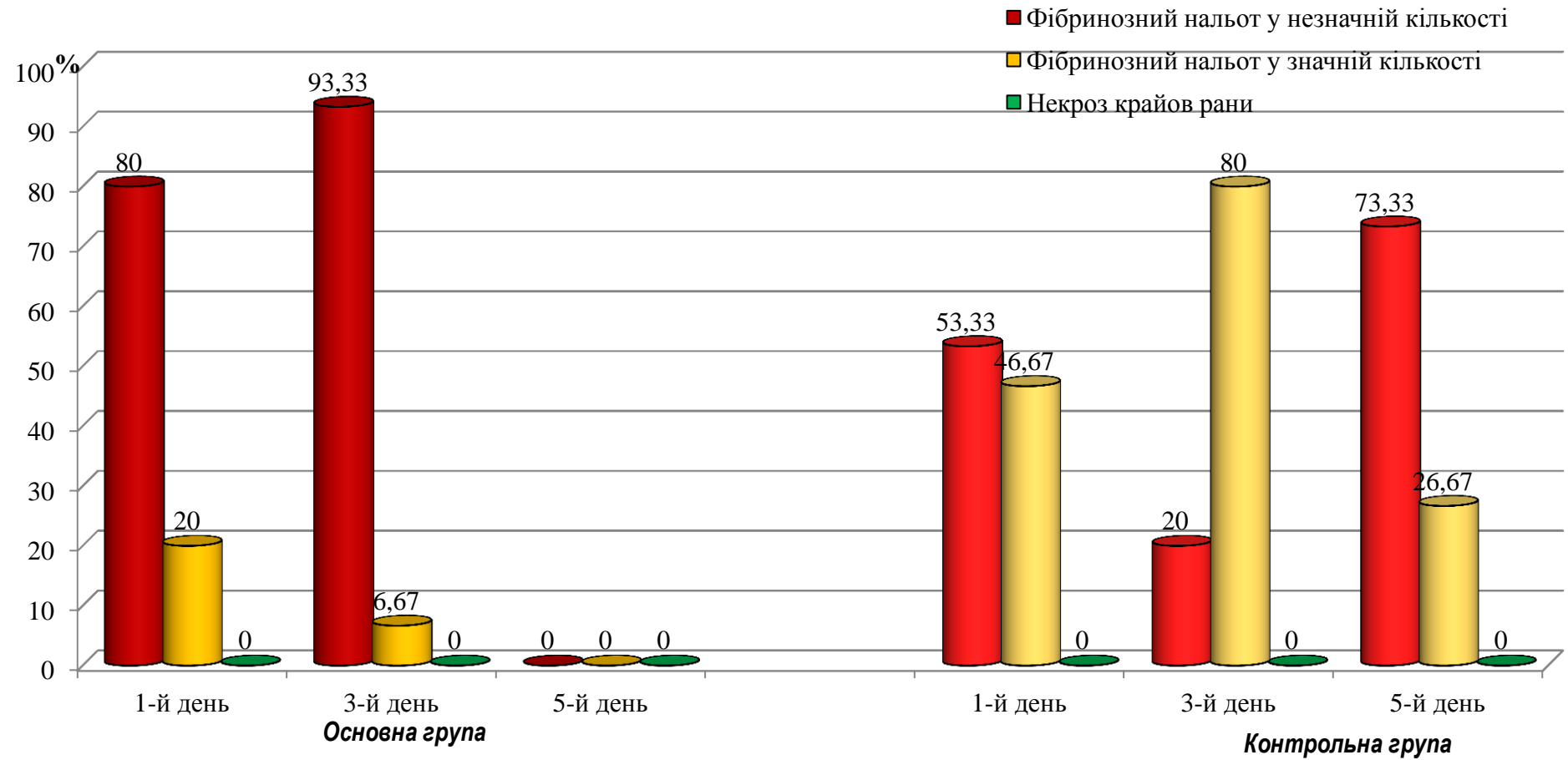


Рис. 9.29. Розподіл пацієнтів IV групи спостереження залежно від стану ранової поверхні.

Слабо виражений колатеральний набряк в перший день після операції висічення слизової оболонки порожнини рота спостерігався у 11 (73,33%) пацієнтів основної групи і у семи (46,67%) контрольної. На третій день слабо виражений колатеральний набряк зберігався тільки у п'яти (33,33%) пацієнтів основної групи, а у 10 (66,67%) він повністю зник. На п'ятий день у 14 (93,33%) пацієнтів основної групи і у двох (13,33%) контрольної явища колатерального набряку не встановлені (табл. 9.9).

Таблиця 9.9

Характеристика колатерального набряку навколишніх м'яких тканин пацієнтів IV групи спостереження

Групи	Терміни спостереження, дні	Набряк навколишніх м'яких тканин							
		Відсутній		Слабо виражений		Виражений		Різко виражений з гіперемією шкірних покривів	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основна	1	–	–	11	73,33	4	26,67	–	–
	3	10	66,67	5	33,33	–	–	–	–
	5	14	93,33	1	6,67	–	–	–	–
Кон-трольна	1	–	–	7	46,67	8	53,33	–	–
	3	–	–	9	60,0	6	40,0	–	–
	5	2	13,33	12	80,0	1	6,67	–	–

Таким чином, після застосування ЛПК №4 післяопераційний період протікав без ускладнень, більш комфортно для оперованих пацієнтів, з малою вираженістю больового синдрому і колатерального набряку (рис. 9.30, 9.31, 9.32).



Рис. 9.30. Пацієнтка Н., 1967 р.н. (історія хвороби № 5051); палить. Хворіє близько 12–18 місяців, раніше лікувалася (вітамін А). Діагноз: ерозивна форма лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота. Гістологічна будова слизової оболонки порожнини рота в області лейкоплакії – SIN3

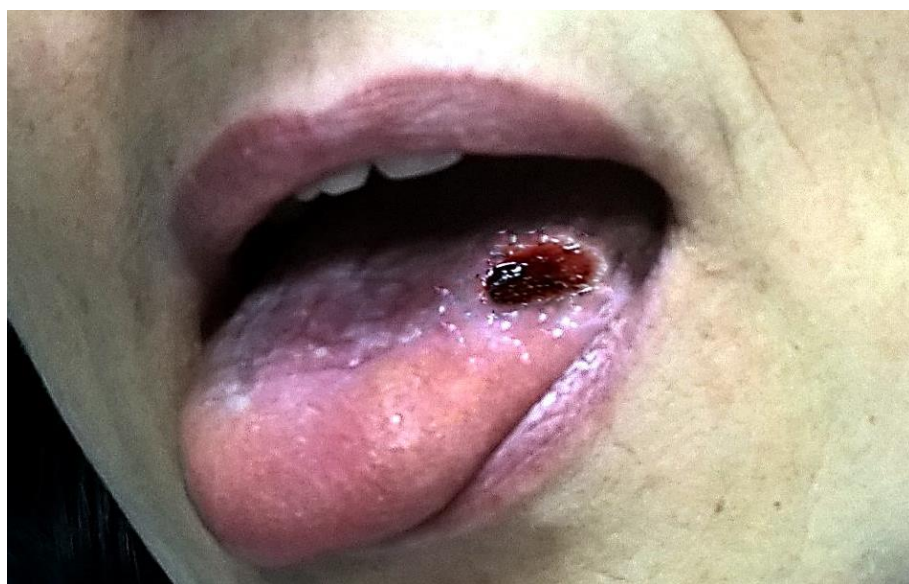


Рис. 9.31. Пацієнтка Н., 1967 р.н. (історія хвороби № 5051); операційна рана після використання аргоноплазменної коагуляції



Рис. 9.32. Пацієнтка Н., 1967 р.н. (історія хвороби № 5051); через шість місяців після лікування

Площа поверхні рани у пацієнтів основної групи на третій день зменшилася в 1,8 рази, а на п'ятий – в 3,5 рази порівняно з початковим рівнем; у пацієнтів контрольної групи – в 0,9 і 2,2 рази, відповідно. Звільнення рани від опікового струпа і повна епітелізація у пацієнтів основної групи спостерігалися на $5,2 \pm 0,4$ день, а у пацієнтів контрольної групи – на $7,4 \pm 0,5$ день.

Одночасно при застосуванні ЛПК №4 відзначалася позитивна динаміка цитогенетичних показників, показників проліферації і деструкції ядра у пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота, при цьому у пацієнтів контрольної групи вона була не суттєвою (табл. 9.10).

Так, частота виявлення клітин з мікроядрами у пацієнтів основної групи після лікування знизилася в три рази, а в контрольній – в два, клітин з протрузіями в основній групі – в 5,75 рази, а в контрольній – в 3,3 рази.

Цитогенетичні показники, показники проліферації і деструкції ядра у пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота основної і контрольної груп IV групи спостереження до і після лікування ($x_{cp} \pm SE$)

Показники	Контрольна група до лікування*	Контрольна група після лікування**	Основна група до лікування***	Основна група після лікування****
<i>Цитогенетичні показники</i>				
Частота клітин з мікроядрами	0,92±0,03	0,44±0,08	0,97±0,02	0,30±0,04
Частота клітин з протрузіями типу «бульбашка»	4,58±0,38	1,24±0,61	4,8±0,57	0,78±0,22
Частота клітин з протрузіями типу «розбите яйце»	0,71±0,17	0,28±0,16	0,63±0,03	0,16±0,09
Частота клітин з протрузіями типу «язик»	0,85±0,11	0,34±0,15	0,84±0,05	0,15±0,05
Сумарна частота клітин з протрузіями	6,14±0,16	1,86±0,11	6,27±0,62	1,09±0,34
Частота клітин з цитогенетичними пошкодженнями (клітини з мікроядрами і протрузіями сумарно)	7,06±0,36	2,30±0,51	7,24±0,27	1,39±0,36
Частота клітин з ядром атипової форми	45,62±0,98	15,76±1,41	49,02±1,44	8,75±0,69

Продовження табл.9.10

Показники	Контрольна група до лікування*	Контрольна група після лікування**	Основна група до лікування***	Основна група після лікування****
<i>Показники порушення проліферації</i>				
Частота клітин з двома ядрами	4,68±0,56	1,42±0,43	4,88±0,25	1,14±0,38
Частота клітин з круговою насічкою	7,98±0,85	2,32±0,64	8,12±0,41	1,34±0,36
Сумарна частота	12,66±0,98	3,74±0,59	13,0±0,33	2,48±0,61
<i>Показники ранньої стадії деструкції ядра (апоптозу/некрозу)</i>				
Частота клітин з перинуклеарною вакуоллю	63,75±4,25	16,28±3,57	64,35±5,5	12,88±1,12
Частота клітин з конденсацією хроматину	373,46±14,62	103,98±11,36	389,41±18,18	52,88±4,85
Частота клітин з вакуолізацією ядра	157,12±3,37	27,54±5,48	141,28±4,82	10,19±3,43
<i>Показники завершення деструкції ядра (апоптозу/некрозу)</i>				
Частота клітин з каріорексисом	9,49±1,54	2,08±1,12	9,92±1,81	1,83±0,66
Частота клітин з каріопікнозом	62,89±1,57	11,22±2,07	56,51±2,01	2,37±0,75
Частота клітин з каріолізисом	577,37±47,43	183,84±19,85	573,89±62,38	83,86±15,74
Частота клітин з апоптозними тілами	2,14±0,97	0,46±0,64	2,03±0,60	0,24±0,16

Примітка. Відмінності показників достовірні для *і**** – $p < 0,05$; ** і *** – $p < 0,01$. Достовірні відмінності між групами за χ^2 .

Частота знаходження протрузій типу «розбите яйце» у пацієнтів основної групи зменшилася в 3,9 рази. За результатами нашого дослідження, після проведеного лікування сумарні показники частот цитогенетичних порушень (сума клітин з мікроядрми і протрузіями) в клітинах букального епітелію склали у пацієнтів основної групи $1,39 \pm 0,36$, контрольної – $2,30 \pm 0,51$, відповідно; відмінності статистично достовірні. Також спостерігалася позитивна динаміка зниження показників порушення проліферації клітин букального епітелію у пацієнтів обох груп після проведеного лікування. Так, частота виявлення клітин з двома ядрами після лікування знизилася в 4,28 рази у пацієнтів основної групи і в 3,29 рази – контрольної. Поряд з цим після проведеного лікування ЛПК №4 зменшувалися показники апоптозу в клітинах букального епітелію основної групи.

Аналіз показників індексу мічених антитіл до білка Ki-67 ядер клітин епітелію виявив виражену тенденцію до нормалізації проліферативної активності у пацієнтів, які отримували ЛПК №4. Так, на тлі проведеної терапії індекс проліферації за Ki-67 значно знизився. Змінився і розподіл Ki-67-позитивних клітин в шарах епітелію, зменшилася кількість проліферуючих клітин власної слизової.

Таким чином, застосування ЛПК №4 в комплексній терапії хворих на лейкоплакію слизової оболонки порожнини рота сприяє суттєвому зменшенню вираженості морфологічних ознак ураження слизової оболонки порожнини рота і зниженню проліферативної активності епітелію уражених ділянок (рис. 9.33).

Надалі всіх пацієнтів спостерігали на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця протягом 1,5 років. Слід зазначити, що в основній групі у одного пацієнта через 18 місяців стався рецидив захворювання. Аналіз показав, що рецидив захворювання розвинувся у пацієнта в зв'язку з палінням до 20 сигарет на день. У контрольній групі через шість місяців трапився один випадок рецидиву, а через 12 місяців – ще у два.

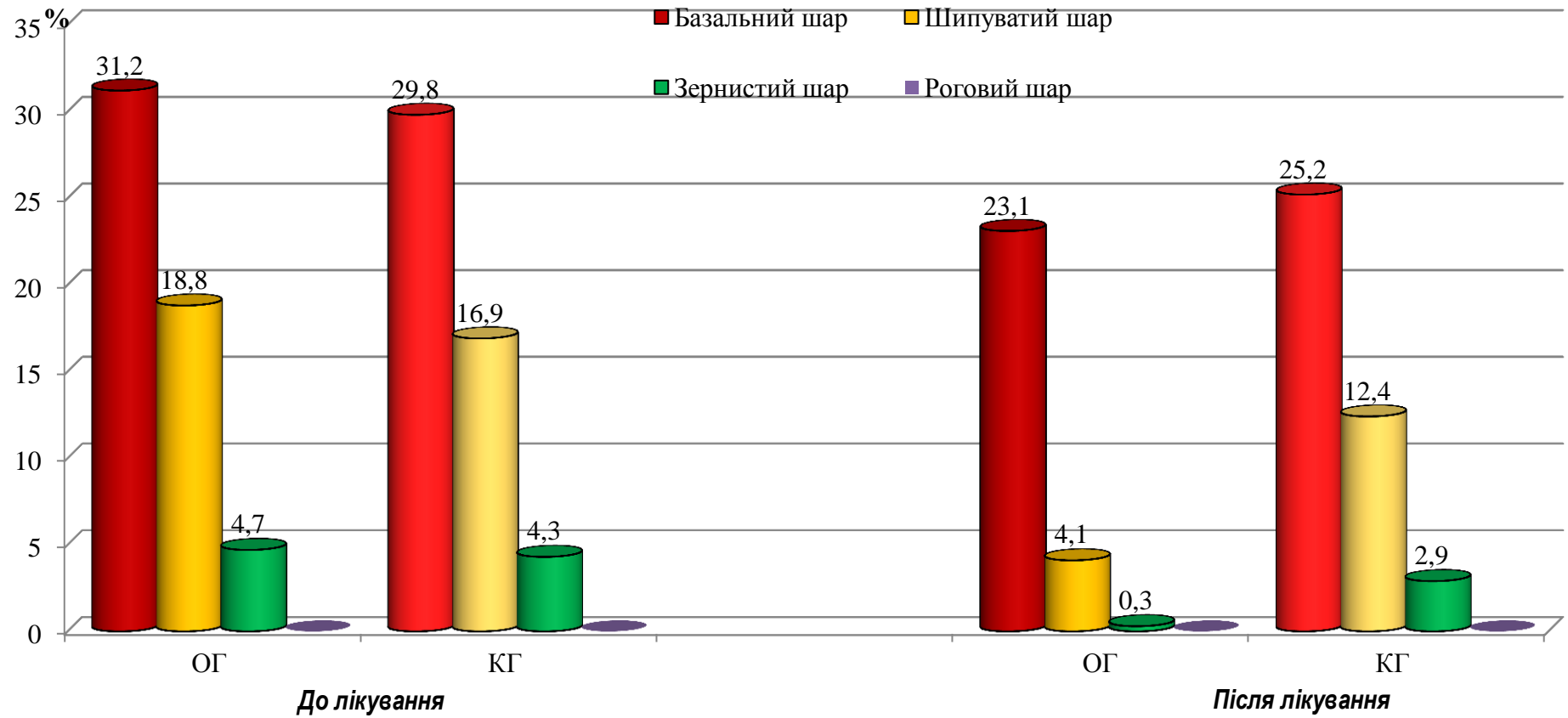


Рис. 9.33. Пошаровий індекс проліферації за Ki-67 в епітелії пацієнтів IV групи спостереження після лікування.

Отримані результати свідчать, що ЛПК №4 має високу ефективність при лікуванні лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота, що дозволяє вважати перспективним подальше впровадження даного лікувально-профілактичного комплексу в стоматологічну практику.

9.4.1.5. Оцінка ефективності застосування ЛПК №5 і №6 в комплексному лікуванні пацієнтів V групи спостереження

Видалення ділянки слизової оболонки порожнини рота, ураженої верукозною і ерозивно-виразковою формами лейкоплакії при наявності антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV16 проводили 15 пацієнтам основної групи з використанням ЛПК №5. Вже в першу добу після операції відсутність болю відзначали 12 (80,0%) пацієнтів основної групи, і тільки на третій день – три (30,0%) пацієнти контрольної. Причому, в основному ці скарги зберігалися у пацієнтів при локалізації елементів в області рухомої частини слизової оболонки присінку порожнини рота з поширенням на перехідну складку. Незважаючи на те, що всім хворим в післяопераційному періоді було рекомендовано уникати прийому подразнюючої і твердої їжі, саме порушення цих застережень в більшості випадків було причиною інтенсивного больового синдрому (рис. 9.34).

У 12 (80,0%) пацієнтів основної групи і лише у одного (10,0%) пацієнта контрольної вже на третю добу в зоні оперативного втручання спостерігалася легка гіперемія. На п'яту добу у 13 (86,67%) пацієнтів основної групи і у трьох (30,0%) контрольної слизова оболонка в зоні оперативного втручання набирала звичайного кольору (табл. 9.11).

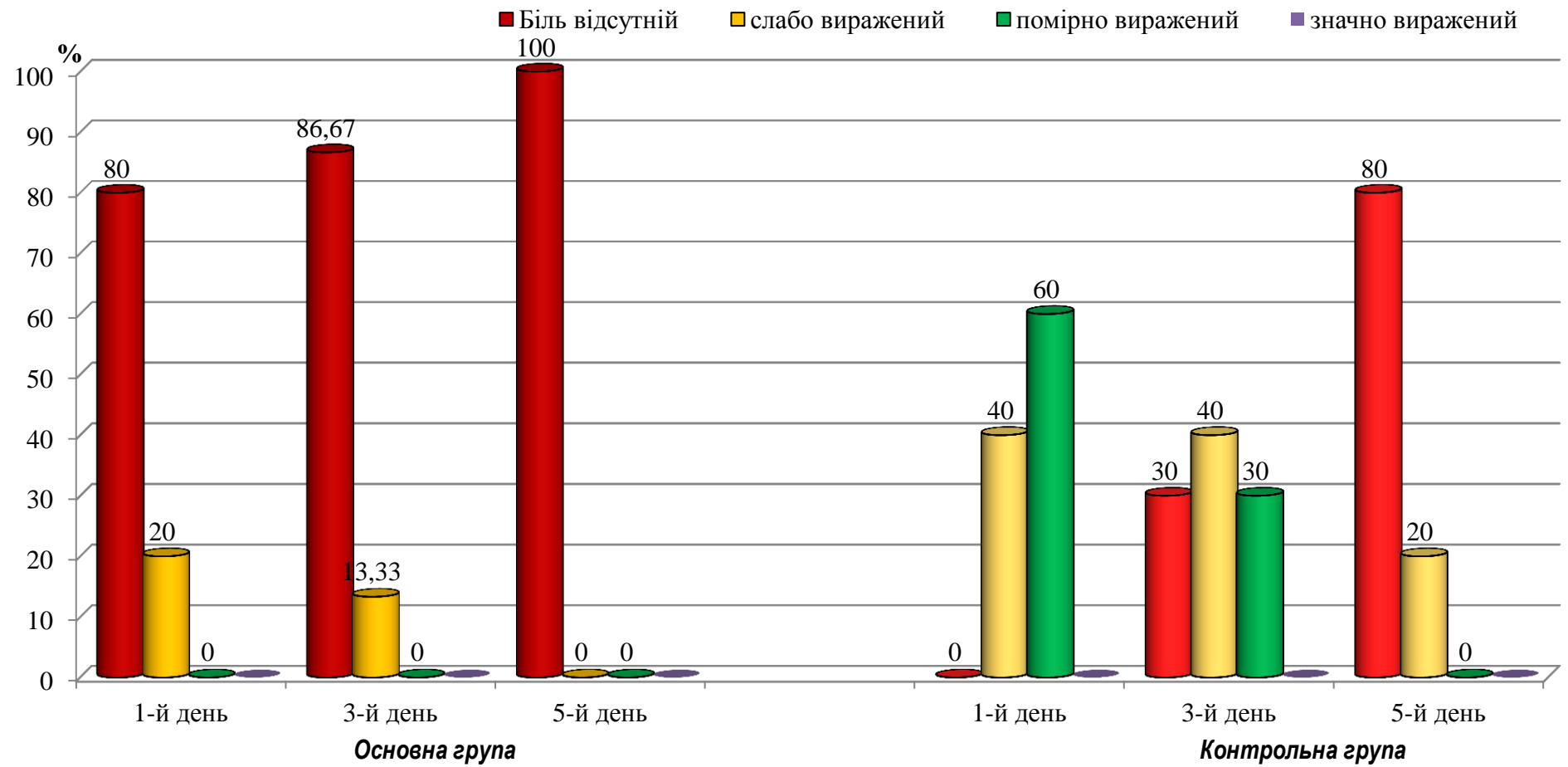


Рис. 9.34. Розподіл пацієнтів V групи спостереження залежно від ступеню вираженості больового синдрому

Таблиця 9.11

**Характеристика стану слизової оболонки порожнини рота в зоні
оперативного втручання пацієнтів V групи спостереження**

Групи	Терміни спостереження, дні	Стан слизової оболонки в зоні оперативного втручання									
		Звичайний колір		Легка гіперемія		Помірна гіперемія		Яскрава гіперемія		Цианоз	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основна	1	–	–	2	13,33	12	80,0	1	6,67	–	–
	3	2	13,33	12	80,0	1	6,67	–	–	–	–
	5	13	86,67	2	13,33	–	–	–	–	–	–
Контрольна	1	–	–	–	–	3	30,0	7	70,0	–	–
	3	–	–	1	10,0	7	70,0	2	20,0	–	–
	5	3	30,0	6	60,0	1	10,0	–	–	–	–

У шести (60,0%) пацієнтів контрольної групи на третю добу після операції спостерігалася значна кількість фібринозного нальоту на поверхні рани, а у 14 (93,33%) пацієнтів основної групи – фібринозний наліт в невеликій кількості. На п'яту добу у всіх пацієнтів основної групи відбулася епітелізація (рис. 9.35).

Слабо виражений колатеральний набряк в перший день після операції висічення слизової оболонки порожнини рота визначався у 12 (80,0%) пацієнтів основної групи і у чотирьох (40,0%) контрольної. На третій день він зберігався тільки у чотирьох (26,67%) пацієнтів основної групи, а у 11 (73,33%) він повністю зник. На п'ятий день у 14 (93,33%) пацієнтів основної групи явища колатерального набряку не встановлені, а в контрольній групі вони залишалися тільки у двох (20,0%) (табл. 9.12).

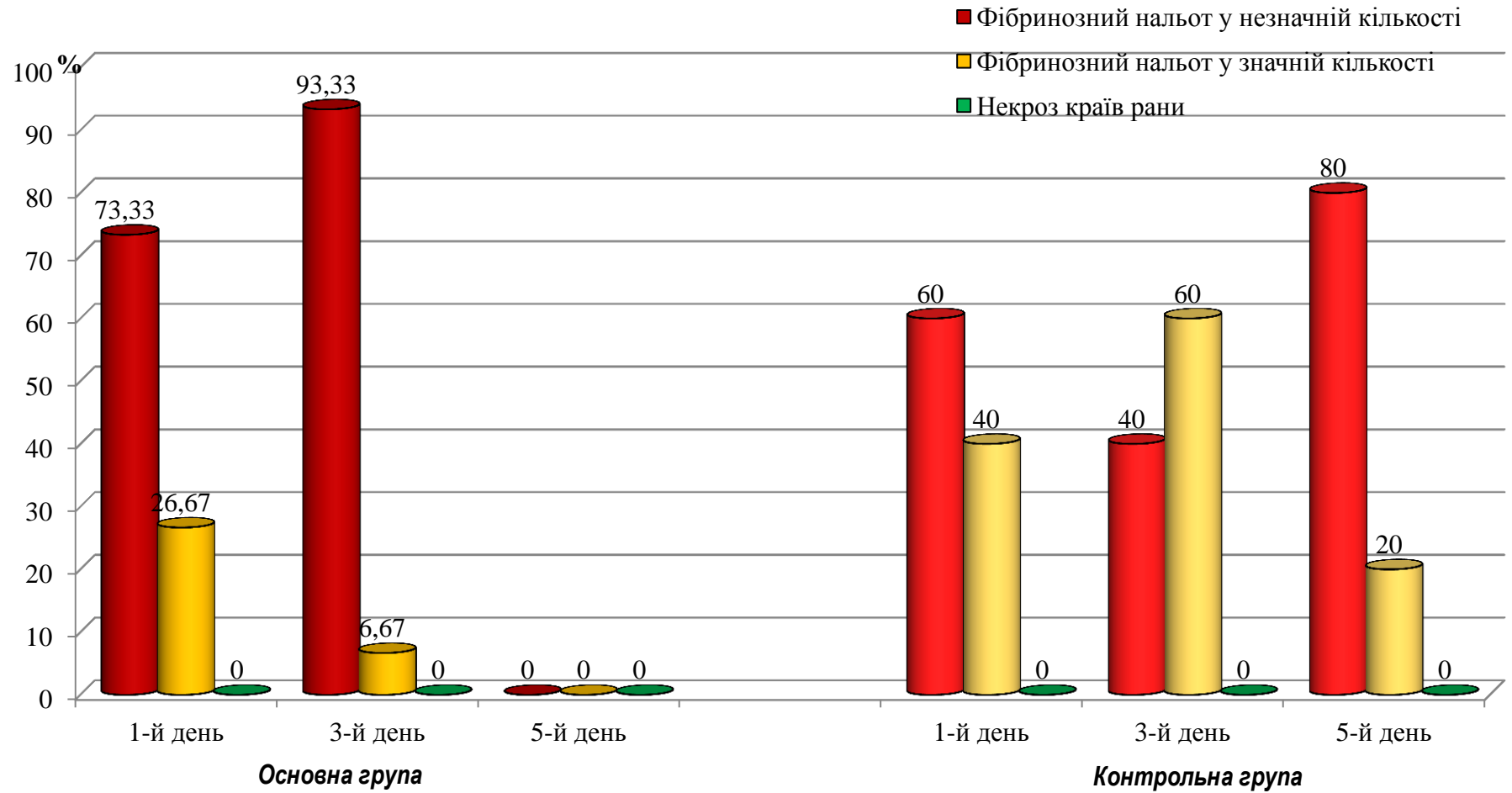


Рис. 9.35. Розподіл пацієнтів V групи спостереження залежно від стану ранової поверхні.

Характеристика колатерального набряку навколишніх м'яких тканин пацієнтів V групи спостереження

Групи	Терміни спостереження, дні	Набряк навколишніх м'яких тканин							
		Відсутній		Слабо виражений		Виражений		Різко виражений з гіперемією шкірних покривів	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основна	1	–	–	12	80,0	3	20,0	–	–
	3	11	73,33	4	26,67	–	–	–	–
	5	14	93,33	1	6,67	–	–	–	–
Кон-трольна	1	–	–	4	40,0	6	60,0	–	–
	3	–	–	7	70,0	3	30,0	–	–
	5	2	20,0	7	70,0	1	10,0	–	–

Таким чином, після застосування ЛПК №5 післяопераційний період протікав без ускладнень, більш комфортно для оперованих пацієнтів, з малою вираженістю больового синдрому і колатерального набряку (рис. 9.36, 9.37, 9.38).



Рис. 9.36. Пацієнтка Н., 1966 р.н. (історія хвороби № 4221); не палить. Хворіє близько 12–18 місяців, раніше лікувалась (вітамін А). Діагноз: верукозна форма лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота. ІГХ: наявність антигенів папілломавірусу людини високого ризику HPV16



Рис. 9.37. Пацієнтка Н., 1966 р.н. (історія хвороби № 4221); операційна рана після застосування ЛПК №5



Рис. 9.38. Пацієнтка Н., 1966 р.н. (історія хвороби № 4221); через шість місяців після лікування

Площа поверхні рани на третій день зменшилася у пацієнтів основної групи в 1,5 рази, а на п'ятий – в 3,2 рази порівняно з початковим рівнем, у пацієнтів контрольної групи – в 0,8 і 2,1 рази, відповідно. Звільнення рани від

опікового струпа і повна епітелізація спостерігалися у пацієнтів основної групи на $5,1 \pm 0,5$ день і на $7,5 \pm 0,4$ день у пацієнтів контрольної.

Аналіз показників експресії білка P16INK4a і антигенів HPV16 ядер клітин епітелію виявив виражену тенденцію до нормалізації проліферативної активності у пацієнтів, які отримували ЛПК №5. Так, на тлі проведеної терапії показники експресії білка P16INK4a і антигенів HPV16 значно знизилися (рис. 9.39).

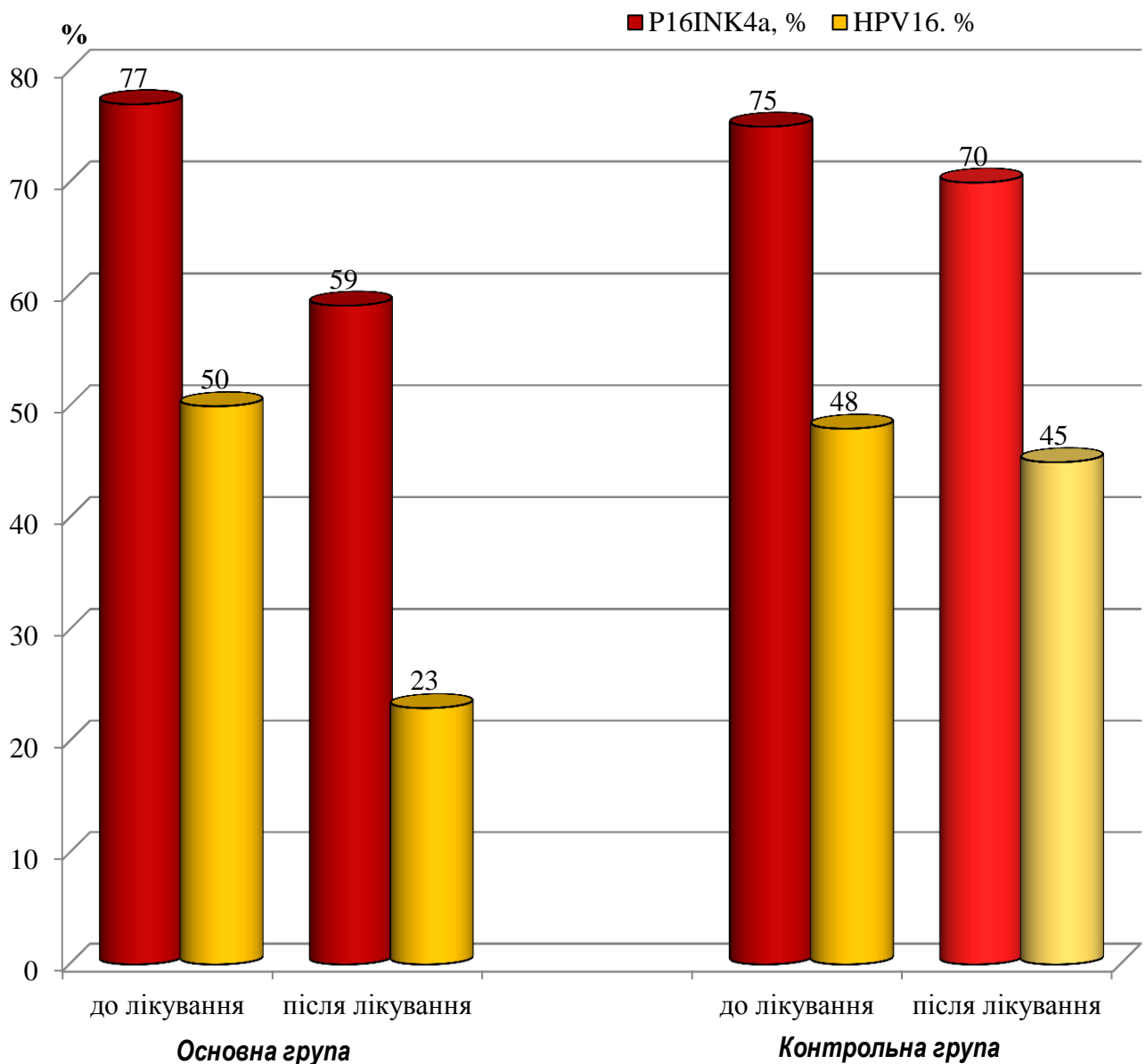


Рис. 9.39. Показники експресії білка P16INK4a і антигенів HPV16 в епітелії пацієнтів контрольної і основної груп після лікування

Слід зазначити, що в основній групі через 12 місяців рецидив захворювання стався у одного пацієнта. Аналіз показав, що це було пов'язано із загостренням загальносоматичних захворювань. У контрольній групі через шість місяців діагностовано один випадок рецидиву, а через 12 місяців – два.

Отримані результати свідчать, що ЛПК №5 має високу ефективність при лікуванні лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота при наявності антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV16, що дозволяє вважати перспективним подальше впровадження даного лікувально-профілактичного комплексу в стоматологічну практику.

9.4.1.6. Оцінка ефективності застосування ЛПК №7 і №8 в комплексному лікуванні пацієнтів VI групи спостереження

Комплексна терапія 70 пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота із застосуванням ЛПК №7 позитивно впливала на клініко-лабораторні показники.

В динаміці і на момент закінчення лікування відбувалося більш швидке порівняно з контрольною групою скорочення площі папульозних елементів і розмірів ерозій, зменшення набряку і гіперемії в осередку ураження, купірування больового синдрому і печіння в слизовій оболонці порожнини рота хворих на червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота, клінічна ремісія була більш тривалою.

Для оцінки ефективності проведеної терапії визначали наступні параметри: зменшення або зникнення суб'єктивних відчуттів в ротовій порожнині (больовий симптом, печіння, відчуття сухості, стягування), набрякості і гіперемії слизової оболонки та нальоту з поверхні слизової язика, скорочення площі папульозних висипів, термінів епітелізації ерозивних ділянок, а також тривалість клінічної ремісії.

Об'єктивний аналіз клінічної картини виявив зникнення болю, печіння, відчуття сухості і стягування на $7,03 \pm 0,12$ добу у пацієнтів основної групи і на $15,40 \pm 0,15$ добу – у пацієнтів контрольної ($p < 0,05$). Повна епітелізація ерозій

настала у 53 пацієнтів основної групи на $11,1 \pm 0,15$ добу і у 15 пацієнтів у групі порівняння на $22,25 \pm 0,11$ добу ($p < 0,05$) (рис. 9.39, 9.40). Позитивна динаміка регресу клінічних ознак до моменту закінчення лікування відзначена у всіх хворих основної групи і у 65,7% контрольної.

Після проведеного комплексного лікування в обох групах пацієнтів відбулося достовірне зменшення площі запалення і площі ерозії ($p < 0,001$), причому площа запалення в контрольній групі скоротилася в 2,2 рази, а площа ерозії в 1,95 рази, в основній групі ці показники зменшилися в 5,3 і 4,2 рази, відповідно (табл. 9.13).

Таблиця 9.13

Зміна клінічних показників у пацієнтів основної і контрольної груп після проведеної терапії червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота

Групи	Показники	
	Площа запалення, см ²	Площа ерозії, см ²
Основна до лікування	4,55±0,28	1,46±0,35
Основна після лікування	0,86±0,14	0,35±0,04
Контрольна до лікування	5,26±0,16	1,58±0,33
Контрольна після лікування	2,37±0,25	0,81±0,21

У віддалені терміни спостереження тенденція була така (табл. 9.14): в основній групі пацієнтів, які отримували ЛПК №7, через шість місяців достовірно скоротилися площа запалення і площа ерозії ($p < 0,001$), також мала місце тенденція до збільшення площі запалення і ерозії через 12 місяців, але вона була не суттєва (рис. 9.40, 9.41, 9.42).

Таблиця 9.14

Зміна клінічних показників у пацієнтів основної і контрольної груп у різні терміни спостереження

Групи	Терміни спостереження	Показники	
		Площа запалення, см ²	Площа ерозії, см ²
Основна	До лікування	4,55±0,28	1,46±0,35
	Один місяць після лікування	0,86±0,14	0,35±0,04
	Шість місяців після лікування	1,01±0,15	0,37±0,05
	12 місяців після лікування	1,17±0,22	0,68±0,19
Контрольна	До лікування	5,26±0,16	1,58±0,33
	Один місяць після лікування	2,37±0,25	0,81±0,21
	Шість місяців після лікування	2,53±0,29	0,82±0,17
	12 місяців після лікування	2,96±0,32	1,37±0,25
<i>p</i>		<0,001	>0,05



Рис. 9.40. Пацієнтка З., 1958 р.н. (історія хвороби № 5143); хронічний гастрит. Хворіє близько 12–18 місяців, раніше не лікувалась. Діагноз: ерозивна форма червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота



Рис. 9.41. Пацієнтка З., 1958 р.н. (історія хвороби № 5143); через шість місяців після проведеної терапії ЛПК №7



Рис. 9.42. Пацієнтка З., 1958 р.н. (історія хвороби № 5143); через 12 місяців після проведеної терапії ЛПК №7

Через шість місяців площа запалення зменшилася в 4,5 рази, площа ерозії – в 3,9 рази, а через 12 місяців – практично в 3,9 рази і в 2,1 рази, відповідно (рис. 9.43).

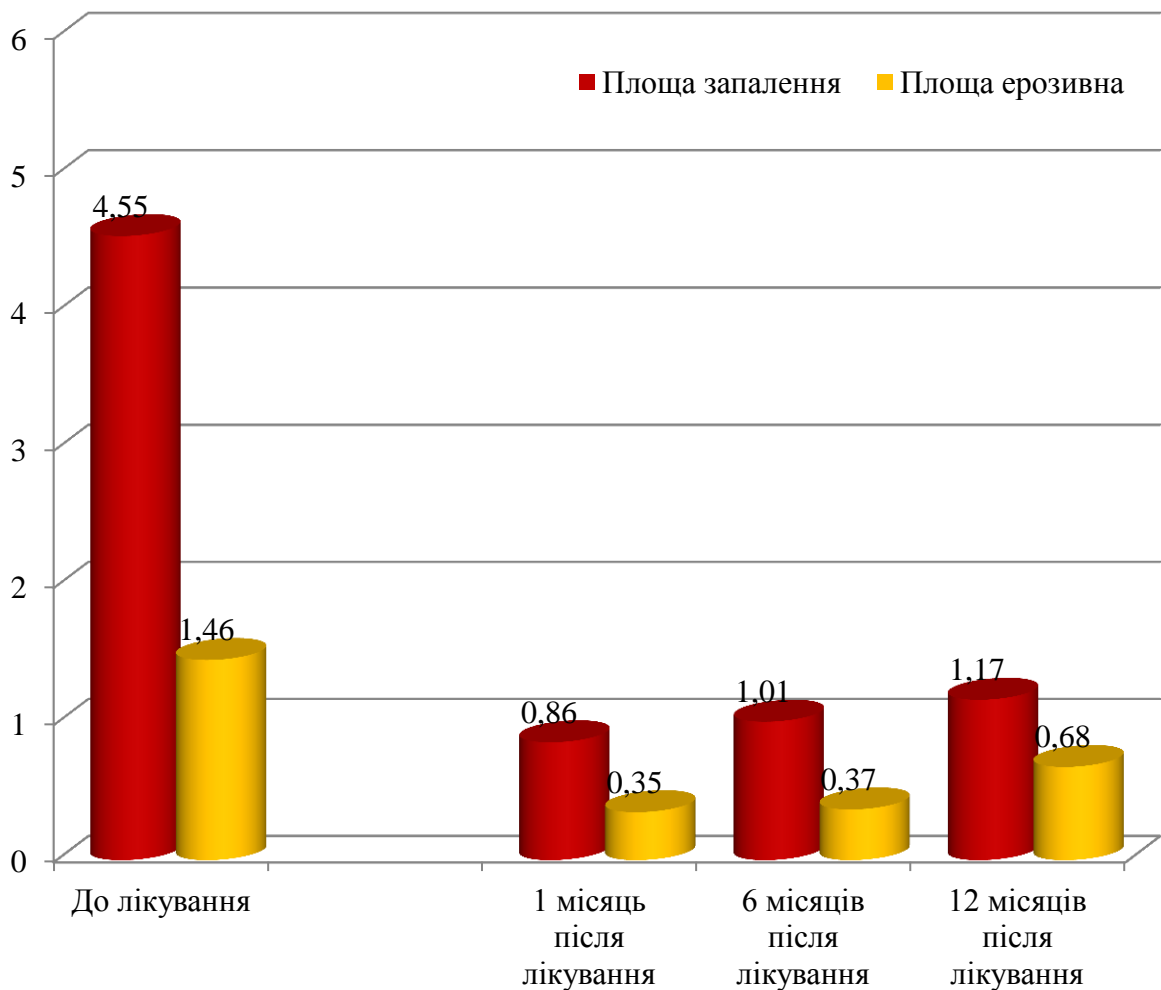


Рис. 9.43. Клінічні показники у пацієнтів основної групи в різні терміни спостереження

При цьому в контрольній групі пацієнтів, які отримували ЛПК №8, через шість місяців площа запалення, як і площа ерозії, стали достовірно менше початкових. Через 12 місяців площа запалення дещо збільшилася, але залишалася достовірно меншою за початкову. Така само тенденція відзначена і в показниках, що відображають широту ерозії при червоному плоскому лишая в ході спостереження. Через шість місяців площа запалення скоротилася в 2,2 рази, площа ерозії – в 1,9 рази, а через 12 місяців практично – в 1,8 і в 1,2 рази, відповідно (рис. 9.44).

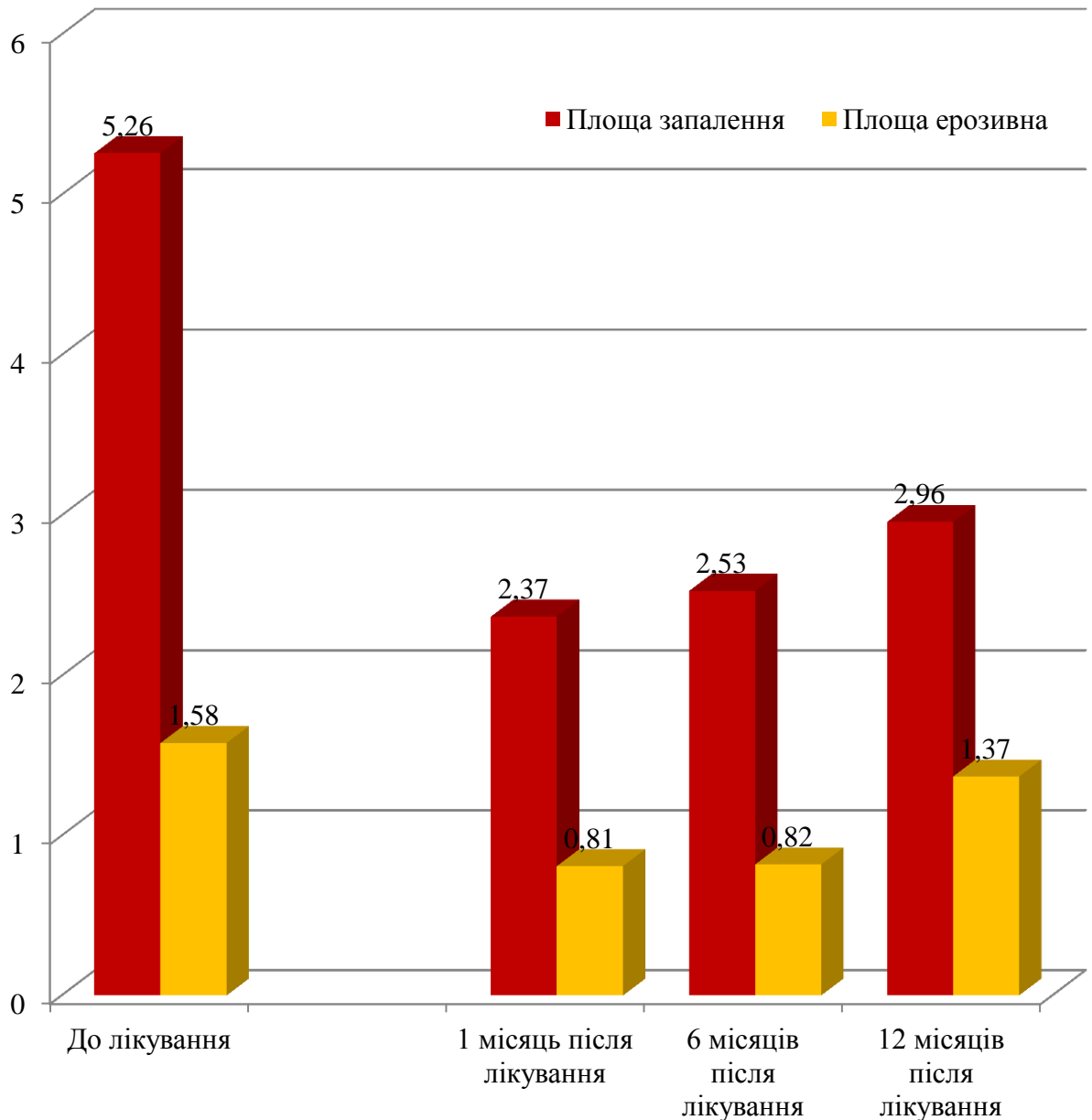


Рис. 9.44. Клінічні показники у пацієнтів контрольної групи в різні терміни спостереження

При червоному плоскому лишая слизової оболонки порожнини рота до початку лікування в морфологічній картині захворювання спостерігалось порушення процесів зроговіння, проліферації і диференціювання епітеліоцитів.

Порівняльне дослідження біоптатів слизової одних і тих самих хворих, узятих до і після традиційної терапії з використанням ЛПК №7, виявило позитивну динаміку морфологічних змін. Це, перш за все, стосувалося кількості

і розмірів інфільтратів в слизовій. Інфільтрація зберігалася в основному навколо дрібних судин, ділянки вільно лежачих інфільтратів практично зникли. Явища акантозу, гіпер- і паракератозу також зазнали суттєвої регресії.

На тлі лікування ЛПК №8 зменшення вираженості гіпер- і паракератозу не спостерігалось, зберігалася зернистість цитоплазми клітин у верхніх відділах шипоподібного шару епітелію, а також вираженість лімфоцитарної інфільтрації в підепітеліальній зоні.

Таким чином, комплексна терапія з використання ЛПК №7 сприяла суттєвому поліпшенню не тільки клінічних показників захворювання, а й зменшенню вираженості морфологічних ознак ураження слизової оболонки порожнини рота.

Аналіз показників індексу мічених антитіл до білка Ki-67 ядер клітин епітелію виявив виражену тенденцію до нормалізації проліферативної активності у пацієнтів основної групи. Так, індекс проліферації в основній групі значно зменшився і склав $22,11 \pm 1,09\%$, що було достовірно в 2,03 рази нижче цього показника до лікування ($45,0 \pm 1,0\%$, $p < 0,05$) і несуттєво відрізнявся від значень для незміненої слизової ($15,48 \pm 0,41\%$).

Змінилася і локалізація розподілу Ki-67-позитивних клітин – пофарбовані маркером епітеліоцити розмістилися тільки в перших двох шарах епітелію. Зменшилася кількість проліферуючих клітин власної слизової. Оцінка морфологічних змін і рівня проліферації за допомогою імуногістохімічного забарвлення антитілами до білка Ki-67 дозволяє зробити висновок про часткову нормалізацію процесів клітинного поділу в слизовій хворих на червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота під дією проведеного лікування.

Таким чином, застосування ЛПК №7 в комплексній терапії хворих на червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота сприяє суттєвому зменшенню вираженості морфологічних ознак ураження слизової оболонки порожнини рота і зниженню проліферативної активності епітелію уражених ділянок.

Після проведення комплексної терапії з використанням ЛПК №7 у всіх пацієнтів основної групи був досягнутий позитивний ефект: повне одужання – у 46 (65,71%) пацієнтів, значне поліпшення – у 12 (17,14%); патологічний процес перейшов з ерозивно-виразкової форми в типову – у восьми (11,43%) пацієнтів. Стан без змін спостерігався у чотирьох (5,72%).

У групі порівняння після застосування базової традиційної терапії відбулися наступні зміни: повне одужання – у одного (6,67,0%) пацієнта з плоскою формою червоного плоского лишая, значне поліпшення – у двох (13,33%); патологічний процес перейшов з підвищеної форми в плоску у трьох (20,0%) пацієнтів; без видимого поліпшення залишалися шість (40,0%) пацієнтів і погіршення сталося у трьох (20,0%) (рис. 9.45).

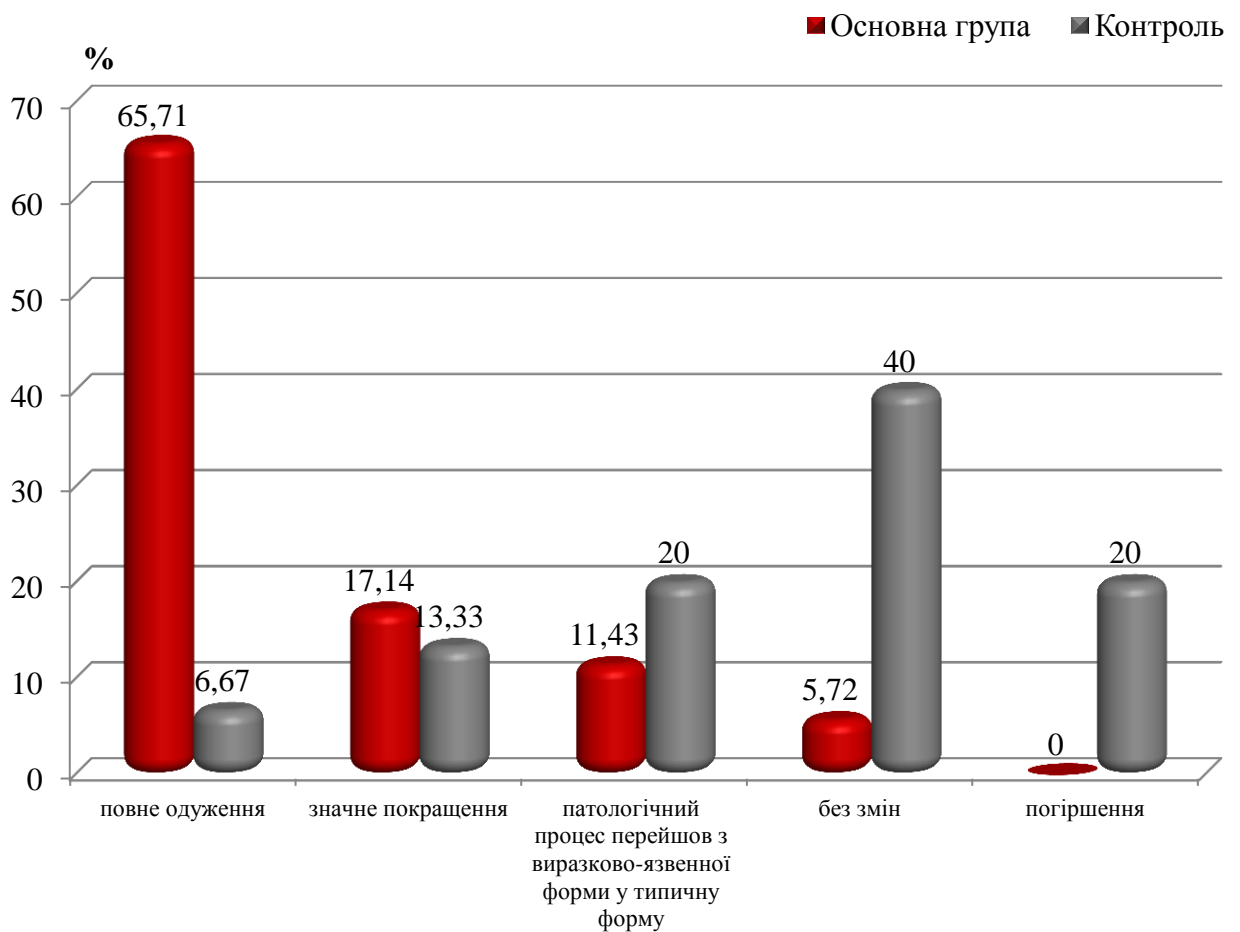


Рис. 9.45. Результати ефективності комплексного лікування пацієнтів контрольної і основної груп після проведеної терапії

Після лікування пацієнтів попросили самих оцінити успішність терапії, і були отримані такі результати: значні поліпшення після застосування ЛПК №7 відзначили 53 (75,71%) пацієнта основної групи і тільки два (13,33%) контрольної, помітили поліпшення після лікування 15 (21,43%) пацієнтів основної групи і тільки один (6,67%) контрольної. При цьому шість (40,0%) пацієнтів контрольної групи вказали на відсутність ефекту від проведеного лікування, у трьох (20,0%) пацієнтів контрольної групи ефект був слабким, а у трьох (20,0%) настало погіршення. На відміну від основної групи, де тільки два (2,86%) пацієнта відзначили слабкий ефект від проведеного лікування (рис. 9.46).

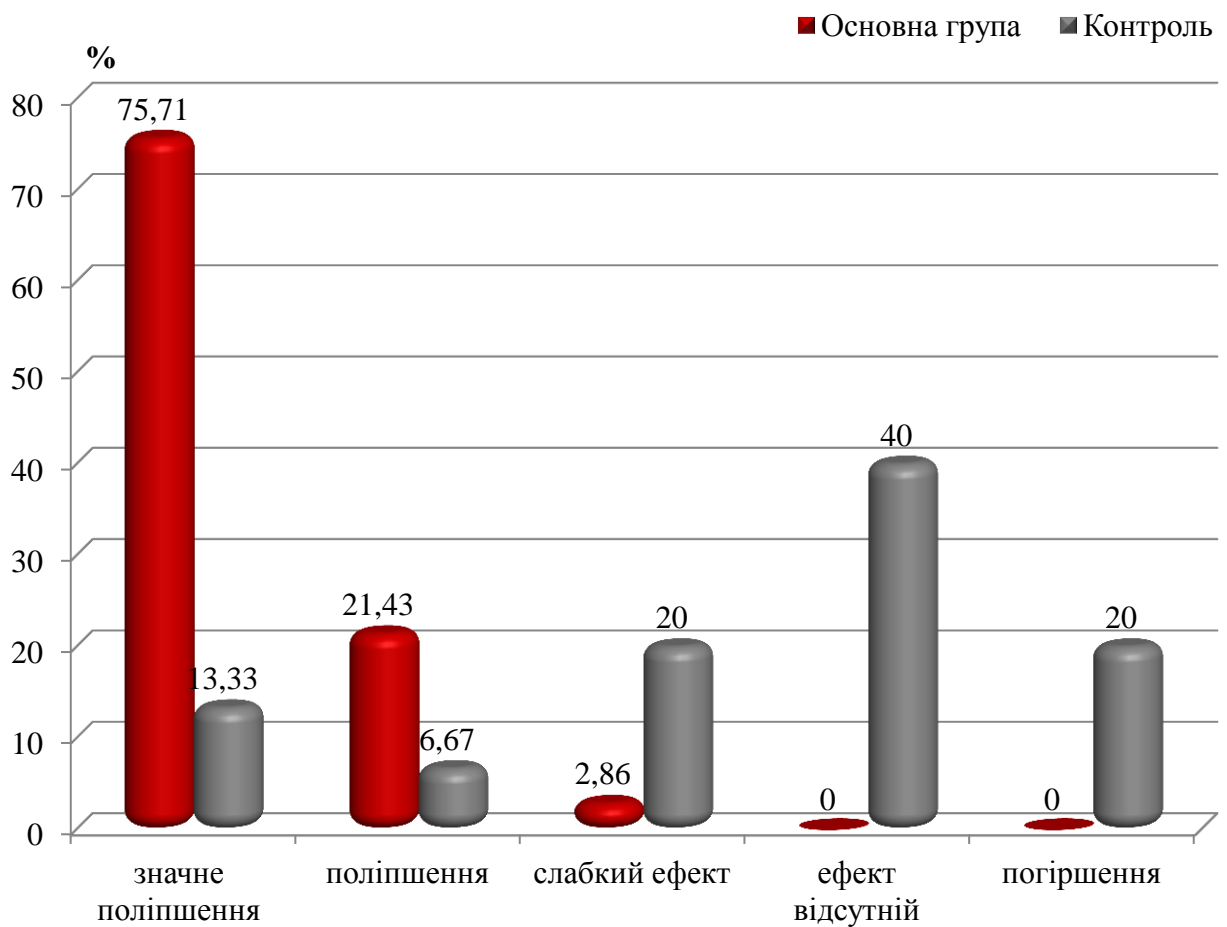


Рис. 9.46. Результати успішності комплексного лікування пацієнтів контрольної і основної груп після проведеної терапії

Через три місяці після початку лікування були отримані наступні результати. В основній групі – повне одужання – 46 (65,71%) пацієнтів, значне поліпшення – 13 (18,57%), поліпшення – дев'ять (12,86%) і стан без змін – два (2,86%) пацієнти. В контрольній групі: повне одужання – один (6,67%) пацієнт, значне поліпшення – два (13,33%), поліпшення – два (13,33%), стан без змін – сім (46,67%) і погіршення – три (20,0%) пацієнта (рис. 9.47).

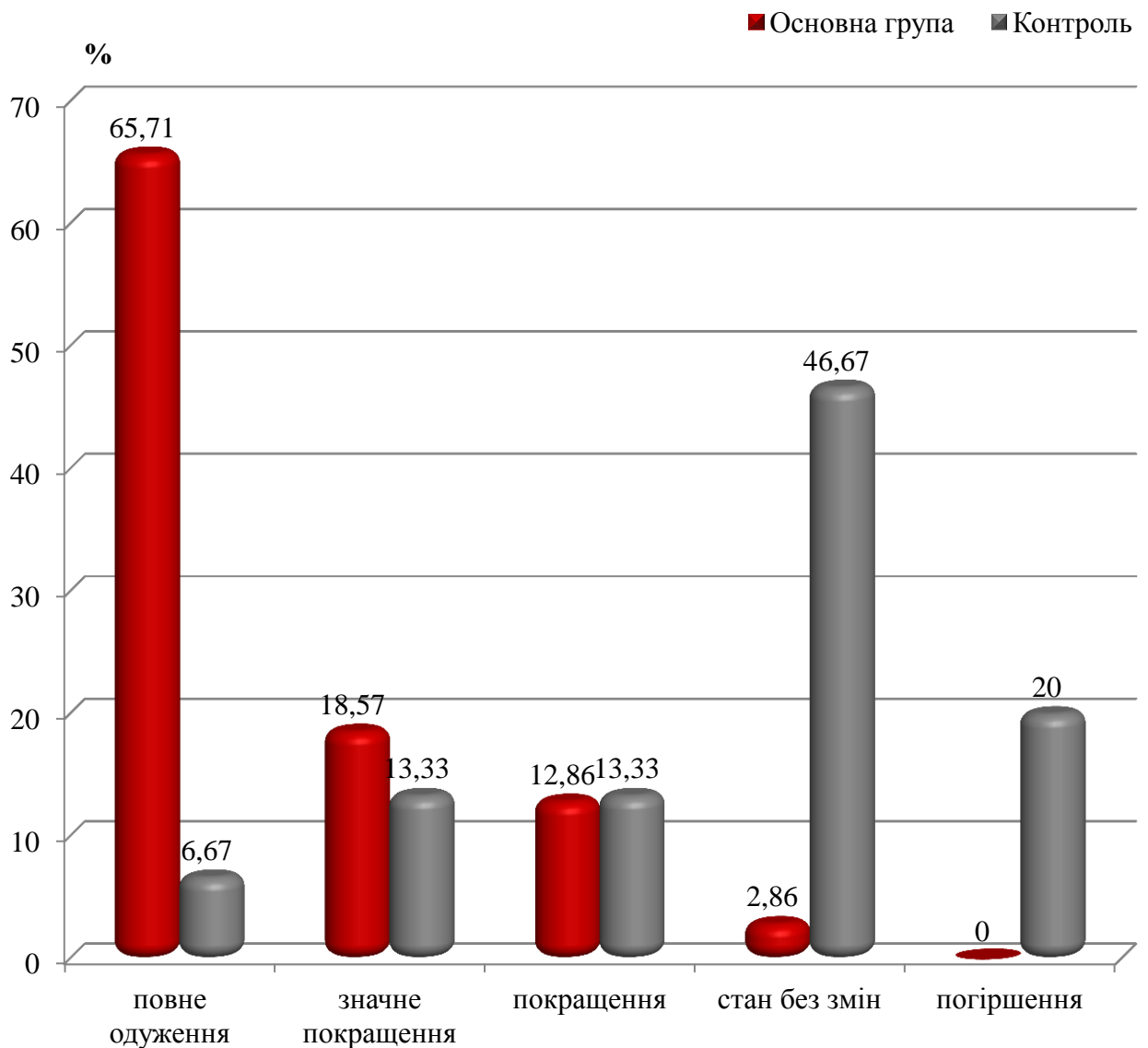


Рис. 9.47. Результати ефективності комплексного лікування пацієнтів контрольної і основної груп через три місяці

Через шість місяців (рис. 9.48) частка випадків позитивної динаміки від комплексного лікування із застосуванням ЛПК №7 склала 88,57%, а в групі пацієнтів, яким призначався ЛПК №8, вона не перевищила 33,34% ($p < 0,05$). У контрольній групі виявлено чотири випадки погіршення стану (26,66%), а в основній групі – один (1,43%).

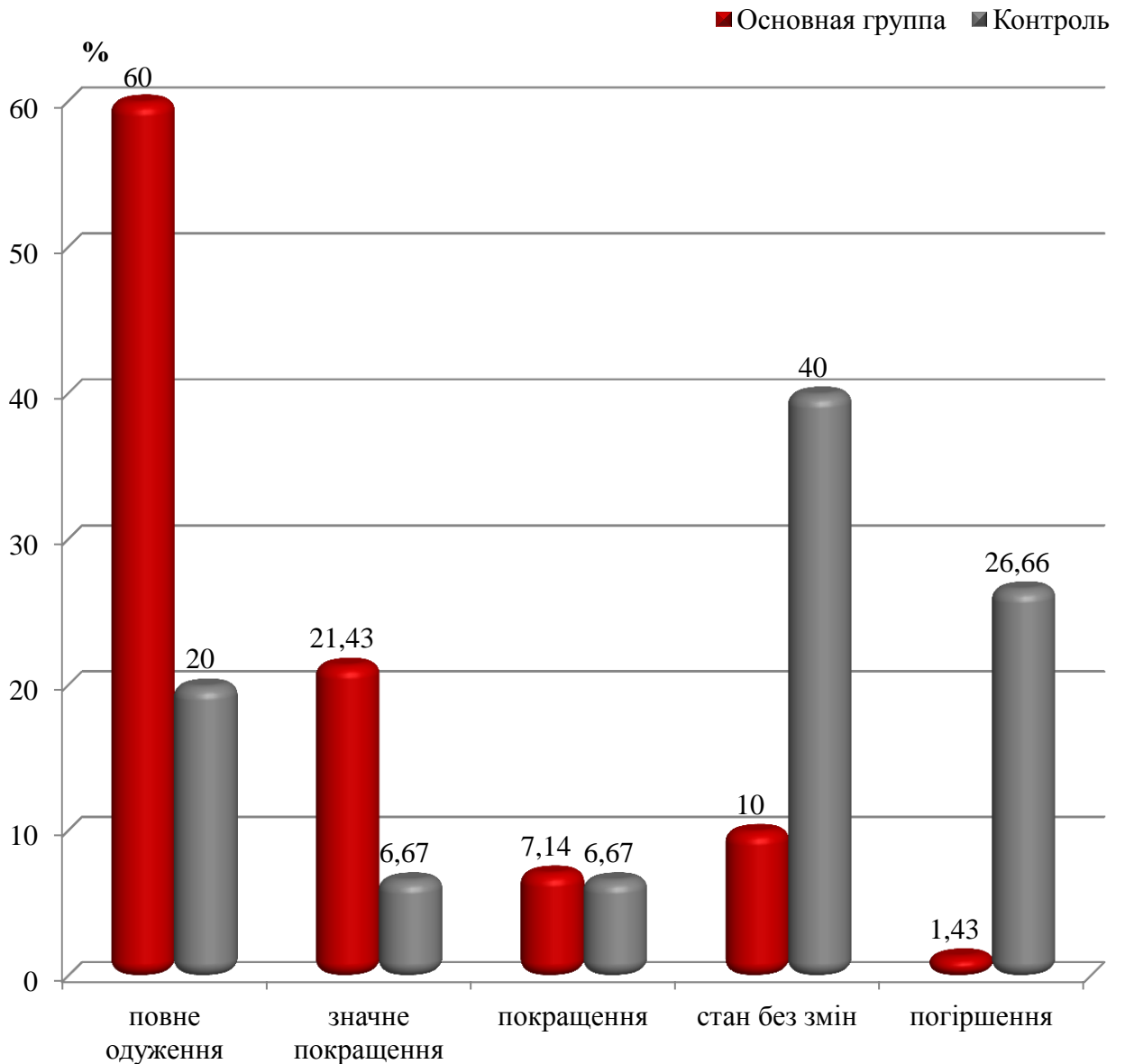


Рис. 9.48. Результати ефективності комплексного лікування пацієнтів контрольної і основної груп через шість місяців

Через 12 місяців після проведеного лікування (рис. 9.49) сприятливий ефект відзначено у 26,67% пацієнтів контрольної групи, яким призначали ЛПК №8, і у 88,57% пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК №7 ($p<0,05$). Причому погіршення стану слизової оболонки порожнини рота виявлено у шести (40,0%) пацієнтів контрольної групи, а в основній групі – лише у трьох (4,49%) ($p<0,01$).

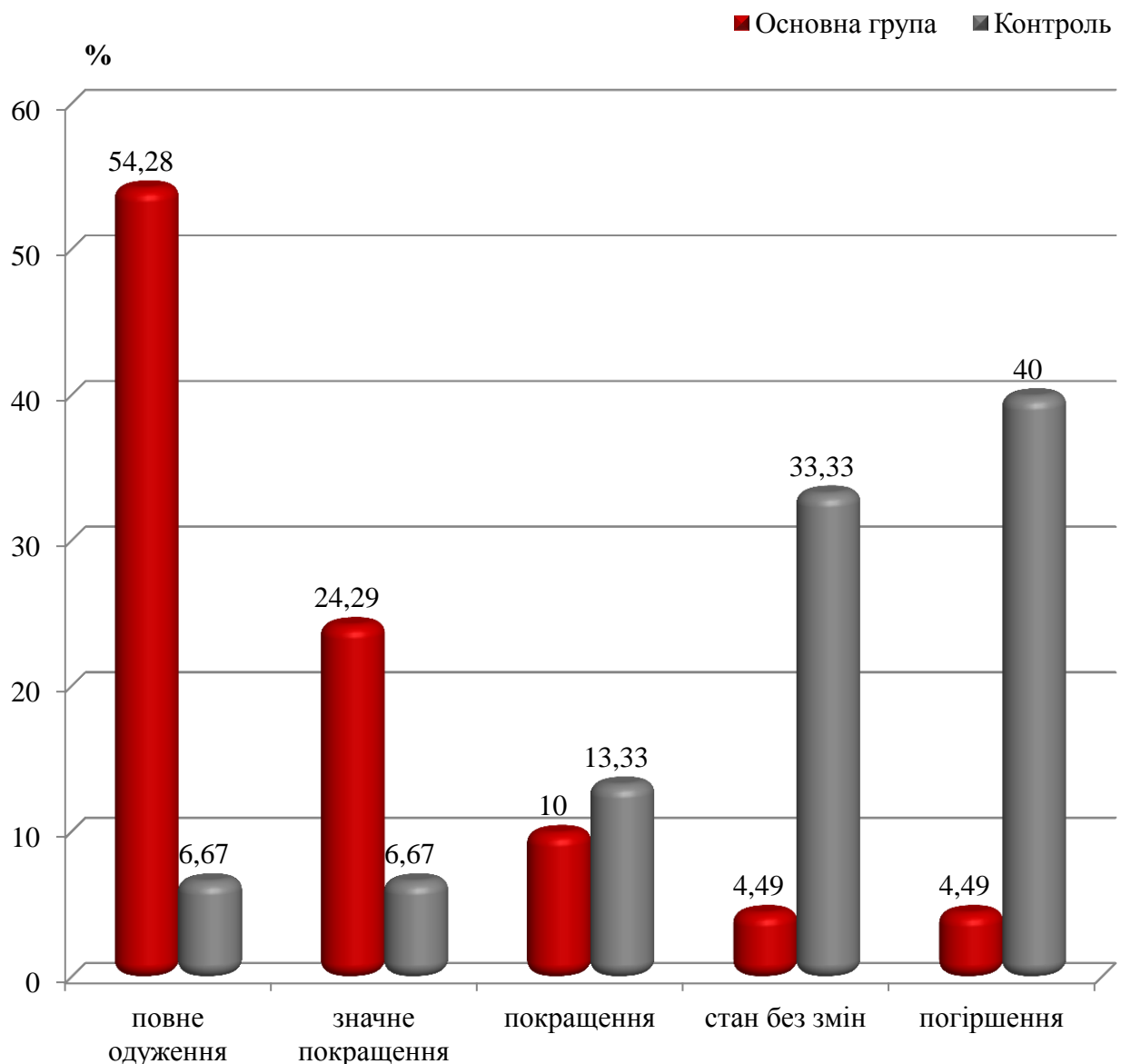


Рис. 9.49. Результати ефективності комплексного лікування пацієнтів контрольної і основної груп через 12 місяців

Отримані результати свідчать, що ЛПК №7 має високу ефективність при лікуванні червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота, що дозволяє вважати перспективним подальше впровадження даного лікувально-профілактичного комплексу в стоматологічну практику.

На основі клініко-лабораторних даних, можна зробити висновок, що використання лікувально-профілактичного комплексу в комплексному лікуванні лейкоплакії і червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота разом із загально-терапевтичними заходами і санацією порожнини рота значно скорочує терміни лікування, покращує морфологічний стан слизової оболонки порожнини рота, попереджає появу нових рецидивів хвороби, подовжує терміни ремісії, знижує інтенсивність рецидивів захворювання і попереджає розвиток раку слизової оболонки порожнини рота. Ускладнень від використання запропонованих лікувально-профілактичних комплексів не спостерігалось в обох групах. При вивченні віддалених результатів терапії виявилось, що проведене лікування значно змінило характер елементів ураження слизової оболонки в бік поліпшення, подовжило терміни ремісії, а також попередило перетворення захворювання в злоякісну форму.

РОЗДІЛ 10

ОРГАНІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ З ПЕРЕДРАКОВИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА І ЧЕРВОНОЇ ОБЛЯМІВКИ ГУБ

Однією з причин постійної високої поширеності раку слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ серед населення України є недосконалість організаційної системи профілактики і лікування передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота.

На сьогодні відсутні протоколи надання профілактичних послуг в першу чергу вторинної профілактики та диференційованої диспансеризації хворих з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, не визначені алгоритми і обсяги допомоги цій категорії пацієнтів.

10.1. Організація і оцінка ефективності стоматологічної диспансеризації хворих на лейкоплакію і червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота

В організації допомоги хворим передраковими захворюваннями, як контингенту пацієнтів, які страждають хронічними захворюваннями слизової оболонки порожнини рота з можливістю пухлинної трансформації, найбільш важливі вибір ефективних лікувально-профілактичних заходів та розробка раціональної послідовності їх застосування. Визначення оптимальних методик комплексної терапії подібних захворювань потребує досконалих організаційних форм, вимогам яких відповідає диспансеризація.

Методика диспансеризації хворих із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота традиційно будується за триетапним принципом [70]. На першому етапі здійснюється диспансерний відбір (виявлення осіб, які підлягають диспансерному спостереженню); другий етап – диспансерне спостереження, в процесі якого проводяться конкретні лікувально-профілактичні заходи, і третій етап – динамічне спостереження за перебігом хронічного захворювання у диспансерного хворого.

Відсутність нормативно-правової бази щодо організації диспансеризації хворих передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, недостатнє фінансування цієї діяльності, призводить до того, що диспансерний облік осіб з цими захворюваннями зводиться, в кращому випадку, до формування списків пацієнтів та призначення їм обов'язкових повторних відвідувань 1–2 рази на рік, незалежно від форми і тяжкості захворювання. При цьому, лікар не має змоги управляти процесом спостереження хворого в динаміці, хворих не викликають на повторні огляди в стоматологічні клініки і кабінети, а вони самі, за власним бажанням, з'являються до лікаря як правило лише в разі «хворобливості». Такі відвідування з ініціативи пацієнта в більшості випадків викликані не міркуваннями попередження прогресування передракових захворювань, а є наслідком значного погіршення клінічного перебігу. Тільки $10,6 \pm 4,4\%$ пацієнтів з числа поставлених на диспансерний облік в стоматологічні клініки і кабінети звертаються повторно в термін, рекомендований фахівцем.

Незадовільний стан диспансерного спостереження хворих передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота в стоматологічних клініках і кабінетах різного рівня пов'язаний, з одного боку, з відсутністю діючої нормативної бази щодо регламентації диспансеризації осіб з передраковими захворюваннями, з іншого – з низкою організаційних недоліків, які і призводять до неповного охоплення диспансерним наглядом цих хворих.

Нашими дослідженнями встановлено також, що значного поліпшення вимагає якість проведеного лікування хворого в стоматологічних клініках і

кабінетах. Так, визначення повноти лікування, як основного критерію його якості, виявило низку недоліків. Усунення деяких з них можливо шляхом підвищення кваліфікації та відповідальності лікарів, які надають медичну допомогу хворим з передраковими захворюваннями, а також посилення контролю за їх роботою з боку адміністрації на різних рівнях. Однак, певною мірою підвищення якості лікування безпосередньо пов'язано з організаційними рішеннями з боку керівників стоматологічних і медичних установ, а вони – в свою чергу – з оптимізацією регламентної бази щодо забезпечення спеціалізованої медичної допомоги хворим з передраковими захворюваннями.

Висока поширеність передракових захворювань на тлі відсутньої або недостатньої системи лікувально-профілактичної допомоги мотивує доцільність створення системи диспансеризації та профілактики, адекватної потребам населення і стоматологічної служби.

На думку фахівців [9, 88], бази для організації та проведення диспансеризації хворих з хронічними захворюваннями слизової оболонки порожнини рота повинні бути спеціалізованими центрами, укомплектованими висококваліфікованими, спеціально підготовленими стоматологами.

Для проведення комплексного лікування хворих з хронічними захворюваннями слизової оболонки порожнини рота та червоної облямівки губ і організації диспансерного спостереження за ними на кафедрі терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця організовано спеціалізований прийом, який здійснюється в окремому, спеціально обладнаному кабінеті. Прийом хворих із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота ведуть висококваліфіковані фахівці-стоматологи.

За період 2011–2015 рр. на спеціалізований лікувально-консультативний прийом кафедри звернулося 423 пацієнта з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота. У ході комплексного обстеження у 175 пацієнтів були діагностовані плоска, верукозна і ерозивно-виразкова форми лейкоплакії і у 187 – типова і ерозивно-виразкова форми червоного плоского

лишаю. Всі хворі були взяті на диспансерний облік і знаходяться під наглядом протягом останніх чотирьох років.

Таким чином, завдяки спеціалізованому прийому диспансерним спостереженням за хворими на лейкоплакію і червоний плоский лишай було охоплено 85,57% пацієнтів. Це було важливим показником ефективної роботи з налагодження, проведення та впорядкування диспансеризації хворих на лейкоплакію і червоний плоский лишай.

Кратність викликів для диспансерного спостереження хворих залежала від гістологічної форми лейкоплакії, клінічної форми червоного плоского лишая і наявності вірусу папіломи та імуногістохімічних маркерів. Так, огляди хворих на лейкоплакію з гістологічною будовою слизової оболонки порожнини рота SIN1 проводили кожні шість місяців; хворих на лейкоплакію з гістологічною будовою слизової оболонки порожнини рота SIN2 – кожні три місяці; хворих на лейкоплакію з гістологічною будовою слизової оболонки порожнини рота SIN3 – кожні 1,5–2 місяці, в наступні роки – раз в три місяці; хворих на лейкоплакію при наявності вірусу папіломи – кожні 1,5–2 місяці, в наступні роки – раз в три місяці. При типовій формі червоного плоского лишая огляди хворих проводили кожні шість місяців; при ерозивно-виразковій формі червоного плоского лишая – кожні три місяці; при наявності імуногістохімічних маркерів – протягом першого року – кожні 1,5–2 місяці, в наступні роки – раз на три місяці.

Початковий етап в організації диспансеризації – реєструючий, критерій виконання якого є повнота охоплення пацієнтів диспансеризацією. На першому етапі диспансеризації на кожного хворого з встановленим у ході поглибленого клініко-лабораторного обстеження діагнозу «червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота» або «лейкоплакія» заводилася розроблена нами амбулаторна історія хвороби. На нашу думку, існуюча нині стоматологічна документація не відповідає сучасним вимогам фіксування результатів обстеження, лікування і диспансерного спостереження пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, у зв'язку з чим виникла

необхідність у розробці спеціалізованої історії хвороби. Додатково на кожного пацієнта була заведена карта диспансерного хворого, в яку вносилися паспортні дані, розгорнутий діагноз, характер перебігу захворювання, дата початку спостереження, дати відвідувань в процесі динамічного спостереження і комплекс лікувально-профілактичних заходів, які проводилися під час кожного відвідування, з оцінкою їх ефективності. Подібна документація дозволяла нам простежити динаміку змін у характері перебігу захворювання, оцінити ефективність лікувально-профілактичних заходів і т.п.

Наступний етап диспансеризації полягав в розробці і впровадженні найбільш ефективних і максимально індивідуалізованих схем лікування лейкоплакії і червоного плоского лишая, проведенні всього комплексу лікувальних заходів з оцінкою їх ефективності. У ході дослідження були сформовані вісім груп пацієнтів з лейкоплакією і червоним плоским лишаєм слизової оболонки порожнини рота, розроблено та удосконалено методики місцевого медикаментозного і хірургічного лікування слизової оболонки порожнини рота, впроваджені нові лікарські засоби для такого лікування. В динаміці спостережень проведена оцінка ефективності застосованих методик, виявлені переваги, можливі побічні ефекти, уточнені показання і протипоказання до призначення алгоритмів терапії лейкоплакії і червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота.

На рисунку 10.1 графічно представлені результати оцінки ефективності комплексного лікування пацієнтів основної та контрольної груп спостереження. У процесі динамічного спостереження було встановлено достовірно більш високу ефективність застосування розроблених нами лікувально-профілактичних комплексів (ЛПК) для лікування лейкоплакії порівняно з традиційною схемою її лікування. Позитивний терапевтичний ефект розроблених нами лікувально-профілактичних комплексів через 12 місяців після лікування був наступним: у 57,45% пацієнтів основної групи спостерігалось повне одужання, погіршення було виявлено у одного пацієнта

(2,12%). Серед пацієнтів контрольної групи у 6,67% пацієнтів було відзначено клінічне поліпшення, а у 36,67% пацієнтів – погіршення захворювання.

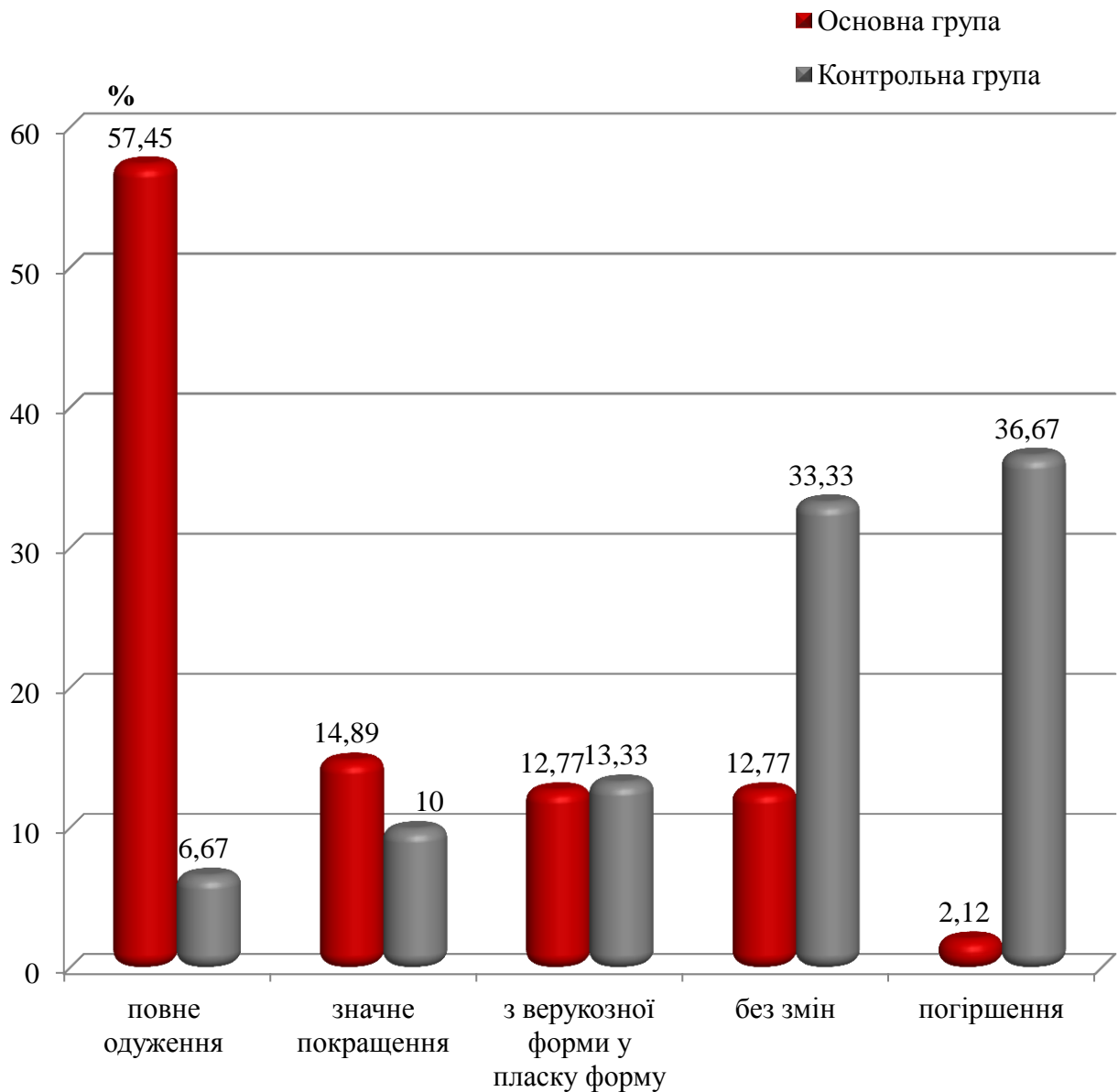


Рис. 10.1. Результати оцінки ефективності комплексного лікування пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота основної і контрольної груп спостереження через 12 місяців

Позитивний терапевтичний ефект диспансеризації проявлявся також в реструктуризації форм лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота в групах спостереження, результати якої представлені на рисунку 10.2.

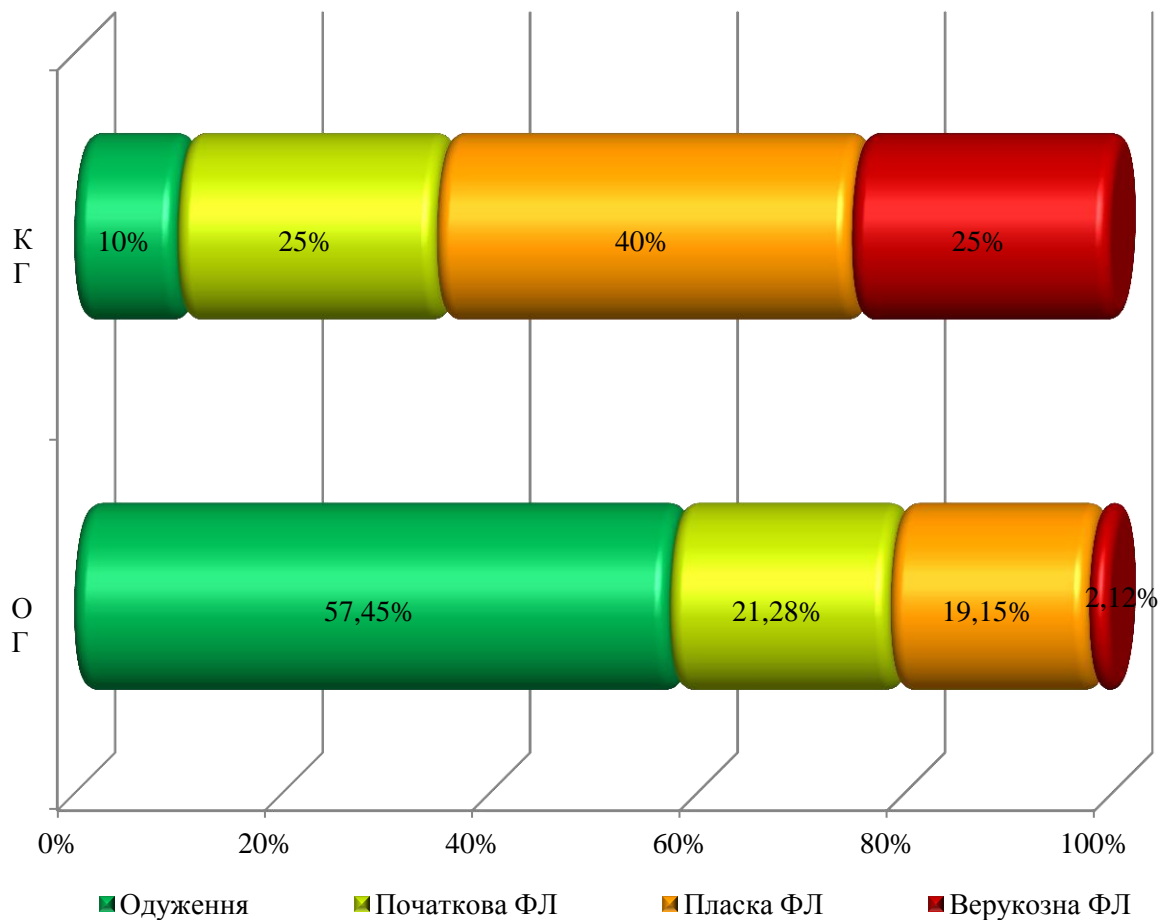


Рис.10.2. Реструктуризація форм лейкоплакії в процесі диспансерного спостереження пацієнтів (% від загальної кількості)

Дані діаграми свідчать, що кількість пацієнтів з верукозною формою лейкоплакії в процесі лікування і диспансерного спостереження скоротилася на 40,8% в основній групі і на 11,5% – у контрольній. У той самий час частка пацієнтів з успішним результатом в основній групі склала 57,45%, а в контрольній – 6,67%.

Встановлений нашими дослідженнями факт зниження рецидивів лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота залежно від тривалості диспансерного спостереження (в середньому з 42,5% до 24,8%) в цілому можна вважати досить високим рівнем якості диспансеризації.

Частота рецидивів захворювання (наявність або відсутність) – це абсолютний показник, який об'єктивно характеризує стан здоров'я хворих, що

знаходяться на диспансерному спостереженні. При диспансерному спостереженні понад три роки зростає відсоток хворих з клінічним благополуччям, імуногістохімічною та цитологічною стабілізацією патологічного процесу в епітелії слизової оболонки порожнини рота ($66,2 \pm 3,8\%$). Це найбільш об'єктивний показник якості диспансеризації на основі експертної оцінки.

Через 12 місяців після проведеного лікування (рис. 10.3) позитивний ефект відзначено у 26,67% пацієнтів контрольної групи, яким призначали ЛПК №8, і у 88,57% пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК №7 ($p < 0,05$). Погіршення стану захворювання слизової в контрольній групі відзначено у шести (40,0%) пацієнтів, а в основній групі таких епізодів зафіксовано три (4,49%) ($p < 0,01$).

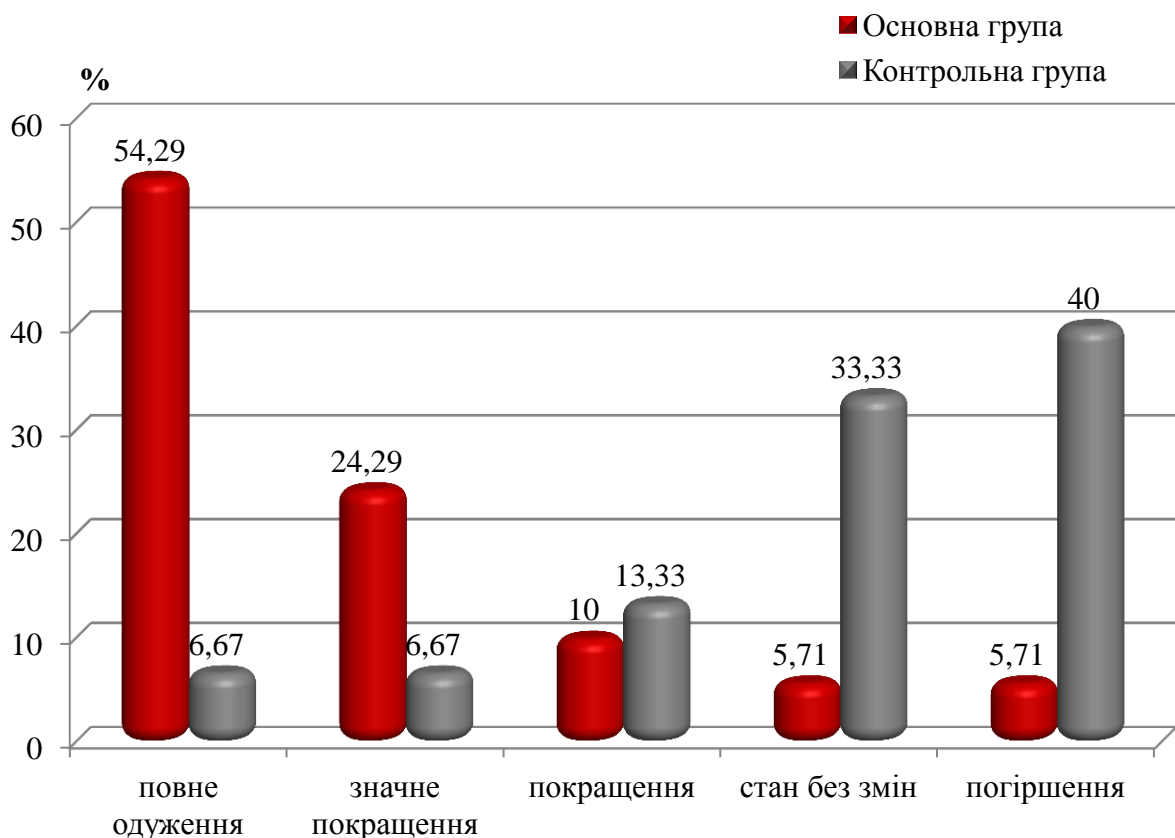


Рис. 10.3. Результати оцінки ефективності комплексного лікування пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота контрольної і основної груп через 12 місяців

Позитивний терапевтичний ефект диспансеризації проявлявся також в реструктуризації форм червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота в групах спостереження, результати якої представлені на рисунку 10.4.

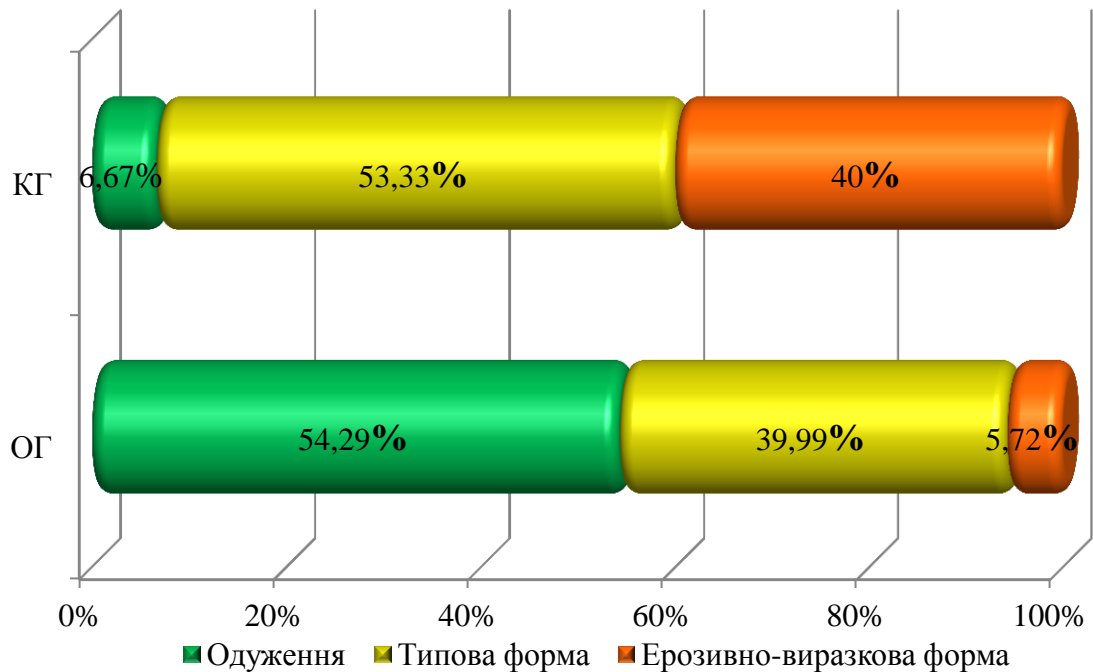


Рис.10.4. Реструктуризація різних форм червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота в процесі диспансерного спостереження пацієнтів (% від загальної кількості)

Дані діаграми свідчать, що кількість хворих з деструктивними формами червоного плоского лишая в процесі лікування і диспансерного спостереження скоротилася на 40,8%, в тому числі кількість хворих з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая зменшилася в три рази (15,7%). Одночасно відсоток пацієнтів з типовою формою червоного плоского лишая збільшився в 2,3 рази, в основному за рахунок переходу деструктивних форм ураження в легшу – типову – форму захворювання. Крім того, кількість пацієнтів, які одужали, збільшилася за рахунок позитивних результатів у групі пацієнтів з типовою формою червоного плоского лишая.

Підтвердженням високої ефективності ЛПК №7 стало досягнення тривалих періодів ремісії ($12,4 \pm 2,7$ місяців), виявлених в динамічному спостереженні відповідно у 61,43% пацієнтів (рис. 10.5). Тривалість ремісії від семи місяців до року у пацієнтів основної групи, в середньому була в 1,8 рази вищою (24,29%), ніж в групі порівняння (13,33%). Нетривала ремісія, терміном до трьох місяців, не зафіксована ні у одного з пацієнтів основної групи.

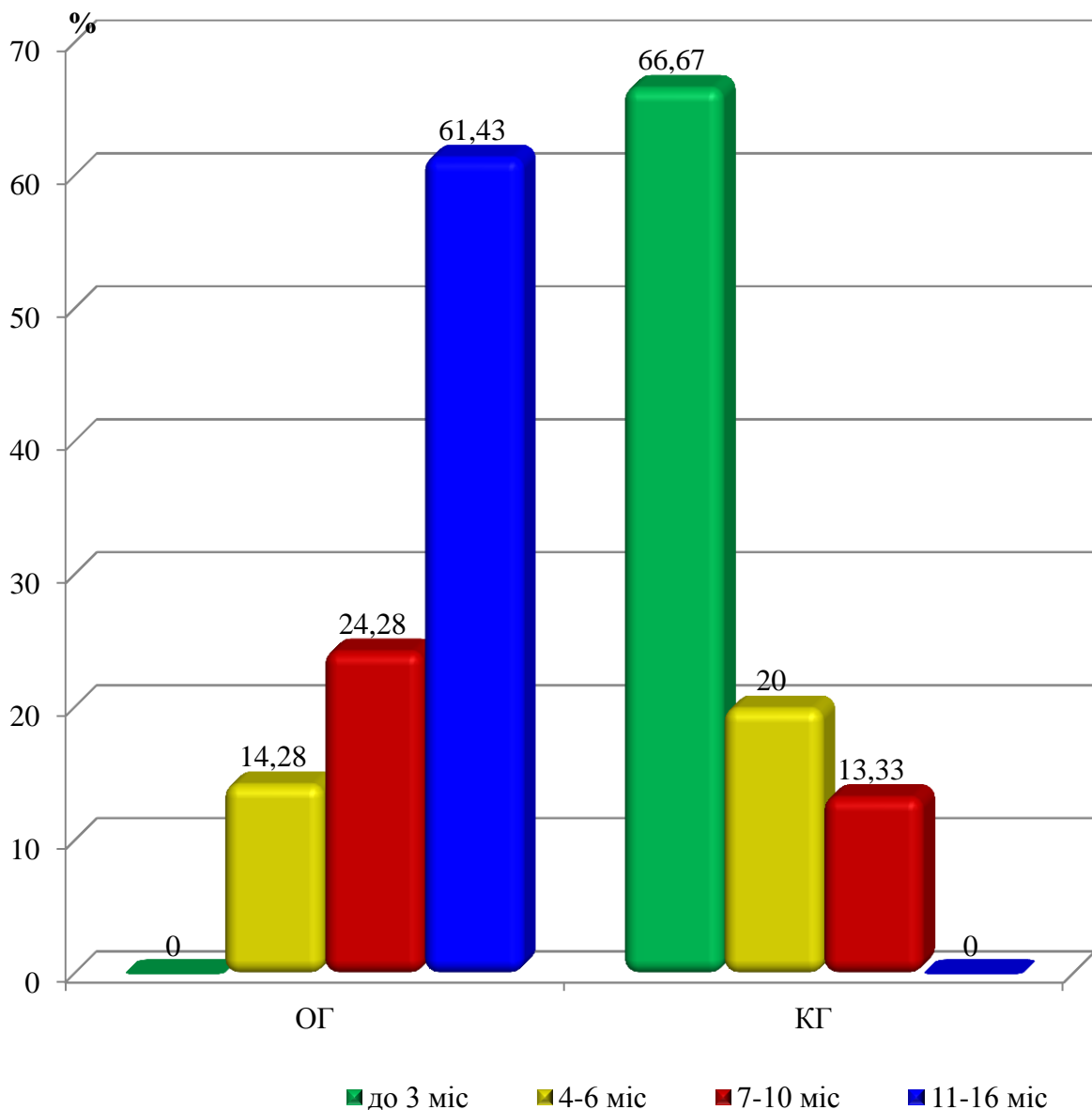


Рис. 10.5. Порівняльна оцінка тривалості ремісії у пацієнтів з червоним плоским лишаєм слизової оболонки порожнини рота у групах спостереження

На відміну від пацієнтів основної групи, у 66,67% (10 осіб) хворих з групи порівняння тривалість ремісії не перевищувала трьох місяців, і у 20,0% хворих (три особи) – терміном від чотирьох до шести місяців. Тільки у двох пацієнтів (13,33%) спостерігали ремісію вісім місяців, більш тривалої ремісії в групі порівняння зафіксовано не було.

Встановлений нашими дослідженнями факт зниження рецидивів червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота залежно від тривалості диспансерного спостереження в цілому можна вважати досить високим рівнем якості диспансеризації.

При диспансерному спостереженні понад три роки зростає відсоток хворих з клінічним благополуччям, імуногістохімічною та цитологічною стабілізацією патологічного процесу в епітелії слизової оболонки порожнини рота ($69,4 \pm 6,2\%$). Це найбільш об'єктивний показник якості диспансеризації на основі експертної оцінки.

На третьому етапі диспансеризації – динамічному спостереженні за перебігом захворювання – пацієнти з лейкоплакією і червоним плоским лишаєм слизової оболонки порожнини рота були поділені на дві групи: хворі для проведення активного лікування (первинні пацієнти та хворі з загостренням (рецидивом) лейкоплакії і червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота) і хворі для продовження профілактичних заходів (пацієнти, викликані для диспансерного огляду). У ході профілактичного лікування хворих на лейкоплакію з гістологічним будовою слизової оболонки порожнини рота SIN1 призначали ЛПК№1, а з гістологічним будовою слизової оболонки порожнини рота SIN2 – ЛПК№2.

Схема профілактичного лікування пацієнтів з червоним плоским лишаєм слизової оболонки порожнини рота включала:

1. Антисептичну обробку порожнини рота з використанням «Гантум Верде»;
2. Аплікації на вогнища ураження слизової оболонки порожнини рота 0,02–0,04%-м розчином «Гепона».

Рекомендації для пацієнта (додому):

1. Місцеве лікування: аплікації на вогнища ураження слизової оболонки порожнини рота 0,02–0,04%-го розчину «Гепона» по 5–10 хвилин на день протягом місяця. Індивідуальна гігієна порожнини рота: зубна паста «Vivax Dent» з пептидним комплексом і бісабололом і зубна щітка типу «Medium».

2. Загальне лікування: вітамін А (3,44%-й розчин ретинолу ацетату в маслі) по 10 крапель тричі на день протягом 1,5 місяця; вітамін Е (30%-й розчин токоферолу ацетату в маслі) по 3–5 крапель тричі на день протягом 1,5 місяця; антигістамінні препарати (кларитин) по 10 мг раз на день протягом місяця; седативний засіб (персен форте) по одному драже двічі на день протягом двох місяців; судинний препарат (ноотропіл 400) по 0,1 г тричі на день протягом двох місяців.

Динаміка потреби пацієнтів з лейкоплакією і червоним плоским лишаєм слизової оболонки порожнини рота в різних видах лікування за роками спостереження представлена на рисунках 10.6 і 10.7.

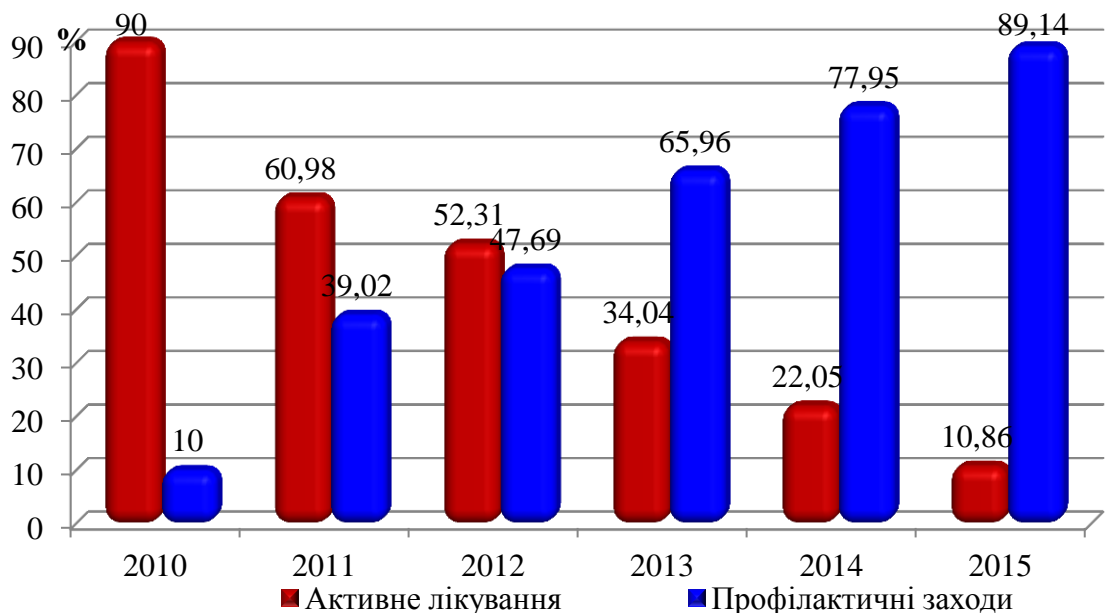


Рис. 10.6. Динаміка потреби в різних видах лікування (активне, профілактичне) у пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота (% від загальної кількості) за період 2010–2015 рр.

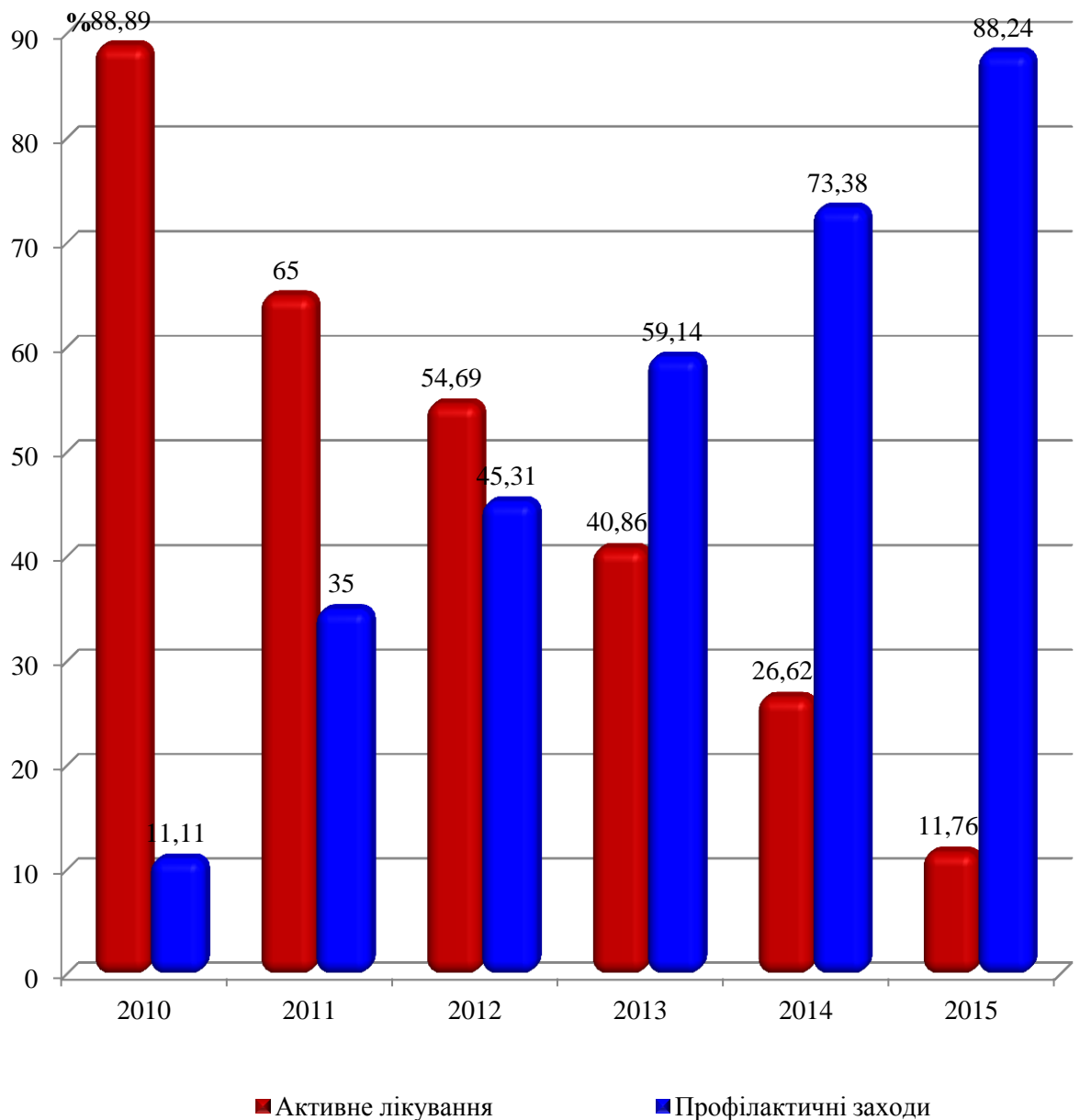


Рис. 10.7. Динаміка потреби в різних видах лікування (активне, профілактичне) у пацієнтів з червоним плоским лишаям слизової оболонки порожнини рота (% від загальної кількості) за період 2010–2015 рр.

Як видно з рисунку 10.6, в перший рік проведення диспансерних заходів виявлено високу потребу в активному лікуванні (90,0%) пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота. Це було пов'язано з великою кількістю звернень первинних пацієнтів, взятих на диспансерний облік. У наступні 2011-й і 2012-й роки намітилася тенденція до зниження числа

пацієнтів, які потребують активної терапії (60,98% і 52,30% відповідно): регрес склав 31,92% – в 2013-му, 55,90 % – в 2014-му і 78,28% – у 2015-му роках спостереження. У той самий час, значно збільшилася частка хворих, які звернулися з профілактичною метою (з 10,0% – у 2010 р. до 89,14% – в 2015 р.). Це, на нашу думку, наочно відображало позитивний терапевтичний ефект проведених курсів терапії.

Як видно з рисунку 10.7, в перший рік проведення диспансерних заходів виявлено високу потребу в активному лікуванні (88,89%) пацієнтів з червоним плоским лишаєм слизової оболонки порожнини рота, що було, знову таки, пов'язано з великою кількістю звернень первинних пацієнтів, взятих на диспансерний облік. Надалі, структура стоматологічної допомоги диспансерним хворим істотно змінилася. Так частка осіб, які потребували активної терапії, прогресивно знижувалася, досягши найменшого значення (11,76%) у 2015-му році. Кількість хворих, які звернулися (або були викликані) з профілактичною метою, зросла порівняно з 2010-м роком на 77,13%.

Позитивна динаміка звернень за профілактичним лікуванням у групі диспансерних пацієнтів з лейкоплакією і червоним плоским лишаєм слизової оболонки порожнини рота свідчить про високу ефективність проведеного комплексного лікування, високий рівень організації та ефективності диспансерного спостереження за цими пацієнтами.

Таким чином, розроблена система диспансерного спостереження хворих з хронічним захворюваннями слизової оболонки порожнини рота дозволяла: достовірно підвищити кількісні показники охоплення диспансеризацією хворих на лейкоплакію і червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота; забезпечити високу ефективність лікування з використанням нових лікувально-профілактичних комплексів у 76,9–80,0% пацієнтів з лейкоплакією і червоним плоским лишаєм слизової оболонки порожнини рота; досягти стійкої тривалої (до 13 місяців) ремісії в 60,0–61,6% випадків на тлі позитивної реструктуризації за рахунок збільшення відсотка його неускладнених форм і подальшого переводу диспансерних хворих в групи профілактичного спостереження.

10.2. Методологія диспансеризації при передракових захворюваннях слизової оболонки порожнини рота

Провідним профілактичним методом роботи з даною категорією пацієнтів може стати диспансеризація, актуалізована за міжнародними канонами доказової медицини. Доцільність регулярного скринінгу передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота визначається відповідністю даної нозологічної групи критеріям Wilson–Jungner для дотримання вимог стандартної методології диспансерного спостереження в медицині [102]:

1. Стан, на який націлена програма, повинен бути важливою проблемою здоров'я;
2. Розвиток хвороби має бути добре вивченим;
3. Існує можливість виявляти захворювання на ранніх стадіях;
4. Втручання на ранній стадії повинно бути більш ефективним, ніж на пізній;
5. Має існувати доступний діагностичний тест для виявлення ранньої стадії хвороби;
6. Тест для виявлення ранньої стадії повинен бути прийнятним;
7. Мають бути визначені інтервали між повторними обстеженнями;
8. Слід забезпечувати додаткові діагностичні і лікувальні втручання, потреба в яких виникає в результаті скринінгу;
9. Фізичної і психологічної шкоди має бути менше, ніж користі від програми.
10. Вартість програми в ставленні до її користі повинна бути не вище, ніж у інших медичних утручань (програм).

Для лейкоплакії як передраковому захворюванні, що представляє важливу проблему здоров'я, визначена медична і соціальна ефективність за критеріями оцінки Wilson–Jungner. Етіологія лейкоплакії виділяє відомі хімічні, фізичні та біологічні фактори ризику (паління, алкоголь, подразнююча їжа,

механічна травма слизової оболонки порожнини рота, гальванічні струми, професійні негативні чинники атмосфери робочої зони, пригнічення імунної системи і активація вірусної мікрофлори). Причому, важливо, що ці фактори можна нівелювати при комплексному диспансерно-профілактичному підході.

Санітарно-гігієнічна профілактика передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота включає усунення дії цих потенційно канцерогенних і модифікуючих факторів. Регіональна обумовленість кофакторів підтверджена кореляційними співвідношеннями за критеріями Бредфорда–Хіллі. Початкові прояви лейкоплакії зворотні, ретельна її діагностика не утруднена, що свідчить на користь нагальної потреби в адекватному скринінгу цієї хвороби слизової оболонки порожнини рота з метою уникнення малігнізації вогнища гіперкератозу.

Критерії діяльності при диспансеризації передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота і губ включають:

- повноту охоплення;
- своєчасність;
- повноту заходів;
- позитивні і негативні клінічні ефекти диспансеризації.

Рекомендовані індикатори результативності диспансеризації є:

- одужання;
- поліпшення стану;
- стан без змін;
- рецидив;
- малігнізація.

Для загальної оцінки ефективності лікування і профілактики лейкоплакії та червоного плоского лишая запропоновано інтегрований критерій ефективності (K), який вираховується за допомогою регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса, що включає п'ять змінних індикаторів I . Результатом цього аналізу є рівняння (модель) критерію ефективності диспансеризації, представлена в таблицях 10.1, 10.2.

Таблиця 10.1

**Регресійна модель пропорціональних ризиків Кокса при диспансерному
спостереженні пацієнтів з лейкоплакією
слизової оболонки порожнини рота і губ**

Предикторна змінна індикатора	Число вий коєфі цієнт	Коефіцієнт β	Стандарт на помилка	χ^2	ρ	Відношення ризиків
\dot{I}_1 – одужання	1	0,28	0,07	10,08	>0,01	1,28
\dot{I}_2 – поліпшення стану	0,5	1,06	0,63	6,54	>0,022	4,14
\dot{I}_3 – стан без змін	0	0,85	0,49	3,82	>0,047	2,36
\dot{I}_4 – рецидив	-0,5	0,31	0,16	4,02	>0,039	1,31
\dot{I}_5 – малігнізація	-1	0,54	0,27	18,24	<0,001	4,22

Примітка. \dot{I} – символ предикторної змінної індикатора; β – коефіцієнт регресії «бета-ваги»; χ^2 – статистика Вальда; ρ – рівень значимості.

Таблиця 10.2

**Регресійна модель пропорціональних ризиків Кокса при диспансерному
спостереженні пацієнтів з червоним плоским лишаям слизової оболонки
порожнини рота і губ**

Предикторна змінна індикатора	Число вий коєфі цієнт	Коефіцієнт β	Стандарт на помилка	χ^2	ρ	Відношення ризиків
\dot{I}_1 – одужання	1	0,31	0,05	10,11	>0,01	1,33
\dot{I}_2 – поліпшення стану	0,5	1,02	0,61	6,46	>0,021	4,18
\dot{I}_3 – стан без змін	0	0,88	0,43	3,81	>0,044	2,31
\dot{I}_4 – рецидив	-0,5	0,37	0,17	4,09	>0,041	1,38
\dot{I}_5 – малігнізація	-1	0,61	0,29	18,19	<0,002	4,18

Примітка. \dot{I} – символ предикторної змінної індикатора; β – коефіцієнт регресії «бета-ваги»; χ^2 – статистика Вальда; ρ – рівень значимості.

Для обчислення K застосовується формула регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса:

$$K = (x_1 \dot{I}_1 \beta_1 + x_2 \dot{I}_2 \beta_2 + x_3 \dot{I}_3 \beta_3 + x_4 \dot{I}_4 \beta_4 + x_5 \dot{I}_5 \beta_5) / 100,$$

де x_1 – відсоток осіб з одужанням; x_2 – відсоток осіб зі зменшенням вогнища ураження; x_3 – відсоток осіб із незмінною площею вогнища ураження; x_4 – відсоток осіб з рецидивом і збільшенням площі вогнища ураження; x_5 – відсоток осіб з малігнізацією вогнища ураження; \dot{I}_1 – одужання (1); \dot{I}_2 – покращення стану (0,5); \dot{I}_3 – стан без змін (0); \dot{I}_4 – рецидив (-0,5), \dot{I}_5 – малігнізація (-1); $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5$ – коефіцієнти регресії при предикторній змінній \dot{I} .

Найкращим результатом може бути 1, а найгіршим -1.

При використанні даної моделі стало можливим обчислення ефективності терапії лейкоплакії. Таким чином, після першого курсу лікування і піврічного спостереження критерій ефективності в контрольній групі склав $K = 0,29$, а в основній – $K = 0,87$. Отримані дані мають статистично значущі відмінності ($\chi^2 = 9,84$; $p < 0,01$), що об'єктивно свідчить про більшу ефективність заходів із застосуванням розроблених нами лікувально-профілактичних комплексів.

При використанні даної моделі можна обчислити ефективність терапії червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота. Так, після першого курсу лікування і піврічного спостереження критерій ефективності в контрольній групі склав $K = 0,25$, а в основній – $K = 0,91$. Отримані дані мають статистично значущі відмінності ($\chi^2 = 9,73$; $p < 0,01$), що об'єктивно свідчить про більшу ефективність заходів із застосуванням розроблених нами лікувально-профілактичних комплексів.

Використання даної моделі надає можливість розрахувати тривалість ремісії та періодичності моніторингу хворих на лейкоплакцію і червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота у системі диспансерного спостереження залежно від інтенсивності перебігу захворювання та якості лікування (табл.10.3).

Терміни диспансерного спостереження хворих (протирецидивне лікування) і прогноз тривалості ремісії (за результатами математичного моделювання)

Ступінь ефективності лікування і профілактики	Критерії ефективності лікування і профілактики і терміни диспансерного спостереження хворих		Прогноз тривалості ремісії
	Через 3 місяці	Через 6 місяців	
Низька	0,3–0,5	0,2–0,4	1–2 місяці
Середня	0,6–0,8	0,5–0,7	3 місяці
Висока	0,9–1,0	0,8–1,0	4–6 місяців

У результаті тривалого клінічного спостереження хворих на лейкоплакію та червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота розроблено таблицю співвідношення вірогідних ремісій та кратності диспансерного моніторингу, а також визначені терміни превентивного лікування.

Нами було виділено три групи хворих, що перебували на диспансерному спостереженні залежно від давності захворювання: I групу хворих спостерігали протягом 6–12 разів на рік, II групу – чотири рази на рік, III групу – 2–3 рази на рік (табл. 10.3).

На нашу думку, диспансеризацію потрібно здійснювати за принципом, який передбачає розподіл хворих за термінами спостереження відповідно до розроблених нами критеріїв. При цьому слід формувати три групи:

I група (диспансерне обстеження проводиться лікарем-стоматологом кожні 1–2 місяці), до якої слід включити:

- хворих на лейкоплакію з наявністю вірусу папіломи;
- хворих на лейкоплакію з патологогістологічними змінами слизової оболонки порожнини рота SIN3.

II група (диспансерне обстеження кожні три місяці), до якої слід включити:

- хворих на лейкоплакію з патологогістологічними змінами слизової оболонки порожнини рота SIN2;
- хворих на ерозивно-виразкову форму червоного плоского лишая при наявності імуногістохімічних маркерів;
- хворих на лейкоплакію з патологогістологічними змінами слизової оболонки порожнини рота SIN1 при наявності шкідливих звичок і супутніх захворювань.

III група (диспансерне обстеження 1–2 рази на рік), до якої слід включити:

- хворих на лейкоплакію з патологогістологічними змінами слизової оболонки порожнини рота SIN1;
- хворих з типовою формою червоного плоского лишая при наявності імуногістохімічних маркерів;
- хворих на лейкоплакію без виявлених атипівих змін гістологічної будови слизової оболонки порожнини рота – «Без атипії».

Виявлення відповідного контингенту хворих та взяття їх на диспансерний облік є початковим етапом диспансерного спостереження. Сутність всієї проблеми полягає у подальшому активному виконанні профілактичних та лікувально-оздоровчих заходів щодо диспансеризації.

Нами проведено аналіз випадків погіршення у пацієнтів з передраковими захворюваннями (3,9 –6,5%). Отримані дані свідчать про вплив на цей показник цілої низки чинників, серед яких можна виділити дві групи:

I. Такі, що залежать від діяльності медичних служб:

- 1) організаційні (термін узяття на диспансерний облік, регулярність спостереження, рівень лікувального стоматологічного закладу тощо);
- 2) клінічні (об'єктивність діагностики, методи та повнота проведеного лікування тощо).

II. Такі, що не залежать від діяльності медичних служб:

- 1) біологічні (вік пацієнтів, наявність супутніх захворювань, шкідливих звичок тощо);
- 2) форма захворювання, гістологічна будова слизової оболонки порожнини рота.

Перша група факторів належить до керованих і може бути використана для оптимізації системи організації спеціалізованої медичної допомоги хворим з передраковими захворюваннями з метою досягнення максимальної ефективності їх лікування.

Отримані нами дані свідчать про вплив факторів обох груп. Погіршення або прогресування процесу спостерігали переважно в осіб, що не завершували курс лікування, не покидали шкідливих звичок або при нерегулярному диспансерному спостереженні їх.

Отже, відсутність розвитку малігнізації у хворих з передраковими захворюваннями знаходиться у безпосередньому прямому зв'язку від якості та тривалості диспансерного спостереження. У випадку високої якості організації диспансеризації стан здоров'я диспансерних хворих поліпшується: збільшується число пацієнтів, у яких ерозивно-виразкова форма лейкоплакії або червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота переходить в більш «м'яку» форму (плоску форму лейкоплакії або типову форму червоного

плоского лишая слизової оболонки порожнини рота), що відбувається при умові тривалого періоду спостереження (понад три роки).

Таким чином, науковий принцип організації диспансеризації осіб з лейкоплакією і червоним плоским лишаєм слизової оболонки порожнини рота дозволяє оцінювати її за уніфікованими критеріями. Це, безсумнівно, підвищує показники клінічної та соціальної ефективності профілактики і лікування передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота.

10.3. Розробка стратегії надання стоматологічної допомоги пацієнтам з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота

Глобальні цілі ВООЗ щодо зміцнення здоров'я порожнини рота до 2020 р. включають розробку національних стратегій з профілактики і лікування хвороб порожнини рота, заснованих на доказах (evidence-based), розвиток наукових досліджень в цій галузі, а також розвиток спеціалізованих служб високої якості, доступних для широких верств населення.

Р.Е.Petersen (2005) виділяє наступні пріоритетні напрямки наукових досліджень в області здоров'я порожнини рота на найближче десятиліття:

- вивчення загальних факторів ризику розвитку хвороб порожнини рота і неінфекційних захворювань, особливо ролі харчування і паління;
- вивчення взаємозв'язку хвороб порожнини рота із загальним станом здоров'я людини;
- вивчення зв'язку стану здоров'я порожнини рота з психосоціальним статусом і якістю життя людей;
- роль несправедливого доступу до стоматологічних служб в показниках захворюваності і смертності від хвороб порожнини рота;
- розвиток доказової бази про переваги і недоліки тієї чи іншої організації стоматологічного обслуговування населення;

- розвиток доказової бази про переваги і недоліки тієї чи іншої організації стоматологічного обслуговування населення;
- вивчення ефективності профілактичних програм (первинної та вторинної профілактики хвороб порожнини рота);
- вивчення в різних країнах можливостей і прикладів інтеграції стоматологічної допомоги в систему охорони здоров'я (як на первинному рівні, так і в рамках національної системи охорони здоров'я) і т.д.

Програма ВООЗ щодо зміцнення здоров'я порожнини рота визначила чотири стратегічних напрямки діяльності, як частину програм розвитку первинної медико-санітарної допомоги:

1) Пропаганда здорового способу життя і зниження факторів ризику розвитку хвороб порожнини рота від соціально-економічних причин, причин, пов'язаних з навколишнім середовищем і поведінкою людини.

2) Розвиток справедливої системи надання стоматологічної допомоги, яка буде фінансово доступна всім верствам населення, мати хорошу якість і відгукуватися на законні вимоги людей.

3) Зниження тягаря хвороб порожнини рота і непрацездатності від них, особливо серед бідних і соціально вразливих верств населення.

4) Розробка політики зміцнення здоров'я порожнини рота і її інтеграція в загальну програму розвитку системи охорони здоров'я на національному та місцевому рівнях.

Необхідні нові підходи до оцінки стоматологічного здоров'я, орієнтовані на виявлення наслідків стоматологічної патології, які можливо попередити. Це дасть змогу робити обґрунтовані висновки про причини захворюваності, інвалідності та смертності, які наносять максимальний соціально-економічний збиток, негативно впливають на якість життя населення і, при цьому, їх можна запобігти при сучасному рівні розвитку медичної допомоги.

Нашими дослідженнями встановлено також, що значного покращення вимагає якість проведеної діагностики і лікування пацієнтів з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота. Усунення цих недоліків

можливо шляхом підвищення кваліфікації та відповідальності лікарів, які надають медичну допомогу хворим з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, посилення контролю за їх роботою з боку адміністрації на різних рівнях, поліпшення технічного оснащення лікувально-профілактичних закладів.

З огляду на важливе соціальне і медичне значення передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота у формуванні рівня здоров'я населення України, що підтверджено численними науковими даними і результатами наших власних досліджень, наведених в попередніх розділах, нами розроблена «Концепція стратегії профілактики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота».

Конкретні завдання стратегії полягають в тому, щоб забезпечити поєднання комплексної роботи щодо усунення або зменшення впливу факторів ризику і їх детермінант з удосконаленням системи надання стоматологічної допомоги з метою найбільш ефективної профілактики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота і поліпшення стану стоматологічного здоров'я населення в цілому.

Продемонстровано, що дана стратегія може бути досягнута шляхами, які доповнюють один одного:

- 1) попередження виникнення передракових захворювань і раку порожнини рота завдяки використанню програм первинної профілактики – контроль за факторами ризику патологій, формування здорового способу життя, інформування населення та профілактична освіта (первинна профілактика);

- 2) раннє виявлення передракових захворювань і ранніх стадій раку слизової оболонки порожнини рота шляхом скринінгу населення з груп високого ризику, медичний аудит (вторинна профілактика);

- 3) попередження формування злоякісної пухлини в разі виникнення передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота шляхом

використання комплексу медико-соціальних, лікувальних і реабілітаційних заходів (вторинна і третинна профілактика).

Виходячи з викладеного вище, мета програми – знизити поширеність захворювань слизової оболонки порожнини рота, особливо передракових.

Для реалізації мети ми пропонуємо визначити наступні завдання програми:

1. Вжити системних заходів щодо первинної профілактики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота шляхом формування здорового способу життя, який, з урахуванням профілактики ризику, знижує ймовірність онкозахворювання і підвищує рівень обізнаності населення.

2. Впровадити розроблені схеми лікування в клінічну практику лікарів-стоматологів, які працюють в установах різних форм власності.

3. Удосконалити систему диспансерного спостереження, профілактичного лікування і клінічний моніторинг за пацієнтами з передраковими захворюваннями; посилити серед пацієнтів роботу з формування стійких мотивів їх прихильності до ліквідації шкідливих звичок.

4. Надати методичні рекомендації з діагностики, лікування та профілактики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота.

5. Удосконалити програму підготовки лікарів-стоматологів з питань скринінгу, діагностики та лікування передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота, диспансеризації і реабілітації хворих на цю патологію.

6. Поліпшити статистичний облік пацієнтів з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, створити «Національний реєстр пацієнтів з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота і осіб з високими ризиками виникнення раку слизової оболонки порожнини рота» з можливостями національного моніторингу за індикаторними показниками: станом і динамікою перебігу захворювання (за морфо-функціональними критеріями), доступністю, своєчасністю і клінічною ефективністю надання їм медичної (діагностичної, лікувальної, реабілітаційної)

і медико-соціальної допомоги, якістю їх життя; здійснити перехід до єдиної автоматизованої технології оцінки ефективності профілактики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота на принципах доказової медицини.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В останні роки спостерігається зростання кількості передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота [371]. Актуальність вивчення даної проблеми полягає в тому, що при наявному піку захворюваності у пацієнтів віком близько 55 років, на сьогодні неухильно зростає число молодих пацієнтів. Оскільки основна їх частина знаходиться в працездатному віці, проблема передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота, крім медичного, набуває ще й важливого соціально-економічного значення. Потенційна можливість передракових захворювань трансформуватися в рак робить питання їх ранньої діагностики дуже і дуже актуальним [183; 402], оскільки розпочате на ранніх етапах захворювання адекватне лікування з більшою ймовірністю дозволяє досягти одужання. З іншого боку, раннє виявлення ознак малігнізації дає можливість провести своєчасне радикальне і органозберігаюче лікування [108; 423].

Своєчасна і ефективна діагностика злоякісних уражень слизової оболонки порожнини рота, як і раніше, залишається серйозною проблемою онкостоматології. Незважаючи на простоту діагностики патологічних процесів зовнішньої локалізації, визначення форми захворювань слизової оболонки порожнини рота, яке базується тільки на клінічному обстеженні, часто призводить до діагностичних помилок. Доля запущених форм раку слизової оболонки порожнини рота внаслідок діагностичних помилок за даними різних авторів сягає 58,4–70% [426; 241]. Такий високий відсоток виявлення запущених форм уражень можна пояснити не тільки пізнім звертанням хворих до лікувальних закладів, а й недостатньою онкологічною настороженістю багатьох стоматологів. У зв'язку з цим прогностична оцінка чинників ризику малігнізації, ефективне виявлення ознак малігнізації і своєчасне лікування передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота є актуальною проблемою стоматології.

Внаслідок пізньої діагностики зростає поширеність злоякісних уражень слизової оболонки порожнини рота – плоскоклітинний рак порожнини рота займає шосте місце в світі за частотою серед злоякісних пухлин всіх локалізацій.

На низькому рівні залишається питома вага своєчасно виявлених хворих на злоякісні новоутворення порожнини рота. У 2014 р. вона становила лише 8,9% від числа хворих з вперше встановленим діагнозом злоякісного новоутворення. Ситуація, що склалася, значною мірою обумовлена низькою ефективністю профілактичних оглядів та диспансерного нагляду за хворими з передраковими захворюваннями, недостатньою онкологічною настороженістю лікарів і середніх медичних працівників [371; 402]. У зв'язку з цим актуальність впровадження в широку стоматологічну практику алгоритмів діагностики новоутворень порожнини рота очевидна. Це допоможе поліпшити їх виявлення на ранніх стадіях (передраку), що, в свою чергу, послугує підставою ефективного лікування таких пацієнтів.

Ситуацію також ускладнюють невирішені питання клінічної діагностики передраку, труднощі диференціації початку виникнення злоякісної пухлини, проблеми вибору методу лікування передпухлинного захворювання. Відсутні абсолютні та відносні показання до проведення біопсії, особливо на етапах консервативного лікування. На сьогоднішній день в літературі немає жодного прикладу діагностичного критерію клінічного рівня, на який зміг би послатися лікар-стоматолог при виборі адекватного способу лікування того чи іншого передпухлинного захворювання. Недостатньо розроблені системи індивідуального прогнозування та контролю за ризиками виникнення і прогресування передракових захворювань, забезпечення пацієнтів якісною, доступною стоматологічною допомогою та диспансеризацією, які відповідають сучасним світовим стандартам і підходам. Актуальними залишаються питання щодо формування серед хворих стійких мотивів до профілактики та проведення лікування, тривалого диспансерного нагляду, реабілітації наявних захворювань та підвищення якості життя.

Проблема раку і передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота є не тільки медико-біологічною, а й соціально-економічною проблемою, що потребує її комплексного вирішення.

Значна поширеність передракових захворювань, низька ефективність існуючих форм і методів їх діагностики, лікування, відсутність єдиної сучасної стратегії профілактики зумовила актуальність даного дослідження, визначила його мету і завдання.

У зв'язку зі сказаним вище, метою даної роботи є підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакії та червоного плоского лишая) шляхом наукового обґрунтування, розробки і впровадження методів ранньої діагностики, комплексу лікувальних заходів і диференційованих моделей диспансеризації хворих із передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота.

Для досягнення мети дослідження були поставлені такі задачі: провести ретроспективний аналіз захворюваності на рак слизової оболонки порожнини рота та червоної облямівки губ, частоти його виникнення на тлі передракових захворювань за архівними матеріалами онкодиспансерів Житомирської та Чернігівської областей; проаналізувати частоту чинників ризику і клінічного перебігу передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота за архівними матеріалами Стоматологічного медичного центру НМУ; визначити закономірності впливу медико-соціальних і загально-клінічних чинників ризику на формування передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакії та червоного плоского лишая); розробити та обґрунтувати критерії комплексної оцінки ризику малігнізації лейкоплакії та червоного плоского лишая на підставі вивчення клініко-цитохімічних паралелей і ситуаційного аналізу чинників ризику розвитку цих захворювань; розробити модель ранньої діагностики лейкоплакії та червоного плоского лишая, як передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота на підставі авторської прогностичної матриці визначення ризику їх малігнізації; розробити

диференційовані моделі диспансеризації хворих із передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакії та червоного плоского лишая); обґрунтувати та розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів і оцінити їх ефективність у найближчі і віддалені терміни.

Реалізація завдань, передбачених метою роботи, вимагала розроблення відповідної програми дослідження та її послідовного вирішення. Робота складалася з шести етапів, кожен з яких був спрямований на вирішення низки завдань з позиції системного підходу. Здійснення послідовного узагальнення результатів дослідження слугувало основою для наукового обґрунтування поставленої мети.

Робота виконувалася поетапно. На першому етапі були вивчені спеціальна література й офіційні дані, розроблені програма та план роботи, сформульовані цілі та завдання дослідження, намічені об'єкти і напрямки, визначені одиниці спостереження і первинна медична документація для аналізу стоматологічного стану пацієнтів з передраковими захворюваннями, які звернулися за медичною допомогою до лікаря, підібрані основні соціально-гігієнічні методи для виконання роботи.

На другому етапі був виконаний ретроспективний аналіз архівних матеріалів онкодиспансерів Житомирської та Чернігівської областей і Стоматологічного медичного центру НМУ за 2011–2015 рр. на предмет дослідження захворюваності на рак слизової оболонки порожнини рота та червоної облямівки губ, поширеності передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакії та червоного плоского лишая) і ефективності їх діагностики, лікування та профілактики. Соціально-гігієнічне дослідження на цьому етапі проводилося методом анкетування і опитування пацієнтів з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота та лікарів-стоматологів за спеціально складеною програмою (Додаток 1, 2).

Третій етап був присвячений дослідженню предикторів розвитку і основних цитоімуногістохімічних маркерів передракових захворювань слизової

оболонки порожнини рота (лейкоплакії і червоного плоского лишая) та їх ситуаційному аналізу.

На четвертому етапі дисертаційного дослідження на підставі комплексного ситуаційного аналізу цитоімуногістохімічних маркерів передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакії та червоного плоского лишая) побудована прогностична модель визначення ризиків розвитку захворюваності та малігнізації передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакії та червоного плоского лишая) і проведено кореляційні аналізи лабораторних показників.

На п'ятому етапі на підставі розробленої моделі ранньої діагностики лейкоплакії та червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота як передракових захворювань, обґрунтовані та розроблені комплекси лікувально-профілактичних заходів і моделей диспансеризації хворих з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакією та червоним плоским лишаєм). Оцінку ефективності запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів для хворих з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакією та червоним плоским лишаєм) проводили на завершальному шостому етапі роботи.

Відповідно до цілей і завдань дослідження були використані наступні методи: клінічний, лабораторний, математичне моделювання, статистичний.

Аналіз захворюваності на рак слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ та частота його розвитку на тлі передракових захворювань був проведений за даними викопіювань з історій хвороби стоматологічних хворих онкодиспансерів Житомирської та Чернігівської областей.

Результати ретроспективного аналізу на цьому етапі показали, що за період 2011–2015 рр. в Житомирській області рак слизової оболонки порожнини рота виявлено у 446 (72,76%) осіб, а рак червоної облямівки губ – у 167 (27,24%), відповідно в Чернігівській – у 387 (70,88%) і у 159 (29,12%) осіб.

Необхідно відзначити, що рак слизової оболонки порожнини рота зустрічається частіше, ніж червоної облямівки губ: в 2,7 рази за даними онкодиспансеру Житомирської області та в 2,4 рази – за даними онкодиспансеру Чернігівської області. Далі за архівними даними онкодиспансерів Житомирської та Чернігівської областей нами був проведений аналіз частоти виникнення раку слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ на тлі попередніх передракових захворювань. Встановлено, що у Житомирській області рак слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ розвинувся на фоні лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота у 135 (22,02%) пацієнтів, а на тлі червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота – у 20 (3,26%), у Чернігівській області – у 126 (23,08%) і 12 (2,2%), відповідно. Причому, рак слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ розвивався за відносно короткий період (від шести місяців до трьох років) від моменту діагностики передракових захворювання.

Аналіз частоти передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота було проведено за даними викопіювань з історій хвороби стоматологічних хворих Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця.

Структура і поширеність передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота, виявлених за підсумками ретроспективного аналізу історій хвороби 1864 пацієнтів, була така: хейліт Манганотті – у 62 (3,33%) пацієнтів, верукозна форма лейкоплакії – у 101 (5,42%), ерозивно-виразкова форма лейкоплакії – у 208 (11,16%), папілома – у 23 (1,23%), плоска форма лейкоплакії – у 448 (24,03%), хронічні виразки слизової оболонки – у 75 (4,02%), ерозивно-виразкова форма червоного плоского лишая – у 350 (18,78%), типова форма червоного плоского лишая – у 536 (28,76%), післярентгенівський хейліт і стоматит – у 18 (0,97%), метеорологічний і актинічний хейліти – у 43 (2,31%).

Для соціологічного дослідження були опитані з використанням опитувача на основі американської роботи (Horowitz A.M., 2000) 985 лікарів із різних регіонів України з метою оцінки рівня освіти в області профілактики, знання

найчастіших локалізацій раку, частоти проведення обстеження і скринінгу пацієнтів на первинному стоматологічному прийомі. У результаті можна виділити наступні характеристики обізнаності лікарів-стоматологів з приводу передракових захворювань: 0,71% стоматологів фіксують в історії хвороби пацієнта вживання ним алкоголю в нинішній час; 38,38% стоматологів фіксують в історії хвороби пацієнта паління ним тютюну в нинішній час; 1,52% стоматологів фіксують в історії хвороби пацієнта проведені раніше хіміо- або променеви терапію; 20,61% стоматологів проводять огляд первинних пацієнтів на наявність патологічних змін на слизовій оболонці порожнини рота; 2,44% стоматологів дотримуються періодичності обстеження пацієнтів з передраковими захворюваннями; 5,89% стоматологів вважають себе достатньо підготовленими в області онкології голови і ший; 11,07% стоматологів знають всі основні зони локалізації раку порожнини рота; 13,91% стоматологів відомі критерії оцінки успішності і тривалості консервативного лікування передракових захворювань; 5,18 % стоматологів знають терміни диспансеризації хворих з передраковими захворюваннями; 13,71% стоматологів знайомі з ознаками малігнізації передракових захворювань; 83,45% стоматологів оглядають слизову оболонку порожнини рота тільки при наявності відповідних скарг; 50,36% стоматологів при постановці діагнозу патологій слизової оболонки порожнини рота вважають найбільш складним правильне проведення огляду слизової оболонки порожнини рота; 31,27% стоматологів зв'язують високий відсоток онкозахворюваності слизової оболонки порожнини рота з недостатністю знань у лікарів-стоматологів. На основі соціологічного опитування лікарів-стоматологів встановлено, що практикуючі стоматологи не володіють хорошими знаннями ознак і симптомів злоякісних і передракових уражень слизової оболонки порожнини рота для своєчасної ранньої і ефективної їх діагностики, не виконують процедури профілактики. Наслідком такої ситуації є зростання стоматологічної захворюваності (зокрема, раку слизової оболонки порожнини рота), зниження загального рівня здоров'я населення країни в цілому.

Основою вивчення поширення і спектру предикторів ризику розвитку передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота стало комплексне епідеміологічне дослідження, що включало наступні елементи: медичні огляди для виявлення ознак передракового захворювання і постановки заключного діагнозу та анкетування для визначення прогностично значимих чинників ризику формування захворювання. Загальний об'єм дослідження, використаний у нашому аналізі на даному етапі, склав 423 хворих з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота.

Серед усієї когорти обстежених виявлено: хейліт Манганотті – у 15 (3,55%) пацієнтів, ерозивна і верукозна форми лейкоплакії – у 70 (16,55%), папілома – у шести (1,42%), плоска форма лейкоплакії – у 105 (24,82%), хронічні виразки слизової оболонки порожнини рота – у 18 (4,26%), ерозивна і типова форми червоного плоского лишая – у 187 (44,21%), післярентгенівській хейліт і стоматит – у семи (1,64%) і метеорологічний та актинічний хейліти – у 15 (3,55%) обстежених.

При аналізі рівня діагностики та стоматологічної допомоги, яка надавалася раніше хворим передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, встановлено, що у 52,48% пацієнтів з передраковими захворюваннями були допущені помилки в діагностиці і постановці діагнозу. Повнота і правильність формулювання діагнозу, які включали в себе нозологічну форму захворювання, поширеність процесу із зазначенням зон залучення, стадію і характер перебігу захворювання, а також його клінічну форму, не відповідали необхідним вимогам в переважній більшості спостережень (73,52%). Крім того, 79,91% пацієнтів були недообстежені безпосередньо самими стоматологами і не були направлені до лікарів інших спеціальностей – ні одне із направлень, жодна з виписок із історій хвороби не містили даних про огляд пацієнтів лікарями-терапевтами на момент обстеження. Правильний діагноз був поставлений тільки 69 (16,33%) пацієнтам з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота. Таким чином, діагностика передракових захворювань слизової оболонки порожнини

рота, що проводиться в стоматологічних закладах, тільки в 47,52% випадків відповідала мінімально допустимим (I і II) діагностичним рівням, які дозволяють, відповідно, визначити наявність патології слизової оболонки порожнини рота і (або) ідентифікувати нозологічну форму захворювання. Якісна, відповідно III–IV рівням, діагностика передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота з формулюванням повного клінічного діагнозу, форми, топології, стадії і характеру перебігу процесу, викликала труднощі в 73,52% клінічних ситуацій. Низьку якість діагностики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота підтверджують також велика кількість недообстежених пацієнтів (79,91%) і випадків гіпердіагностики (1,89%); найбільші труднощі в постановці діагнозу викликав післярентгенівський хейліт і стоматит (71,43%).

Реалізація комплексного епідеміологічного дослідження передбачала визначення низки медико-соціальних та загально-клінічних чинників ризику передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота. В узагальненому вигляді вищевказані елементи нами визначені як загальні (медико-соціальні та загально-клінічні) та місцеві (стоматологічні) аспекти скринінгової програми. Особливостями медико-соціальних характеристик пацієнтів з передраковими захворюваннями є: найбільшу питому вагу становила група осіб віком 40–49 років – 34,04%; 17,02% пацієнтів вживають в їжу овочі; психо-емоційне напруження відчувають 13,48% пацієнтів; постійно палять 75,89% пацієнтів; 60,52% пацієнтів вживають алкоголь тільки на свята; у 27,42% пацієнтів паління поєднувалося з вживанням спиртних напоїв. Як тютюнопаління, так і вживання алкоголю є потенціуючими факторами ризику. Часте вживання алкоголю (три і більше рази на тиждень) в 3,5 рази підвищує шанси розвитку патології порівняно з пацієнтами, які епізодично вживають алкоголь ($p = 0,0001$). Тютюнопаління підвищує шанси розвитку передракових захворювань в 4,2 рази ($p = 0,0001$). Але ця залежність проявляється не для всіх обстежених з даною шкідливою звичкою, а визначається інтенсивністю тютюнопаління – коефіцієнт кореляції $r = 0,51$. Отже, критичним

прогностичним рівнем для оцінки ризику розвитку передракового захворювання є інтенсивність паління 10–15 сигарет на день. Менша інтенсивність паління не має достатнього прогностичного рівня оцінки.

Важливим аспектом у прогнозі розвитку передракового захворювання є загальна та місцева клінічна оцінка здоров'я людини, де першочергове значення мають стоматологічний клінічний статус та хронічна патологія. Аналіз стоматологічного статусу виявив, що 28,84% пацієнтів мають дефекти зубних рядів, у 33,33% – аномалії прикусу; у 18,91% – наявні каріозні зуби, протези, дефекти пломб; у 63,2% – погана гігієна порожнини рота та у 22,22% присутня механічна травма. Встановлено, що найбільш значущим чинником, наявність якого підвищує ймовірність розвитку передракового захворювання, є стоматологічний клінічний статус, а саме: погана гігієна порожнини рота, несанована ротова порожнина, гальваноз і т.п. (відношення шансів $OR = 6,1$; $p = 0,0001$), дещо меншу прогностичну значимість мають хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту ($OR = 3,7$) та патологія щитоподібної залози ($OR = 2,6$). Захворювання ЛОР органів також виявляють значущий прогностичний потенціуючий ефект – $OR = 1,5$; $p = 0,0002$.

Як показав аналіз значущості медично-соціальних і клінічних характеристик пацієнтів за ступенем їх впливу на розвиток передракових захворювань, провідними за рівнем зменшення є: стоматологічний клінічний статус, паління, вживання алкоголю, кількість сигарет, випалених за день, кількість вживаного алкоголю, поєднання їжі з алкоголем, вживання овочів, вживання гострої і смаженої їжі, захворювання шлунково-кишкового тракту, стресові фактори, порушення режимів сну і харчування, захворювання щитоподібної залози, вік і виробничі шкідливі фактори.

Отже, проведеним дослідженням встановлені медико-соціальні та клінічні фактори ризику розвитку передракових захворювань серед населення України, на підставі яких визначені критерії для формування груп високого ризику для цієї патології.

Визначення переліку прогностично значущих медико-соціальних та клінічних факторів ризику розвитку передракових захворювань послужило основою розробки скринінгової моделі, створеної на основі логістичної регресії. На основі побудованої моделі здійснюється прогнозування на індивідуальному рівні з метою вибору оптимальної програми медико-соціальних заходів щодо поліпшення стану пацієнтів з передраковими захворюваннями, оскільки найважливішими принципами надання медичної допомоги пацієнтам з передраковими захворюваннями і збереження їх здоров'я є переважно профілактична спрямованість, послідовність заходів, етапність, а також тісний зв'язок медичних і соціальних напрямків роботи.

Встановлено, що найпоширенішими передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота є лейкоплакія (41,37%) і червоний плоский лишай (44,21%). І хоча лейкоплакія слизової оболонки порожнини рота належить до факультативних передракових захворювань, ступінь ймовірності та частота малігнізації її чітко не визначені і, за даними різних дослідників, варіюють від 15 до 70% [5, 6, 28, 88, 130]. Крім того, останнім часом помітно збільшується кількість хворих з атиповим і важким перебігом червоного плоского лишая, які мають найбільшу схильність (в 0,07–3,2% випадків) до малігнізації. Отже, в зв'язку цими обставинами доцільно обґрунтувати і розробити алгоритми діагностики, лікування і профілактики даних захворювань.

Повне клініко-цитологічне дослідження проведено 175 пацієнтам з лейкоплакією. Встановлено, що в період з 2010 по 2015 рр. кількість пацієнтів з лейкоплакією зросла в середньому в 1,47 рази. У 105 (60,0%) спостерігалася плоска, у семи (4,0%) – підвищена, у 43 (24,57%) – верукозна і у 20 (11,43%) – ерозивно-виразкова форми лейкоплакії. Всі хворі були розділені за клінічними формами захворювання, віком, статтю, тривалістю перебігу захворювання, локалізацією і розміром ураження. Так, у хворих плоскою формою лейкоплакії найбільша тривалість захворювання становила понад п'ять років, а у хворих ерозивною формою – від місяця до року. Таку

відмінність можна пояснити тим, що пацієнти звертають увагу на патологічні зміни слизової оболонки порожнини рота лише тоді, коли з'являються хворобливі відчуття під час прийому їжі, чи при розмові і т.д. Зіставленням тривалості захворювання з наявністю шкідливих звичок не виявлено кореляційної залежності як від вживання алкоголю, так і від паління ($r = 0,3462$; $p = 0,1233$). При цьому видно, що залежність тривалості захворювання пацієнтів лейкоплакією від наявності шкідливих факторів слабка і недостовірна. Аналізом розмірів осередків ураження при лейкоплакії встановлено, що зазвичай вони менше 2 см (52,0%), причому це більш характерно для плоскої форми, розміри верукозної і ерозивної форм знаходяться в межах 2–4 см (30,86%) і понад 4 см (15,43%). У найменшого числа пацієнтів з лейкоплакією (1,71%) розмір вогнищ ураження не визначався. Проведений кореляційний аналіз (R. Spearman) виявив позитивний кореляційний зв'язок між наявністю шкідливих звичок і площею ділянки ураження слизової оболонки порожнини рота лейкоплакією ($r = 0,6180$; $p = 0,0653$). Кореляційним аналізом не встановлено зв'язку між площею ділянки ураження слизової оболонки порожнини рота і віком пацієнтів з лейкоплакією ($r = 0,205$; $p = 0,3534$).

У 2005 г. ВООЗ була прийнята нова класифікація захворювань голови і шиї. Гістологічно лейкоплакія слизової оболонки порожнини рота була поділена на такі види: плоскоклітинна гіперплазія (лейкоплакія без атипії), низький ступінь дисплазії, середній ступінь дисплазії і високий ступінь дисплазії. Для останніх трьох видів лейкоплакії було введено поняття плоскоклітинна внутрішньоепітеліальна неоплазія (Squamous Intraepithelial Neoplasia – SIN) від 1 до 3 залежно від тяжкості дисплазії.

Проведений аналіз біопсії пацієнтів з лейкоплакією показав, що у пацієнтів з плоскою формою лейкоплакії частіше гістологічно спостерігається лейкоплакія без атипії – у 28 пацієнтів (53,85%), у 15 (28,84%) – SIN1 і у дев'яти (17,31%) – SIN2. У пацієнтів з підвищеною формою лейкоплакії гістологічно у двох (7,14%) зустрічається лейкоплакія без атипії, у семи (25,0%)

– SIN1 і у 19 (67,86%) – SIN2. У пацієнтів з верукозною лейкоплакією гістологічно у 11 (22,95%) спостерігалася SIN1 лейкоплакія, у 24 (50,0%) – SIN2 і у 10 (20,83%) – SIN3. При цьому гістологічно у трьох пацієнтів нами був виявлений рак слизової оболонки порожнини рота при клінічній картині верукозної лейкоплакії. У пацієнтів з ерозивно-виразковою лейкоплакією гістологічно у 11 (40,74%) спостерігалася SIN2 лейкоплакія і у 16 (59,26%) – SIN3. Морфологічні дослідження показали, що взяття біоптата доцільно проводити до усунення можливої причини розвитку лейкоплакії, тому що у частини пацієнтів з клінічним діагнозом «лейкоплакія» плоскоклітинний рак був виявлений вже при першій біопсії.

За результатами проведеного нами мікроядерного аналізу препаратів букальних епітеліоцитів хворих на лейкоплакію і пацієнтів з нормальним станом слизової оболонки порожнини рота встановлено, що у пацієнтів з лейкоплакією клітини з мікроядрами зустрічаються частіше, ніж у пацієнтів з нормальним станом слизової оболонки порожнини рота. Диференційований аналіз частот ядерних протрузій показав, що середні значення частот ядерних протрузій типу «бульбашка» достовірно вище у пацієнтів з SIN3 ($p < 0,01$). Оцінюючи показники проліферації ми встановили, що частота виявлення букальних епітеліоцитів з двома ядрами достовірно вища (в 5,4 рази) у пацієнтів з SIN3, а частота знаходження ядер з круговою рисою – в 7,4 рази ($p < 0,01$). Двоядерні клітини утворюються переважно в результаті поліплоїдизуючого ацитокінетичного мітозу. Відомо, що кількість двоядерних клітин може підвищуватися у відповідь на дію шкідливого чинника. Так, нами виявлено пряму кореляційну залежність ($r = 0,50$; $p < 0,001$) між числом клітин з двома ядрами і палінням пацієнтами тютюну. Підвищення рівня ядер з круговою рисою також пов'язано з впливом шкідливих чинників. Нами встановлено пряму кореляційну залежність ($r = 0,52$; $p < 0,001$) між частотою утворення ядер з круговою рисою і вживанням пацієнтами алкоголю та палінням. Перинуклеарні вакуолі вважають ознакою некрозу клітини. Встановлено, що середні частоти знаходження клітин з перинуклеарною

вакуоллю у пацієнтів з SIN2 в 3,1 рази вище порівняно з пацієнтами з нормальним станом слизової оболонки порожнини рота ($p < 0,001$), що свідчить про деструктивні зміни клітинних мембран та порушення їх бар'єрної і транспортної функцій. Проведений нами кореляційний аналіз дозволив встановити пряму залежність між сумарним значенням ядерних протрузій і частотою виявлення апоптозних тіл ($r = 0,45$; $p < 0,001$) у пацієнтів з SIN3, що підтверджує значення цитогенетичних порушень в активації апоптозу. Таким чином, на тлі загального підвищення проліферативної активності епітеліоцитів в міру зростання SIN, для кожної досліджуваної групи встановлена поява мікроядер в клітинах букального епітелію. Причому частота утворення мікроядер і різні їх типи збільшуються в міру наростання ступеня гіперплазії, що свідчить про збільшення ймовірності виникнення злоякісної пухлини і розвитку раку слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з лейкоплакією SIN3.

Підвищення проліферативної активності клітин є основною ланкою патогенезу пухлинного росту. Білок Ki-67 вважається універсальним маркером проліферуючих клітин, тому що його можна виявити в клітинах на всіх фазах мітотичного циклу. При лейкоплакії без атипії клітини з позитивним забарвленням ядер розподіляються як в базальному, так і в шипуватому клітинних шарах епітелію. У свою чергу, крім базального і шипуватого шарів, кількість проліферуючих клітин в зернистому шарі збільшувалася при лейкоплакії з явищами дисплазії різного ступеня (SIN1–3). Максимальна кількість імунопозитивних клітин локалізувалась у другому і третьому шарах епітеліоцитів. При плоскоклітинному раку слизової оболонки порожнини рота ядра більшість епітеліальних клітин від периферії до центральної частини новоутворень позитивно забарвлювалися на маркер проліферації Ki-67. Фарбування ядер більшості атипичних епітеліальних клітин спостерігається у всіх досліджених зонах.

При оцінці проліферативної активності клітин багат шарового плоского епітелію слизової оболонки порожнини рота використовували індекс

проліферації (ІІІ Кі-67), який представляє собою відношення числа клітин з позитивно забарвленими ядрами антитілами Кі-67 до загальної кількості клітин. ІІІ Кі-67 визначали в кожному клітинному шарі (базальному, шипуватому і зернистому) в незміненому епітелії, при лейкоплакії (без атипії, SIN1, SIN2, SIN3) і плоскоклітинному раку СОПР.

При лейкоплакії SIN3 імуногістохімічна реакція з антитілами до Кі-67 спостерігалася у всіх шарах клітин багат шарового плоского епітелію, причому найбільша кількість забарвлених ядер розміщувалася в шипуватому шарі (ІІІ Кі-67 – 69%). Розподіл забарвлених ядер в базальному і роговому шарах клітин склав за ІІІ Кі-67 17% і 14%, відповідно. Найвищі показники проліферативної активності виявлені нами при плоскоклітинному раку слизової оболонки порожнини рота, так рівень експресії Кі-67 становив $78,6 \pm 11,9\%$. Нами встановлено пряму кореляційну залежність ($r = 0,72$; $p < 0,001$) між частотою клітин з апоптозними тілами та рівнем експресії Кі-67 при різних гістологічних формах лейкоплакії.

У результаті проведених імуногістохімічних досліджень було виявлено, що відповідно до даних літератури в незміненому епітелії експресія К8 відсутня у всіх чотирьох шарах епітелію. У міру зростання диспластичних змін від SIN1 до SIN3 даний білок з'являвся в цитоплазмі кератиноцитів. Максимальна експресія відзначена при плоскоклітинному раку слизової оболонки порожнини рота. При гіперкератозі слизової оболонки порожнини рота найбільш інтенсивно була пофарбована цитоплазма базального шару. При цьому інтенсивність імуногістохімічної реакції корелювала з виразністю проліферативних процесів в епітелії. Кореляція між рівнем проліферації епітеліоцитів за експресією білків Кі-67 і К8 була помірно позитивною ($r_s = 0,726$; $p < 0,001$). Таким чином, білок проміжних філаментів К8 дозволяє диференціювати різні види гіперкератозу при лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота.

При імуногістохімічному дослідженні незміненого епітелію проліферуючі клітини визначалися лише в базальному шарі. У шести випадках

в ядрах клітин всіх шарів був знайдений білок P16INK4a, а в двох випадках – білок HPV16. У клінічному матеріалі при лейкоплакії з гіперплазією слизової оболонки і явищами гіперкератозу експресія білка Ki-67 була встановлена в ядрах епітеліальних клітин базального і шипуватого шарів. При даному виді патологічного процесу в 77% випадків відзначали експресію білка P16INK4a в ядрах багат шарового плоского епітелію всіх досліджених зон, а в 34% випадків – позитивну реакцію на вірусні антигени HPV16. Підвищена експресія гена P16INK4a є непрямим маркером HPV16, який відображає порушення механізмів, контролює клітинну проліферацію і характеризує персистування інфекції з високим ризиком розвитку неоплазії.

При комплексному клініко-лабораторному дослідженні 187 пацієнтів з клінічним діагнозом червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота в 103 (55,08%) спостерігалася типова і у 84 (44,92%) ерозивно-виразкова форми червоного плоского лишая. Тривалість захворювання склала від трьох місяців до дев'яти років (в середньому $2,18 \pm 0,47$ року). Кількість хворих, які страждають на червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота менше року, склала 19 (28,8%), а 47 (71,2%) обстежених, тобто в 2,5 рази більше були особи з давністю захворювання від року до дев'яти років. Варто відзначити, середня тривалість захворювання при ерозивно-виразковій формі була в два рази вище, ніж при типовій формі. За даними нашого дослідження встановлено щорічне збільшення частоти виявлення хворих, які страждають на червоний плоский лишай. Так, в період з 2010 по 2015 рр. кількість пацієнтів з червоним плоским лишаєм зросла в середньому в 2,67 рази. Площа осередків ураження на слизовій оболонці щік склала в середньому $14,6 \text{ мм}^2$, на слизовій оболонці бокових поверхонь язика – $8,2 \text{ мм}^2$, на слизовій оболонці ретромолярної області – $5,8 \text{ мм}^2$, на слизовій оболонці твердого піднебіння – $12,3 \text{ мм}^2$ і на слизовій оболонці альвеолярного відростка – $15,8 \text{ мм}^2$.

Результати проведеного мікроядерного аналізу препаратів букальних епітеліоцитів обстежених з червоним плоским лишаєм і групою з нормальним станом слизової оболонки порожнини рота дозволили встановити, що у

пацієнтів з червоним плоским лишаєм клітини з мікроядрами виявляються частіше (в 1,3 рази), ніж в групі з нормальним станом слизової оболонки порожнини рота. Аналіз сумарних значень показника частоти клітин з протрузіями виявив, що у пацієнтів з червоним плоским лишаєм він достовірно вище (в 1,4 рази), ніж у пацієнтів з нормальним станом слизової оболонки порожнини рота. Диференційований аналіз частот ядерних протрузій показав, що середні значення частот ядерних протрузій типу «бульбашка» достовірно вище (в 1,5 рази) у пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишаю. Оцінка показників проліферації виявила: частота букальних епітеліоцитів з двома ядрами достовірно вища у пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишаю в 1,3 рази, а частота ядер з круговою рисою – в 2,75 рази ($p < 0,01$). Частота знаходження апоптозних тіл і пікнотичних ядер статистично значимо вища в групі пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишаю ($p < 0,01$). Таким чином, на тлі загального збільшення проліферативної активності епітеліоцитів, для кожної досліджуваної групи встановлено появу мікроядер в клітинах букального епітелію. Причому частота знаходження мікроядер і різні їх типи незначно збільшуються при ерозивно-виразковій формі червоного плоского лишаю, що свідчить про невисоку ймовірність виникнення злоякісної пухлини і розвитку раку слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з цією формою червоного плоского лишаю.

При імуногістохімічному дослідженні встановлено відмінності у значеннях показників індексу мічених ядер типової і ерозивно-виразкової форм червоного плоского лишаю слизової оболонки порожнини рота. Найбільша проліферативна активність в епітелії осередків ураження слизової оболонки щочки встановлена у хворих з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишаю слизової оболонки порожнини рота ($50,66 \pm 1,34\%$) на відміну від аналогічних показників при типовій його формі ($39,81 \pm 1,17\%$), виявлені відмінності були достовірно в 3,3 і 2,6 рази ($p < 0,05$) вище порівняно з групою здорових осіб ($15,48 \pm 0,41\%$), відповідно.

Після проведення цитоімуногістохімічних досліджень нами були визначені інтегральні показники онкомаркерів та проведено ситуаційний аналіз їх впливу щодо виникнення та розвитку малігнізації передракових захворювань. Отримані результати свідчать, що інтегральний показник за Ki-67 є статистично значимим для прогностичної оцінки малігнізації передракових захворювань ($\chi^2 = 147,6$; $p = 0,0001$). Показник H-score за K8 виявляє значимий у 3,1 (2,3–4,1; $p = 0,0001$) рази приріст шансів розвитку малігнізації. На аналогічному прогностичному рівні виявляє свій вплив показник частоти клітин з вакуолізацією ядра – чим він більший, тим вірогідність розвитку онкологічних захворювань слизової оболонки порожнини рота зростає у 2,4 рази ($p = 0,0001$). Дещо меншу роль відіграє показник частоти клітин з апоптозними тілами, підвищуючи ризик в 2,3 рази ($p = 0,0001$).

Прогнозування перебігу захворювання є невід’ємною частиною curaції пацієнтів з передраковими ураженнями слизової оболонки порожнини рота. Якраз з цією метою була створена прогностична математична модель, за допомогою якої пацієнта з червоним плоским лишаєм чи лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота можна віднести або до групи епітелізації (реконвалесценції), або до групи малігнізації (злоякісної трансформації).

З огляду на результати проведеного аналізу стану стоматологічної допомоги хворим з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, та на результати клінічного і цитоімуногістохімічного досліджень передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота, нами були розроблені алгоритми лікування пацієнтів з лейкоплакією і червоним плоским лишаєм слизової оболонки порожнини рота.

З метою вивчення ефективності розроблених нами лікувально-профілактичних комплексів (ЛПК) для лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота пацієнти в кожній клінічній групі були розділені на основну та контрольну групи:

I група: основна група – 32 пацієнта з лейкоплакією SIN1, які лікувалися згідно з ЛПК №1; контрольна група – 15 пацієнтів з плоскою і підвищеною формами лейкоплакії, які лікувалися згідно з ЛПК №6.

II група: основна група – 25 пацієнтів з плоскою і підвищеною формами лейкоплакії SIN2, які лікувалися згідно з ЛПК №2; контрольна група – 10 пацієнтів з плоскою і підвищеною формами лейкоплакії, які лікувалися згідно з ЛПК №6.

III група: основна група – 25 пацієнтів з верукозною і ерозивно-виразковою формами лейкоплакії SIN2, які лікувалися згідно з ЛПК №3; контрольна група – 15 пацієнтів з верукозною і ерозивно-виразковою формами лейкоплакії, які лікувалися згідно з ЛПК №6.

IV група: основна група – 15 пацієнтів з верукозною і ерозивно-виразковою формами лейкоплакії SIN3, які лікувалися згідно з ЛПК №4; контрольна група – 15 пацієнтів з верукозною і ерозивно-виразковою формами лейкоплакії, які лікувалися згідно з ЛПК №6.

V група: основна група – 15 пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота при наявності антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV16, які лікувалися згідно з ЛПК №5; контрольна група – 10 пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота при наявності антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV16, які лікувалися згідно з ЛПК №6.

VI група: основна група – 70 пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая, які лікувалися згідно з ЛПК №7, і контрольна – 20 пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая, які лікувалися згідно з ЛПК №8.

Нами були розроблені диференційовані схеми лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота залежно від морфологічних і імуногістохімічних параметрів ураженої слизової оболонки порожнини рота. Лікувально-профілактичний комплекс №1 для лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота з гістологічною будовою SIN1 включав в себе

використання 3,44%-го розчину ретинолу ацетату, «Піковіт Форте», «Траумель С». Лікувально-профілактичний комплекс №2 для лікування плоскої і підвищеної форми лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота з гістологічною будовою SIN2 включав в себе використання електрофорезу або фонофорезу розчину «Ербісол®Екстра» на вогнища ураження слизової оболонки порожнини рота, внутрішньом'язове введення препарату «Ербісол®Екстра», «Піковіт Форте». Лікувально-профілактичний комплекс №3 для лікування верукозної і ерозивно-виразкової форми лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота з гістологічною будовою SIN2 включав в себе використання випромінювання ербієвого лазера, внутрішньом'язове введення препарату «Ербісол®Екстра», «Піковіт Форте». Лікувально-профілактичний комплекс №4 для лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота з гістологічною будовою SIN3 включав в себе використання аргоноплазменої коагуляції, внутрішньом'язове введення препарату «Ербісол®Екстра», «Піковіт Форте». Лікувально-профілактичний комплекс №5 для лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота при наявності антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV16 включав в себе використання аргоноплазменої коагуляції, внутрішньом'язове введення препарату «Ербісол®Екстра», «Піковіт Форте», «Ізопринозин». Лікувально-профілактичний комплекс №6 для лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота та лікувально-профілактичний комплекс №8 для лікування ерозивно-виразкової форми червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота проводився за загальноприйнятою методикою (згідно з протоколом лікування 2004 р.). Лікувально-профілактичний комплекс №7 для лікування ерозивно-виразкової форми червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота включав в себе використання «Ербісол®Екстра», аплікації розчинів протеолітичних ферментів, кератопластиків, гелій-кадмієвий лазер.

Всім пацієнтам проводили оцінку ефективності терапії на підставі вивчення змін клінічної картини, тривалості ремісії, частоти рецидивів і даних лабораторних досліджень.

Комплексна терапія хворих І групи спостереження з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота із застосуванням ЛПК №1 дала позитивний ефект, що було підтверджено позитивною динамікою клініко-лабораторних показників.

В динаміці і на момент закінчення лікування у пацієнтів І групи, порівняно з групою хворих, які отримували традиційне лікування, швидше скорочувалася площа ураження і купірувалися суб'єктивні відчуття в слизовій оболонці порожнини рота. Об'єктивний аналіз клінічної картини у пацієнтів основної групи виявив зникнення відчуття сухості і стягування слизової оболонки на $9,25 \pm 0,14$ доби, в групі порівняння – на $14,14 \pm 0,26$ доби ($p < 0,05$).

Одночасно при застосуванні ЛПК №1 реєструвалася позитивна динаміка цитогенетичних показників, показників проліферації і деструкції ядра у пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота, при цьому у пацієнтів контрольної групи вона була не суттєвою. За результатами нашого дослідження після проведеного лікування, сумарні показники частот цитогенетичних порушень (сума клітин з мікроядрами і протрузіями) в клітинах букального епітелію склали у пацієнтів основної групи $1,29 \pm 0,13$, в контрольній – $2,09 \pm 0,12$ відповідно, відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$). Через шість місяців частка випадків позитивної динаміки від комплексного лікування із застосуванням ЛПК №1 склала 93,75%, а в групі пацієнтів, яким призначався ЛПК №6, вона не перевищила 33,34% ($t = 2,50$; $p < 0,05$). У контрольній групі відзначено чотири випадки погіршення стану (26,66%), а в основній групі таких випадків зафіксовано не було.

Позитивна динаміка регресу клінічних ознак до моменту закінчення лікування відзначена у всіх хворих основної групи, які отримували ЛПК №2, і у 46,67% пацієнтів групи порівняння на тлі традиційної терапії. При застосуванні ЛПК №2 відзначалася позитивна динаміка цитогенетичних показників: частота клітин з мікроядрами у пацієнтів основної групи після лікування знизилася в два рази, а в контрольній – в 1,34 рази. Частота клітин з протрузіями в основній

групі після лікування зменшилася в 3,7 рази, а в контрольній – в 2,65 рази. Частота виявлення протрузій типу «розбите яйце» у пацієнтів основної групи знизилася в 3,73 рази. Аналіз показників індексу мічених антитіл до білка Кі-67 ядер клітин епітелію виявив виражену тенденцію до нормалізації проліферативної активності у пацієнтів, які отримували ЛПК №2. Так, на тлі імуномодуючої терапії з використанням «Ербісол®Екстра» індекс проліферації за Кі-67 значно знизився. Змінилася і кількість розподілу Кі-67-позитивних клітин в шарах епітелію. Через 12 місяців після проведеного лікування сприятливий ефект виявлено у 33,33% у пацієнтів контрольної групи, яким призначали ЛПК №6, і в 88,0% у пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК №2 ($p < 0,05$). Причому погіршення стану слизової оболонки порожнини рота в контрольній групі відзначено у п'яти (33,33%) пацієнтів, а в основній групі таких епізодів зафіксовано не було ($p < 0,01$).

При використанні ЛПК №3 вже на першу добу після операції відсутність болю відзначали 17 (68,0%) пацієнтів основної групи, і тільки на третій день після операції – дев'ять (60,0%) контрольної. Слабо виражений колатеральний набряк у перший день після операції висічення слизової оболонки порожнини рота випромінюванням ербієвого лазера зафіксовано у 20 (80,0%) пацієнтів основної групи і у семи (46,67%) контрольної. На третій день слабо виражений колатеральний набряк зберігався тільки у чотирьох (16%) пацієнтів основної групи, а у 21 (84%) пацієнта він повністю зник. На п'яту добу у 24 (96%) пацієнтів основної групи явища колатерального набряку не встановлені, а в контрольній групі спостерігалися тільки у одного (6,67%). За результатами цитологічного дослідження після проведеного лікування сумарні показники частот цитогенетичних порушень (сума клітин з мікроядрами і протрузіями) в клітинах букального епітелію склали у пацієнтів основної групи $1,16 \pm 0,36$, в контрольній – $2,17 \pm 0,22$ відповідно, відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$). Слід зазначити, що в основній групі у одного пацієнта через 12 місяців розвився рецидив захворювання. Як показав аналіз, це сталося у зв'язку з загостренням у пацієнта захворювань шлунково-кишкового тракту. У

контрольній групі через шість місяців трапився один випадок рецидиву, а через 12 місяців ще у трьох пацієнтів.

При використанні ЛПК №4 вже на першу добу після операції відсутність болю відзначали 13 (86,67%) пацієнтів основної групи і тільки на третій день після операції – вісім (53,33%) контрольної. У 12 (80,0%) пацієнтів основної групи вже на третю добу в зоні оперативного втручання спостерігалася слабка гіперемія, а в контрольній групі – у одного (6,67%). На п'яту добу у 12 (80,0%) пацієнтів основної групи слизова оболонка в зоні оперативного втручання набувала звичайного забарвлення, а в контрольній – у трьох (20,0%). Таким чином, після застосування ЛПК №4 післяопераційний період протікав без ускладнень, більш комфортно для прооперованих пацієнтів, з малою вираженістю больового синдрому і колатерального набряку. Одночасно при застосуванні ЛПК №4 відзначалася позитивна динаміка цитогенетичних показників, показників проліферації і деструкції ядра у пацієнтів з лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота, при цьому у пацієнтів контрольної групи вона була не суттєвою: частота клітин з двома ядрами у пацієнтів основної групи зменшилася після лікування в 4,28 рази, а в контрольній – в 3,29 рази, відповідно. Поряд з цим знижувалися показники апоптозу в клітинах букального епітелію основної групи після проведеного лікування ЛПК №4. Слід зазначити, що в основній групі у одного пацієнта через 18 місяців розвився рецидив захворювання. Як показав аналіз, це сталося в зв'язку з палінням пацієнтом до 20 сигарет на день. У контрольній групі через шість місяців трапився один випадок рецидиву, а через 12 місяців ще два.

При використанні ЛПК №5 уже на першу добу після операції відсутність болю відзначали 12 (80,0%) пацієнтів основної групи і тільки на третій день після операції – три (30,0%) контрольної. У шести (60,0%) пацієнтів контрольної групи на третю добу після операції спостерігалася значна кількість фібринозного нальоту на поверхні рани, а у 14 (93,33%) пацієнтів основної групи в цей же час спостерігався фібринозний наліт в невеликій кількості. На п'яту добу у всіх пацієнтів основної групи сталася епітелізація. Аналіз

показників експресії білка P16INK4a і антигенів HPV16 ядер клітин епітелію виявив виражену тенденцію до нормалізації проліферативної активності у пацієнтів, які отримували ЛПК №5. Так, на тлі проведеної терапії показники експресії білка P16INK4a і антигенів HPV16 значно знизилися. Слід зазначити, що в основній групі через 12 місяців рецидив захворювання трапився у одного пацієнта. Як показав аналіз, це було пов'язано із загостренням загальносоматичних захворювань. У контрольній групі через шість місяців діагностовано один випадок рецидиву, а через 12 місяців – два.

Комплексна терапія 70 пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота із застосуванням ЛПК №7 позитивно впливала на клініко-лабораторні показники. В динаміці і на момент закінчення лікування у пацієнтів, які приймали ЛПК №7, швидше порівняно з контрольною групою скорочувалася площа папульозних елементів, зменшувалися розміри ерозій, набряку, гіперемії в осередку ураження, купірувався больовий синдром і печіння в слизовій оболонці порожнини рота, клінічна ремісія була більш тривалою.

Об'єктивний аналіз клінічної картини у пацієнтів основної групи виявив зникнення больового симптому, печіння, відчуття сухості і стягування на $7,03 \pm 0,12$ добу, в контрольній групі – на $15,40 \pm 0,15$ добу ($p < 0,05$). Повна епітелізація ерозій настала в основній групі у 53 пацієнтів на $11,1 \pm 0,15$ добу, в групі порівняння у 15 пацієнтів – на $22,25 \pm 0,11$ добу ($p < 0,05$). Позитивна динаміка регресу клінічних ознак до моменту закінчення лікування відзначена у всіх хворих основної групи і у 65,7% контрольної.

Аналіз показників індексу мічених антитіл до білка Ki-67 ядер клітин епітелію виявив виражену тенденцію до нормалізації проліферативної активності у пацієнтів основної групи. Так, в основній групі індекс проліферації значно знизився і склав $22,11 \pm 1,09\%$, що було достовірно в 2,03 рази нижче показника до лікування ($45,0 \pm 1,0\%$, $p < 0,05$) і незначно відрізнялося від значень для незміненої слизової ($15,48 \pm 0,41\%$).

Через 12 місяців після проведеного лікування сприятливий ефект відзначено у 26,67% пацієнтів контрольної групи, яким призначали ЛПК №8, і у 88,57% пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК №7 ($p < 0,05$). Причому погіршення стану слизової оболонки порожнини рота в контрольній групі виявлено у шести (40,0%) пацієнтів, а в основній групі таких епізодів зафіксовано три (4,49%) ($p < 0,01$).

На основі клініко-лабораторних даних, можна зробити висновок, що використання лікувально-профілактичних комплексів в комплексному лікуванні лейкоплакії і червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота поряд із загальнотерапевтичними заходами і санацією порожнини рота значно скорочує терміни лікування, покращує морфологічний стан слизової оболонки порожнини рота, попереджає появу нових рецидивів хвороби, подовжує терміни ремісії, знижує інтенсивність рецидивів захворювання і попереджає розвиток раку слизової оболонки порожнини рота. Ускладнень від використання запропонованих лікувально-профілактичних комплексів не відзначено в обох групах. При вивченні віддалених результатів проведеного лікування виявилось, що воно значно змінило характер елементів ураження слизової оболонки порожнини рота в бік поліпшення, подовжило терміни ремісії, а також попередило малігнізацію.

Провідним профілактичним методом роботи з даною категорією пацієнтів може стати диспансеризація, яка повинна бути актуалізована за міжнародними канонами доказової медицини. Доцільність регулярного скринінгу передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота визначається відповідністю даної нозологічної групи критеріям Wilson–Jungner для дотримання вимог стандартної методології диспансерного спостереження в медицині.

Встановлений нашими дослідженнями факт зменшення кількості рецидивів лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота залежно від тривалості диспансерного спостереження (в середньому з 42,5% до 24,8%) в цілому можна вважати досить високим рівнем якості диспансеризації. Через 12

місяців після проведеного лікування кількість хворих з деструктивними формами червоного плоского лишая в процесі лікування і диспансерного спостереження скоротилася на 40,8%, в тому числі кількість хворих ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая зменшилася в три рази (15,7%).

Сприятливий ефект відзначений у 26,67% пацієнтів контрольної групи, яким призначали ЛПК №8, і у 88,57% пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК №7 ($p < 0,05$). Погіршення стану захворювання слизової оболонки порожнини рота в контрольній групі відзначено у шести (40,0%) пацієнтів, а в основній групі таких епізодів зафіксовано три (4,49%) ($p < 0,01$). Підтвердженням високої ефективності ЛПК №7 стало досягнення тривалих періодів ремісії ($12,4 \pm 2,7$ місяців), виявлених в динамічному спостереженні відповідно у 61,43% пацієнтів. Тривалість ремісії від семи місяців до року у пацієнтів основної групи в середньому була в 1,8 рази вище (24,29%), ніж у групі порівняння (13,33%). Нетривалу ремісію, терміном до трьох місяців, не зафіксували у жодного з пацієнтів основної групи.

При диспансерному спостереженні понад три роки зростає частка хворих з клінічним благополуччям, імуногістохімічною та цитологічною стабілізацією патологічного процесу в епітелії слизової оболонки порожнини рота ($66,2 \pm 3,8\%$). Це найбільш об'єктивний показник якості диспансеризації на основі експертної оцінки.

Для загальної оцінки ефективності лікування і профілактики лейкоплакії і червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота запропоновано інтегрований критерій ефективності (K), який вираховується за допомогою регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса, що включає п'ять змінних індикаторів \dot{I} . При використанні даної моделі стало можливим обчислення ефективності терапії лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота. Таким чином, після першого курсу лікування і піврічного спостереження критерій ефективності в контрольній групі склав $K = 0,29$, а в основній – $K = 0,87$. Отримані дані мають статистично значущі відмінності ($\chi^2 = 9,84$; $p < 0,01$), що

об'єктивно свідчить про високу ефективність заходів із застосуванням розроблених нами лікувально-профілактичних комплексів.

Використовуючи дану модель, можна обчислити ефективність терапії червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота. Так, після першого курсу лікування і піврічного спостереження критерій ефективності в контрольній групі склав $K = 0,25$, а в основній – $K = 0,91$. Отримані дані мають статистично значущі відмінності ($\chi^2 = 9,73$; $p < 0,01$), що об'єктивно свідчить про високу ефективність заходів із застосуванням розроблених нами лікувально-профілактичних комплексів.

Використання даної моделі дає можливість розрахувати тривалість ремісії та періодичність моніторингу хворих на лейкоплакію та червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота у системі диспансерного спостереження залежно від інтенсивності перебігу захворювання та якості лікування.

У результаті тривалого клінічного спостереження хворих на лейкоплакію та червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота розроблено таблицю співвідношення вірогідних ремісій та кратності диспансерного моніторингу, а також визначені терміни превентивного лікування.

Нами було виділено три групи хворих, які перебували на диспансерному спостереженні залежно від давності захворювання: I групу хворих спостерігали протягом 6–12 разів на рік, II групу – чотири рази на рік, III групу – 2–3 рази на рік.

На нашу думку, диспансеризацію потрібно здійснювати за принципом, який передбачає розподіл хворих за термінами спостереження відповідно до розроблених нами критеріїв. При цьому слід формувати три групи:

I група (диспансерне обстеження проводиться лікарем-стоматологом кожні 1–2 місяці), до якої слід включити: хворих на лейкоплакію з наявністю вірусу папіломи і хворих на лейкоплакію з патогістологічними змінами слизової оболонки порожнини рота SIN3.

II група (диспансерне обстеження кожні три місяці), до якої слід включити: хворих на лейкоплакію з патогістологічними змінами слизової оболонки порожнини рота SIN2, хворих з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая при наявності імуногістохімічних маркерів і хворих на лейкоплакію з патогістологічними змінами слизової оболонки порожнини рота SIN1 при наявності шкідливих звичок і супутніх захворювань.

III група (диспансерне обстеження 2–3 рази на рік), до якої слід включити: хворих на лейкоплакію з патогістологічними змінами слизової оболонки порожнини рота SIN1, хворих з типовою формою червоного плоского лишая при наявності імуногістохімічних маркерів і хворих на лейкоплакію без виявлених атипівих змін гістологічної будови слизової оболонки порожнини рота – «Без атипії».

Виявлення відповідного контингенту хворих та взяття їх на диспансерний облік є початковим етапом диспансерного спостереження. Сутність всієї проблеми полягає у подальшому активному проведенні профілактичних та лікувально-оздоровчих заходів щодо диспансеризації.

З огляду на важливе соціальне і медичне значення передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота у формуванні рівня здоров'я населення України, що підтверджено численними науковими даними і результатами наших власних досліджень, нами розроблена «Концепція програми надання стоматологічної допомоги пацієнтам з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота».

Виходячи з викладеного вище, мета програми – знизити поширеність захворювань слизової оболонки порожнини рота, особливо передракових.

Для реалізації цієї мети ми пропонуємо визначити наступні завдання програми:

1. Вжити системних заходів щодо первинної профілактики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота шляхом формування здорового способу життя, який, з урахуванням профілактики ризику, знижує ймовірність онкозахворювання і підвищує рівень обізнаності населення;

2. Впровадити розроблені схеми лікування в клінічну практику лікарів-стоматологів, які працюють в установах різних форм власності.

3. Удосконалити систему диспансерного спостереження, профілактичного лікування і клінічний моніторинг за пацієнтами з передраковими захворюваннями; посилити серед пацієнтів роботу з формування стійких мотивів їх прихильності до ліквідації шкідливих звичок.

4. Надати методичні рекомендації з діагностики, лікування та профілактики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота.

5. Удосконалити програму підготовки лікарів-стоматологів з питань скринінгу, діагностики та лікування передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота, диспансеризації і реабілітації хворих на цю патологію.

6. Поліпшити статистичний облік пацієнтів з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, створити «Національний реєстр пацієнтів з передраковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота і осіб з високими ризиками виникнення раку слизової оболонки порожнини рота» з можливостями національного моніторингу за індикаторними показниками: станом і динамікою перебігу захворювання (за морфо-функціональними критеріями), доступністю, своєчасністю і клінічною ефективністю надання їм медичної (діагностичної, лікувальної, реабілітаційної) і медико-соціальної допомоги, якістю їх життя; здійснити перехід до єдиної автоматизованої технології оцінки ефективності профілактики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота на принципах доказової медицини.

Конкретні завдання стратегії полягають в тому, щоб забезпечити поєднання комплексної роботи щодо усунення або зменшення впливу факторів ризику і їх детермінант з удосконаленням системи надання стоматологічної допомоги з метою найбільш ефективної профілактики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота і поліпшення стану стоматологічного здоров'я населення в цілому.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне узагальнення і обґрунтовано практичне вирішення актуальної наукової проблеми – підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота (лейкоплакії та червоного плоского лишая) шляхом визначення закономірностей впливу медико-соціальних і загальноклінічних факторів на їх формування, наукового обґрунтування на основі визначення імуногістохімічних маркерів злоякісного переродження, розробки і впровадження методів ранньої діагностики, комплексів лікувальних заходів і диференційованих моделей диспансеризації хворих на передракові захворювання СОПР.

1. Встановлено, що поширеність раку СОПР і червоної облямівки губ на тлі лейкоплакії становить 22,52 %, а на тлі червоного плоского лишая – 2,76 %. Найвищі показники злоякісного переродження виявлені у хворих на ерозивно-виразкову форму лейкоплакії – 24,7 % та ерозивно-виразкову форму червоного плоского лишая – 11,3 %.

2. Встановлено, що в структурі передракових уражень СОПР переважають ерозивно-виразкова форма червоного плоского лишая (44,21 %), верукозна і ерозивно-виразкова форми лейкоплакії (41,37 %). За період 2011–2015 рр. відзначається щорічне збільшення кількості хворих на лейкоплакію – в 1,47 рази, а на червоний плоский лишай – в 2,67 рази.

3. Доведено, що у пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР найбільш вагомими чинниками ризику розвитку цих передракових захворювань є тривала механічна травма СОПР (73,48 %), тютюнопаління (68,63 %) і хронічні захворювання травної системи (64,71 %). Виявлено кореляційний зв'язок між розвитком передракових захворювань СОПР та її хронічною механічною травмою ($\rho_s = 0,56, p < 0,05$), тютюнопалінням ($\rho_s = 0,82, p < 0,05$),

частим вживанням алкоголю ($\rho_s = 0,73, p < 0,05$), хронічними захворюваннями травної системи ($\rho_s = 0,50, p < 0,05$) і хронічним стресом ($\rho_s = 0,48, p < 0,05$).

4. Встановлено, що показовими маркерами злоякісного переродження є цитогенетичні показники – показники проліферації і деструкції ядра, зростання ступеня дисплазії SIN, поява мікроядер в клітинах букального епітелію. Частота утворення мікроядер і різні їх типи збільшуються в міру зростання дисплазії. Виявлено пряму помірну кореляційну залежність ($r = 0,50; p < 0,001$) між частотою клітин з двома ядрами і палінням пацієнтами тютюну, між частотою утворення ядер з круговою рисою і вживанням пацієнтами алкоголю та тютюнопалінням ($r = 0,52; p < 0,001$). За допомогою кореляційного аналізу встановлено пряму залежність між сумарним значенням ядерних протрузій і частотою виявлення апоптозних тіл ($r = 0,45; p < 0,001$) у пацієнтів зі ступенем дисплазії SIN3. Це підтверджує значущість цитогенетичних порушень в активації апоптозу.

5. При імуногістохімічному дослідженні біоптатів СОПР у незміненому епітелії і при лейкоплакії без явищ атипії експресія білка Ki-67 виявлена переважно в ядрах клітин базального шару. У міру збільшення злоякісної трансформації від SIN1 до SIN3 відзначається підвищення індексу проліферації Ki-67 в шипуватому шарі (при SIN3 індекс проліферації – 26,5 %) і зменшення індексу проліферації Ki-67 в базальному шарі (при SIN3 індекс проліферації – 13,4 %). Для плоскоклітинного раку СОПР характерний рівномірний розподіл проліферуючих клітин від базальної мембрани до середини товщини епітелію. Встановлено, що при ерозивно-виразковій формі червоного плоского лишая індекс проліферації Ki-67 підвищений в шипуватому шарі епітелію (індекс проліферації – 13,5 %). При лейкоплакії виявлено сильну позитивну кореляцію між рівнем проліферації епітеліоцитів за експресією білка K-8 (при SIN3 $r = 0,975, p < 0,01$).

6. Визначено критерії диференціації груп ризику малігнізації лейкоплакії і червоного плоского лишая та розроблено прогностичні матриці ризику злоякісної трансформації епітелію у пацієнтів з лейкоплакією і червоним

плоским лишаєм, при яких пацієнтів з лейкоплакією СОПР або червоним плоским лишаєм можна віднести до групи епітелізації (реконвалесценції) або до групи малігнізації (злоякісної трансформації).

7. Розроблені лікувально-профілактичні комплекси для лікування лейкоплакії і червоного плоского лишаю залежно від цитоімуногістохімічних показників дозволили досягти позитивного терапевтичного ефекту через 12 місяців після лікування у 57,45 % хворих на лейкоплакію та у 57,45 % хворих на червоний плоский лишай. Вони забезпечують більш швидку позитивну динаміку захворювань, стійку клінічну ремісію, нормалізацію клініко-лабораторних показників захворювання порівняно з традиційними методами терапії.

8. Науково обґрунтовано диференційовану модель диспансеризації пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР і критерії оцінки її ефективності на підставі клінікоцитоімуногістохімічних показників. Це дозволяє поліпшити, стабілізувати і контролювати стан СОПР, домогтися стійкої і тривалої ремісії, позитивної реструктуризації різних форм захворювань за рахунок збільшення відсотка їх неускладнених форм.

9. Науково обґрунтовано і розроблено концепцію програми надання стоматологічної допомоги хворим з передраковими захворюваннями СОПР, визначено участь в ній медичних та освітніх служб.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для складання прогнозу перебігу захворювання рекомендовані прогностичні матриці, які передбачають визначення патоморфологічних змін, показників мікроядерного тесту клітин букального епітелію, рівень експресії біомаркерів Ki-67 і K8, рівень експресії антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV 16.

2. Основним скринінговим методом діагностики вірусу папіломи людини HPV 16 і білків асоційованих з HPV P16INK4a слід вважати імуногістохімічне дослідження.

3. Для лікування хворих з різними формами лейкоплакії та червоного плоского лишая ефективним є застосування запропонованих лікувально-профілактичних комплексів, які дозволяють досягти ліквідації чи значного зменшення вогнищ ураження і запобігти їх малігнізації.

4. Для оцінки ефективності заходів диспансерного спостереження пацієнтів з лейкоплакією і червоним плоским лишаєм рекомендується обчислення інтегрованого критерію ефективності диспансеризації, критеріїв діяльності та індикаторів результативності.

5. Диспансеризацію хворих на лейкоплакію і червоний плоский лишай СОПР рекомендовано проводити за принципом виділення груп: I група – короткочасне диспансерне спостереження (1–2 місяці). До цієї групи слід віднести: хворих на лейкоплакію з наявністю вірусу папіломи; хворих на лейкоплакію з патогістологічними змінами СОПР SIN3. Цю групу хворих рекомендовано спостерігати лікарю-стоматологу кожні 1–2 місяці. II група диспансерного спостереження: хворі на лейкоплакію з патогістологічними змінами СОПР SIN2; хворі на ерозивно-виразкову форму червоного плоского лишая при наявності імуногістохімічних маркерів; хворі на лейкоплакію з патогістологічними змінами СОПР SIN1 при наявності шкідливих звичок і супутніх захворювань. Термін спостереження – кожні 3 місяці. III група

диспансерного спостереження: хворі на лейкоплакію з патогістологічними змінами СОПР SIN1; хворі на типову форму червоного плоского лишая при наявності імуногістохімічних маркерів; хворі на лейкоплакію без виявлення атипівих змін гістологічної будови СОПР – «без атипії». Термін спостереження – 2–3 рази на рік.

6. Для вдосконалення профілактики онкологічної захворюваності населення України необхідно впровадження комплексу медико-соціальних заходів, які включають в себе: активний медико-соціальний моніторинг стану здоров'я населення, скринінг діагностику, створення комп'ютерної бази даних для прогнозування виникнення та малігнізації передракових захворювань у населення і розробку своєчасної оптимальної програми лікувально-профілактичних заходів.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова Е. И. Красный плоский лишай в полости рта : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Абрамова Е. И. – М., 1996. – 21 с.
2. Агеев А. Г. Влияние экзогенных факторов внешней среды на заболеваемость раком легкого у населения Алтайского края / А. Г. Агеев, Я. Н. Шойхет, А. Ф. Лазарев. // Пробл. клинич. медицины. – 2005. – №4. – С. 109–112.
3. Аллик Е. Л. Совершенствование лечения различных форм плоского лишая слизистой оболочки полости рта с учетом психологического статуса больных : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Аллик Е. Л. – М., 2001. – 24 с.
4. Анисимова А. И. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ (клиника, диагностика): учеб. пособие / А. И. Анисимова, В. Б. Недосеко, Л. М. Ломиашвили. – СПб.: ООО «МЕДИ издательство», 2005. – 92 с.
5. Анисимова И. В. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ: учебное пособие / И. В. Анисимова, В. Б. Недосеко, Л. М. Ломиашвили. – М.: Медицинская книга, 2008. – 194 с.
6. Аркушина Е. М. Компьютерное моделирование нормального и патологического роста биологической ткани с использованием алгоритмов клеточных автоматов / Е. М. Аркушина, В. В. Котин. // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2007. – №10. – С. 52–57.
7. Бабанов С. А. Изучение распространенности и интенсивности табакокурения среди студенческой молодежи / С. А. Бабанов. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2002. – №2. – С. 45–47.
8. Бабанов С. А. Табакокурение в молодежной среде и пути профилактики / С. А. Бабанов. // Пробл. социал. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2002. – №1. – С. 13–14.
9. Бабиченко И. И. Новые методы иммуногистохимической диагностики

- опухолевого роста / И. И. Бабиченко, В. А. Ковязин. – М.: РУДН, 2008. – 109 с.
10. Банченко Г. В. Сочетание заболеваний слизистой оболочки полости рта и внутренних органов / Г. В. Банченко. – М.: Медицина, 1997. – 190 с.
 11. Банченко Г. В. Язык - «зеркало» организма: клиническое руководство для врачей / Г. В. Банченко, Ю. М. Максимовский, В. М. Гринин. – М.: ЗАО «Бизнес-центр «Стоматология», 2000. – 407 с.
 12. Баштавой А. А. Применение низких температур при лечении заболеваний слизистой оболочки рта (часть I) / А. А. Баштавой, Ю. Н. Шилова, С. И. Токмакова. // Институт стоматологии. – 2007. – №3. – С. 114.
 13. Белова Н. С. Совершенствование диагностики и комплексного лечения в системе диспансеризации больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Белова Н. С. – Пермь, 2010. – 24 с.
 14. Белосохов М. В. Рак легкого у работников плутониевого и реакторного производств / М. В. Белосохов. // Лечение рака в XIX веке: сб. науч. работ. - Челябинск. - Вып. 2. – 2006. – С. 15.
 15. Бишарова А. С. Красный плоский лишай / А. С. Бишарова. // Лечащий врач. – 2012. – №5. – С. 15—19.
 16. Боровский Е. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е. В. Боровский, А. Л. Машкиллейсон. – М.: Медицина, 2001. – 304 с.
 17. Боровский Е. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е. В. Боровский, А. Л. Машкиллейсон. – М.: МЕДпресс, 2001. – 320 с.
 18. Бородай Н. В. Морфофункціональні особливості слизової оболонки порожнини рота та зміни в ній при різних патологічних процесах / Н. В. Бородай // Лабораторна діагностика. – 2001. – № 1. – С. 49–55.
 19. Бржезовский В. Ж. Современное состояние проблемы диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы / В. Ж. Бржезовский, В. В. Шенталь, В. Л. Любаев. // Современ. онкология. - Т.4. – 2002. – №3. – С. 109–112.
 20. Брусенина Н. Д. Заболевания губ : учеб. пособие / Н. Д. Брусенина, Е. А. Рыбалкина, под ред. Г.М. Барера. – М.: ВУНМЦ Росздрава, 2005. – 184 с.

21. Булигіна В. М. Оцінка ефективності лікування хронічних механічних травматичних уражень слизової оболонки порожнини рота за показниками цитологічного дослідження / В. М. Булигіна, М. А. Горай // Український стоматологічний альманах. – 2010. – № 3. – С. 12–16.
22. Вагнер В. Д. Амбулаторно-поликлиническая онкостоматология / В. Д. Вагнер, П. И. Ивасенко, Д. И. Демин. - М. : Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2002. – 124 с.
23. Важенин А. В. Роль врача общей практики в диагностике рака легкого / А. В. Важенин, А. А. Лукин. // Справ. врача общ. практики. – 2006. – №4. – С. 62–67.
24. Васильев В. С. Клинико-эпидемиологическая характеристика злокачественных новообразований органов гортани и глотки в крупном промышленном регионе : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Васильев В. С. – Челябинск, 2008. – 24 с.
25. Використання світла лампи Біоптрон в місцевій терапії операційних ран слизової оболонки порожнини рота / В. П. Пирюк, А. В. Пантус, О. Б. Сорока [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2004. – Т. 11, № 2. – С. 81–84.
26. Влияние хронической никотиновой интоксикации на состояние слизистой оболочки полости рта / [С. И. Жадько, Ф. И. Герасименко, Е. А. Колючкина и др.]. // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т.15. - № 1 (57). – С.80-83.
27. Возможности аутофлуоресцентной спектроскопии в выявлении предраковых заболеваний слизистой оболочки рта / [Т. И. Позднякова, Ю. А. Смирнова, Е. А. Волков и др.]. // Дентал - Ревю. – 2013. - №2. – С. 46-47.
28. Волосовець Т. М. Сучасна протизапальна терапія при ураженнях слизової оболонки порожнини рота / Т. М. Волосовець // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 3. – С. 46–48.
29. Воробьев Ю. И. Рак языка и слизистой дна полости рта / Ю. И. Воробьев, М. И. Гарбузов. // Стоматология для всех. – 2000. – №1. – С.37-39.

30. Гилева О. С. Структура, факторы риска и клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта (по данным лечебно-консультативного приема) / О. С. Гилева и др. // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т.29. – № 6. – С. 18–24.

31. Гинтер Е. К. Медицинская генетика / Е. К. Гинтер. – М.: Медицина, 2003. – 450 с.

32. Гольдштейн Е. В. Тантум верде - эффективное средство воздействия на воспалительные процессы в полости рта / Е. В. Гольдштейн. // Институт стоматологии. – 2004. – № 3. – С. 42–43.

33. Григорьянц Л. А. Клинический опыт применения препарата «Имудон» на амбулаторном хирургическом приеме/ Л. А. Григорьянц, В. А. Бадалян. // Стоматология для всех. – 2000. – № 3. – С. 8–9.

34. Грищенко С.В. Сучасні особливості поширеності злоякісних пухлин губи, порожнини рота і глотки та смертності від них населення України / Грищенко С.В., Нагорний І.М., Чистяков А.А. // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. -- №4 – С. 34–35.

35. Грошилин С. М. Некоторые особенности изучения и демонстрации губительного действия курения табака в эксперименте / С. М. Грошилин. // Военный медицинский журнал. — 2002. — Т. 323. — № 3.— С. 28–30.

36. Давыдов А. Б. Клиническая эпидемиология рака слизистой полости рта / А. Б. Давыдов. // Стоматология для всех. – 2004. – №2. – С. 52–54.

37. Демин В. Ф. Общая методика оценки риска воздействия на здоровье человека разных источников опасности / В. Ф. Демин, С. И. Иванов, С. М. Новиков. // Мед. Радиол. и радиац. безопасность. – 2009. – Т. 54. – № 1. — С. 5–15.

38. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями на территориях, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС (1981-2006 гг.) / [Г. В. Петрова, В. В. Старинский, О. П. Грецова и др.]. // Мед. Радиол. и радиац. безопасность. - 2009. - Т.54. - №1- С. 16 – 18.

39. Дмитриева Л. А. Опыт использования «Микомакса» в комплексном

лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта, сопровождающихся жжением / Л. А. Дмитриева, О. А. Георгиева, З. Э. Золотова. // *Стоматология сегодня*. – 2003. – № 2 (24). – С. 20–21.

40. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – Одесса: Астропринт, 1999. – 604 с.

41. Ефанов О. И. Физиотерапия стоматологических заболеваний / О.И. Ефанов, Т. Ф. Дзанагова. - М., 1980. - 295 с.

42. Жаров А. В. Основные социальные проблемы современной онкологии и возможные пути улучшения сложившейся ситуации / А. В. Жаров, А. В. Важенин. // *Актуальные проблемы медицинской науки, технологий и профессионального образования: сб. науч. работ, посвящ. 25-летию УГМАДО*. – Челябинск, 2005. - Т. 1. - С. 55-56.

43. Жерновой М. В. Рак легкого и его эколого-гигиеническое обоснование на примере Приморского края / М. В. Жерновой, С. В. Юдин. // *Актуальные вопросы онкологии и онкологической помощи в системе ФМБА России: материалы науч.-практич. конф.* - М., 2006. - С. 47-49.

44. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Н. Ф. Данилевский, В. К. Леонтьев, А. Ф. Несин, Ж. И. Рахний. – М.: ОАО «Стоматология», 2001. – 271 с.

45. Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области / И. М. Федяев, И. М. Байриков, Л. П. Белова, Т. В. Шувалова. - М.: Мед.книга; - Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2000. - 160 с.

46. Иванова Е. В. Современные подходы к патогенетической терапии плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Е. В. Иванова, Э. Г. Щербакова, О.Ф. Рабинович. // *Стоматология*. - 2005. - №5. - С. 31-34.

47. Иванова Е. В. Плоский лишай слизистой оболочки рта - новые подходы к диагностике и патогенетической терапии : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук / Иванова Е. В. – М., 2003. – 22 с.

48. Иванова И. Н. Психосоматическое состояние больных красным плоским лишаем / И. Н. Иванов, Р. А. Мансуров. // *Вестн. дерматол. и венерол.*

- 2003. - №5. - С. 28-30.

49. Ижевский П. В. Профилактика онкологической и врожденной патологии у персонала предприятий курируемых ФМБА РФ / П. В. Ижевский. // Актуальные вопросы онкологии и онкологической помощи в системе ФМБА России: материалы науч.-практич. конф. - М., 2006. — С.24.

50. Иорданишвили А. К. Заболевания эндодонта, пародонта и слизистой оболочки полости рта / А. К. Иорданишвили. - М.: МЕДпресс информ, 2008. -344 с.

51. Казарина Л. Н. Патогенетическое обоснование и клиническое применение озono- и гирудотерапии в комплексном лечении глоссалгии: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук / Казарина Л. Н. - М., 2001.-54 с.

52. Клинико-иммунологическая эффективность биологического препарата «Эрбисол» у больных хроническими рецидивирующими заболеваниями слизистой оболочки полости рта / А. М. Заверная, И. А. Головня, С. П. Коломиец [и др.] // Вісник стоматології. – 1997. – № 3. – С. 330–332.

53. Козулин Е. А. Характеристика пролиферативного и цитокинового статуса больных красным плоским лишаем в процессе лечения тимодепрессином / Е. А. Козулин, С.С. Тимошин, Е.В. Симкачева. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 56-57.

54. Кулаков А.А. Организация системы профилактики основных стоматологических заболеваний детского населения России. Концепция / А. А. Кулаков, В. Т. Шестаков, А. Г. Колесник. - М: ГЕОСТАР-Медиа, 2006. - 96 с.

55. Куприянова Т. А. Использование постоянного магнитного поля в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Т. А. Куприянова // Стоматология. - Т.86. - 1999. -№5. -С. 33-34.

56. Лазарев А. Ф. Фактор ионизирующего излучения и вторичная профилактика рака / А. Ф. Лазарев, В. Д. Петрова, Т. В. Синкина. // Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. - Баку, 2006. - С. 17.

57. Лашкина А. А. Роль периодических медицинских осмотров в профилактике онкологических заболеваний / А. А. Лашкина, А. В. Грушина, Д. О. Осокин. // Дни Российского онкологического научного центра в Самарской области: материалы III конф. - Самара, 2007. - С. 101-103.

58. Лебедев К. А. Причины непереносимости стоматологических материалов / К. А. Лебедев, Н. Б. Журули, А. В. Митронин. // Стоматология для всех. - 2007. - №2. - С. 18 - 23.

59. Левшин В. Ф. Реальный и эффективный метод профилактики рака / В. Ф. Левшин, Н. В. Радкевич, В. Г. Дрожжачих // Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. - Баку, 2006. - С. 19.

60. Лейкоплакия и близкие к ней поражения слизистой оболочки полости рта / Г. В. Банченко, В. А. Молочков, С. С. Кряжева, Д. Г. Балыпун. // Рос. журн. кожных и венерических болезней. - 2001. - № 5. - С. 4-8.

61. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: патогенез и возможности коррекции фитоадаптогеном / [О. А. Бочарова, М. М. Пожарицкая, Т. Л. Чекалина и др.]. // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. - 2004. - Т.138. - № 12. - С. 652-657.

62. Лисобакт в комплексной терапии заболеваний слизистой оболочки полости рта / В. Ф. Куцевляк, Е. М. Бабич, К. В. Божко [и др.] // Український стоматологічний альманах. – 2003. – № 2. – С. 24–28.

63. Литвинов С. Л. Местное лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / С. Л. Литвинов. // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2003. - №3. - С.44-46.

64. Литвинов С. Л. Эффективность различных местных медикаментозных препаратов в комплексном лечении больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта : автореф. дис. на соискание наук. степени канд. мед. наук / Литвинов С. Л. – Пермь, 2004. – 23 с.

65. Лукиных Л. М. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Л. М. Лукиных. - Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000. - 363 с.

66. Лукиных Л. М. Заболевания СОПР: учебное пособие / Л. М.

Лукиных. - Нижний Новгород, 1993. - 212 с.

67. Луцкая И. К. Заболевания слизистой оболочки полости рта / И. К. Луцкая. - М.: Медлит, 2006. - 288 с.

68. Максименко П. Т. Диагностика заболеваний слизистой оболочки полости рта / П. Т. Максименко // Український стоматологічний альманах. – 2002. – № 5. – С. 14–18.

69. Максименко П. Т. Затруднения и ошибки в диагностике заболеваний слизистой оболочки полости рта / П. Т. Максименко, Т. П. Скрипникова, Д. Е. Киндий // Український стоматологічний альманах. – 2002. – № 4. – С. 49–53.

70. Максименко П. Т. Номенклатура, клиническая классификация болезней, изменений слизистой оболочки полости рта, губ и языка / П. Т. Максименко, Т. П. Скрипникова, Т. А. Хмиль // Український стоматологічний альманах. – 2008. – № 4. – С. 28–35.

71. Машкиллейсон А. Л. Клинические особенности эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой рта / А. Л. Машкиллейсон, Е. И. Абрамова, Н. К. Абудуев. // Вестн. дерматол. и венерол. - 1989. - № 8. - С. 29-31.

72. Машкиллейсон А. Л. Лечение больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ / А. Л. Машкиллейсон, Е. И. Абрамова, Л. В. Петрова // Вестн. дерматол. и венерол. - 1995. - №2. - С. 55-58.

73. Машкиллейсон А. Л. Предрак красной каймы губ и слизистой оболочки рта / А. Л. Машкиллейсон. - М.: Медицина, 1970. - 280 с.

74. Машкиллейсон Л. А. Патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л. А. Машкиллейсон, Е.И. Абрамова, Г.П. Васьковская. //Метод. рекомендации для врачей - стоматологов. -М., 1978. -13 с.

75. Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2-х т. / М. Д. Машковский. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. - 14-е изд.

76. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге / В. М. Мерабишвили. - СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания КОСТА», 2007. — С. 424.

77. Миливская И. Л. Курение и рак / И.Л. Миливская. // Фельдшер и акушерка. —1990. — № 7. — С.47—50.

78. Муравянникова Ж. Г. Основы стоматологической физиотерапии / Ж. Г. Муравянникова. - Ростов-на-Дону: «Феникс», 2002. - 213 с.

79. Напалков М. П. Общая онкология / М. П. Напалков. - Л., 1989.

80. Нарушение дифференцировки кератиноцитов при эпидермальных опухолях и грибковидном микозе / А. М. Вавилов, Л. В. Белецкая, Э. И. Дробышевская, И. С. Персина. // Вестн. дерматол. – 1989. – №1. – С. 26–29.

81. Наумов М. М. Опыт применения разгрузочно-диетической терапии в качестве одного из методов профилактики злокачественных новообразований / М. М. Наумов, Б. Н. Бабинов, Н. Б. Черноморченко. // Тюмен. мед. журн. — 2003. - №3-4. - С.40-42.

82. Недосеко В. Б. Алгоритм обследования больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта / В. Б. Недосеко, И. В. Анисимова. // Институт стоматологии. - 2003. - № 2 (19). - С. 13-15.

83. Недосеко В. Б. Заболевания слизистой оболочки полости рта, сопровождающиеся изменением биотопа ротовой полости. Диагностика. Применение новых технологий лечения / В. Б. Недосеко, И. В. Анисимова. // Институт стоматологии. - 2002. - № 4 (17). - С. 40-47.

84. Некоторые вопросы организации диагностики и лечения рака слизистой оболочки полости рта в городе Москве / А. М. Сдвижков, Л. Г. Кожанов, А. И. Пачес, Н. Х. Шацкая. // Сибирский онкологический журнал. — 2010. — №3 (39). — С.81.

85. Новиченко Е. Л. Метод иммунодетекции для раннего выявления и мониторинга опухолей / Е. Л. Новиченко. // Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. - Баку, 2006. - С.22.

86. Оптическая когерентная томография — новая высокоразрешающая

технология визуализации структуры тканей. Сообщение I. Принцип метода. Объекты приложения ОКТ и технические решения для их исследования / [Н. Д. Гладкова, Н. М. Шахова, Б. Е. Шахов и др.]. // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2002. — № 2. — С. 39–47.

87. Оптическая когерентная томография в оценке состояния слизистой оболочки полости рта. Сообщение 1. Нормальная слизистая оболочка / [Ю.В.Фомина, М.Н. Урутина, В.К. Леонтьев и др.]. // Стоматология. — 2004. — № 3 — С. 15–21.

88. Патогенетическая иммунокорректирующая терапия плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Е. В. Иванова, О. Ф. Рабинович, И. М. Рабинович, Н.Н. Тупицин. // Клиническая стоматология. - 2002. - № 4. - С. 26-29.

89. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес. - М.: Медицина, 1997. - 479 с.

90. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес. - М.: Медицина, 2000. - С. 480.

91. Пашков Б. М. Поражения слизистой оболочки полости рта при кожных и венерических болезнях / Б. М. Пашков. - М.: Медгиз, 1963. - 300 с.

92. Перевошиков А. Г. Стимуляция дифференцировки клеток рака толстой кишки линии LIM 1215 при экспрессии экзогенного антионкогена P53 или активированного онкогена RAS / А. Г. Перевошиков. // Архив патологии. — 1995. — Т.57. - № 5. — С.34—38.

93. Петрова В. Д. Многофакторный подход к оценке риска рака желудка как метод, повышающий эффективность формирования групп риска / В. Д. Петрова, С. А. Терехова, А. Ф. Лазарев. // Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. - Баку, 2006. - С.22.

94. Петрова Л. В. Клиника, патогенез и лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук / Петрова Л. В. – М., 2002. – 42 с.

95. Петрова Л. В. Комплексная терапия заболеваний СОПР и красной

каймы губ с применением эубиотиков / Л. В. Петрова. // Тезисы докл. проблемной комиссии АМН СССР. - Свердловск, 1991. — С. 163-164.

96. Петрова Л. В. Особенности клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л. В. Петрова. // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2002. - №3. - С.28-31.

97. Петрова Л. В. Результаты исследования микроэкологии кишечника у больных красным плоским лишаем с поражением слизистой оболочки рта / Л. В. Петрова, Т. И. Наволоцкая. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1995. - №5.-С.10-13.

98. Петрова Л. В. Содержание фракций тестостерона в сыворотке крови больных лейкоплакией / Л. В. Петрова, Н. Е. Кушлинский, Я. Л. Макаров. // Рос. журн. кожных и венерических болезней. - 2005. - № 5. - С. 4-7.

99. Плуталов О. В. Комплексная характеристика повреждений онкогенов HER-2/ERBB-2, HER-1/ERBB-1, HRAS-1, C-MYC и антионкогенов p53, RB1, а также делеций локусов хромосомы 17 в карциномах толстой кишки / О. В. Плуталов. // Молекулярная биология. — 1992.—Т.26. - № 5. — С.1134—1147.

100. Подбор эффективных фотосенсибилизаторов для лечения заболеваний лор-органов на основе изучения их накопления в патологически измененных тканях / [Ю. В. Алексеев, Е. В. Лихачева, Д. В. Терёшкин и др.]. // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58. – №1. – С. 112–120.

101. Позднякова Т. И. Скрининговые методы диагностики онкологических заболеваний слизистой оболочки рта / Т. И. Позднякова, Ю. А. Смирнова. // Матер. всерос. научно-практич. конфер. «Актуальные проблемы стоматологии». – М., 2011. – С. 120-125.

102. Позднякова Т. И., Скрининговые методы диагностики онкологических заболеваний слизистой оболочки рта / Т. И. Позднякова, Ю. А. Смирнова. // Дентал–Форум. – 2013. – №1. – С. 34-37.

103. Пономаренко Г. Н. Физиотерапия: национальное руководство / Г. Н. Пономаренко. - М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. - 385 с.

104. Попова Е. Табакокурение и риск рака: позиция практического врача в современных условиях / Е. Попова. // Врач. — 2006. — № 12. — С.10—13.
105. Протоколи надання медичної допомоги. Стоматологія. — К. : МНПЦ мед. статистики «Медінформ», 2000. — С. 18—23.
106. Прохончуков А. А. Лазеры в стоматологии / А. А. Прохончуков, Н. А. Жижина. - М.: Медицина, 1986. - 175с.
107. Процик В.С. Використання індукційної хіміотерапії в комплексному лікуванні хворих на рак порожнини рота з урахуванням імуногістохімічних факторів / Коробко Є.В., Процик В.С. // Клінічна онкологія. — 2015. -- №4(20). — С. 33—38.
108. Процик В.С. Комбіноване лікування хворих на рак слизової оболонки порожнини рота: сучасний стан проблеми (огляд літератури та результати власних досліджень) / Коробко Є.В., Процик В.С. // Клінічна онкологія. — 2011. -- №3(2). — С. 48—52.
109. Процик В.С. Відновно-реконструктивні хірургічні втручання при злоякісних пухлинах голови та шиї / Процик В.С., Трембач О.М., Коробко Є.В. // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2008. -- №4. С. 102–103.
110. Процик В.С. Вплив основних прогностичних факторів на ефективність передопераційної консервативної терапії у хворих з місцево-розповсюдженим раком слизової оболонки порожнини рота і ротоглотки / Процик В.С., Галай О.О. // Клінічна онкологія. — 2014. -- №3(15). — С. 48—52.
111. Процик В.С. Пластика післяопераційних дефектів у хворих зі злоякісними пухлинами верхньої та нижньої губи / Процик В.С., Трембач А.М., Коробко Є.В., Руденко Д.Н., Петренко Л.И., Мосин О.А. // Клінічна онкологія. — 2012. -- №8(4). — С. 28—32.
112. Рабинович И. М. Новые возможности диагностики лейкоплакии слизистой оболочки рта/ И. М. Рабинович. // Стоматология. - 2007. - Спец. вып. — С.37-40.
113. Рабинович И. М. Опыт клинического применения препарата «Имудон» при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта / И. М.

Рабинович, О. Ф. Рабинович. // Стоматология сегодня. – 2003. - №3. - С. 65.

114. Рабинович И. М. Опыт применения препарата «Имудон» при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта / И. М. Рабинович. // Стоматология для всех. - 2000. - №3. - С.10.

115. Рабинович О. Ф. Иммунологические аспекты патогенеза красного плоского лишая слизистой оболочки рта. (Клиника, диагностика, лечение) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук / Рабинович О. Ф. — М., 2001. — 39 с.

116. Рабинович О. Ф. Лечение больных красным плоским лишаем иммунокорректирующими препаратами Ликопид и Полиоксидоний / О. Ф. Рабинович. // Иммунология. - 2004. - №4. - С. 226-230.

117. Рациональная фармакотерапия в стоматологии: руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. Г. М. Барера, Е. Н. Зорян. - М.: Литтерра, 2006. - 568 с.

118. Ребров В. В. Витамины, макро- и микроэлементы / В. В. Ребров, О. А. Громова. – М., 2008. - 954с.

119. Роль адгезивных нарушений в патогенезе лейкоплакии и возможности их коррекции иммуномодулятором / [О. А. Бочарова, Т. Л. Чекалина, М. М. Пожарицкая и др.]. // Иммунология. - 2004. - № 1. - С. 36-43.

120. Рослякова О. В. Клинико-лабораторное обоснование использования анксиолитиков в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта: автореф. дис. на соискание наук. степени канд. мед. наук / Рослякова О. В. - М., 2010. - 106 с.

121. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под редакцией С. В. Петрова, Н. Т. Райхлина. - Казань, 2000. - 288 с.

122. Рябошапка А. М. Дослідження якості життя пацієнтів з місцево-поширеними карциномами порожнини рота, асоційованими з вірусом папіломи людини / Ковальов О. О., Рябошапка А. М. // Сучасні медичні технології. – 2013. -- №1. С. 65–71.

123. Рыбаков А. И. Справочник по стоматологии / А. И. Рыбаков, Т. Ф.

Виноградова, Е. И. Гаврилов. - М.: Медицина, 1993. - 576 с.

124. Сабанцева Е. Г. Изучение состояния микроциркуляции при заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Е. Г. Сабанцева. // Материалы юбилейной конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. Е.Е. Платонова. - М., 2001. - С. 117-118.

125. Салихов М. С. Семейный врач и онкология / М. С. Салихов, Н. Д. Керимов, К. М. Салихова. // Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. - Баку, 2006. - С.23.

126. Самойлова О. П. Оценка эффективности местной терапии в комплексном лечении больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта на фоне первичного гипотиреоза: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Самойлова О. П. - Иркутск, 2008. - 22 с.

127. Седаков И.Е. Итоги деятельности онкологической службы Украины в 2013 году: состояние, перспективы развития, пробелы / Седаков И.Е. // Здоров'я України. – 2013. -- №5–6. С. 5.

128. Силин Д. С. Фармакологическая коррекция клиничко-иммунологических нарушений у пациентов, страдающих красным плоским лишаем с поражением слизистой полости рта: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Силин Д. С. - Курск, 2011. - 28с.

129. Скрипкин Ю. К. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. / Под ред. Ю.К. Скрипкина. - М.: Медицина, 1995. - С. 120-178.

130. Скиба В. Я. Патогенетические принципы терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / В. Я. Скиба. – К., 1996. – 48 с.

131. Смирнова Ю. А. Использование скрининговых методов диагностики для выявления предраковых изменений слизистой оболочки рта / Ю. А. Смирнова. // Cafedra. – 2013. – №1. – С. 23-24.

132. Снарская Е. С. Иммуноморфологические особенности метатипического рака кожи / Е. С. Снарская. // Сов. Медицина. - 1991. - №5. - С.

90.

133. Современные возможности иммунокорректирующей терапии заболеваний слизистой оболочки рта / О. Ф. Рабинович, Б. В. Пинегин, И. М. Рабинович, Н.В. Разживина. // Клиническая стоматология. - 2002. - №1. - С. 68-69.

134. Соловьев М. М. Онкологические аспекты в стоматологии / М. М. Соловьев. - М., 1983. - 159 с.

135. Соловьева А. М. Клинико-лабораторное обоснование выбора средств гигиены для профилактики и лечения заболеваний пародонта у детей и подростков / А. М. Соловьева, У. В. Афанасьева. // Пародонтология. - 1999. - № 2. - С. 44-47.

136. Спицина В.И. Иммунологические нарушения и патогенетическое обоснование их коррекции у больных хроническими заболеваниями слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук / Спицина В.И. - М., 2004. - 24 с.

137. Сравнительный анализ риска заболеваемости радиационно - индуцированными злокачественными новообразованиями работников атомной промышленности - ликвидаторов аварии на ЧАЭС / [И. Л. Шафранский, Л. А. Ильин, А. Р. Туков и др.]. // Мед. радиол. и радиац. безопасность. - 2009.- Т.54. - №2. - С. 32 - 37.

138. Стандарти діагностики і лікування онкологічних хворих // Онкологія. –2008. --№10 (№1 додаток). --80 с.

139. Странадко Е. Ф. Основные механизмы фотодинамической терапии (обзор литературы) / Е. Ф. Странадко. // Фотобиология и фотомедицина. – 1999. - № 1. – С. 36—43.

140. Ташке К. Введение в количественную цитологическую морфологию / К. Ташке. - Бухарест: Издательство акад. ССР, 1980. -192 с.

141. Терехова С. А. Особенности питания как фактор риска рака желудка / С. А. Терехова. // Тюмен. мед. журн. - 2003. - № 3-4. -С. 45.

142. Терапевтична стоматологія: в 4 т.: підруч. для студ. вищ. навч. закл.

III-IV рівнів акредитації / М. Ф. Данилевський, А. В. Борисенко, М. Ю. Антонечко [та ін.] / за ред. А. В. Борисенка. – К.: Медицина, 2010. – 639 с.

143. Токмакова С. И. Слизистая оболочка полости рта у лиц пожилого и старческого возраста и ее изменение при висцеральной патологии : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук / Токмакова С. И. - Омск, 2002. - 38 с.

144. Трунина Л. П. Лимфотропная медикаментозная терапия в комплексном лечении красного плоского лишая полости рта: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Трунина Л. П. - Самара, 2005. - 24 с.

145. Турина Л. И. Факторы риска возникновения рака предстательной железы в Приморском крае / Л. И. Гурина, Л. Ф. Писарева, И. Н. Одинцова. // Росс. Онколог. журн. - 2005. - №6. - С. 44-46.

146. Тюрбеева М. Л. О дифференциальной цитологической диагностике плоскоклеточного рака нижней губы и вульгарной пузырчатки / М. Л. Тюрбеева, Г. И. Шмарина. // Вестн. дерматол. -1982. -№3. -С. 49-51.

147. Улитовский С. Б. Принципы профилактики основных стоматологических заболеваний / С. Б. Улитовский. // Новое в стоматологии. - 2003. - №8. - С. 44-42.

148. Ушаков Р. В. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний / Р. В. Ушаков, В. Н. Царев. // Стоматология для всех. - 1998. - № 3. - С. 22-26.

149. Факторы местной иммунореактивности у больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов / А. В. Цимбалистов, Е. С. Михайлова, Е. В. Фролова, С. М. Игнатьева. // Институт стоматологии. - 2005. - № 1. - С. 66-68.

150. Филюрин М. Д. Диагностика предопухолевых заболеваний и рака губы и слизистой оболочки полости рта с применением контактной флюоресцентной биомикроскопии / М. Д. Филюрин. // Стоматология. - 1989. - № 2. - С. 19-21.

151. Филюрин, М. Д. Предраковые заболевания слизистой оболочки

полости рта и красной каймы губ / М. Д. Филюрин. - Новосибирск, 1997. - 142 с.

152. Флюоресцентная эндоскопия, дермаскопия и спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций / [В. И. Чиссов, В. В. Соколов, Н. Н. Булгакова и др.]. // Рос. биотер. журн. – 2003. – Т.2. - № 4. – С. 45-56.

153. Фотодинамическая терапия как компонент комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований головы и шеи / Е. Ф. Странадко, В. А. Титова, М. В. Рябов, В. Ю. Петровский // Лазерная медицина. - 2004. - № 3. - С. 150-151.

154. Ханова С. А. Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: практические рекомендации / С. А. Ханова, С. В. Сирак, И. А. Копылова. // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - №3.

155. Характеристика машиностроительной отрасли с позиции онкологической опасности / [Н. Х. Амиров, Д. В. Лопушов, И. Д. Ситдикова и др.]. // Общественное здоровье и организация здравоохранения. – 2007. – №4. – С. 28–32.

156. Хасанов Р. Ш. Организационные технологии раннего выявления злокачественных новообразований / Р. Ш. Хасанов, К. Т. Шакиров, И. А. Гилязутдинов // Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. — Баку, 2006. - С.27.

157. Хасанов Р. Ш. Совершенствование организационных технологии раннего выявления злокачественных новообразований / Р. Ш. Хасанов, К. Т. Шакиров, И. А. Гилязутдинов // Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ: избр. лекции и докл. - Баку, 2006. - С.77-80.

158. Хвелидзе Е. Оценка эффективности консервативных и физических методов лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Хвелидзе Е. - Тбилиси, 2006. - 43 с.

159. Хитров В. Ю. Реабилитация больных красным плоским лишаем / В. Ю. Хитров, С. А. Хамидуллина, Е. Н. Силантьева // Паллиативная медицина и

реабилитация. - 1999. - №3. - С. 54.

160. Цимбалистов А. В. Иммунологические аспекты патогенеза непереносимости стоматологических конструкционных материалов / А.В. Цимбалистов. // Стоматология. - 2006. - № 4. - С. 37-40.

161. Чиссов В. В. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей / В. В. Чиссов, В. В. Соколов, Е. В. Филоненко // Российский химический журнал. - 1998. - № 5.-С.5-9.

162. Чиссов В. И. Задачи онкологической службы в рамках стратегии развития здравоохранения России / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Б. Н. Ковалев. // Сибирский онкологический журн. - 2002. - № 1. - С. 8-11.

163. Шабад Л. М. О циркуляции канцерогенов в окружающей среде / Л. М. Шабад. - М.: Медицина, 1973.-367 с.

164. Шаназаров Н. А. Подготовка врачей и населения по актуальным вопросам онкологии / Н. А. Шаназаров, А. А. Фокин, А. В. Важенин. // Тюмен. мед. журн. - 2003. - №3-4. - С.47.

165. Шилова Ю. Н. Изменение эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта при курении / Ю. Н. Шилова. // Молодежь-Барнаул. Материалы научн.-практ. конф. - Барнаул, 2005. – С.199 – 201.

166. Шилова Ю. Н. Профилактика заболеваний слизистой оболочки полости рта у курящих лиц с использованием озона : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Шилова Ю. Н. - Новосибирск, 2007. - 18 с.

167. Шумский А. В. Имудон в лечении воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта / А. В. Шумский. // Стоматология, 2000. - №6.- Т. 79. - С. 53-54.

168. Шумский А. В. Красный плоский лишай полости рта / А. В. Шумский, Л. П. Трунина. - Самара: РЕАВИЗ. - 2004. - 161 с.

169. Щепотін І.Б. Рак порожнини рота: організаційні та епідеміологічні аспекти проблеми / Щепотін І.Б. // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. --№4. С. 2–3.

170. Яйцев С. В. К вопросу о реформировании преподавания онкологии

в медицинском ВУЗе / С. В. Яйцев. // Актуальные проблемы медицинской науки, технологий и профессионального образования: сб. науч. работ, посвященный 25-летию УГМАДО. - Челябинск, 2005. - Т.2. - С.265.

171. Analysis of new diagnostic methods in suspicious lesions of the oral mucosa / [A. Trullenque-Eriksson, M. Munoz-Corcuera, J. Campo-Trapero et al.]. // *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. – 2009. – Vol. 14. - №5. – P.e210–e216.

172. A clinicopathological study on verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma of the oral mucosa / [L. K. Zhu, Y. W. Ding, W. Liu et al.]. // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2012. – Vol. 41(2). – P. 131 – 5.

173. A novel fluorimetric method to investigate sebaceous glands in humans / [G. Souermann, A. Herpens, U. Hoppe et al.]. // *Noninvasive method for the quantification of the skin function*. - Berlin, 1993. -P. 252-271.

174. A phase I trial of aminolevulinic acid-photodynamic therapy for treatment of oral leukoplakia / [S. J. Wong, B. Campbell, B. Massey et al.]. // *Oral Oncology*. – 2013. – Vol. 49, №9. – P. 970 – 6.

175. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus / S. Silverman, M. Gorsky, F. Losada-Nur, K. Gianoffi. // *Oral Surg*. - 1991. - Vol. 72. - № 6. - P. 665-670.

176. A Tailored Smoking, Alcohol, and Depression Intervention for Head and Neck Cancer Patients / [S. A. Duffy, D. L. Ronis, M. Valenstein et al.]. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. – 2006. – Vol. 15. – P. 2203-2208.

177. Aberrant expression of p53, p16INK4a and Ki-67 as basic biomarker for malignant progression of oral leukoplakias / W. Nasser, C. Flechtenmacher, D. Holzinger, C. Hofele. // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2011. – Vol. 40(8). – P. 629 – 35.

178. Ackroyd R. The history of photodetection and photodynamic therapy. // R. Ackroyd, C. Kelty, N. Brown, M. Reed. / *Photochemistry and Photobiology*. – 2001. – Vol. 74. – P. 656–669.

179. Activation of p53 gene expression in premalignant lesions during head

and neck tumorigenesis / [D. M. Shin, J. Kim, J. Y. Ro et al.]. // *Cancer Res.* - 1994. - V. 54.-P. 321-6.

180. Ahmed, H. G. Study of oral epithelial atypia among Sudanese tobacco users by exfoliative cytology / H. G. Ahmed, A. M. Idris, S. O. Ibrahim. // *Anticancer Res.* - 2003. - Mar-Apr, 23(2C). - P. 1943-9.

181. Al-Hashimi Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations / Al-Hashimi. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*- 2007.- Vol.103 (Suppl S25).- P. 1-12.

182. Allison P. J. Alcohol consumption is associated with improved healthrelated quality of life in head and neck cancer patients / P. J. Allison. // *Oral oncology.* - 2002. - Volume 38. - Issue I. - P. 81-86.

183. Amagasa T. Oral premalignant lesions: from a clinical perspective / T. Amagasa, M. Yamashiro, N. Uzawa // *International Journal of Clinical Oncology.* – 2011. – Vol. 16, № 1. – P. 5–14.

184. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue / [J. B. Epstein, Jr. S. Silverman, J. D. Epstein et al.]. // *Oral Oncology.* – 2008. – Vol. 44. - №6. – P. 538–544.

185. Apa D. D. 34-pE12 expression in benign and premalignant squamous lesions of skin: relation to cell proliferation (Ki-67) / [Apa D. D., O. Aydin, A. Polat et al.]. // *J Exp Clin Cancer Res.* - 2003. - V. 22, № 3. - P. 441- 445.

186. Applications of the oral scraped (exfoliative) cytology in oral cancer and precancer / [A. Acha, M. T. Ruesga, M. J. Rodriguez et al.]. // *Medicina Oral. Patologia Oral. Cirugia Bucal.* – 2005. – Vol. 10, - № 2. – P. 95–102.

187. Archival analysis of p53 genetic and protein alterations in Chinese esophageal cancer/ [W. P. Bennett, M. C. Hollstein, He A. et al.]. // *Oncogene.* - 1991. - V.6. - №10. - P. 1779-84.

188. Association between oral leukoplakia and sex, age, and tobacco habits / B. Roed-Petersen, P. C. Gupta, J. J. Pindborg, B. Singh. // *Bulletin of the World Health Organization.* – 1972. – Vol. 47 (1). – P. 13 – 19.

189. Autofluorescence spectroscopy for the in vivo evaluation of oral

submucous fibrosis / P. S. Haris, A. Balan, R. S. Jayasree, A. K. Gupta. // *Photomed Laser Surg.* – 2009. – №27(5). – P.757-61.

190. Bagan J.V. Oral lichen planus and chronic liver disease a clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation / J. V. Bagan, B. S. Aguirre, R. S. Roges. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Radiol. Endod.* - 1994. - Vol.78. - №8. - P. 337-342.

191. Belfiore P. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study / P. Belfiore. // *Br J Dermatol.* - Nov 2006. - Vol.155. - №5. - P.994-998.

192. Ben Slama L. Precancerous lesions of the buccal mucosa / L. Ben Slama. // *Revue De Stomatologie Et De Chirurgie Maxillo-Faciale [Rev Stomatol Chir Maxillofac]*. – 2001. – V.102. - №2. – P.77-108.

193. Bhoopathi V. Low positive predictive value of the oral brush biopsy in detecting dysplastic oral lesions / V. Bhoopathi, S. Kabani, A. K. Mascarenhas. // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115. - №5. – P. 1036–1040.

194. Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation / R. Bize, B. Burnand, Y. Mueller, J. Cornuz. // *Cochrane Database Sys Rev.* — 2005. — № 19(4). - 31 c.

195. Bisen P.S. Biology of oral cancer: key apoptotic regulators / Bisen P.S., Khan Z., Bundela S. // CRC Press, 2013. -- 292 p.

196. Bokor-Bratic M. The prevalence of precancerous oral lesions. Oral lichen planus / M. Bokor-Bratic, I. Picuric. // *Archieve of Oncology.* – 2001. – Vol. 9 (2). – P. 107-109.

197. Bongnot J. E. Leukoplakia, lichen planus and other keratosis in 23,616 white Americans over the age of 35 years / J. E. Bongnot, R. J. Gorlin, W. V. Morgantown. // *J. Oral Surg.* - 1986. - V.61. - № 4. - P. 373-381.

198. Bouisson E-F. Du cancer buccal chez les fumeurs / E-F. Bouisson. // *Montpellier Med.* - 1859. - 2. - p. 539-99.

199. Bouqout J. E. Epithelial dysplasia of the oral mucosa: diagnostic problems and prognostic features / J. E. Bouqout, P. M. Speight, P. M. Farthing. // *Current Diagnostic Pathology*. – 2006. – Vol. 12. – P.11–21.

200. Brown R. S. A retrospective evaluation of 193 patients with oral lichen planus / R. S. Brown. // *J. Oral Pathol. Med.* — 1993. — Vol. 22. - № 2. — P. 69-72.

201. Buajeeb W. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus / W. Buajeeb, P. Kraivaphan, C. Pobrukksa. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* - 1997. - Vol.83. - №1. - P.21-25.

202. Bucci A. S. Behavior of small thyroid cancers found by sere radiation-exposed individuals / A. Bucci, E. Shore-Freedman, M. Darx. // *J -Endocr. Metab.* - 2001. - Vol. 86. - №8. - P.3711-3716.

203. Calcineurin inhibitors in oral medicine / [A. Khalid, A. Johani, A. M. Hegarty et al.]. // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2009. - V.61. - №5. - P. 829-840.

204. Carbone M. Topical corticosteroids in association with metronidazole and chlorgexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and flucionide / M. Carbone, C. Scully, D. Conrott, M. Carrozzo. // *Oral Disease.* - 2003. - №5. - P. 44-49.

205. Carrozzo M. Oral lichen planus: a review / M. Carrozzo, R. Thorpe. // *Minerva Stomatol.* — 2009. - Vol.58. - №10. - P. 519-537.

206. Czerninski R. Lip cancer: incidence, trends, histology and survival: 1970–2006 / Czerninski R., Zini A., Sgan-Cohen H. // *Br. J. Dermatol.* – 2010. -- №162(5). P. 1103–9.

207. Characterization of adenosin diaminase from normal human epidermis and squamous cell carcinoma of the skin / [H. Koizumi, H. Iizuka, T. Aoyagi et al.]. // *J. invest. Dermatol.* - 1985. - Vol. 84. - N3. - P. 199-202.

208. Characterization of dentin, enamel and carious lesions by a polarization–sensitive optical coherence tomography system / Y. Chen, L. Otis, D. Piao, Q. Zhu. // *Applied Optics.* – 2005. – Vol.44. - №11. – P. 2041–8.

209. Chiarini L. Precancerous conditions of the oral cavity: note И-pathology and clinical course: critical review of the literature / L. Chiarini. // *Minerva Stomatol.* -1994.-V. 43. - №7-8. - P. 319-334.

210. Christian D.C. Computer-assisted analysis of oral brush biopsies at an oral cancer screening program / D. C. Christian. // *J. of the Am Dent Ass.* – 2002. – Vol. 133. - №3. – P. 357–362.

211. Cigarette Smoking and Risk of Prostate Cancer in Middle-Aged Men / Lora A. Plaskon, David F. Penson, Thomas L. Vaughan, Janet L. Stanford. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* - 2003. - №12. - P. 604-609.

212. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia / [M. Pietruska, S. Sobaniec, P. Bernaczyk et al.]. // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* – 2014. – Vol. 11. - №1. – P. 34 – 40.

213. Coffee and tea intake and risk of oral, pharyngeal and esophageal cancer / [Alessandra Tavani, Michaela Bertuzzi, Renato Talamini et al.]. // *Oral Oncology.* - 2003. - Volume 39. - Issue 7. - P. 695-700.

214. Colosanto S. Clinical considerations and statistical analysis on 100 patients with oral lichen planus / S. Colosanto, L. Rossi. // *Minerva stomatol.* — 2000. — Vol. 49. - № 9. — P. 393-398.

215. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* / [A. Kawczyk-Krupka, J. Waśkowska, A. Raczkowska-Siostrzonek et al.]. // 2012. – Vol. 9(2). – P. 14 –55/

216. Comparison of proteinase activities in squamous cell carcinoma, basal cell epithelioma and seborrheic keratosis / [R. Tsuboi, T. Yamaguchi, Y. Kurita et al.]. // *J. invest. Dermatol.* - 1988. - Vol. 90. -№6. - P. 869-872.

217. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer / [M. W. Lingen, J. R. Kalmar, T. Karrison, et al.]. // *Oral Oncology.* – 2008. – Vol. 44. - №1. – P. 10–22.

218. Cryotherapy for oral precancers and cancers / [C. H. Yu, H. P. Lin, S. J. Cheng et al.]. // *Journal of the Formosan Medical Association.* – 2014. – Vol. 113. – P. 272–277.

219. Cytokeratin alteration in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma / [T. Fillies, M. Jogschies, J. Kleinheinz et al.]. // *Oncology Reports*. – 2007. – Vol. 18 (3). – P. 639 – 643.

220. De Sanjose S. Role of hepatitis C virus infection in Spain / S. de Sanjose, A. Nieters, J. J. Goedert. // *Int. J.* - 2004. - Vol. III. - N1. - P.81-85.

221. Detection of mucosal abnormalities in patients with oral cancer using a photodynamic technique: A pilot study / [M. O'Dwyer, A. Day, M. Padgett et al.]. // *Br J Oral Maxillofac Surg*. – 2008. – Vol.46(1). – P.6-10.

222. Doppler Optical Coherence Tomography. In: Bouma B.E., Tearney G.J., editors / [T. E. Milner, S. Yazdanfar, A. M. Rollins et al.]. // *Handbook of Optical Coherence Tomography*. New York, Basel: Marcel Derrek. –2002 .–P. 203-36.

223. Driemel O. High-molecular tenascin-C as an indicator of atypical cells in oral brush biopsies / O. Driemel, R. Dahse, A. Berndt. // *Clinical Oral Investig.* – 2007. – Vol.11. - № 1. – P. 93–99.

224. Dual-mode reflectance and fluorescence near-video rate confocal microscope for architectural, morphological and molecular imaging of tissue / A. L. Carlson, L. G. Coghlan, A. M. Gillenwater, R. R. Richards- Kortum. // *J. Microsc.* – 2007. – Vol. 228. - Iss.1. – P. 11- 24.

225. Effect on adrenal function of topically applied clobetasol propionate (Dermobate) / C. F. Allenby, R. A. Main, R. A. Marsden, C. G. Sparkes. // *Br. Med. J.* - 1975. - №4. - P. 619-621.

226. Eisen D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: an open trial / D. Eisen. // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 1993. - Vol.28. - №5. - P. 609-612.

227. Eisen D. The role of the Oral Cdx brush test in preventing oral cancer / D. Eisen. // *Dental Assistant*. – 2009. – Vol. 78. - №3. – P. 26–29.

228. Eisen D. The therapy of oral lichen planus / D. Eisen. // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* - 1993. -№4. - P. 141-158.

229. Eisenberg E. Lichen planus and oral cancer: is there a connection between the two? / E. Eisenberg, D. J. Krutchkoff. // *Dent. Clin. North Am.* - 1997. -

V.41. - №4. - P. 877 -890.

230. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa versus squamous cell carcinoma / [E. S. Gonçalves, I. F. Rubira-Bullen, C. M. Rubira et al.]. // Quintessence Int. – 2007. – № 386. - Iss. 8. – P. 677-680.

231. Epidemiological and clinicopathological study of oral leukoplakia / M. Mishra, J. Mohanty, S. Sengupta, S. Tripathy. // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2005. – Vol. 71. – P. 161–165.

232. Epstein J. B. Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions / J. B. Epstein, L. Zhang, M. Rosin. // J Can Dent Assoc. – 2002. – Vol. 68. – P. 617–621.

233. Epstein J. B. The adjunctive role of toluidine blue in detection of oral premalignant and malignant lesions / J. B. Epstein, P. Guneri. // Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surg. – 2009. – Vol. 17. - №2. – P. 79–87.

234. Evaluation of epithelial dysplasia at the surgical margins in patients with early tongue carcinoma -immunohistochemical study of recurrence of epithelial dysplasia / [Y. Okazaki, K. Sato, A. Takada et al.]. // Asian J Oral Maxillofac Surg. - 2007. - V. 19. - P. 89-95.

235. Evaluation of the diagnostic value of a modified liquid-based cytology using OralCDx _ brush in early detection of oral potentially malignant lesions and oral cancer / [Z. Delavarian, N. Mohtasham, P. Mosannen-Mozaffari et al.]. // Medicina Oral, Patologia Oral Cirugia Bucal. - 2010. - Vol.15. - №5. – P. e671–e676.

236. Expression of p53 in leukoplakia and squamous cell carcinoma of the oral mucosa: correlation with expression of KI67 / [S. Kannan, G. J. Chandran, K. R. Pillai et al.]. // J Clin Pathol: Moï Pathol. - 1996. - V. 49. - P. 170-175.

237. Fay M. P. Age-conditional probabilities of developing cancer / M. P. Fay, R. Pfeiffer, A. K. Cronin. // Statist. Med. - 2003. - Vol. 22. - N11. - P.1837-1848.

238. Feller L. Pre-malignant lesions of the oral mucosa in a South African sample – a clinicopathological study / L. Feller, M. Altini, H. Slabbert. // The Journal of the Dental Association of South Africa. – 1991. – Vol. 46. - № 5. – P. 261–265.

239. Feller L. Oral squamous cell carcinoma: epidemiology, clinical presentation and treatment / Feller L., Lemmer J. // *J. Cancer Ther.*, -- 2012. --№3. – P. 263–268.

240. Ferguson J. Lymphocyte subsets and Langerhans cell in allergic and irritant patch test reactions; Histometric studies / J. Ferguson, J. H. Gibbs, J. S. Beck. // *Contact Dermatol.* - 1985. - Vol. 13. - N3. - P. 166-174.

241. Ferlay J. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature / Ferlay J., Napier S.S., Speight P.M. // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2008, Jan;37(1):1-10. (REVIEW).

242. Fiber- optic confocal microscope using a MEMS scanner and miniature objective lens / [H. J. Shin, M. C. Pierce, D. Lee et al.]. // *Opt. Express.* – 2007. – Vol. 15, Iss. 15. – P. 9113-9122.

243. Finlay C. A. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation / C. A. Finlay, P. W. Hinds, A. J. Levine. // *Cell.* - 1989. - V. 57. - P. 1083-1093.

244. Fluorescence spectroscopy of exogenous, exogenously-induced and endogenous fluorophores for photodetection and photodynamic therapy of cancer / M. Zellweger. – Lausanne: Fevrier, 2000. – 250 p.

245. Fluorescence spectroscopy of oral tissue: Monte Carlo modeling with site specific tissue properties / [I. Pavlova, C. R. Weber, R. A. Schwarz et al.]. // *J. Biomed. Opt.* – 2009. – Vol. 14, Iss.1. – Article № 014009.

246. Friedenberg R. M. The 21st century: the age of screening / R. M. Friedenberg. // *Radiology.* - 2002. - Vol. 223. - P. 1.

247. Furihata M. The aberrant p53 protein (review) / M. Furihata, H. Sonobe, Y. Ohtsuki. // *Int J Oncol.* - 1995. - V. 6. - P. 1209-26.

248. Gao X. Prospective studies of daily product and calcium intakes and prostate cancer risk: A meta-analysis / X. Gao, M. P. La Valley, K. L. Tucker. // *J. Nat. Cancer Inst.* - 2005. - Vol. 97. - N23. - P. 1768-1777.

249. Genotypic determination by PCR-RFLP of human papillomavirus in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma samples in Madrid (Spain) / [S.

Llames–Martinez, G. Esparza–Gomez, J. Campo –Trapero et al.]. // *Anticancer Research*. – 2008. – Vol. 28(6A). – P. 3733 – 44.

250. Gillison M.L. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010 / Gillison M.L., Broutian T., Pickard R.K. // *JAMA*. – 2012. -- 307(7). P. 693–703.

251. Gorouhi F. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus / F. Gorouhi, A. Solhpour. // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2007. - Vol.57. - №5. - P. 806-813.

252. Gorsky M. Efficacy of etretinate (Tigason) in symptomatic oral lichen planus / M. Gorsky, M. Raviv. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* - 1992. - Vol.73. - №2. - P.52-55.

253. Grant W.B. The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: Multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates / W. B. Grant, C. F. Garland. // *Anticancer Res.* - 2006. - Vol. 26. - N4A. - P.2687-2699.

254. Graveland A.P. Molecular screening of oral precancer / A.P. Graveland, J.F. Bremmer, M. de Maaker, A. Brink, P. Cobussen, M. Zwart, B.J. Braakhuis, E. Bloemena, I. van der Waal, C.R. Leemans, R.H. Brakenhoff // *Oral Oncol.* – 2013. – Vol. 49(12). – P. 1129–35.

255. Gujratbi, D. Treatment outcome of squamous cell carcinoma of the oral tongue / D. Gujratbi. // *J. Otolaryngology.* - 1996. - Vol. 25 - P. 145-149.

256. Hardell L. No association between the use of cellular or cordless telephones and salivary gland tumours / L. Hardell, A. Ilallquist, K. o'Mild. // *Occup. Environ. Med.* - 2004. - Vol. 61. - N8. - P.675-679.

257. Harpenaw L. Effectiveness of low dose of cyclosporine in the management. of patients with oral erosive lichen planus / L. Harpenaw, J.M. Plemons, T.D. Rees. // *Surg.*- 1995.-V. 80. - №2.-P. 161 – 167.

258. Harris C. C. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene / C. C. Harris, M. Hollstein. // *N Engl J Med.* - 1993. - V. 329. - P. 13-27.

259. Head and neck cancer: emerging perspectives / J. F. Ensley, J. S.

Gutkind, J. R. Jacobs, S. M. Lippman. – New York: Academic Press, 2003.

260. Hemminki K. Parental lung cancer as predictor of cancer risks in offspring: Clues about multiple routes of harmful influence? / K. Hemminki, B. Chen. // *Int. J. Cancer.* - 2006. - Vol. 118. - N3. - P.744-748.

261. Henschke C. I. CT Screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans / C. I. Henschke, D. F. Yankelevitz, D. P. Naidich. // *Radiology.* - 2004. - Vol. 231. - P. 164.

262. Hill C. Профилактика рака и мероприятия, направленные на борьбу с курением / C. Hill. // *Bull. Cancer.*—1989.—Vol.76. - № 2. — P.115—125.

263. Hillemans P. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid / [P. Hillemans, M. Untch, C. Dannecker et al.]. // *International Journal of Cancer.* – 2000. – Vol. 85. - № 5. – P. 649–653.

264. Hirshberg A. Detection of non-diploid cells in premalignant and malignant oral lesions using combined morphological and FISH analysis—a new method for early detection of suspicious oral lesions / A. Hirshberg, N. Yarom, N. Amariglio. // *Cancer Letters.* – 2007. – Vol. 253. - № 2. – P. 282–290.

265. Hornstein O. P. Clinical field study on the frequency and topographical distribution of lichen ruber including the question of etiological influence factors / O. P. Hornstein, K. Hollnder, M. Jr. Simon. // *Z Hautkr.* - 1980. - Vol. 55. - № 23. - P. 1562 - 1568.

266. How should we manage oral leukoplakia? / [A. Kumar, L. Cascarini, J.A. McCaul et al.]. // *British Journal of Oral Maxillofacial Surgery.* – 2013. – Vol. 51. - №5. – P. 377–83.

267. Hube M. A. Oral and Oropharyngeal Cancer / M. A. Huber, B. Tantiwongkosi // *Medical Clinics of North America.* – 2014. – Vol. 98 (6). – P. 1299 – 1321.

268. Huber M. A. Assessment of the VELscope as an adjunctive examination tool / M. A. Huber. // *Tex Dent J.* – 2009. – №126(6). – P. 528-35.

269. Huber M.A. White oral lesions, actinic cheilitis, and leukoplakia: confusions in terminology and definition: facts and controversies // *Clinics in*

Dermatology. – 2014. – Vol. 28 (3). – P. 262 – 268.

270. Hullmann M. Oral cytology: historical development, current status, and perspectives / M. Hullmann, T. E. Reichert, R. Dahse. // Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. – 2007. – Vol. 11. - № 1. – P. 1–9.

271. Hunter K. D. Profiling early head and neck cancer / K. D. Hunter, E. K. Parkinson, P. R. Harrison. // Nature Reviews Cancer. – 2005. – Vol. 5. - № 2. – P.127–135.

272. Immunohistochemical study of syndecan-1 down-regulation and the expression of p53 protein or Ki-67 antigen in oral leukoplakia with or without epithelial dysplasia / [H. Kurokawa, S. Matsumoto, T. Murata et al.]. // J Oral Pathol Med. - 2003. - V. 32. - P. 513-21.

273. Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas / [S. Shingaki, M. Takada, K. Sasai et al.]. // Am J Surg. – 2003. – Vol. 185. – P. 278–284.

274. In vivo imaging of oral neoplasia using a miniaturized fiber optic confocal reflectance microscope / [K. C. Maitland, A. M. Gillenwater, M. D. Williams et al.]. // Oral Oncol. – 2008. – Vol.44. - Iss.11. – P.1059- 1066.

275. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography / [E. A. Swanson, J. A. Izatt, M. R. Hee et al.]. // Optics Letters. 1993. – Vol. 18. - P. 1864 – 6.

276. Increased expression of CK8 and CK18 in leukoplakia, oral submucous fibrosis, and oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemistry study / K. D. Nanda, K. Ranganathan, U. Devi, E. Joshua. // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology. – 2012. – Vol. 113(2). – P. 245 – 253.

277. Inoue M. Impact of body mass index on the risk of total cancer incidence and mortality among middle-aged Japanese: Data from a large-scale population-based cohort study - the JPHC study / M. Inoue, T. Sobue, Sh. Tsugane. // Cancer Causes Contr. - 2004. - Vol. 15. - N7. - P.671-680.

278. Ito K. Cumulative probability of PSA increase above 4.0 NG/ML in population - based screening for prostate cancer / K. Ito, T. Yamamoto, M. Ohi. // Int.

J. Cancer. - 2004. - Vol. 109. - №3. - P.455-460.

279. Jacobson C. A comparison of clobetasol propionate 0.05% ointment and an optimized betamethasone dipropionate 0.05% ointment in the treatment of psoriasis / C. Jacobson, R. Cornell, R. Savin. // *Cutis*. - 1996. - Vol. 37. - №4.-P. 213-220.

280. Jarvholm B. Lung cancer in heavy equipment operators and truck drivers with diesel exhaust exposure in the construction industry / B. Jarvholm, D. Silverman. // *Occup. Environ. Med.* - 2003. - Vol. 60. - N7. - P.516-520.

281. Johnson N. Tobacco use and oral cancer: A global perspective / N. Johnson. // *J Dent Educ.* – 2001. – Vol. 65. – P. 328–339.

282. Kalmar J. R. Advances in the detection and diagnosis of oral precancerous and cancerous lesions / J. R. Kalmar. // *Oral Maxillofac. Surg. Clin. N. Am.* – 2006. – Vol.18. – P. 465- 482.

283. Kao J-H. Recent updates in hepatitis vaccination and the prevention of hepatocellular carcinoma / J-H. Kao, D-S. Chen. // *Int. J. Cancer.* - 2002: - Vol. 97. - N3.-P.269-271.

284. Kato I. Alcohol in the aetiology of upper aero-digestive tract cancer / I. Kato, A. M. Nomura. // *Eur J Cancer Oral Oncol.* — 1994. — Vol. 30B. — P. 75-81.

285. Kaur J. Overexpression of p53 protein in betel- and tobacco-related human oral dysplasia and squamous-cell carcinoma in India / J. Kaur, A. Srivastava, R. Ralhan. // *Int J Cancer.* — 1994. — Vol. 58. — P. 340-345.

286. Kelley J. R. Gastric cancer epidemiology and risk factors / J. R. Kelley, J. M. Duggan. // *J. Clin. Epidemiol.* - 2003. - Vol.56. - N1. - P.1-9.

287. Kelloff G. J. Workshop on imaging science development for cancer prevention and preemption / G. J. Kelloff, D. C. Sullivan, H. Baker. // *Cancer Biomark.* – 2007. – Vol. 3. – P. 1 – 33.

288. Kohchiyama A. Immunohystologic studies of squamous cell carcinoma; Possible participation of Leu-7+ (natural killer) cell as antitumor effector cell / A. Kohchiyama, D. Oka, H. Ueki. // *J. invest. Dermatol.* -1986. -Vol. 87. - N4. -P. 515-518.

289. Komatsu S. Nutritional studies on anti-tumor effect of vitamin B6 / S. Komatsu. // *Seibutsuken kagaku (Bios. Sci.)* - 2005. - Vol.44. - P.90-91.
290. Kondo S. Clinical and histopathological studies on squamous cell carcinoma / S. Kondo, A. Kawada. // *Nichinohon J. Dermatol.* - 1985. -Vol. 47. - N4. - P. 678-684.
291. Korbelik M. Photofrin uptake by murine macrophages / M. Korbelik, G. Krosi, D. J. Chaplin. // *Cancer Research.* – 1991. – Vol. 51. – P. 2251–2255.
292. Kovesi G. Changes in apoptosis and mitotic index, p53 and Ki-67 expression in various types of oral leukoplakia / G. Kovesi, B. Szende. // *Oncology.* - 2003. - V. 65. - P. 331-336.
293. Kuffer R. In reply to: When is an oral leukoplakia malignant / R. Kuffer, T. Lombardi. // *Oral oncology.* – 2002. - Volume 38. - Issue 8. - P. 811-812.
294. Kushner J. Patterns of P53 and Ki-67 protein expression in epithelial dysplasia from the floor of the mouth / J. Kushner, G. Bradley, R. Jordan. // *Journal of Pathology.* - 1997. - V. 183. - P. 418-423.
295. Lab-on-a-chip for oral cancer screening and diagnosis / [B. A. Ziober, M. G. Mauk, E. M. Falls et al.]. // *J Head and neck.* – 2008. – Vol.30. - Iss.1. – P. 111-113.
296. Laeijendecker R. Oral lichen planus in childhood / R. Laeijendecker. // *Pediatr. Dermatol.* — 2005. — Vol. 22, № 4. — P. 299-304.
297. Lahkola A. Meta-analysis of mobile phone use and intracranial tumors / A. Lahkola, K. Tokola, A. Auvinen. // *Scand. J. Work, Environ, Health.* - 2006. -Vol. 32. - N3. -P.171-177.
298. Langerhans cell density in epithelial skin tumors correlates with epithelial differentiation but not with the peritumoral infiltrate/ [J. Smolle, H.-P. Soyer, R. Ehall et al.]. // *J. invest. Dermatol.* - 1986. - Vol. 87. - N 4. - P. 477-479.
299. Lawall M. A. PCNA and p53 expression in oral leukoplakia with different degrees of keratinization / M. A. Lawall, M. M. Crivelini. // *J Appl Oral Sci.* - 2006. - V. 14. - №4. - P. 276-80.
300. Lehtinen R. A clinical trial of PUVA treatment in oral lichen planus / R.

Lehtinen, R. P. Happonen, C. Jansen. // Proc. Finn. Dent. Soc. - 1989. - Vol.85. - №5. - P. 29-33.

301. Lener E. V. Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus / E. V. Lener, J. Brieva. // Arch. Dermatol. - 2001. - Vol. 137, №2. - P. 419-422.

302. Lingen M. W. Oral cancer screening aids: where is the science? / M. W. Lingen. // Oral Surg. Oral Med. Oral Path. Oral Rad. Oral Endo. – 2007. – Vol.103. - Iss.2. – P.153-154.

303. Liquid-based preparations versus conventional cytology: specimen adequacy and diagnostic agreement in oral lesion / [F. H. Hayama, A. C. F. Motta, G. De Padua et al.]. // Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal. – 2005. – Vol. 10. - №. 2. – P. 115–122.

304. Lodi G. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation / G. Lodi, C. Scully, M. Carrozzo. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. - 2005. - Vol.100. - №7. - P. 164-78.

305. Lodi G. Interventions for treating oral leukoplakia. [Электронный ресурс] // A. Sardella, C. Bez, F. Demarosi, A. Carrassi // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2006. – Vol. 4

306. Lodi G., Sardella A., Bez C. et al. Interventions for treating oral leukoplakia // Cochrane Database Syst Rev. — 2006. – Vol. 18 (4). – CD001829

307. López –Jornet P. Comparison of pain and swelling after removal of oral leukoplakia with CO₂ laser and cold knife: a randomized clinical trial / P. López – Jornet, F. Camacho-Alonso. // Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. – 2013. – Vol. 18(1). – P. 38 – 44.

308. Loro L. L. Apoptosis in normal and diseased oral tissues / L. L. Loro, O. K. Vintermyr, A. C. Johannessen. // Oral Diseases. - 2005. - V. 11. - P. 274-287.

309. Lozada-Nur F. Double-blind clinical trial of 0.05% clobetasol propionate ointment in orabase and 0.05% fluocinonide ointment in orabase in the treatment of

patients with oral vesiculoerosive disorders / F. Lozada-Nur, R. Maliski. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. - 1994. - Vol.77. - №4. - P. 598-604.

310. Lozada-Nur F. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoerosive diseases / F. Lozada-Nur, M.Z. Huang, G. Zhou. // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod - 1991. - Vol.71, №7. - P. 283-287.

311. Luna-Ortiz K. Upper lip malignant neoplasms. A study of 59 cases / Luna-Ortiz K., Güemes-Meza A., Villavicencio-Valencia V. and Mosqueda-Taylor A. // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. – 2012. -- №17(3). P. 371–6.

312. Lundquist G. Photochemotherapy of lichen planus / G. Lundquist. // Oral surg. Oral Med. Oral path. - 1995. - V.79, №5. -P. 554 - 558.

313. Lung cancer mortality among male nuclear workers of the Mayak facilities in the former Soviet Union / [M. Kreisheimer, N. A. Koshurnikova, E. Nekolla et al.]. // Rad. Res. - 2007. - Vol.174. - № 3. - P 3-11.

314. MacInnis R. J. Body size and composition and colon, cancer risk in women / R. J. MacInnis, D. S. English, J. L. Hopper. // Int. J. Cancer. - 2006. - Vol. 118. - N6. - P.1496-1500.

315. Maraki D. Cytologic and DNAcytometric very early diagnosis of oral cancer / D. Maraki, J. Becker, A. Boecking. // J. of Oral Pathology and Medicine. – 2004. – Vol. 33, № 7. – P. 398–404.

316. Marcus J. S. Microfluidic single-cell mRNA isolation and analysis / J. S .Marcus, W. F. Anderson, S. R. Quake. // Anal Chem. – 2006. – Vol. 78. – P. 3084–3089.

317. Martin J. L. Leukoedema: an epidemiological study in white and African Americans / J. L. Martin. // The Journal of the Tennessee Dental Association. – 1997. – Vol. 77 (1). – P. 18 – 21.

318. Matrix metalloproteinase-2 matrix metalloproteinase-9 and inducible nitric oxide synthase in oral leukoplakia: immunohistochemistry and RT-PCR analysis / [S. Tortorici, A. Mauro, F. Burrano et al.]. // Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents. – 2008. – Vol. 22 (2). – P. 125 – 130.

319. McIntosh L. The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (Microlux/DLTM) in the visualisation of oral mucosal lesions / L. McIntosh, M. J. McCullough, C. S. Farah. // *Oral Oncology*. – 2009. – Vol. 45. - №12. – P. e227–e231.
320. Meisel P. Individualized diagnosis versus epidemiological assessment of oral leukoplakia / P. Meisel, T. Kocher. // *Oral Oncology*. – 2013. – Vol.49 (3). – P. – 9.
321. Molecular biomarkers and site of first recurrence after radiotherapy for head and neck cancer / [O. U. Ataman, S. M. Bentzen, G. D. Wilson et al.]. // *Eur J Cancer*. -2004. - V. 40. - №18. - P. 2734-41.
322. Molecular screening of oral precancer / [A. P. Graveland, J. F. Bremmer, M. de Maaker et al.]. // *Oral Oncol*. – 2013. – Vol. 49(12). – P. 1129–35.
323. Monoclonal antibodies Ki-S3 and Ki-S5 yield new data on the "Ki-67" proteins / [H. J. Heidebrecht, F. Buck, K. Haas et al.]. // *Cell Prolif*. - 1996. - Vol. 29. - № 7. - P. 413-425.
324. Monte Carlo model to describe depth selective fluorescence spectra of epithelial tissue: Applications for diagnosis of oral precancer / I. Pavlova, C. R. Weber, R. A. Schwarz et al.]. // *J. Biomed. Opt*. – 2008. – Vol. 13. - Iss.6. – Article № 064012.
325. More Y. Oral cancer: review of current management strategies / More Y., D’Cruz A.K. // *Natl. Med. J. India*. – 2013. -- №26(3). P. 152–158.
326. Moretti A. Surgical management of lip cancer / Moretti A., Vittulo E., Augurio A. et al. // *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. – 2011. -- №31. P. 5–10.
327. Mostafa W. Z. Lichen planus of the nail: treatment with antimalarials / W. Z. Mostafa. // *J. Am. Acad. Dermatol*. - 1989. - Vol.20. - №6. - P. 289-290.
328. Multifactorial analysis of p53 alteration in human cancer (review) / [T. Soussi, Y. Legros, R. Lubin et al.]. // *Int J Cancer*. - 1994. - V. 57. - P. 1-9.
329. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis / [M. S. Greenblatt, W. P. Bennett, M. Hollstein et al.]. // *Cancer Res*. - 1994. - V. 54. - № 18. - P. 4855-78.

330. Nagao T. Oral pre-cancer and the associated risk factors among industrial workers in Japan's overseas enterprises in the UK / T. Nagao. // *J. Oral Pathol. Med.* — 2003. Vol. 22. - № 5. — P. 257-263.

331. Navone R. Cytology of the oral cavity: a re-evaluation / R. Navone. // *Pathologica.* – 2009. – Vol. 101. - №1. – P. 6–8.

332. Navone R. The impact of liquid-based oral cytology on the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma / R. Navone, P. Burlo, A. Pich. // *Cytopathology.* – 2006. – Vol. 18. - №. 6. – P. 356–360.

333. Neville B.W. Oral Cancer and Precancerous Lesions / B.W. Neville, T. A. Day. // *CA Cancer J. Clin.* – 2002. – Vol. 52. – P. 195-215.

334. Nuclear localization of beta-catenin involved in precancerous change in oral leukoplakia [Электронный ресурс] / [K. Ishida, S. Ito, N. Wada et al.]. // *Molecular Cancer.* – 2007. - Vol. 39(4).

335. Occurrence of oral leukoplakia and lichen planus in diabetes mellitus / [M. Albrecht, J. Banoczy, T. Dinya et al.]. // *J. Oral Pathol. Med.* - 1992. -Vol. 21. - N8. - P. 364-366.

336. Ohata H. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer / H. Ohata, Sh. Kitauchi, N. Yoshimura. // *Int. J. Cancer.* - 2004. - Vol. 109. - N1. - P.138-143.

337. Oliveira L.R. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in oral squamous cell carcinoma / Oliveira L.R., Ribeiro-Silva A. // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* -- 2011. – Vol.40. – P. 298–307.

338. Optical biopsy in human pancreatobiliary tissue using optical coherence tomography / [G. J. Tearney, M. E. Brezinski, J. F. Southern et al.]. // *Digestive and Sciences.* – 1998. – Vol. 43(6). – P. 1193 – 9.

339. Optical coherence tomography – principles and applications / A. F. Fercher, W. Drexler, C. K. Hitzenberger, T. Lasser. // *Reports on progress in physics.* – 2003. – Vol. 66. - №2. – P. 239–303.

340. Optical Coherence Tomography / [D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin et al.]. // *Science.* – 1991. – Vol. 254. – P.1178–81.

341. Optical diagnostics in the oral cavity: an overview / P. Wilder-Smith, J. Holtzman, J. Epstein, A. Le. // *Oral Diseases*. – 2010. - №16. – P. 717–728.

342. Oral leukoplakia manifests differently in smokers and non-smokers / J. S. Lima, S. Jr. Pinto Ddos, S. O. Sousa, L. Corrêa. // *Brazilian Oral Research*. – 2012. – Vol. 26(6). – P.543 –9.

343. Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer / [Y. Liu, D. V.Messadi, H. Wu et al.]. // *Med. Hypotheses*.-2010. - Vol.75. - №6.-P.492-494.

344. Oral premalignant lesions: epidemiological and clinical analysis in the northern Polish population / [A. Starzyńska, A. Pawłowska, D. Renkielska et al.]. // *Postępy Dermatologii i Alergologii*. – 2014. – Vol. 31 (6). – P. 341–350.

345. Oral proliferative verrucous leukoplakia treated with the photodynamic therapy: a case report. / [U. Romeo, N. Russo, G. Palaia, et al.]. // *Annali di Stomatologia*. – 2014. – Vol. 5 (2). – P. 77 – 80.

346. Oral squamous cell carcinoma in a South African sample: Race/ethnicity, age, gender, and degree of histopathological differentiation / R. A. Khammissa, S. Meer, J. Lemmer, L. Feller. // *Journal of cancer research and therapeutics*. – 2014. – Vol. 10 (4). – P.908 –914.

347. OralCDx brush biopsy—a tool for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma / [D. M. Kosicki, C. Riva, G. F. Pajarola et al.]. // *Schweizer Monatsschrift fur Zahnmedizin*. – 2007. – Vol. 117, №3. – P. 222–227.

348. Origoni M. An oral component: vaginal lesions were associated withgingival symptoms / M. Origoni, G. Carminati, M. Candiani. // *Am J Obstet Gynecol*. - 2011. - Vol. 204. -№6. - P.565-572.

349. P53 expression above the basal cell layer in oral mucosa is an early event of malignant transformation and has predictive value for developing oral squamous cell carcinoma / [I. B. Cruz, P. J. Snijders, C. J. Meijer et al.]. // *J Pathol*. - 1998. — V. 184. - №4. - P. 360-8.

350. P53 inactivation in chewing tobacco-induced oral cancers and leukoplakias from India / [D. Saranath, A. T. Tandle, T. R. Teni et al.]. // *Oral Oncol*.

- 1999. -V. 35, №3.-P. 242-50.

351. p53 is overexpressed in fifty percent of pre-invasive lesions of head and neck epithelium / [E. R. Sauter, D. Cleveland, B. Trock et al.]. // *Carcinogenesis*. - 1994.-V. 15. - №10.-P. 2269-74.

352. p53 protein expression in sequential biopsy of oral dysplasias and in situ carcinomas / [J. A. Regezi, R. J. Zarbo, E. Regev et al.]. // *J Oral Pathol Med*. — 1995. - V. 24. - №1. - P. 18-22.

353. Parshkov E.M. Radiation-induced thyroid cancer in children and adult population, living in contaminated territories after the Chernobyl accident / E. M. Parshkov, V. A. Sokolov, A. F. Tsyb. // *Int. J. Radiat. Med*. - 2003. - Vol.5. - N1-2. - P.198-206.

354. Passeron T. Treatment of oral erosive lichen planus with 1% pimecrolimus cream: a double-blind, randomized, prospective trial with measurement of pimecrolimus levels in the blood / T. Passeron, J. P. Lacour. // *Arch. Dermatol*. - 2007. - Vol.143. - №6. - P. 472-476.

355. Patel S. Oral lichen planus in childhood: a report of three cases / S. Patel, C. M. Yecnan, R. Murphy. // *Int. J. Paediatr. Dent*. - 2005. - Vol. 15. - № 2. - P. 118-120.

356. Patton L. L. Continuing Education Adjunctive Techniques for Oral Cancer Examination and Lesion Diagnosis / L. L. Patton, J. B. Epstein, A. R. Kerr. // *J Am Dent Assoc*. - 2008. - Vol.139. - №7. - P.896-905.

357. Petti S. Association between different alcoholic beverages and leukoplakia among non- to moderate-drinking adults: a matched case-control study / S. Petti, C. Scully. // *European Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 42 (4). – P.521 – 527.

358. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review / S. Petti. // *Oral Oncology*. – 2003. - Vol. 39. - № 8. - P. 770–780.

359. Phase I/II trial of gene therapy with autologous tumor cells modified with tag7/PGRP-S gene in patients with disseminated solid tumors: miscellaneous tumors / [V. M. Moiseyenko, A. O. Danilov, I. A. Baldueva et al.]. // *Ann Oncol*. —

2005. — Vol. 16 (1). - Jan. — P. 162-8.

360. Photochemotherapy of oral lichen planus: a controlled study / G. Lundquist, H. Forsgren, M. Gajecki, L. Emtestam. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. - 1995. - Vol.79. - №2. - P. 554-558.

361. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors / [T. J. Dougherty, J. E. Kaufman, A. Goldfarb et al.]. // Cancer Research. – 1976. – Vol. 38. – P. 2628 –2635.

362. Plemons J. M. Absorption of a topical steroid and evaluation of adrenal suppression in patients with erosive lichen planus / J. M. Plemons, T. D. Rees, N. Y. Zachariah. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. - 1990. - Vol. 69. - №5. - P. 688-693.

363. Prabakaran S.P. Expression of cytokeratin 18 and 19 in oral potentially malignant disorders: A systematic review. / S. P. Prabakaran, A. Muthukrishnan. // Journal of Indian Academy of Oral Medicine & Radiology. – 2014. – Vol. 26 (2). – P. 173 – 177.

364. Predictors of tobacco and alcohol consumption and alcohol consumption and their relevance to oral cancer control amongst people from ethnic communities in the South Thames health region, England // J. Oral Pathol Med.—2000.—№ 29(5).— P.214—219.

365. Prikuls V. F. He-Ne laser exposure in the treatment of patients with chronic relapsing aphthous stomatitis / V. F. Prikuls. // Стоматология. —2000. — №6. - С. 20 -22.

366. Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update / J. Bagan, C. Scully, Y. Jimenez, M. Martorell. // Oral Diseases. – 2010. – Vol. 16(4). – P.328 – 32.

367. Ram S. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions / S. Ram, C. H. Siar. // Int. J. of Oral and Maxillofac. Surg. – 2005. – Vol. 34. - №5. – P. 521–527.

368. Regulation of the level of the oncoprotein p53 in non-transformed and transformed cells / E. Reihsaus, M. Kohler, S. Kraiss et al.]. // Oncogene. - 1990. - V.

5. - P. 137-145.

369. Reis S. R. Cytologic alterations in the oral mucosa after chronic exposure to ethanol / S. R. Reis, A. R. do Espirito Santo. // Braz. Oral Res. - 2006. - Vol. 20-2. - P. 97-102.

370. Rhodus N. L. Oral cancer and precancer: improving outcomes / N. L. Rhodus. // Compendium of Continuing Education in Dentistry. - 2009. - Vol. 30. - №8. - P. 486-488.

371. Rhodus N.L. Oral Cancer: Leukoplakia, Premalignancy, and Squamous Cell Carcinoma / N.L. Rhodus, A.R. Kerr, K. Patel //Dental Clinics of North America.-2014. - Vol. 58(2). - P. 315 - 340.

372. Rilievi clinici et istopatologi su 110 casi di leucoplachia del cavo orale / [G. Collela, V. Santoro, F. Luca et al.]. // Minerva Stomatol. - 1991. - Vol. 40. - N5. - P. 357-363.

373. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene; a case-control study in Madrid (Spain) / [G. Moreno-Lope, A. Esparza-Gomes, Gonzalez-Navarro et al.]. // Oral Oncol. — 2000. — №36(2). — P.170—174.

374. Roblyer D. Multispectral optical imaging device for in vivo detection of oral neoplasia / D. Roblyer, R. Richards- Kortum, K. Sokolov. // J. Biomed. - 2008. - Opt. 13. - Suppl.2. - Article № 024019.

375. Roblyer D. Objective detection and delineation of oral neoplasia using autofluorescence imaging / D. Roblyer, C. Kurachi, V. Stepanek. // Cancer Prev. Res. - 2009. - Vol. 2. - Iss.5. - P. 423- 431.

376. Roch-Berry C.S. Malignant changes in glossal leukoplakia / C. S. Roch-Berry. // Clin Radiol. - 1981. - Vol. 32. - N 6. - P. 693-694.

377. Rodstrom, P. Erosive oral lichen planus treated with clobetasol propionate and triamcinolone acetonide in orabase: a double-blind clinical trial / P. Rodstrom, M. Hakeberg, M. Jontel. // J. Dermatol. Treat. - 1994. - №5. - P. 7-10.

378. Rosengren A. Cancer incidence, mortality from cancer and survival in men of different occupational classes / A. Rosengren, L. Wilhelmsen. // Eur. J.

Epidemiol. - 2004. - Vol. 19. - N6. - P.533-540.

379. Rosin M. P. New hope for an oral cancer solution: together we can make a difference / M. P. Rosin, C. F. Poh, J. M. Elwood. // J. Can. Dent. Assoc. – 2008. – Vol. 74. - Iss.3. – P. 261–266.

380. Rotomskis R. Spectroscopic studies of photobleaching and photoproduct formation of porphyrins used in tumour therapy / R. Rotomskis, S. Bagdonas, G. Streckyte. // Journal of Photochemistry and Photobiology. - 1996. – Vol. 33. – P. 61 – 67.

381. Ruck A. Uptake and subcellular distribution of photosensitizing drugs in malignant cells. The fundamental basis of Phototherapy / A. Ruck, H. Diddens. // OEMF SPA. Milano. – 1996. – P. 209 – 227.

382. Rylander R. Lung cancer risks in relation to vegetable and fruit consumption and smoking / R. Rylander, G. Axelsson. // Int. J. Cancer. - 2006. -Vol. 118.. - N3. - P.739-743.

383. Saito T. Immunohistochemical analysis of cell cycle-associated proteins p16, pRb, p53, p27 and KI67 in oral cancer and precancer with special reference to verrucous carcinomas / T. Saito, T. Nakajima, K. Mogi. // J Oral Pathol Med. - 1999. - V. 28. - № 5. - P. 226-32.

384. Sankaranarayanan R. Screening for cervical and oral cancers in India is feasible and effective / R. Sankaranarayanan.// Natl Med J India. – 2005. – Vol. 18. – P. 281–284.

385. Scardina G. A. Morphological characteristics of microcirculation in oral lichen planus involving the lateral border of the tongue / G. A. Scardina, P. Messina. // J Oral Sci. - 2009. Vol. 51. - №2. - P. 193-7.

386. Schiel J. R. Diabetes, insulin, and risk of cancer / J. R. Schiel, W. Beltschikow, T. Steiner. // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. - 2006. - Vol. 28. - N3. - P. 169-175.

387. Scholzen T. The Ki-67 protein: from the known and the unknown / T. Scholzen, J. Gerdes. // J Cell Physiol. - 2000. - Vol. 182, № 3. - P. 311-322.

388. Sciubba J. J. Improving detection of precancerous and cancerous oral

lesions: computer-assisted analysis of the oral brush biopsy / J. J. Sciubba. // J. of the Am Dent Ass. – 1999. – Vol. 130. - №10. – P. 1445–1457.

389. Scully C. Management of oral lichen planus / C. Scully, D. Eisen, M. Carrozzo. // Am. J. Clin. Dermatol. - 2000. - №1. - P. 287-306.

390. Sensitivity and specificity of oral brush biopsy / B. Hohlweg-Majert, H. Deppe, M. C. Metzger. // Cancer Investigation. – 2009. – Vol. 27. - №3. – P. 293–297.

391. Severe oral lichen planus: treatment with an aromatic retinoid (etretinate) / K. Hersle, H. Mobacken, K. Sloberg, H. Thilander. // Br J Dermatol. - 1982. - Vol.106. - №3. - P. 77-80.

392. Sharma P. Assessment of clinical risk factors of oral leukoplakia in up population of India: an institutional study / P. Sharma, P. Aggarwal, V. Reddy. // International Journal of Oral-Medical Sciences. – 2014. – Vol. 12 (4). – P.230 –234.

393. Sieg J. Insufficient vitamin D supply as a possible co-factor in colorectal carcinogenesis / J. Sieg, A. Sieg, J. Dreyhaupt. // Anticancer Res. - 2006. - Vol. 26. - N4A. - P.2729-2733.

394. Silverman S. Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation / S. Silverman, S. Bahl. // Amer. J. Dent. 1997. -Vol. 10. - №6.-P. 259-263.

395. Silverman, S. Jr. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association / S. Jr. Silverman, M. Gorsky, F. Lozada-Nur. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. - 1985. - Vol.60. - №3. - P. 30-34.

396. Silverman, S. Jr. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients / S Jr. Silverman, M. Gorsky, F. Lozado. // Cancer. - 1984. - Vol. 53, N 3. - P. 563-568.

397. Singh A.P. Idiopathic proliferative verrucous leukoplakia: report of a clinical rarity / A.P. Singh, T.R. Chaitra, A.U. Kulkarni, P.N. Jathar study [Электронный ресурс] // BMJ Case Reports. – 2012.

398. Sonis, S.T. The pathobiology of mucositis / S.T. Sonis. / *Nat Rev Cancer*.—2004.— № 4(4). — P.277—284.

399. Spafford M. F. Detection of head and neck squamous cell carcinoma among exfoliated oral mucosal cells by microsatellite analysis / M. F. Spafford, W. M. Koch, A. L. Reed. // *Clinical Cancer Res*. – 2001. – Vol. 7. - № 3. – P. 607–612.

400. Spectropic detection and evaluation of morphologic and biochemical changes in early human oral carcinoma / [M. G. Muller, T. A. Valdes, I. Georgakoudi et al.]. // *Cancer*. - 2003. - Vol. 97. - N 7. - P. 1681-1691.

401. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients / [P. Spritzer, K. Lisboa, S. Mattiello et al.]. // *Clin Endocrinol (Oxford)*. - 2000. - Vol. 52. - N 5. - P. 587-594.

402. Starzyńska A. Oral premalignant lesions: epidemiological and clinical analysis in the northern Polish population / A. Starzyńska, A. Pawłowska, D. Renkielska, I. Michajłowski, M. Sobjanek, I. Błażewicz // *Postępy Dermatologii i Alergologii*. – 2014. – Vol. 31 (6). – P. 341–350.

403. Stevens J. C. Dimensions of spatial acuity in the touch sense: changes over the life span / J. C. Stevens, M. Q. Patterson. // *Somatosens Mot Res*. — 1995.—№ 12(1).—P.29—47.

404. Stuetz A. Discovery of topical calcineurin inhibitors and pharmacological profile of pimecrolimus / A. Stuetz, K. Baumann, M. Grassberger. // *Int. Arch. Allergy. Immunol.* - 2006. - Vol.141. - №7. - P. 199-212.

405. Suppression of cell division by pKi-67 antisense-RNA and recombinant protein / [M. Duchrow, M. H. Schmidt, M. Zingler et al.] // *Cell Physiol Biochem*. - 2001. - Vol. 11. - № 6. - P. 331-338.

406. Svirsky J.A. Comparison of computer-assisted brush biopsy results with follow up scalpel biopsy and histology / J. A. Svirsky, J. C. Burns, W. M. Carpenter. // *General Dentistry*. – 2002. – Vol. 50. - № 6. – P. 500–503.

407. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. / K. Takada. // *Möi. Pathol.* - 2000. - Vol.53. - P.255-261.

408. Takemiye M. The relationship between keratoses and squamous cell

carcinoma among Japanese / M. Takemiye, H. Ohtsuka, Y. Miki. // J. Dermatol. - 1990. - Vol. 17. - N6. - P. 342-346.

409. Techniques for precancerous lesion diagnosis / [S. F. Mendes, G. de Oliveira Ramos, E. R. Correa Rivero et al.]. // J. of Oncology. – 2011. – Vol. 2011. – P.1-5.

410. The 1993 Walter Hubert Lecture: the role of the p53 tumor-suppressor gene in tumorigenesis / [A. J. Levine, M. E. Perry, A. Chang et al.]. // Br J Cancer. - 1994. - V. 69.-P. 409-16.

411. The cell proliferation associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins / [C. Schluter, M. Duchrow, C. Wohlenberg et al.] // J Cell Biol. - 1993. - Vol. 123. - № 3. - P. 513-522.

412. The role of vital tissue staining in the marginal control of oral squamous cell carcinoma / C. J. Kerawala, V. Beale, M. Reed, I. C. Martin. // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2000. – Vol. 29. – P. 32-35.

413. The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases / C. Scheifele, A. M. Schmidt-Westhausen, T. Dietrich, P. A. Reichart. // Oral Oncology. – 2004. – Vol. 40, №8. – P. 824–828.

414. Thompson L. W. Skin cancer - Early detection / L. W. Thompson. // Seminars surg. Oncol. - 1989. - Vol. 5. -N3. - P. 153-162.

415. Torrente-Castells E. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases / E. Torrente-Castells. // Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal. – 2010. – V. 15, N 5. – P. 685-690.

416. Tosios K. I. Loss of basement membrane components laminin and type IV collagen parallels the progression of oral epithelial neoplasia / K. I. Tosios, N. Kapranos, S. I. Papanicolaou. // Histopathology. – 1998. – Vol. 33 (3). – P. 261 – 268.

417. Trehan M. Low-dose excimer 308-nm laser for treatment of oral lichen planus / M. Trehan, Ch. R. Taylor. // Arch. Dermatol. - 2004. - VoL140. - №4. - P. 415-420.

418. Trushin A. I. Method for diagnosing proliferation regions and device for realizing the same. – 2003. – USA Patent No. US 6,584,342.

419. Tsai N. C. SU-8 based continuous-flow RT-PCR bio-chips under high-precision temperature control / N. C. Tsai, C. Y. Sue. // *Biosens Bioelectron.* – 2006. – Vol. 22. – P. 313 – 317.

420. Understanding the biological basis of autofluorescence imaging for oral cancer detection: High resolution fluorescence microscopy in viable tissue / [I. Pavlova, M. Williams, A. El-Naggar et al.]. // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14. - Iss.8. – P.2396- 2404.

421. Using 5-aminolevulinic acid and pulsed dye laser for photodynamic treatment of oral leukoplakia / [G. Shafirstein, A. Friedman, E. Siegel et al.]. // *Formerly Archives of Otolaryngology – Head& Neck Surgery.* – 2011. – Vol. 137(11). – P. 1117 – 23.

422. Van der Gulden J. WJ. Metal workers and repairmen at risk for prostate cancer / J. WJ. Van der Gulden. // *Rev. Prostate.* - 1997. - Vol. 30. - N2. - P.107-116.

423. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. - *Oral Oncology.* – 2009. – Vol. 45 (4-5). – P. 317 – 323.

424. Von Zeidler S.V. E-cadherin as a potential biomarker of malignant transformation in oral leukoplakia: a retrospective cohort study [**Электронный ресурс**] // S. V. von Zeidler, T. de Souza Botelho, E. F. Mendonça, A. C. Batista // *BMC Cancer.* – 1994. - Vol. 14 (1).

425. Walter H. J. Первичная профилактика рака среди детей. Изменения в курении сигарет и питании после шести лет действия программы профилактики / H. J. Walter. // *J. nat. Cancer Inst.* — 1989. —Vol.81. - № 13. — P.995—999.

426. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med.* 2008 Mar;37(3):127-33. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00584.x.

427. Weinberg M. A. Assessing oral malignancies / M. A. Weinberg, D. J.

Estefan. // Am Fam Physician. – 2002. – Vol. 65. – P.1379–1384.

428. Wilson T. G. Compliance with maintenance therapy in a private periodontal practice / T. G. Wilson, M. E. Glover. // J. Periodontal. - 1987. - Vol.53. - P. 225-227.

429. Zhuang H. Investigation of thyroid, head, and neck cancers with PET / H. Zhuang, R. Kumar, S. Mandel. // Radiol. Clin. North Am. - 2004. - Vol. 42. - P.1101.

430. Zur Hauzen A. Unique transcription pattern of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-carrying gastric adenocarcinomas: expression of the transforming BARF1 gene / A. Zur Hauzen, A. Bank, M. Craanen. // Cancer Res. - 2000. - Vol.60. - P.2745-2748.

ДОДАТКИ

Додаток А

**Частотна соціально-гігієнічна характеристика
відповідей пацієнтів з передраковими захворюваннями,
які звернулися в стоматологічний центр НМУ, і контрольної групи
(в % до підсумку)**

№ п/п	Характеристика	Частотна характеристика різних відповідей в групах пацієнтів					
		Основна група n=423			Контрольна група n=420		
		Всього	Частота відповідей		Всього	Частота відповідей	
			абс. число	%		абс. число	%
1	Вік:	423			420		
	20-29 років		29	6,85		41	9,76
	30-39 років		117	27,66		55	13,1
	40-49 років		144	34,04		105	25
	50-59 років		74	17,49		138	32,85
	60 і старше		59	14,0		81	19,29
2	Освіта:	423			420		
	вища		162	38,30		129	30,71
	незакінчена вища		44	10,40		63	15
	середня спеціальна		106	25,06		104	24,76
	загальна середня		103	24,35		96	22,86
	незакінчена середня		8	1,89		28	6,67
3	Професійна група:	423			420		
	робочий		83	19,62		96	22,86
	підприємець		8	1,89		17	4,05
	службовець		147	34,75		124	29,52
	аграрій		42	9,93		45	10,71
	пенсіонер		104	24,59		99	23,57
	безробітний		39	9,22		39	9,29
4	Місце роботи:	423			420		
	виробництво		77	18,20		107	25,48
	комерція		23	5,44		38	9,05
	установа		177	41,84		155	36,9
	пенсіонер		104	24,59		99	23,57
	агропромисловий комплекс		42	9,93		21	5
5	Важкість роботи:	423			420		
	дуже важка		5	1,18		8	1,9
	важка		68	16,08		75	17,86
	середньої важкості		176	41,61		184	43,81
	легка		161	38,06		152	36,19
	дуже легка	13	3,07	1	0,24		

Продовження додатку А

№ п/п	Характеристика	Частотна характеристика різних відповідей в групах пацієнтів					
		Основна група n=423			Контрольна група n=420		
		Всього	Частота відповідей		Всього	Частота відповідей	
			абс. число	%		абс. число	%
6	Переважаючий навантаження: вид	423			420		
	фізичне		54	12,77		161	38,33
	розумове		214	50,59		164	39,05
	психо-емоційне		87	20,56		55	13,1
	змішаний вид навантаження		68	16,08		40	9,52
7	Умовія праці:	423			420		
	дуже хороші		8	1,89		3	0,71
	хороші		184	43,50		177	42,14
	задовільні		209	49,41		211	50,24
	незадовільні		22	5,20		29	6,91
8	Сімейний стан:	423			420		
	заміжня/жонатий		407	96,22		384	91,43
	не заміжня/не жонатий		16	3,78		36	8,57
9	Житлово-побутові умови:	423			420		
	дуже хороші		8	1,89		10	2,38
	хороші		206	48,70		156	37,14
	скоріше задовільні		93	21,99		101	24,05
	задовільні		107	25,30		118	28,1
	скоріше незадовільні		5	1,18		27	6,43
	незадовільні		4	0,94		8	1,9
10	Матеріальне забезпечення:	423			420		
	дуже хороше		6	1,43		18	4,29
	хороше		41	9,69		42	10
	скоріше задовільне		88	20,80		71	16,9
	задовільне		138	32,62		122	29,05
	скоріше незадовільне		130	30,73		134	31,9
	незадовільне		20	4,73		33	7,86
11	Скільки разів харчуєтесь:	423			420		
	два		61	14,42		124	29,52
	три		203	47,99		184	43,81
	чотири		114	26,95		98	23,33
	п'ять і більше		45	10,64		14	3,34
12	Як харчуєтесь:	423			420		
	без системи		321	75,89		297	70,71
	в певні години		102	24,11		123	29,29

№ п/п	Характеристика	Частотна характеристика різних відповідей в групах пацієнтів					
		Основна група n=423			Контрольна група n=420		
		Всього	Частота відповідей		Всього	Частота відповідей	
			абс. число	%		абс. число	%
13	Їжа за складом:	423			420		
	пісна м'ясна		54	12,77		12	2,86
	жирна м'ясна		4	0,95		3	0,71
	рибна		13	3,07		14	3,33
	овочева		32	7,57		39	9,29
	молочна		19	4,49		34	8,1
	хлібобулочні вироби		7	1,65		51	12,14
	змішана		294	69,50		267	63,57
14	Їжа за обробкою:	423			420		
	смажена		68	16,08		125	29,76
	тушена		114	26,95		58	13,81
	відварена		34	8,04		46	10,95
	зі спеціями		21	4,96		26	6,19
	сольона		22	5,20		15	3,57
	гостра		22	5,20		19	4,52
	копчена		18	4,26		4	0,96
	змішана		124	29,31		127	30,24
15	Чи підсолюєте їжу:	423			420		
	так		97	22,93		126	30
	ні		326	77,07		294	70
16	Прийом їжі:	423			420		
	багато і рідко		137	32,39		127	30,24
	небагато і часто		286	67,61		293	69,76
17	Поєднання їжі з алкоголем:	423			420		
	так		12	2,84		57	13,57
	ні		411	97,16		363	86,43
18	Вживання алкоголю:	423			420		
	зовсім не вживаю		11	2,60		49	11,67
	в основному на свята		256	60,52		301	71,66
	рідше 1 разу на місяць		59	13,95		42	10
	1-2 рази на місяць		50	11,82		26	6,19
	3 рази на місяць і більше		47	11,11		2	0,48
19	З якого віку вживаєте алкоголь:	412			371		
	до 18 років		7	1,70		3	0,81
	18-20 років		62	15,05		15	4,04
	21-24 роки		166	40,29		159	42,86
	25 років і старше		177	42,96		194	52,29
20	Яка кількість алкоголю задовольняє:	412			371		
	100-150 мл		346	83,98		354	95,42
	200-300 мл		59	14,32		13	3,5
	понад 300 мл		7	1,70		4	1,08

Продовження додатку А

№ п/п	Характеристика	Частотна характеристика різних відповідей в групах пацієнтів					
		Основна група n=423			Контрольна група n=420		
		Всього	Частота відповідей		Всього	Частота відповідей	
			абс. число	%		абс. число	%
21	Вживання овочів:	423			420		
	так		152	35,93		216	51,43
	інколи		72	17,02		99	23,57
	ні		199	47,05		105	25
22	Вживання вітамінів	423			420		
	так		121	28,61		83	19,76
	інколи		40	9,45		86	20,48
	ні		262	61,94		251	59,76
23	Паління:	423			420		
	так		321	75,89		107	25,48
	інколи		29	6,86		149	35,47
	ні		73	17,25		164	39,05
24	З якого віку палите:	350			256		
	до 18 років		12	3,43		5	1,95
	18-20 років		90	25,71		12	4,69
	21-24 роки		114	32,57		81	31,64
	25 років і старше		134	38,29		158	61,72
25	Сигарет в день	350			256		
	до 5		174	49,71		206	80,47
	5-9		106	30,29		47	18,36
	10 і більше		70	20,0		3	1,17
26	Стан здоров'я:	423			420		
	хороший		134	31,68		177	42,14
	скоріше задовільний		154	36,41		137	32,62
	задовільний		73	17,26		88	20,95
	скоріше незадовільний		46	10,87		15	3,57
	незадовільний		16	3,78		3	0,72
27	Наявність онкології у родичів:	423			420		
	немає онкології		315	74,46		284	67,62
	брат, сестра		28	6,62		36	8,57
	за материнською лінією		54	12,77		67	15,95
	за батьківською лінією		26	6,15		33	7,86
28	Тривалість передракового захворювання:	423			-		
	до 6 місяців		89	21,04			
	від 6 місяців до 1 року		236	55,79			
	1-5 років		72	17,02			
	5-10 років		26	6,15			
29	Кількість звернень з передраковим захворюванням до лікарів інших клінік:	423					
	не було звернень		83	19,63			
	до 10 звернень		280	66,19			
	10 і більше звернень		60	14,18			

**Частотна характеристика відповідей стоматологів України відносно
передракових захворювань СОПР (в % до підсумку)**

№ п/п	Характеристика	Група стоматологів n=985		
		Всього	Частота відповідей	
			абс. число	%
1	Чи оцінюєте Ви в історії хвороби наступні дані анамнезу пацієнта:	985		
1.1	Пацієнт раніше вживав алкоголь:			
	так	4	0,41	
	ні	981	99,59	
1.2	Пацієнт вживає алкоголь на сьогоднішній день:			
	так	7	0,71	
	ні	978	99,29	
1.3	Тип і кількість вживаного алкоголю:			
	так	3	0,30	
	ні	982	99,7	
1.4	Паління в минулому:			
	так	5	0,51	
	ні	980	99,49	
1.5	Паління на сьогоднішній день			
	так	378	38,38	
	ні	607	61,62	
1.6	Тип і кількість паління:			
	так	136	13,81	
	ні	849	86,19	
1.7	Рак в анамнезі у пацієнта:			
	так	12	1,22	
	ні	973	98,78	
1.8	Наявність раку в сім'ї:			
	так	5	0,51	
	ні	980	99,49	
1.9	Професійні шкідливості:			
	так	256	26,0	
	ні	729	74,0	
1.10	Місце проживання в минулому:			
	так	3	0,30	
	ні	982	99,70	

Продовження додатку Б

№ п/п	Характеристика	Група стоматологів n=985		
		Всього	Частота відповідей	
			абс. число	%
1.11	Місце проживання на сьогоднішній день:			
	так		587	59,59
	ні		398	40,41
1.12	Чи проводилась хіміотерапія або променева терапія:			
	так		15	1,52
	ні		970	98,48
2	Чи проводите Ви обстеження первинних пацієнтів на наявність раку ротової порожнини:	985		
	так		203	20,61
	ні		710	72,08
3	Чи проводите Ви обстеження пацієнтів через рік після первинного звернення:	985		
	так		167	16,95
	ні		674	68,43
	інколи		144	14,62
4	Чи проводите Ви у всіх піддослідних пацієнтів дослідження лімфатичних узлів ший:	985		
	так		311	31,57
	ні		608	61,73
	інколи		66	6,70
5	Чи дотримуєтесь Ви періодичності обстеження пацієнтів з передраковими захворюваннями:	985		
	так		24	2,44
	ні		880	89,34
	вибірково		81	8,22
6	Чи уточнюєте Ви наявність наступних скарг у пацієнтів:	985		
6.1	Свербіж, печіння в ротовій порожнині:			
	так		102	10,36
	ні		729	74,01
	інколи		154	15,63

Продовження додатку Б

№ п/п	Характеристика	Група стоматологів n=985		
		Всього	Частота відповідей	
			абс. число	%
6.2	Збільшення слиновиділення:			
	так		84	8,52
	ні		753	76,45
	інколи		148	15,03
6.3	Смердючий запах з рота:			
	так		323	32,79
	ні		510	51,78
	інколи		152	15,43
6.4	Відчуття шорсткості в певній області:			
	так		37	3,76
	ні		745	75,63
	інколи		203	20,61
6.5	Біль в ротовій порожнині:			
	так		478	48,52
	ні		263	26,70
	інколи		244	24,78
6.6	Іррадіація болю:			
	так		379	38,48
	ні		451	45,78
	інколи		155	15,74
6.7	Дере в горлі:			
	так		1	0,1
	ні		917	93,10
	інколи		67	6,80
7.1	Асиметрія обличчя:			
	так		256	25,99
	ні		600	60,91
	інколи		129	13,10
7.2	Обмеженість відкривання рота:			
	так		46	4,67
	ні		731	74,21
	інколи		208	21,12
7.3	Наявність язв, тріщин, вузелків, білуватих плям на слизовій оболонці ротової порожнини:			
	так		84	8,53
	ні		572	58,07
	інколи		329	33,40

Продовження додатку Б

№ п/п	Характеристика	Група стоматологів n=985		
		Всього	Частота відповідей	
			абс. число	%
7.4	Наявність інфільтрату чи пухлини слизової оболонки ротової порожнини:			
	так		141	14,32
	ні		487	49,44
	інколи		357	36,24
7.5	Збільшення лімфатичних вузлів:			
	так		230	23,35
	ні		326	33,10
	інколи		429	43,55
8	Чи проводите Ви у пацієнтів з повною відсутністю зубів обстеження на наявність раку ротової порожнини:	985		
	так		35	3,56
	ні		763	77,46
	інколи		187	18,98
9	Чи вважаєте Ви себе достатньо підготовленим в області онкології голови і ший:	985		
	достатньо		58	5,89
	не достатньо		588	59,70
	хочу навчитися		252	25,58
	не бачу необхідності		87	8,83
10	Чи вважаєте Ви себе достатньо підготовленим до пальпації лімфатичних вузлів голови і ший:	985		
	достатньо		321	32,59
	не достатньо		258	26,19
	хочу навчитися		279	28,33
	не бачу необхідності		127	12,89
11	Чи вважаєте Ви себе достатньо підготовленим, щоб переконати пацієнта відмовитися від вживання алкоголю:	985		
	достатньо		104	10,56
	не достатньо		158	16,04
	не бачу необхідності		723	73,40

Продовження додатку Б

№ п/п	Характеристика	Група стоматологів n=985		
		Всього	Частота відповідей	
			абс. число	%
12	Чи вважаєте Ви себе достатньо підготовленим, щоб переконати пацієнта відмовитися від паління:	985		
	достатньо		277	28,12
	не достатньо		159	16,14
	не бачу необхідності		549	55,74
13	Як би Ви оцінили навчання відносно діагностики раку ротової порожнини в період навчання у ВУЗі:	985		
	достатньо		212	21,52
	не достатньо		752	76,35
	не бачу необхідності		21	2,13
14	Як би Ви оцінили навчання відносно діагностики раку ротової порожнини в період післядипломної освіти:	985		
	достатньо		109	11,07
	не достатньо		789	80,10
	не бачу необхідності		87	8,83
15	Оцініть свої знання основних зон локалізації раку ротової порожнини:	985		
	всі		109	11,07
	деякі		801	81,32
	знання відсутні		75	7,61
16	Чи звертаєте Ви увагу на так звані місцеві подразники і травмуючі фактори в ротовій порожнині:	985		
	так		57	5,79
	ні		383	38,88
	вибірково		545	55,33
17	Чи відвідували Ви конференції, семінари з питань онкології челюсно-лицьової області:	985		
	постійно		74	7,52
	1-2 рази		219	22,23
	ні		692	70,25

Продовження додатку Б

№ п/п	Характеристика	Група стоматологів n=985		
		Всього	Частота відповідей	
			абс. число	%
18	Чи читаєте Ви статті з питань онкології челюсно-лицьової області:	985		
	постійно		110	11,16
	1-2 рази		162	16,45
	ні		713	72,39
19	Чи знайомі Вам критерії оцінки успішності і тривалості консервативного лікування передракових захворювань:	985		
	знайомі		137	13,91
	не знайомі		582	59,09
	знаю декілька критеріїв		266	27,0
20	Чи знаєте Ви терміни диспансеризації хворих з передраковими захворюваннями:	985		
	знаю		51	5,18
	не знаю		601	61,02
	приблизно		244	24,77
	хочу знати		89	9,03
21	Чи контролюєте Ви якість лікування хворих з передраковими захворюваннями:	985		
	так		192	19,49
	ні		428	43,45
	за бажанням пацієнта		365	37,06
22	Чи знаєте Ви систему організації онкологічної допомоги в Україні і порядок направлення хворого за призначенням:	985		
	так		386	39,19
	ні		599	60,81
23	Оцініть Вашу готовність переконати пацієнта в необхідності спеціального обстеження і лікування при підозрі онкопатології:	985		
	готовий		254	25,79
	не готовий		166	16,85
	недостатньо готовий		513	52,08
	не бачу необхідності		52	5,28

Продовження додатку Б

№ п/п	Характеристика	Група стоматологів n=985		
		Всього	Частота відповідей	
			абс. число	%
24	Оцініть Ваші знання ознак перетворення в злоякісні передракових захворювань:	985		
	знаю всі		135	13,71
	не знаю		463	47,00
	знаю 1--2		387	39,29
25	Як часто при підозрі онкопатології Ви відправляєте пацієнта до онколога для уточнення діагнозу:	985		
	завжди		160	16,24
	ніколи		186	18,89
	іноколи		639	64,87
26	Як часто Ви відправляєте пацієнта на біопсію і цитологію патологічної ділянки СОПР:	985		
	завжди		399	40,51
	ніколи		154	15,63
	іноколи		432	43,86
27	Чи відомі Вам сучасні скринінгові тести для передракових захворювань:	985		
	так		6	0,61
	ні		852	86,5
	деякі		19	1,93
	не бачу необхідності їх знати		108	10,96
28	Оцініть своє вміння інтерпретувати дані цитології і біопсії патологічної ділянки СОПР:	985		
	достаточно високе		26	2,64
	середнє		471	47,82
	навик відсутній		488	49,54
29	Чи проводите Ви пальпацію виявлених інфільтрату або пухлини слизової оболонки ротової порожнини:	985		
	завжди		416	42,23
	ніколи		210	21,32
	іноколи		359	36,45

Продовження додатку Б

№ п/п	Характеристика	Група стоматологів n=985		
		Всього	Частота відповідей	
			абс. число	%
30	Скільки часу у Вас займає обстеження слизової оболонки ротової порожнини:	985		
	декілька секунд		140	14,21
	декілька хвилин		23	2,34
	оглядаю тільки при наявності відповідних скарг		822	83,45
31	Чи усуваєте Ви місцеві подразнюючі і травмуючі фактори в ротовій порожнині пацієнта:	985		
	завжди		147	14,92
	ніколи		149	15,13
	інколи		220	22,34
	за бажанням пацієнта		469	47,61
32	Чи проводите Ви серед пацієнтів санітарно-просвітню роботу з приводу профілактики онкозахворювань слизової оболонки ротової порожнини:	985		
	завжди		102	10,36
	ніколи		754	76,54
	інколи		129	13,1
33	Що для Вас є найскладнішим при постановці діагнозу патології слизової оболонки ротової порожнини:	985		
	правильний збір анамнезу		101	10,25
	правильне проведення обстеження СОПР		496	50,36
	диференційна діагностика		331	33,6
	інше		57	5,79
34	З чим Ви пов'язуєте високий відсоток онкозахворюваності слизової оболонки ротової порожнини:	985		
	недостатньо знань у лікарів-стоматологів		308	31,27
	не розвинена система державної підтримки онкопрофілактики		251	25,48
	недостатня диспансеризація пацієнтів		109	11,07
	погана інформованість лікарів		133	13,5
	погана інформованість пацієнтів		142	14,42
	інші причини		42	4,26

Продовження додатку Б

№ п/п	Характеристика	Група стоматологів n=985		
		Всього	Частота відповідей	
			абс. число	%
35	Як часто до Вас звертаються пацієнти з захворюваннями СОПР:	985		
	1 раз в місяць		40	4,06
	2-3 рази в місяць		247	25,08
	1-2 рази в тиждень		361	36,65
	1 раз в день		288	29,24
	не звертались		49	4,97
36	Які захворювання зустрічались найчастіше (можна вибрати декілька відповідей):	985		
	лейкоплакія		965	
	червоний плоский лишай		934	
	травматична язва		844	
	прекарцинозний хейліт Манганотті		401	
	метеорологічний хейліт		407	
	інші (радіомукозит)		210	
37	Вкажіть Ваш вік:	985		
	20-29 років		57	5,79
	30-39 років		347	35,23
	40-49 років		486	49,34
	50-59 років		88	8,93
	60 років і старше		7	0,71
38	Вкажіть Вашу стать:	985		
	чоловіча		405	41,12
	жіноча		580	58,88
39	Вкажіть Вашу спеціалізацію:	985		
	загальна стоматологія		217	22,03
	терапія		356	36,14
	ортопедія		196	19,9
	хірургія		162	16,45
	ортодонтія		54	5,48
40	Скільки пацієнтів Ви приймаєте протягом дня:	985		
	до 5		472	47,92
	5-9		368	37,36
	10		145	14,72
41	Вкажіть в якій клініці Ви працюєте:	985		
	державна		326	33,1
	приватна		659	66,9