

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

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

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ)

Науковий консультант

доктор медичних наук, професор **БОРИСЕНКО Анатолій Васильович**,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ), кафедра
терапевтичної стоматології, завідувач

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **ПРОЦИК Володимир Семенович**,
ДУ «Національний інститут раку» НАМН України (м. Київ), відділення пухлин
голови та шиї, завідувач

доктор медичних наук, професор **СКІБА Василь Якович**,
ДУ «Інститут стоматології НАМН України» (м. Одеса), заступник директора

доктор медичних наук, професор **СОКОЛОВА Ірина Іванівна**,
ДВНЗ «Харківський національний медичний університет» (м. Харків), кафедра
стоматології, завідувач

Захист відбудеться «___» _____ 2017 р. о ___ годині на засіданні
спеціалізованої вченої ради Д 26.003.05 при Національному медичному університеті
імені О. О. Богомольця за адресою: 03680, м. Київ-57, вул. Зоологічна, 1.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного
університету імені О. О. Богомольця (03680, м. Київ-57, вул. Зоологічна, 1).

Автореферат розісланий «___» _____ 2017 р.

**Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор**

О. І. Остапко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Впродовж останніх років спостерігається зростання кількості передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота (Rhodus N.L., 2014). 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 (Amagasa T., 2011; Starzyńska A., 2014). 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 (Процик В.С., 2011; Van der Waal I., 2009).

Серед злویкісних пухлин всіх локалізацій плоскоклітинний рак слизової оболонки порожнини рота за частотою посідає шосте місце в світі (Warnakulasuriya S., 2011; Ferlay J., 2009). Частка запущених форм раку СОПР внаслідок діагностичних помилок сягає 58,4–70 % (Rhodus N.L., 2014; Starzyńska A., 2014). 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 злویкісні новоутворення порожнини рота. У 2014 році вона становила лише 8,9 % від кількості хворих з вперше встановленим діагнозом злویкісного новоутворення. Ситуація, що склалася, значною мірою обумовлена відсутністю або низькою ефективністю профілактичних оглядів та диспансерного спостереження за хворими з передраковими захворюваннями (Процик В.С., 2008; Graveland A.P., 2013). 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 (Huber M.A., 2014). 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 лишая).

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; ризики 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 лишаю): 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 лишаю СОПР.

Визначено провідні ризики малігнізації лейкоплакії та червоного плоского лишаю: індекс проліферації за Ki-67 (70 %), Н-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 (Q) диспансеризації пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР, який показав високу ефективність терапії. У разі лейкоплакії він складає $Q = 0,87$, а червоного плоского лишаю – $Q = 0,91$.

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 КМУ «Стоматологічна поліклініка № 1» м. Краматорськ; 4-тої міської клінічної лікарні м. Полтави; відділення терапевтичної стоматології комунального закладу «Обласна стоматологічна поліклініка» м. Дніпро.

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 – к.мед.н. Каленська О.В.). Дослідження мікроядерних змін клітин букального епітелію виконано на кафедрі акушерства та гінекології № 3 НМУ імені О.О. Богомольця (завідувач – д.мед.н., 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).

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.

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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали, методи та програма дослідження. Реалізація завдань, передбачених метою роботи, вимагала розробки програми дослідження та її послідовного виконання. Робота складалася з шести етапів.

На *першому етапі* роботи були проаналізовані літературні 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, 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 імені О.О. Богомольця за 2011–2015 рр. для вивчення захворюваності на рак СОПР і червоної облямівки губ, поширеності передракових захворювань СОПР (лейкоплакії та червоного плоского лишая) і ефективності їх діагностики, лікування та профілактики. Соціально-гігієнічне дослідження на цьому етапі проводилося методом анкетування і інтерв'ювання пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР та лікарів-стоматологів за спеціально складеною програмою.

Третій етап був присвячений дослідженню предикторів розвитку і основних цитоімуногістохімічних маркерів передракових захворювань СОПР (лейкоплакії та червоного плоского лишая) та їх ситуаційному аналізу.

На *четвертому етапі* дисертаційного дослідження на підставі комплексного ситуаційного аналізу цитоімуногістохімічних маркерів передракових захворювань СОПР (лейкоплакії та червоного плоского лишая) побудовано прогностичну модель для визначення ризиків розвитку та малігнізації передракових захворювань СОПР (лейкоплакії та червоного плоского лишая) і проведено кореляційний аналіз лабораторних показників.

На *п'ятому етапі* на підставі розробленої моделі ранньої діагностики лейкоплакії та червоного плоского лишая як передракових захворювань СОПР, обґрунтовані та розроблені комплекси лікувально-профілактичних заходів і моделей диспансеризації хворих з передраковими захворюваннями СОПР (лейкоплакією та червоним плоским лишаєм).

Оцінку ефективності запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів для хворих з передраковими захворюваннями СОПР (лейкоплакією та червоним плоским лишаєм) проводили на завершальному *шостому етапі* роботи.

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

Основні результати дослідження та їх обговорення. Результати ретроспективного аналізу показали, що за період 2011–2015 рр. в Житомирській області рак СОПР було виявлено у 446 (72,76 %) осіб, а рак червоної облямівки губ – у 167 (27,24 %) осіб, в Чернігівській області – у 387 (70,88 %) і у 159 (29,12 %) осіб, відповідно. Слід відзначити, що рак СОПР 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. Встановлено, що у Житомирській області рак СОПР і червоної облямівки губ розвивався на тлі лейкоплакії СОПР у 135 (22,02 %) пацієнтів, а на тлі червоного плоского лишая – у 20 (3,26 %), відповідно у Чернігівській області – у 126 (23,08 %) і у 12 (2,2 %) пацієнтів. Рак СОПР і червоної облямівки губ розвивався за відносно короткий період (від 6 місяців до 3 років) від моменту діагностики передракового захворювання.

За підсумками ретроспективного аналізу історій хвороби 1864 стоматологічних хворих Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця (м. Київ) структура і поширеність передракових захворювань СОПР була наступною: 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 СОПР – у 75 (4,02 %), ерозивно-виразкова форма червоного плоского лишая – у 350 (18,78 %), типова (гіперкератозна) форма червоного плоского лишая – у 536 (28,76 %), післярентгеновський хейліт і стоматит – у 18 (0,97 %), метеорологічний і актинічний хейліти – у 43 (2,31 %).

Для соціологічного дослідження з метою оцінки рівня обізнаності щодо 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 модифікованого нами опитувальника (Horowitz A.M., 2000). Значну частку – 659 (66,9 %) опитуваних – становили працівники приватних стоматологічних клінік. Встановлено, що

більшість практикуючих стоматологів, як правило, не володіють хорошими знаннями клінічних ознак і симптомів злоякісних і передракових уражень СОПР для своєчасної ранньої та ефективної їх діагностики, не виконують процедури профілактики. Лише 20,61 % лікарів-стоматологів проводять огляд первинних пацієнтів на наявність патологічних змін СОПР; 2,44 % стоматологів дотримуються періодичності обстеження пацієнтів з передраковими захворюваннями; 13,91 % стоматологів знають критерії оцінки успішності і тривалості консервативного лікування передракових захворювань; 5,18 % стоматологів ознайомлені з термінами диспансеризації хворих на передракові захворювання; 13,71 % стоматологів відомі ознаки виникнення злоякісних пухлин з передракових захворювань; 83,45 % стоматологів оглядають СОПР тільки при наявності відповідних скарг; 50,36 % стоматологів при встановленні діагнозу захворювань СОПР вважають найбільш складним правильне проведення огляду СОПР; 31,27 % стоматологів пов'язують високий відсоток онкозахворюваності СОПР з недостатністю знань у лікарів-стоматологів. Наслідком такої ситуації є зростання стоматологічної онкозахворюваності (зокрема, раку СОПР), зниження загального рівня здоров'я населення країни в цілому.

Для вивчення предикторів ризику розвитку передракових захворювань СОПР було проведено комплексне епідеміологічне дослідження 423 хворих з передраковими захворюваннями СОПР. У них були виявлені наступні передракові захворювання: ерозивна і типова форми червоного плоского лишая – у 187 (44,21 %), плоска форма лейкоплакії – у 105 (24,82 %), ерозивна і верукозна форми лейкоплакії – у 70 (16,55 %), хронічні виразки СОПР – у 18 (4,26 %), хейліт Манганотті – у 15 (3,55 %), метеорологічний та актинічний хейліти – у 15 (3,55 %) післярентгенівський хейліт і стоматит – у семи (1,64 %) і папілома – у шести (1,42 %) обстежених.

Оцінка якості діагностики та стоматологічної допомоги, яку надавали раніше хворим на передракові захворювання СОПР, показала, що у 52,48 % пацієнтів з передраковими захворюваннями СОПР були допущені помилки як в діагностиці, так і при постановці діагнозу. Повнота і правильність формулювання діагнозу (нозологічна форма захворювання, поширеність процесу із зазначенням зон залучення, стадія і характер перебігу захворювання та його клінічна форма) не відповідали необхідним вимогам в переважній більшості (73,52 %) спостережень. Крім того, 79,91 % пацієнтів були недостатньо обстежені стоматологами і не були направлені до лікарів інших спеціальностей. Правильний діагноз був поставлений лише 69 (16,33 %) пацієнтам з передраковими захворюваннями СОПР.

Реалізація комплексного епідеміологічного дослідження передбачала визначення низки медико-соціальних та загально-клінічних чинників ризику передракових захворювань СОПР. 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 були: вік (найбільшу частину становила група осіб віком 40–49 років – 34,04 %); лише 17,02 % пацієнтів вживали овочі; психоемоційне напруження відчували 13,48 % пацієнтів; постійно палили 75,89 % пацієнтів; 60,52 % пацієнтів вживали алкоголь тільки на свята;

у 27,42 % пацієнтів паління поєднувалося з вживанням спиртних напоїв. Як тютюнопаління, так і вживання алкоголю є потенційними чинниками ризику, що посилюють дію один одного. Часте вживання алкоголю (три і більше разів на тиждень) в 3,5 рази підвищує ризик розвитку патологічних змін СОПР порівняно з пацієнтами, які вживають алкоголь епізодично ($p = 0,0001$). Тютюнопаління підвищує ризик розвитку передракових захворювань СОПР в 4,2 рази ($p = 0,0001$).

Аналіз стоматологічного статусу показав, що 28,84 % пацієнтів мали дефекти зубних рядів; у 33,33 % були виявлені аномалії прикусу; у 18,91 % – каріозні зуби, протези, дефекти пломб; у 63,2 % відмічено незадовільний стан гігієни ротової порожнини та у 22,22 % – наявність механічної травми СОПР. Встановлено, що найбільш значущим чинником, який суттєво підвищує ймовірність розвитку передракового захворювання, є стоматологічний клінічний статус. Найбільш важливими його складовими є: незадовільний рівень гігієни ротової порожнини, несанована ротова порожнина, гальваноз і т.п. (відношення шансів $OR = 6,1$; $p = 0,0001$). Дещо меншу прогностичну значимість мають хронічні захворювання травного каналу ($OR = 3,7$) та патологічні зміни щитоподібної залози ($OR = 2,6$). Захворювання ЛОР органів також виявляють значущий прогностичний потенційний ефект – $OR = 1,5$; $p = 0,0002$.

Визначення найбільш важливих прогностично значущих медично-соціальних та клінічних факторів ризику розвитку передракових захворювань стало підставою для розробки скринінгової моделі, побудованої на основі логістичної регресії (табл. 1). За допомогою цієї моделі здійснювали прогнозування на індивідуальному рівні з метою вибору оптимальної програми медично-соціальних заходів щодо поліпшення стану пацієнтів з передраковими захворюваннями. Враховували, що найважливішими принципами надання медичної допомоги пацієнтам з передраковими захворюваннями СОПР і збереження їх здоров'я, є профілактична спрямованість, послідовність заходів, етапність, а також тісний зв'язок медичних і соціальних напрямків роботи.

Таблиця 1

Розподіл факторів ризику за рейтингом рівня значимості

Фактори, включені в рівняння регресії	Стандартизовані коефіцієнти регресії	Рівень значимості (p)
Місцеві фактори (незадовільна 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
Недостатнє вживання овочів	0,214	0,0312
Вживання гострої, смаженої їжі	0,184	0,0299
Захворювання травного каналу	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

Результати клінічного обстеження на цьому етапі показали, що найпоширенішими передраковими захворюваннями СОПР є лейкоплакія (41,37 %) і червоний плоский лишай (44,21 %). У зв'язку з цим доцільним є обґрунтування і розробка алгоритмів діагностики, лікування і профілактики даних захворювань.

Всього нами було обстежено 175 пацієнтів з лейкоплакією. У 105 (60,0 %) пацієнтів було виявлено плоску, у семи (4,0 %) — підвищену, у 43 (24,57 %) — верукозну і у 20 (11,43 %) — ерозивно-виразкову форми лейкоплакії. Всі хворі були розділені за клінічною формою захворювання, віком, статтю, тривалістю перебігу захворювання, локалізацією і розміром ураження. Так, у хворих на плоску форму лейкоплакії найбільша тривалість захворювання була понад п'ять років, а у хворих на ерозивну форму — від місяця до року. Таку відмінність можна пояснити тим, що пацієнти звертають увагу на патологічні зміни СОПР лише тоді, коли з'являються болісні відчуття під час прийому їжі чи розмові. Зіставлення тривалості захворювання з наявністю шкідливих звичок не виявило кореляційної залежності як від вживання алкоголю, так і від паління ($r = 0,3462$; $p = 0,1233$). Оцінка розмірів осередків ураження при лейкоплакії показала, що зазвичай вони менше 2 см (52,0 %). Це було більш характерним для плоскої форми, розміри верукозної і ерозивної форм знаходились в межах 2–4 см (30,86 %) і понад 4 см (15,43 %). Проведений кореляційний аналіз за R Spearman виявив позитивний кореляційний зв'язок між наявністю шкідливих звичок і площею ділянки ураження СОПР лейкоплакією ($r = 0,6180$; $p = 0,0653$). Кореляційний аналіз не виявив зв'язку між площею ділянки ураження СОПР і віком пацієнтів з лейкоплакією ($r = 0,205$; $p = 0,3534$).

Патогістологічний аналіз біопсійного матеріалу пацієнтів хворих на лейкоплакію показав, що у хворих на плоску форму лейкоплакії гістологічно частіше спостерігається лейкоплакія без ознак атипії — 28 (53,85 %) пацієнтів. У 15 (28,84 %) пацієнтів було виявлено прояви дисплазії типу SIN1 і у дев'яти (17,31 %) — SIN2. У пацієнтів з підвищеною формою лейкоплакії гістологічно у двох (7,14 %) було виявлено лейкоплакію без атипії, у семи (25,0 %) — SIN1 ступінь дисплазії і у 19 (67,86 %) — SIN2. У пацієнтів з верукозною лейкоплакією гістологічно у 11 (22,95 %) спостерігали SIN1 ступінь дисплазії, у 24 (50,0 %) — SIN2 і у 10 (20,83 %) — SIN3. При цьому гістологічно у трьох пацієнтів був виявлений рак СОПР при клінічній картині верукозної лейкоплакії. У пацієнтів з ерозивно-виразковою лейкоплакією гістологічно у 11 (40,74 %) спостерігали дисплазію типу SIN2 і у 16 (59,26 %) — SIN3. Морфологічні дослідження показали, що забір біоптату доцільно проводити до усунення можливої причини розвитку лейкоплакії, тому що у частини пацієнтів з клінічним діагнозом «лейкоплакія» вже при першій біопсії був виявлений плоскоклітинний рак.

За результатами проведеного мікроядерного аналізу препаратів букальних епітеліоцитів хворих на лейкоплакію і пацієнтів з нормальним станом СОПР встановлено, що у пацієнтів з лейкоплакією клітини з мікроядрами зустрічаються у 1,5 рази частіше, ніж у пацієнтів з нормальним станом СОПР. Диференціальний аналіз частоти ядерних протрузій показав, що середні значення частот ядерних протрузій типу «бульбашка» достовірно вище у пацієнтів з SIN3 ($p < 0,01$). При оцінці показників проліферації було встановлено, що частота виявлення букальних

епітеліоцитів з двома ядрами достовірно (в 5,4 рази) вища у пацієнтів з SIN3, а частота знаходження ядер з круговою рисою – в 7,4 рази ($p < 0,01$). Двохядерні клітини утворюються переважно в результаті поліплоїдизуючого ацитокінетичного мітозу. Відомо, що кількість двохядерних клітин може підвищуватися у відповідь на дію шкідливого чинника. Так, було 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 було пов'язано з впливом шкідливих чинників. 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 виявлення клітин з перинуклеарною вакуоллю у пацієнтів з дисплазією SIN2 в 3,1 рази вище порівняно з пацієнтами з нормальним станом слизової оболонки порожнини рота ($p < 0,001$). Це свідчить про деструктивні зміни клітинних мембран, порушення їх бар'єрної і транспортної функцій.

Проведений нами кореляційний аналіз дозволив довести пряму залежність між сумарним значенням ядерних протрузій і частотою виявлення апоптозних тіл ($r = 0,45$; $p < 0,001$) у пацієнтів з SIN3. Це підтверджує значення цитогенетичних порушень в активації апоптозу. Таким чином, на тлі загального збільшення проліферативної активності епітеліоцитів в міру зростання ступеня дисплазії SIN, для кожної досліджуваної групи встановлена поява мікроядер в клітинах букального епітелію. Частота утворення мікроядер і різні їх типи збільшуються в міру наростання ступеня дисплазії. Це свідчить про збільшення ймовірності виникнення злоякісної пухлини і розвитку раку СОПР у хворих на лейкоплакію зі ступенем дисплазії SIN3.

Підвищення проліферативної активності клітин є основною ланкою патогенезу пухлинного росту. Білок Ki-67 вважають універсальним маркером проліферації клітин, оскільки 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 СОПР ядра більшості епітеліальних клітин від периферії до центральної частини новоутворень позитивно забарвлювалися на маркер проліферації Ki-67. Забарвлення ядер більшості атипових епітеліальних клітин спостерігається у всіх досліджених зонах. При оцінці проліферативної активності клітин багат шарового плоского епітелію СОПР використовували індекс проліферації (ІП Ki-67). Він представляє собою відношення числа клітин з позитивно забарвленими антитілами Ki-67 ядрами до загальної кількості клітин. ІП Ki-67 визначали в кожному клітинному шарі (базальному, шипуватому і зернистому) в незміненому епітелії, при лейкоплакії (без атипії та з дисплазією SIN1, SIN2, SIN3) і плоскоклітинному раку СОПР. При лейкоплакії з дисплазією SIN3 імуногістохімічну реакцію з антитілами до Ki-67 спостерігали у всіх шарах клітин багат шарового плоского епітелію. Найбільша кількість забарвлених ядер була виявлена в шипуватому шарі (ІП Ki-67 – 69 %). Розподіл забарвлених ядер в базальному і роговому шарах клітин склав за ІП Ki-67

17 % і 14 %, відповідно. Найвищі показники проліферативної активності виявлені при плоскоклітинному раку СОПР: рівень експресії Ki-67 становив $78,6 \pm 11,9$ %. Встановлено пряму кореляційну залежність ($r = 0,72$; $p < 0,001$) між частотою клітин з апоптозними тілами та рівнем експресії Ki-67 при різних гістологічних формах лейкоплакії.

У результаті проведених імуногістохімічних досліджень було виявлено, що в незміненому епітелії експресія K8 відсутня у всіх чотирьох шарах епітелію. У міру зростання диспластичних змін від SIN1 до SIN3 даний білок з'являвся в цитоплазмі кератиноцитів. Максимальна його експресія була відмічена при плоскоклітинному раку СОПР. При гіперкератозі СОПР найбільш інтенсивно була забарвлена цитоплазма базального шару. При цьому інтенсивність даної імуногістохімічної реакції корелювала з вираженістю проліферативних процесів в епітелії. Кореляція між рівнем проліферації епітеліоцитів за експресією білків Ki-67 і K8 була помірно позитивною ($r_s = 0,726$; $p < 0,001$). Таким чином, білок проміжних філаментів K8 дозволяє диференціювати різні види порушень зроговіння при лейкоплакії СОПР.

При імуногістохімічному дослідженні незміненого епітелію проліферуючі клітини визначали лише в базальному шарі. У шести випадках в ядрах клітин всіх шарів був знайдений білок P16INK4a, а в двох випадках – білок HPV 16. У клінічному матеріалі при лейкоплакії з гіперплазією СОПР 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 виявлено експресію білка P16INK4a в ядрах багат шарового плоского епітелію всіх досліджених зон, а в 34 % випадків – позитивну реакцію на вірусні антигени HPV 16. Підвищена експресія гена P16INK4a є непрямим маркером HPV 16, який відображає порушення механізмів, контролює клітинну проліферацію і характеризує персистування інфекції з високим ризиком розвитку неоплазії.

Із 187 пацієнтів з клінічним діагнозом «червоний плоский лишай СОПР» у 103 (55,08 %) спостерігали типову і у 84 (44,92 %) – ерозивно-виразкову форму. Захворювання тривало від трьох місяців до дев'яти років (в середньому $2,18 \pm 0,47$ року). Кількість хворих, які страждають на червоний плоский лишай менше року, склала 19 (28,8 %), а 47 (71,2 %) обстежених (тобто в 2,5 рази більше) – особи з давністю захворювання від року до дев'яти. Варто відзначити, що середня тривалість захворювання при ерозивно-виразковій формі була вдвічі довшою, ніж при типовій формі. За даними нашого дослідження відмічається щорічне збільшення частоти захворюваності на червоний плоский лишай. 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 ретромоллярної ділянки – $5,8 \text{ мм}^2$, на слизовій оболонці твердого піднебіння – $12,3 \text{ мм}^2$ і на слизовій оболонці альвеолярного відростка – $15,8 \text{ мм}^2$.

Результати мікроядерного аналізу препаратів букальних епітеліоцитів хворих на червоний плоский лишай і пацієнтів з нормальним станом СОПР свідчать, що у пацієнтів з червоним плоским лишаєм клітини з мікроядрами виявлялися в 1,3 рази частіше, ніж в групі з нормальним станом СОПР. Аналіз сумарних значень показника частоти клітин з протрузіями виявив, що у пацієнтів з червоним плоским лишаєм він достовірно вищий (в 1,4 рази), ніж у пацієнтів з нормальним станом СОПР. Аналіз

частоти ядерних протрузій показав, що середні значення частоти ядерних бульбашок достовірно вище (в 1,5 рази) у пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая. Оцінкою показників проліферації встановлено, що частота букальних епітеліоцитів з двома ядрами є достовірно вищою в 1,3 рази у пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая, а частота виявлення ядер з круговою рисою – в 2,75 рази ($p < 0,01$). Частота виявлення апоптозних тіл і пікнотичних ядер статистично значимо вища в групі пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая ($p < 0,01$). Таким чином, на тлі загального збільшення проліферативної активності епітеліоцитів, для кожної досліджуваної групи встановлена поява мікроядер в клітинах букального епітелію. Причому частота виявлення мікроядер і різні їх типи дещо збільшуються при ерозивно-виразковій формі червоного плоского лишая. Це свідчить про незначну ймовірність виникнення злоякісної пухлини і розвитку раку СОПР у пацієнтів з цією формою червоного плоского лишая.

При імуногістохімічному дослідженні встановлено відмінності у значенні показників індексу мічених ядер при гіперкератозній (типовій) і ерозивно-виразковій формах червоного плоского лишая. Найбільша проліферативна активність в епітелії осередків ураження слизової оболонки щоби виявлена у хворих на ерозивно-виразкову форму ($50,66 \pm 1,34$ %) на відміну від аналогічних показників при типовій формі червоного плоского лишая ($39,81 \pm 1,17$ %). Виявлені відмінності були достовірно в 3,3 і 2,6 рази ($p < 0,05$) вищими 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 ІІІ за Кі-67 є статистично значимим для прогностичної оцінки малігнізації передракових захворювань ($\chi^2 = 147,6$; $p = 0,0001$). Показник Н-оцінка за К8 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 СОПР зростає – у 2,4 рази ($p = 0,0001$). Дещо меншу роль відіграє показник частоти клітин з апоптозними тілами, підвищуючи ризик в 2,3 рази ($p = 0,0001$) (табл. 2).

Таблиця 2

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

Параметри	Прогностична ефективність, % (ДІ)	Відношення шансів OR, (ДІ)	χ^2	Оцінка p
ІІІ за Кі-67	70,0 (66,8–73,0)	5,8 (4,3–7,7)	147,6	0,0001
Н-оцінка за К8	63,7 (60,5–66,9)	3,1 (2,3–4,1)	68,7	0,0001
Частота клітин вакуолізацією ядра	3 60,6 (55,3–64,6)	2,4 (1,8–3,1)	40,1	0,0001
Частота клітин апоптозними тілами	3 60,0 (56,7–63,2)	2,3 (1,7–3,0)	35,6	0,0001

Аналіз якості лікування, проведеного раніше хворим з передраковими захворюваннями СОПР, свідчить про відсутність комплексного підходу. У 89,25 % спостережень призначались застарілі схеми фармакотерапії; проводились нерегламентовані за тривалістю і етапністю лікувальні курси; необґрунтовано рідким (близько 11,0 %) було використання хірургічних і фізіотерапевтичних методів в комплексному лікуванні хворих з передраковими захворюваннями СОПР, не була налагоджена система диспансерного спостереження хворих з передраковими захворюваннями СОПР.

З огляду на результати проведеного аналізу стану стоматологічної допомоги хворим з передраковими захворюваннями СОПР і результати клінічного та цитоімуногістохімічного досліджень передракових захворювань СОПР, нами були розроблені алгоритми лікування хворих на лейкоплакію та червоний плоский лишай.

Диференційовані схеми лікування лейкоплакії СОПР були розроблені залежно від морфологічних і імуногістохімічних параметрів ураженої СОПР. Лікувально-профілактичний комплекс № 1 для лікування лейкоплакії зі ступенем дисплазії SIN1 включав використання 3,44 % розчину ретинолу ацетату, полівітамінного комплексу «Піковіт Форте», антигомотоксичного препарату «Траумель С». Лікувально-профілактичний комплекс № 2 для лікування плоскої і підвищеної форм лейкоплакії СОПР зі ступенем дисплазії SIN2 включав використання електрофорезу або фонофорезу на вогнища ураження СОПР розчину ендогенного регенераторного біологічного імуномодуючого препарату «Ербісол®Екстра», внутрішньом'язове введення препарату «Ербісол®Екстра», прийом полівітамінного комплексу «Піковіт Форте». Лікувально-профілактичний комплекс № 3 для лікування верукозної і ерозивно-виразкової форм лейкоплакії СОПР зі ступенем дисплазії SIN2 включав використання випромінювання ербієвого лазера, внутрішньом'язове введення препарату «Ербісол®Екстра», прийом полівітамінного комплексу «Піковіт Форте». Лікувально-профілактичний комплекс № 4 для лікування лейкоплакії СОПР зі ступенем дисплазії SIN3 включав використання аргоноплазменної коагуляції, внутрішньом'язове введення препарату «Ербісол®Екстра», прийом полівітамінного комплексу «Піковіт Форте». Лікувально-профілактичний комплекс № 5 для лікування лейкоплакії СОПР при наявності антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV 16 включав використання аргоноплазменної коагуляції, внутрішньом'язове введення препарату «Ербісол®Екстра», прийом полівітамінного комплексу «Піковіт Форте» та противірусного препарату «Ізопринозин». Лікувально-профілактичний комплекс № 6 для лікування лейкоплакії СОПР та лікувально-профілактичний комплекс № 8 для лікування ерозивно-виразкової форми червоного плоского лишая проводили згідно з протоколами лікування відповідних форм захворювання, затверджених МОЗ України (2004). Лікувально-профілактичний комплекс № 7 для лікування ерозивно-виразкової форми червоного плоского лишая СОПР включав в себе використання «Ербісол®Екстра», аплікацію розчинів протеолітичних ферментів, кератопластиків, гелій-кадмієвого лазера.

Відповідно до кількості лікувально-профілактичних комплексів (ЛПК) пацієнти біли поділені на декілька груп спостереження. З метою визначення ефективності розроблених лікувально-профілактичних комплексів для лікування

лейкоплакії СОПР пацієнти в кожній клінічній групі були розділені на основну та контрольну групи:

I група: основна група – 32 пацієнти з плоскою, підвищеною і верукозною формами лейкоплакії та ступенем дисплазії SIN1, яких лікували відповідно до ЛПК № 1. Контрольну групу склали 15 хворих на плоску та підвищену форму лейкоплакії, яких лікували відповідно до ЛПК № 6.

II група: основна група – 25 пацієнтів з плоскою і підвищеною формами лейкоплакії та ступенем дисплазії SIN2, яких лікували відповідно до ЛПК № 2. Контрольну групу склали 10 пацієнтів з плоскою і підвищеною формами лейкоплакії, яких лікували відповідно до ЛПК № 6.

III група: основна група – 25 пацієнтів з верукозною і ерозивно-виразковою формами лейкоплакії та ступенем дисплазії SIN2, яких лікували відповідно до ЛПК № 3; контрольна група – 15 пацієнтів з верукозною і ерозивно-виразковою формами лейкоплакії, яких лікували відповідно до ЛПК № 6.

IV група: основна група – 15 пацієнтів з верукозною і ерозивно-виразковою формами лейкоплакії та ступенем дисплазії SIN3, яких лікували відповідно до ЛПК № 4; контрольна група – 15 пацієнтів з верукозною і ерозивно-виразковою формами лейкоплакії, яких лікували відповідно до ЛПК № 6.

V група: основна група – 15 пацієнтів з лейкоплакією СОПР при наявності антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV 16, яких лікували відповідно до ЛПК № 5; контрольна група – 10 пацієнтів з лейкоплакією при наявності антигенів папіломавірусу людини високого ризику HPV 16, яких лікували відповідно до ЛПК № 6.

VI група: основна група – 70 пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая, яких лікували відповідно до ЛПК № 7; контрольна група – 25 пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая, яких лікували відповідно до ЛПК № 8.

Всім пацієнтам проводили оцінку ефективності лікування на підставі вивчення змін клінічної картини, тривалості ремісії, частоти рецидивів і даних лабораторних досліджень.

Комплексна терапія хворих першої групи спостереження з лейкоплакією СОПР із застосуванням ЛПК № 1 дала позитивний ефект, що було підтверджено позитивною динамікою клініко-лабораторних показників.

В динаміці і на момент закінчення лікування відбувалося більш швидке, порівняно з групою хворих, які отримували традиційне лікування, зменшення площі ураження, припинення суб'єктивних відчуттів в СОПР у хворих на лейкоплакію. Аналіз клінічної картини у пацієнтів основної групи виявив зникнення відчуття сухості і стягування слизової оболонки на $9,25 \pm 0,14$ добу, в групі порівняння – відповідно на $14,14 \pm 0,26$ добу ($p < 0,05$). Одночасно при застосуванні ЛПК № 1 відмічали позитивну динаміку цитогенетичних показників, показників проліферації і деструкції ядра. У пацієнтів контрольної групи подібні зміни показників були не суттєвими. За результатами нашого дослідження, після проведеного лікування сумарні показники частоти цитогенетичних порушень (сума клітин з мікроядрами і протрузіями) в клітинах букального епітелію становили у пацієнтів основної групи $1,29 \pm 0,13$, в контрольній – $2,09 \pm 0,12$, відповідно ($p < 0,05$). Через шість місяців частка

випадків позитивної динаміки комплексного лікування із застосуванням ЛПК № 1 склала 93,75 %, а в групі пацієнтів, яким призначали ЛПК № 6, вона не перевищила 33,34 % ($t = 2,50$; $p < 0,05$). У контрольній групі відмічені 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 32 (100,0 %) хворих основної групи, яких лікували згідно з ЛПК № 2 і у семи (46,67 %) пацієнтів групи порівняння на тлі традиційної терапії. При застосуванні ЛПК № 2 спостерігалася позитивна динаміка цитогенетичних показників: частота клітин з мікроядрами у пацієнтів основної групи після лікування знизилася в два рази – з $0,62 \pm 0,05$ до $0,31 \pm 0,02$, а в контрольній – в 1,34 рази – з $0,71 \pm 0,08$ до $0,43 \pm 0,03$, $p < 0,05$. Частота клітин з протрузіями в основній групі після лікування зменшилася в 3,7 рази – з $4,19 \pm 0,33$ до $1,13 \pm 0,15$, а в контрольній – в 2,65 рази – з $4,44 \pm 0,24$ до $1,67 \pm 0,18$, $p < 0,05$. Частота виявлення протрузій типу «розбите яйце» у пацієнтів основної групи знизилася в 3,73 рази – з $0,41 \pm 0,06$ до $0,11 \pm 0,06$, $p < 0,05$. 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 «Ербісол®Екстра» індекс проліферації за Ki-67 значно знизився – з 18,6 % до 3,4 %. Змінилася і кількість розподілу Ki-67 позитивних клітин в шарах епітелію. Через 12 місяців після проведеного лікування сприятливий ефект лікування відмічено у п'яти (33,33 %) пацієнтів контрольної групи, яким призначали ЛПК № 6, і у 22 (88,0 %) пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК № 2 ($p < 0,05$). Причому погіршення стану ураження СОПР у контрольній групі виявлено у п'яти (33,33 %) пацієнтів, а в основній групі таких епізодів зафіксовано не було ($p < 0,01$).

При використанні ЛПК № 3 вже в 1-шу добу після операції відсутність больового синдрому відзначали 17 (68,0 %) пацієнтів основної групи, і тільки дев'ять (60,0 %) пацієнтів контрольної – на 3-й день після операції. Слабо виражений колатеральний набряк в 1-й день після операції висічення СОПР випромінюванням ербієвого лазера спостерігався у 20 (80,0 %) пацієнтів основної групи і у семи (46,67 %) пацієнтів контрольної. На 3-й день слабо виражений колатеральний набряк зберігався тільки у чотирьох (16 %) пацієнтів основної групи, а у 21 (84 %) пацієнтів він повністю зник. На 5-й день у 24 (96 %) пацієнтів основної групи явища колатерального набряку не встановлені, а в контрольній групі – тільки у одного (6,67 %) пацієнта. 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 стався рецидив захворювання. Аналіз показав, що він розвинувся в зв'язку з загостренням захворювань травного каналу у пацієнта. У контрольній групі через шість місяців трапився один випадок рецидиву, а через 12 місяців – ще три.

При використанні ЛПК № 4 вже в 1-шу добу після операції відсутність больового синдрому відзначали 13 (86,67 %) пацієнтів основної групи і лише вісім (53,33 %) пацієнтів контрольної групи – на 3-й день після операції. У 12 (80,0 %) пацієнтів основної групи після операції відсутність больового синдрому відзначали 13 (86,67 %) пацієнтів основної групи і лише вісім (53,33 %) пацієнтів контрольної групи – на 3-й день після операції. У 12 (80,0 %) пацієнтів основної групи після операції відсутність больового синдрому відзначали 13 (86,67 %) пацієнтів основної групи і лише вісім (53,33 %) пацієнтів контрольної групи – на 3-й день після операції.

пацієнтів основної групи вже на 3-тю добу в зоні оперативного втручання спостерігалася слабка гіперемія, а в контрольній групі – у одного (6,67 %). На 5-ту добу у 12 (80,0 %) пацієнтів основної групи слизова оболонка в зоні оперативного втручання набувала звичайну забарвлення, а в контрольній – у трьох (20,0 %). Таким чином, після застосування ЛПК № 4 післяопераційний період протікав без ускладнень, більш комфортно для оперованих 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 СОПР, при цьому у пацієнтів контрольної групи вона була не суттєвою: частота клітин з двома ядрами у пацієнтів основної групи знизилася 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 стався рецидив захворювання. Аналіз показав, що рецидив розвинувся у пацієнта в зв'язку з палінням до 20 сигарет на день. В контрольній групі через шість місяців трапився один випадок рецидиву, а через 12 місяців – ще у два.

При використанні ЛПК № 5 уже в 1-шу добу після операції відсутність больового синдрому відзначали 12 (80,0 %) пацієнтів основної групи, і тільки три (30,0 %) пацієнти контрольної – на 3-й день після операції. У шести (60,0 %) пацієнтів контрольної групи на 3-тю 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 5-ту добу у всіх пацієнтів основної групи сталася епітелізація. Аналіз показників експресії білка P16INK4a і антигенів HPV 16 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 HPV 16 значно знизилися. 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 – ще два.

Комплексна терапія 70 пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая, яку проводили згідно з ЛПК № 7, показала позитивний вплив на клініко-лабораторні показники. В динаміці і на момент закінчення лікування відбувалося більш швидко порівняно з пацієнтами контрольної групи скорочення площі папульозних елементів, розмірів ерозій, набряку, гіперемії в осередку ураження, пригнічення больового синдрому і печіння в СОПР, більш тривала клінічна ремісія. Об'єктивний аналіз клінічної картини у пацієнтів основної групи виявив зникнення больового синдрому, 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 групи. 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 з незміненою слизовою ($15,48 \pm 0,41$ %). Через 12 місяців після проведеного лікування сприятливий ефект відзначено у 26,67 % випадків у пацієнтів контрольної групи, яким призначали ЛПК № 8, і в 88,57 % випадків у пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК № 7 ($p < 0,05$). Причому погіршення стану СОПР в контрольній групі спостерігалось 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 запропонованих лікувально-профілактичних комплексів в комплексному лікуванні хворих на лейкоплакію і червоний плоский лишай поряд із загальнотерапевтичними заходами і санацією ротової порожнини значно скорочує терміни лікування, покращує морфологічний стан СОПР, запобігає появі рецидивів хвороби, подовжує терміни ремісії, знижує інтенсивність рецидивів захворювання і запобігає розвитку раку СОПР. Ускладнень від використання запропонованих лікувально-профілактичних комплексів не відмічено в усіх групах.

При вивченні віддалених результатів лікування виявилось, що проведене лікування значно змінило характер елементів ураження слизової оболонки в бік поліпшення, подовжило терміни ремісії, а також попередило малігнізацію.

Провідним профілактичним методом роботи з даною категорією пацієнтів повинна стати диспансеризація, яка має бути актуалізована за міжнародними канонами доказової медицини. Доцільність регулярного скринінгу передракових захворювань СОПР визначається відповідністю даної нозологічної групи критеріям Wilson–Jungner для дотримання вимог стандартної методології диспансерного спостереження в медицині.

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. Позитивний терапевтичний ефект диспансеризації проявлявся також в реструктуризації форм лейкоплакії СОПР. Так, 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 у результаті наших досліджень факт зниження рецидивів лейкоплакії СОПР залежно від тривалості диспансерного спостереження (в середньому з 42,5 % до 24,8 %) в цілому можна вважати достатньо високим рівнем якості диспансеризації.

Сприятливий ефект відзначено у 88,57 % пацієнтів основної групи з червоним плоским лишаєм, яких лікували згідно з ЛПК № 7, і у 26,67 % пацієнтів контрольної

групи, яких лікували згідно з ЛПК № 8 ($p < 0,05$). Погіршення стану СОПР в контрольній групі відмічено у шести (40,0 %) пацієнтів, а в основній групі – у трьох (4,49 %) ($p < 0,01$). 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 застосування ЛПК № 7 стало досягнення тривалих періодів ремісії: $12,4 \pm 2,7$ місяців. 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 %). Через 12 місяців після проведеного лікування кількість хворих з деструктивними формами червоного плоского лишая в процесі лікування і диспансерного спостереження скоротилося на 40,8 %, в тому числі кількість хворих ерозивно-виразковою формою зменшилася в три рази.

При диспансерному спостереженні понад три роки зростає відсоток хворих з клінічним благополуччям, імуногістохімічною та цитологічною стабілізацією патологічного процесу в епітелії СОПР ($66,2 \pm 3,8$ %). Це найбільш об'єктивний показник якості диспансеризації на основі експертної оцінки. В контрольній групі аналогічний показник був на рівні $26,4 \pm 2,7$ %.

Для загальної оцінки ефективності лікування і профілактики лейкоплакії та червоного плоского лишая запропоновано інтегрований критерій ефективності (K). Його вираховують у регресійній моделі пропорційних ризиків Кокса, що включає п'ять змінних індикаторів I . При використанні даної моделі стало можливим обчислення ефективності терапії хворих на лейкоплакію та червоний плоский лишай. Таким чином, після першого курсу лікування і піврічного диспансерного спостереження критерій ефективності в контрольній групі склав $K = 0,29$, а в основній групі – $K = 0,87$. Отримані дані мають статистично значущі відмінності ($\chi^2 = 9,84$; $p < 0,01$), що об'єктивно свідчить про більшу ефективність застосування розроблених нами лікувально-профілактичних комплексів. При використанні даної моделі можна обчислити ефективність терапії хворих на червоний плоский лишай СОПР. Так, після першого курсу лікування і піврічного диспансерного спостереження критерій ефективності в контрольній групі склав $K = 0,25$, а в основній групі – $K = 0,91$. Отримані дані мають статистично значущі відмінності ($\chi^2 = 9,73$; $p < 0,01$), що об'єктивно свідчить про більшу ефективність заходів із використанням розроблених нами лікувально-профілактичних комплексів.

Використання даної моделі дає можливість розрахувати тривалість ремісії та періодичності моніторингу хворих на лейкоплакію і червоний плоский лишай у системі диспансерного спостереження залежно від інтенсивності перебігу захворювання та якості лікування.

На нашу думку, диспансеризацію слід здійснювати за принципом, який передбачає розподіл хворих за термінами диспансерного нагляду відповідно до розроблених нами критеріїв. Нами було виділено три групи хворих, що перебували

на диспансерному спостереженні залежно від його давності: I групу хворих, яких необхідно обстежувати 6–12 разів на рік, II групу хворих – 4 рази на рік, і III групу – 2–3 рази на рік.

I група – короткочасне диспансерне спостереження (огляд через кожні 1–2 місяці). До цієї групи слід віднести хворих на лейкоплакію з наявністю вірусу папіломи та хворих на лейкоплакію зі ступенем дисплазії SIN3. Цю групу пацієнтів лікар-стоматолог повинен оглядати кожні 1–2 місяці відповідно до методики диспансерного спостереження.

II група диспансерного спостереження (огляд через 3 місяці): хворі на лейкоплакію зі ступенем дисплазії SIN2; хворі на ерозивно-виразкову форму червоного плоского лишая при наявності імуногістохімічних маркерів; хворі на лейкоплакію зі ступенем дисплазії SIN1 при наявності шкідливих звичок і супутніх захворювань.

III група диспансерного спостереження (огляд 2–3 рази на рік): хворі на лейкоплакію зі ступенем дисплазії SIN1; хворі на типову форму червоного плоского лишая при наявності імуногістохімічних маркерів; хворі на лейкоплакію без виявлених атипівих змін гістологічної будови СОПР.

Виявлення відповідного контингенту хворих та взяття їх на диспансерний облік є початковим етапом диспансерного спостереження. Сутність проблеми полягає у подальшому активному проведенні профілактичних та лікувально-оздоровчих заходів щодо диспансеризації.

З огляду на важливе соціальне й медичне значення передракових захворювань СОПР у формуванні рівня здоров'я населення України, що підтверджено численними науковими даними і результатами наших власних досліджень, нами розроблено «Концепція надання стоматологічної допомоги пацієнтам з передраковими захворюваннями 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 СОПР і поліпшення стану стоматологічного здоров'я населення в цілому.

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 початкових стадій раку СОПР шляхом скринінгу населення з груп високого ризику, медичний аудит (вторинна профілактика);

3) попередження формування злоякісної пухлини в разі виникнення передракових захворювань СОПР шляхом використання комплексу медико-соціальних, лікувальних і реабілітаційних заходів (вторинна і третинна профілактика).

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 рискою 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 К-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 лишая 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 К8, 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 атипових 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Новые возможности коррекции иммунных нарушений при заболеваниях СОПР / А. В. Борисенко, Р. А. Регурецкая, И. Г. Дикова, Л. Ф. Сидельникова, Ю. Г. Коленко // Современная стоматология. – 2011. – № 1. – С. 21–25. – *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, аналіз результатів дослідження, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).*

2. Дикова И. Г. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексном лечении стоматологических заболеваний с выраженным болевым синдромом / И. Г. Дикова, Л. Ф. Сидельникова, Ю. Г. Коленко // Современная стоматология. – 2011. – № 3. – С. 10–14. – *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, аналіз результатів дослідження, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).*

3. Сидельникова Л. Ф. Обоснование совместного применения нестероидных противовоспалительных препаратов и гастропротекторных агентов в комплексной терапии стоматологических заболеваний / Л. Ф. Сидельникова, Ю. Г. Коленко // Современная стоматология. – 2012. – № 2. – С. 15–20. – *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, аналіз результатів дослідження, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).*

4. Сидельникова Л. Ф. Применение нестероидных противовоспалительных средств в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта / Л. Ф. Сидельникова, Ю. Г. Коленко // Современная стоматология. –

2013. – № 1. – С. 54–58. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження та лікування хворих, аналіз результатів дослідження, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).*

5. Коленко Ю. Г. Алгоритм організації діагностики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота / Ю. Г. Коленко // Современная стоматология. – 2015. – № 4. – С. 56–60.

6. Коленко Ю. Г. Оценка эффективности микроядерного теста в клетках буккального эпителия для ранней диагностики лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / Ю. Г. Коленко // Вісник проблем медицини та біології. – 2015. – Вип. 4, т. 2 (125). – С. 353–359.

7. Коленко Ю. Г. Роль первинної ланки у профілактиці онкологічних захворювань слизової оболонки порожнини рота / Ю. Г. Коленко // Вісник проблем медицини та біології. – 2016. – Вип. 1, т. 1 (126). – С. 352–357.

8. Коленко Ю. Г. Роль чинників ризику в розвитку передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота / Ю. Г. Коленко // Современная стоматология. – 2016. – № 1. – С. 53–58.

9. Каленська О. В. Зв'язок вірусу папіломи людини з малігнізацією передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота / О. В. Каленська, Ю. Г. Коленко // Современная стоматология – 2016. – № 2 (83). – С. 38–42. – *(Дисертантом опрацьовано літературу, проведено клінічне обстеження хворих та аналіз результатів дослідження, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).*

10. Каленська О. В. Імуногістохімічні маркери в діагностиці різних форм червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота / О. В. Каленська, Ю. Г. Коленко // Современная стоматология. – 2016. – № 3 (84). – С.46–50. – *(Дисертантом опрацьовано літературу, проведено клінічне обстеження хворих та аналіз результатів дослідження, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).*

11. Борисенко А. В. Оптимізація комплексної терапії лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота, зумовленої вірусом папіломи людини / А. В. Борисенко, Ю. Г. Коленко // Современная стоматология. – 2016. – № 4 (85). – С.12–16. – *(Дисертантом проведено клінічне обстеження та лікування хворих, аналіз результатів дослідження, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).*

12. Коленко Ю. Г. Сучасний підхід до лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота / Ю. Г. Коленко // Современная стоматология. – 2016. – № 5 (86). – С. 20–24.

13. Коленко Ю. Г. Состояние специализированной стоматологической помощи больным с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта в Украине / Ю. Г. Коленко // Современная стоматология. – 2017. – № 1 (87). – С.42–44.

14. Kolenko Yu. G. Estimation of oral status in patients with oropharyngeal area cancer / Kolenko Yu. G. // International Journal of Medical Dentistry. – 2013. – Vol. 17, Issue 4. – P. 325–327.

15. Kolenko Yu. G. Precancerous diseases in the structure of oral mucosa pathology / Kolenko Yu. G. // European Science Review. – Austria, Vienna, 2016. – January–February– P. 67–69.

16. Kolenko Yu. G. Awareness of oral cancer and precancer among final year dental undergraduates in Ukraine / Kolenko Yu. G. // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2016. – Vol.6 (3). – P. 106–112.

17. Kolenko Yu. G. Immunohistochemical analysis of oral mucosa leukoplakia / Kolenko Yu. G. // *International Journal of Medical Dentistry.* – 2016. – Vol. 6, Issue 2. – P.77–83.

18. Kolenko Yu. G. The role of human papilloma virus in the development of oral leukoplakia / Kolenko Yu. G. // *International Journal of Medical Dentistry.* – 2016. – Vol. 6, Issue 3. – P. 177–182.

19. Kolenko Yuliia. Malignant transformation of oral leukoplakia and oral lichen planus: a retrospective cohort study of 293 Ukrainian patients / Kolenko Yuliia // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2017. – Vol. 7 (3). – P. 273–279.

20. Коленко Ю. Г. Местное применение нестероидных противовоспалительных средств в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта / Коленко Ю. Г. // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe.* – 2017. – № 2 (18). – P. 56–60.

21. Kolenko Yuliia. Surgical treatment of oral leukoplakia / Kolenko Yuliia // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2017. – Vol. 7, Issue 4. – P. 489–496.

22. Kolenko Julia. Argon plasma coagulation use for treatment leukoplakia of the oral mucosa / Kolenko Julia // *Norwegian Journal of development of the International Science.* – 2017. – № 5, Vol. 1. – P. 70–73.

23. Коленко Ю. Г. Новый подход к индивидуальной гигиене пациентов со злокачественными образованиями челюстно-лицевой области / Коленко Ю. Г. // *Материалы междунар. науч.-практ. конф. «Академическая наука – проблемы и достижения», 30–31 января 2013 г. – М., 2013. – С. 34–37.*

24. Коленко Ю. Г. Обоснование применения иммуномодуляторов в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости / Коленко Ю. Г. // *Современная медицина: актуальные вопросы : сб. статей по материалам XXIII междунар. заочной науч.-практ. конф., 23 сентяб. 2013 г. – Новосибирск, Россия, 2013. – С. 85–92.*

25. Коленко Ю. Г. Стоматологический статус пациентов со злокачественными новообразованиями области головы и шеи / Коленко Ю. Г. // *Материалы II междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований», 10–11 октяб. 2013 г. – М., 2013. – С. 51–55.*

26. Коленко Ю. Г. Использование аргоноплазменной коагуляции для лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / Коленко Ю. Г. // *Материалы XI междунар. науч.-практ. конф. «Академическая наука – проблемы и достижения», 6–7 февр. 2017 г. – North Charleston, USA, 2017. – Т. 2. – С. 19–24.*

27. Борисенко А. В. Современный подход к диагностике лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / А. В. Борисенко, Ю. Г. Коленко // *Наука: вчера, сегодня, завтра : сб. статей по материалам XLIV междунар. заочной науч.-практ. конф., 15 февр. 2017 г. – Новосибирск, Россия, 2017. – № 3 (37). – С. 26–34.*

28. Kolenko Yu. G. Use of means of immunocorrection in the complex treatment of the chronic diseases of oral mucosa / Kolenko Yu. G. // *Актуальні питання теоретичної медицини.* – Суми, 20–22 квіт. 2011 р. – Суми, 2011. – С. 111.

29. Коленко Ю. Г. Обґрунтування та особливості проведення індивідуальної гігієни порожнини рота хворих із злюякісними пухлинами орофарінгіальної ділянки / Коленко Ю. Г. // II з'їзд української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, 13–14 трав. 2011 р. – К., 2011. – С. 191–192.

30. Корекція імунних порушень при ерозивно-виразкових ураженнях слизової порожнини рота / А. В. Борисенко, Р. А. Регурецька, І. Г. Дікова, Л. Ф. Сідельнікова, О. Ф. Несин, Ю. Г. Коленко // Актуальные вопросы и перспективы развития стоматологии, 11 мая 2011 г. – Киев, 2011. – С. 25–26.

31. Димитрова А. Г. Диференційована імуномоделююча терапія в комплексному лікуванні хворих з хронічними захворюваннями СОПР / А. Г. Димитрова, Ю. Г. Коленко // Актуальні питання та проблеми розвитку стоматології на сучасному етапі : зб. наук. пр. – Полтава, 2011. – С. 102–104.

32. Димитрова А. Г. Usage of Laser therapy in the complex treatment of the oral mucosa diseases / А. Г. Димитрова, Ю. Г. Коленко // XXXVI Междунар. науч.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии», 5–8 октяб. 2011. – Судак, 2011. – С. 35–36.

33. Коленко Ю. Г. Застосування нано-технологій у лікуванні ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота / А. Г. Димитрова // Інноваційні технології в стоматології, (Тернопіль, 21 жовт. 2011 г.). – Тернопіль, 2011. – С. 47–48.

34. Димитрова А. Г. Laser therapy in the complex treatment of the oral mucosa diseases / А. Г. Димитрова, Ю. Г. Коленко // XXXVII Междунар. науч.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии», 23–25 мая 2012 г. – Харьков, 2012. – С. 12.

35. Коленко Ю. Г. Особливості епідеміології передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота і губ / Коленко Ю. Г. // Зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. «Медична наука та практика XXI століття», 25–26 січ. 2013 р. – К., 2013. – С. 47–48.

36. Сидельнікова Л. Ф. Применение нестероидных противовоспалительных средств в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта / Л. Ф. Сидельнікова, Ю. Г. Коленко // Стоматолог-практик. – М., 2013. – № 2. – С. 38–40. (*Дисертантом опрацьовано літературу, проведено клінічне обстеження хворих та аналіз результатів дослідження, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку*).

37. Kolenko Yu.G. Oral mucosa diseases / А. V. Borisenko, L. F. Sidelnikova, O. F. Nesun, Zh. I. Rakhniy, I. G. Dikova, L. V. Lynovytska, Yu. G. Kolenko // NMU, ONMU. – Odesa : Print house, 2015. – 328 p.

38. Basics of dentistry / А. V. Borysenko, V. O. Malanchuk, L. O. Khomenko, V. P. Nespriadko, Yu. G. Kolenko. – Vinnytsia : Nova Knyha, 2012. – 616 p.

АНОТАЦІЯ

Коленко Ю. Г. Наукове обґрунтування удосконалення діагностики, лікування та профілактики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22. – стоматологія. – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, 2017.

У дисертації представлено теоретичне узагальнення і обґрунтовано нове вирішення актуальної наукової проблеми сучасної стоматології – підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування передракових захворювань СОПР (лейкоплакії та червоного плоского лишая) шляхом наукового обґрунтування, розробки і впровадження методів ранньої діагностики на основі визначення імуногістохімічних маркерів злякисного переродження, комплексів лікувальних заходів і диференційованих моделей диспансеризації хворих на передракові захворювання СОПР. Встановлено, що основним критерієм визначення виду лейкоплакії, як передракового захворювання, є співвідношення розподілу Ki-67 імунопозитивних клітин в базальному і шипуватому шарах епітелію. Встановлено достовірний зв'язок вірусу папіломи людини високого ризику HPV 16 з малігнізацією лейкоплакії. Науково обґрунтовані та розроблені критерії комплексної оцінки ризиків малігнізації лейкоплакії та червоного плоского лишая. Розроблені критерії діяльності та індикатори результативності диспансеризації хворих на лейкоплакію та червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота.

Ключові слова: слизова оболонка порожнина рота передракові захворювання, рак, ризик малігнізації, профілактика, лікування, диспансеризація.

АННОТАЦИЯ

Коленко Ю. Г. Научное обоснование усовершенствования диагностики, лечения и профилактики предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22. – стоматология. – Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, 2017.

В диссертации представлено теоретическое обобщение и обосновано практическое решение актуальной проблемы – усовершенствование диагностики, профилактики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта. Определены закономерности влияния медико-социальных и общеклинических факторов на формирование предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта (красного плоского лишая и лейкоплакии).

Установлено, что распространенность рака слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ на фоне лейкоплакии составила 22,52 %, а на фоне красного плоского лишая – 2,76 %. Наиболее высокие показатели озлокачествления наблюдаются у больных с эрозивно-язвенной формой лейкоплакии (24,7 %) и эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая (11,3 %).

На основании социологического опроса врачей-стоматологов Украины установлено, что практикующие стоматологи не обладают хорошими знаниями

признаков и симптомов злокачественных и предраковых поражений слизистой оболочки полости рта для своевременной ранней и эффективной их диагностики, не выполняют процедуры профилактики.

Проведенным исследованием установлены медико-социальные и клинические факторы риска развития предраковых заболеваний среди населения Украины, на основании которых определены критерии формирования групп высокого риска для этой патологии. Определение перечня прогностически значимых медико-социальных и клинических факторов риска развития предраковых заболеваний послужило основой разработки скрининговой модели, построенной на основе логистической регрессии. На основе разработанной модели осуществляется прогнозирование на индивидуальном уровне с целью выбора оптимальной программы медико-социальных мероприятий по улучшению состояния пациентов с предраковыми заболеваниями, так как важнейшими принципами оказания медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями и сохранения их здоровья являются преимущественно профилактическая направленность, последовательность мероприятий, этапность, а также тесная связь медицинских и социальных направлений работы. Установлено, что наиболее распространенными предраковыми заболеваниями СОПР являются лейкоплакия (41,37 %) и красный плоский лишай (44,21 %).

Доказано, что наиболее показательными маркерами озлокачествления являются цитогенетические показатели, показатели пролиферации и деструкции ядра. На фоне общего увеличения пролиферативной активности эпителиоцитов по мере возрастания SIN, для каждой исследуемой группы выявлено появление микроядер в клетках буккального эпителия. Частота встречаемости микроядер и различные их типы увеличиваются по мере возрастания гиперплазии. Обнаружена прямая умеренная корреляционная зависимость ($r = 0,50$; $p < 0,001$) между частотой клеток с двумя ядрами и курением пациентами табака, между частотой встречаемости ядер с круговой насечкой и употреблением пациентами алкоголя и курением табака ($r = 0,52$; $p < 0,001$). Корреляционный анализ позволил установить наличие прямой зависимости между суммарным значением ядерных протрузий и частотой выявления апоптотных тел ($r = 0,45$; $p < 0,001$) у пациентов с SIN3, что подтверждает значимость цитогенетических нарушений в активации апоптоза.

В неизменном эпителии слизистой оболочки рта и при лейкоплакии без явлений атипичии экспрессия белка Ki-67 выявлена в ядрах клеток преимущественно базального слоя. По мере увеличения злокачественной трансформации от SIN1 к SIN3 отмечается повышение индекса пролиферации Ki-67 в шиповатом слое (при SIN3 индекс пролиферации равен 26,5 %) и уменьшение индекса пролиферации Ki-67 в базальном слое (при SIN3 индекс пролиферации равен 13,4 %). Для плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта характерно равномерное распределение пролиферирующих клеток от базальной мембраны до середины толщины эпителия. Установлено, что при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая индекс пролиферации Ki-67 повышен в шиповатом слое (ИП = 13,5 %). Выявлена сильная положительная корреляция между уровнем пролиферации эпителиоцитов по экспрессии белка K8 (при SIN3 $r = 0,975$, $p < 0,01$) при лейкоплакии.

Установлено, что повышенная экспрессия гена P16INK4a является косвенным маркером HPV 16, который отражает нарушение механизмов, контролирует клеточную пролиферацию и характеризует персистирование инфекции с высоким риском развития неоплазии.

Разработаны прогностические матрицы риска злокачественной трансформации эпителия у пациентов с лейкоплакией и красным плоским лишаям, при которых пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта или красным плоским лишаям можно отнести либо к группе эпителизации (реконвалесценции), либо к группе малигнизации (злокачественной трансформации). Определены критерии дифференциации групп риска малигнизации лейкоплакии и красного плоского лишая.

Разработаны лечебно-профилактические комплексы для лечения лейкоплакии и красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта в зависимости от цитоиммуногистохимических показателей, включающие в себя применение эрбиевого лазера и «Эрбисол®Экстра». Применение разработанных лечебно-профилактических комплексов повышает клиническую эффективность лечения (положительный терапевтический эффект через 12 месяцев после лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта у 57,45 % пациентов, после лечения красного плоского лишая – у 54,26 %), обеспечивает более быструю положительную динамику, стойкую клиническую ремиссию, быструю нормализацию клинико-лабораторных показателей заболевания по сравнению с традиционными методами терапии.

Научно обоснована дифференцированная модель диспансеризации предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и критерии оценки ее эффективности на основании клинико-cito-иммуногистохимических показателей. Это позволяет улучшить, стабилизировать и контролировать состояние слизистой оболочки полости рта, добиться стойкой и продолжительной ремиссии, положительной реструктуризации форм заболеваний за счет увеличения процента неосложненных форм и перевода диспансерных больных в группу профилактического наблюдения.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, предраковые заболевания, рак, риск малигнизации, профилактика, лечение, диспансеризация.

SUMMARY

Kolenko J. G. Scientific substantiation of improving diagnosis, treatment and prevention of precancerous diseases of the oral mucosa. – Manuscript.

The dissertation for acquiring the scientific degree of the doctor of medical sciences in speciality 14.01.22 – Stomatology. – Bogomoletz National medical university, Kyiv, 2017.

The thesis presents theoretical generalization and reasonably practical solution to actual scientific problem – improving diagnosis, prevention and treatment of precancerous diseases of the oral mucosa (leukoplakia and lichen ruber planus) by identifying patterns influence health and social and general clinical factors in their formation, the scientific justification for based on the definition of immunohistochemical markers of malignant transformation, development and implementation of methods for early diagnosis joints, complex therapeutic measures and differentiated models of clinical examination of

patients with precancerous diseases of the oral mucosa. Established that the main criterion for determining the type of leukoplakia, a precancerous diseases are split Ki-67 immunopositive cells in the basal and thorny layers of the epithelium. The authentic relationship of high risk HPV 16 with malignancies of leukoplakia. A comprehensive risk assessment criteria of malignancy of leukoplakia and lichen planus are scientifically proved and developed. Criteria of business and indicators of prophylactic medical examination performance of patients with leukoplakia and lichen ruber planus of the oral mucosa.

Keywords: oral mucosa, precancerous diseases, cancer, risk of malignancy, prophylactic, treatment, medical examination.