Сёмченко И.М., Макарова О.В., Пронорович О.Н.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Siomchenko I., Makarova O., Pronorovich O.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Предраковые заболевания красной каймы губ

Precancerous Conditions of the Lips' Red Border

Резюме

В статье представлено описание многоступенчатого процесса канцерогенеза, освещены этиологические факторы и факторы риска развития онкопатологии в полости рта и на красной кайме губ. Подробно освещены диагностика, дифференциальная диагностика и профилактика при облигатных и факультативных предраках красной каймы губ. Рассмотрены основные подходы в тактике стоматологов при предраковых заболеваниях в контексте онконастороженности.

Ключевые слова: предраковые заболевания, онкогенез, новообразования губ, хейлит.

Abstract

The article presents a description of the multistage process of carcinogenesis, highlights the etiological and risk factors for the development of oncopathology in the oral cavity and on the lips' red border. Diagnostics, differential diagnostics and prevention of obligate and facultative precancer of the lips' red border are covered in detail. The main approaches in the tactics of dentists for precancerous conditions in the context of cancer vigilance are considered.

Keywords: precancerous condition, oncogenesis, lip neoplasms, cheilitis.

■ ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения предраковых заболеваний не вызывает сомнений, так как их изучение является основным звеном профилактики рака. Предраковые состояния в большинстве случаев предшествуют раку. Согласно статистическим данным, новообразования слизистой оболочки полости рта относятся к категории распространенных, причем уровень заболеваемости постоянно повышается. Беларусь за счет быстрого роста заболеваемости входит в группу стран с высоким риском развития злокачественных новообразований головы и шеи. Это связано не только с увеличением числа лиц пожилого и старческого возраста, но и с поздней обращаемостью населения за медицинской помощью. Случаи выявления заболевания раком слизистой оболочки рта на ранних стадиях очень редки. В то же время отмечается увеличение регистрации заболевания в IV стадии. В структуре смертности от злокачественных опухолей визуальных локализаций среди пациентов трудоспособного возраста на долю новообразований губы, полости рта

и глотки в 2019 г. приходилось 52,3% (в 2010 г. – 49,9%). На протяжении 10 лет опухоли этой локализации занимают первое место, опережая рак шейки матки и меланому кожи [23], хотя тщательный осмотр слизистой оболочки рта и красной каймы губ позволяет установить диагноз, а своевременное проведение биопсии позволяет выявить заболевание на ранней стадии. Предрак длительное время не вызывает у пациентов жалоб, в связи с чем часто не диагностируется на ранних стадиях. В то же время своевременное выявление и адекватное лечение предраковых заболеваний могут предотвратить их переход в злокачественные образования. Низкая частота выявления заболевания в I–II стадиях и высокий процент запущенных случаев свидетельствуют о недостаточной онкологической настороженности врачей [23].

Онкологическая настороженность необходима при осмотре каждого пациента. Врач должен выявлять ранние клинические проявления, характеризующиеся как предраковые, и принимать правильные решения по их лечению. Хирургическая санация предраковой патологии с выполнением биопсии с гистологическим исследованием приведет впоследствии к снижению заболеваемости злокачественными опухолями. Справедливо считается, что борьба с предраковыми заболеваниями – наиболее эффективная мера в противораковой борьбе.

Термин «предрак», предложенный в 1896 г. дерматологом Дюбрейлем, является общепринятым. Его используют для обозначения изменений или самостоятельных заболеваний, которые не обязательно, но могут привести к раку. К предракам относятся все доброкачественные новообразования, хронические воспалительные процессы и дисгормональные состояния, на фоне которых при определенных условиях может развиваться рак.

Предрак – это структурно-функциональная перестройка, которая является начальной стадией опухолевидного превращения или фоном его развития. Появлению рака обычно предшествует многолетний период, в течение которого ткани подвергаются воздействию канцерогенов [13, 14].

Многоступенчатый процесс канцерогенеза подразделяют на четыре периода:

1. Период действия канцерогенных факторов до появления клинически улавливаемых изменений. Этот период может длиться от нескольких месяцев до десятков лет. Зависит это от суммы различных факторов: от активности канцерогена, длительности воздействия и индивидуальной чувствительности организма к этому воздействию.
2. Период клинически улавливаемых изменений на слизистой оболочке рта – когда возникают клинические изменения, оцениваемые как предраковые заболевания (лейкоплакия, папилломы и др.). Этот период тоже может длиться 10 лет и более. Продолжительность этих патологических изменений в значительной степени зависит от адекватности и эффективности терапевтических мероприятий, своевременного выявления и устранения воздействия канцерогена и от общего состояния организма.
3. Доклинический период развития злокачественной опухоли: длится от 1 года до 3 лет и соответствует времени, прошедшему от появления первых клеток злокачественной опухоли до момента, когда

опухоль достигает такого развития, что становится заметной, вызывает ощущения, может быть обнаружена при осмотре. Этот доклинический период может быть диагностирован только при гистологическом исследовании.

4. Клинический период развития злокачественной опухоли. Этот период подразделяют на две стадии: стадию местного ограниченного роста опухоли (именно в этот период можно обнаружить признаки озлокачествления) и стадию распространенного роста опухоли с генерализацией процесса [6].

Предрак в данной схеме канцерогенеза – изменения в слизистой оболочке полости рта, возникающие при длительном воздействии раздражающих факторов, что приводит к патоморфологическим изменениям, характеризующимся различными формами патологии тканевого роста, включающими гиперплазию, дисплазию и неоплазию тканей. С патоморфологической точки зрения предрак характеризуется атипическим ороговением, гиперплазией эпителия с нарушением процесса созревания эпителиоцитов, потерей полярности базальных мембран и контактов между клетками, гиперхроматозом ядер, беспорядочностью размеров и форм эпителиальных клеток и их ядер, митозами, отличимыми по виду, числу и месту в эпителии [19].

Важным с клинической точки зрения является то, что описанные первые три стадии патологического процесса не обязательно переходят в злокачественную опухоль. При устранении канцерогенного воздействия дальнейшее развитие процесса по пути трансформации в злокачественную опухоль может приостановиться либо наступает его обратное развитие. Если же канцерогенное воздействие продолжается, то вероятность озлокачествления будет во многом зависеть от характера уже произошедших патологических изменений и иммунологической напряженности организма [6].

■ КАНЦЕРОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ

Факторы, способствующие развитию предраковых изменений на слизистой полости рта, принято называть канцерогенными. Они могут быть экзо- и эндогенными. У большинства пациентов с раком слизистой оболочки рта регистрируется воздействие различных химических, механических, термических экзогенных факторов.

Экзогенные канцерогенные факторы

Химический фактор. Химические агенты, раздражающие слизистую оболочку полости рта, можно разделить на бытовые и производственные. К бытовым факторам относятся:

1. Курение и жевание табака. Содержащиеся в табаке и табачном дыме вещества признаны канцерогенными. Установлено, что вероятность развития рака слизистой оболочки полости рта у заядлых курильщиков в 1,5 раза выше, чем у некурящих людей. Как возможную причину предраковых изменений слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ курение выявляют у 26% пациентов.
2. Вредные привычки, применение лекарственных препаратов. У лиц, регулярно и много употребляющих алкоголь, вероятность рака слизистой оболочки полости рта возрастает в 1,25 раза, а у курящих и

пьющих канцерогенный эффект возрастает в 6 раз. Считается, что под влиянием алкоголя слизистая оболочка полости рта становится более восприимчивой к действию табачного дыма. Канцерогенное воздействие возможно и при частом применении прижигающих, раздражающих лекарственных веществ.

3. Приправы, пищевые пряности могут оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку полости рта и при постоянном употреблении могут способствовать развитию предраковых изменений.

Производственные факторы – разнородная группа веществ: пары и аэрозоли кислот и щелочей, высокие концентрации йода, брома, лаки, смолы, нефтепродукты, пестициды и т. д.

Считается, что химические агенты вступают в связь с белками организма, образуя комплексы. От ответа иммунной системы организма на их присутствие будет зависеть возможное развитие опухоли.

Механический фактор. Хроническая микротравма острым краем коронки или корня зуба, пломбой, балансирующим протезом, вредные привычки являются причиной предраковых изменений слизистой оболочки полости рта у 32% пациентов (чаще это лейкоплакия и ограниченный гиперкератоз красной каймы губы). При механическом повреждении тканей в ответ на попадание в кровоток денатурированного тканевого белка образуются аутоантитела, что сказывается на иммунологической реактивности организма, и в частности вызывает снижение противоопухолевой резистентности тканей.

Термический фактор. Термическое воздействие, вызывающее появление предраковых изменений слизистой оболочки полости рта, в первую очередь связано с курением. Установлено, что в зоне сгорания сигареты температура может колебаться от 450 до 850 °С. Длительное воздействие горячего воздуха и горячей пищи способствует развитию пара- и гиперкератоза.

Метеорологический фактор. Установлено канцерогенное действие солнечных лучей у лиц, работающих на открытом воздухе, жителей сельской местности, у которых зарегистрировано более частое развитие предраковых изменений открытых участков кожи и красной каймы губ.

Биологический фактор. Важное место в анализе развития предрака и рака слизистой оболочки полости рта занимает вопрос о роли вирусов. Особый интерес представляют папилломавирусы человека, имеющие явный онкологический потенциал. Их относят к классу эпителиотропных потенциально онкогенных вирусов. В настоящее время известно свыше 80 типов человеческих папилломавирусов. Считается, что активизация папилломавируса, его способность вызывать и поддерживать развитие опухоли возможны лишь на фоне нарушений иммунного статуса, и в частности иммунологической реактивности слизистой оболочки полости рта, которые возникают при различных длительных травматических воздействиях. Определенную роль в развитии предраковых изменений слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ играет вирус простого герпеса. Установлено, что частые рецидивы герпетической инфекции, проявляющиеся на одном и том же участке красной каймы губы, способствуют мутации эпителиальных клеток в очаге поражения на фоне угнетения местной резистентности тканей [4].

Эндогенные канцерогенные факторы

Главную роль в развитии предрака и рака слизистой оболочки рта отводят иммунитету, который определяет реактивность, устойчивость к внешним неблагоприятным воздействиям. В свою очередь, состояние иммунитета зависит от анатомо-физиологических особенностей организма, функционирования всех его органов и систем. Известно, что состояние желудочно-кишечного тракта оказывает влияние на резистентность слизистой оболочки полости рта. Хронические гастриты, энтериты, гепатит нарушают усвоение организмом таких необходимых для здоровья слизистой оболочки рта витаминов и микроэлементов, как витамины А и С, железо. Установлено, что при нарушении процесса ороговения (лейкоплакии) в слизистой оболочке полости рта резко уменьшается количество витамина А или он совсем исчезает из тканей [19].

Определенную роль в развитии предраковых заболеваний играют возрастные изменения слизистой оболочки полости рта (истончение слизистой оболочки, дегидратация), стресс, гормональные перестройки, нарушение обмена витамина А [20].

Следует учитывать фоновые состояния слизистой оболочки полости рта, при длительном существовании которых возможно развитие рака данной области. К ним относятся длительно текущие воспалительные процессы: язвы, трещины, рубцы, glandулярный хейлит, актинический и метеорологический хейлит и др. [19].

■ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДРАКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Предрак в начальных стадиях длительное время не вызывает жалоб у пациентов. Поэтому следует проводить тщательный опрос пациента и осмотр слизистой оболочки полости рта всем обратившимся к врачу-стоматологу.

Пациенты с предраковыми состояниями нуждаются в специальном обследовании. Оно должно проводиться в определенной последовательности, что позволит врачу детально изучить картину заболевания, не пропустив ни одного симптома. Стандартный алгоритм диагностики включает в себя опрос и осмотр. При опросе пациенты предъявляют жалобы на чувство шероховатости в каком-либо участке слизистой оболочки, взбухание инородного тела, жжение или болезненность во время приема горячей или острой пищи. Особое внимание уделяется наследственному анамнезу, наличию вредных привычек, производственных вредностей, перенесенных и сопутствующих заболеваний [4].

Осмотр проводят при естественном освещении, так как искусственное изменяет окраску слизистой оболочки и может способствовать диагностическим ошибкам. Начинают осмотр с кожных покровов и обследования региональных лимфатических узлов. Затем осматривают преддверие полости рта, исследуют функцию околоушных слюнных желез, выводные протоки которых открываются на уровне вторых верхних моляров. Далее осматривают полость рта. Исследуют функцию подчелюстных слюнных желез, язык, дно полости рта. Очень важным элементом обследования является пальпация. Щеки, губы, язык пальпируются двумя пальцами (большим и указательным) или бимануально. При этом определяется консистенция, подвижность, болезненность органов и тканей.

Для диагностики предраковых заболеваний применяют дополнительные исследования (цитологические, гистологические методы, стоматоскопию, люминесцентное исследование в лучах Вуда и современные хемилюминесцентные тест-системы) [20].

■ МАЛИГНИЗАЦИЯ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Клинические признаки малигнизации предраковых заболеваний:

- длительное, вялое течение процесса;
- безуспешное консервативное лечение – отсутствие эффекта противовоспалительной терапии протяженностью более 10 дней;
- увеличение размеров очага поражения по площади, несмотря на адекватное лечение;
- появление уплотнения вокруг или в основании патологического очага;
- появление грануляционной ткани на поверхности;
- кровоточивость при механическом раздражении тканей;
- усиление ороговения эпителия;
- исчезновение четкости границ очага поражения;
- изъязвление очага (очагов) поражения;
- возникновение самопроизвольной боли и подвижности зубов;
- появление симптомов пареза мимических мышц, потеря чувствительности кожи или слизистой оболочки в месте локализации заболевания.

Эти клинические признаки могут встречаться как порознь, так и в различных сочетаниях [20]. Консервативное лечение пациента (без применения прижигающих, раздражающих средств, физиотерапевтических процедур) не должно превышать двух недель во избежание появления запущенных в результате несвоевременной диагностики и лечения форм злокачественной опухоли.

Заподозрив малигнизацию предраковых очагов поражения, необходимо провести дополнительные исследования (мазок-отпечаток, соскоб с последующим цитологическим исследованием, биопсия, радионуклидная диагностика) и направить пациента на консультацию в онкологический диспансер.

Онкологическая настороженность врача. По мнению Б.Е. Петерсона, онкологическая настороженность сводится к следующему:

- знание клинических признаков злокачественных новообразований;
- знание симптомов предраковых заболеваний, их лечение;
- знание организации онкологической помощи и направление пациента на консультацию;
- тщательное обследование всех пациентов, обращающихся к врачам любой специальности, для выявления возможного онкологического заболевания;
- понимание возможности атипичного или осложненного течения злокачественных опухолей и умение их диагностировать;
- постановка клинического диагноза, подтвержденного данными гистологического исследования, в максимально короткий срок и начало рационального лечения пациента.

■ КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от частоты перехода в рак различают облигатные и факультативные предраковые заболевания. К облигатным предраковым заболеваниям относят генетически обусловленные процессы, при которых наиболее вероятно происходит развитие злокачественных опухолей. Облигатные предраки без лечения обязательно приводят к развитию рака (в большинстве случаев это уже внутриэпителиальный рак). Факультативные предраки – это такие процессы, которые не всегда приводят к раку.

В 1970 г. А.Л. Машкиллейсоном была предложена классификация предраковых изменений красной каймы губ и слизистой оболочки рта, которая была утверждена с некоторыми поправками в 1976 г. Комитетом по изучению опухолей головы и шеи Всесоюзного научного медицинского общества онкологов.

К облигатным предракам относятся: болезнь Боуэна, бородавчатый предрак красной каймы губ, абразивный преинвазивный хейлит Манганотти.

Факультативные предраки составляют более обширную группу и встречаются чаще. К ним относятся: лейкоплакия эрозивная и веррукозная, папиллома и папилломатоз, кожный рог, кератоакантома, эрозивная и гиперкератотическая формы красной волчанки и плоского лишая, пострентгеновский хейлит и стоматит. Факультативные предраки А.Л. Машкиллейсон условно делил (по вероятности озлокачествления) на предраки с большей и меньшей потенциальной злокачественностью. В настоящее время факультативные предраки с меньшей потенциальной злокачественностью относят к фоновым заболеваниям (хронические язвы слизистой оболочки полости рта, хронические трещины губ, метеорологический и актинический хейлиты и др.).

С целью обеспечения единства методологических подходов и международной сопоставимости материалов нормативными документами при регистрации предраковых заболеваний являются Международная классификация болезней (МКБ-10) и Международная классификация онкологических болезней (МКБ-О), построенные по морфологическому и топографическому принципу. Кодовые номера морфологической классификации состоят из 5 цифр, первые четыре цифры характеризуют гистологический тип новообразования, а пятая (через косую черту) указывает на характер заболевания:

- 0 – доброкачественное новообразование;
- 1 – новообразование, которое не определено как доброкачественное или злокачественное;
- 2 – рак in situ (внутриэпителиальный, неинфильтративный, неинвазивный);
- 3 – злокачественное новообразование, первичная локализация;
- 6 – злокачественное метастатическое новообразование;
- 9 – злокачественное новообразование, которое не определено как первичное или метастатическое [19].

■ ПРЕДРАКИ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ

Предраковые процессы красной каймы губ:

1. С высокой частотой озлокачествления (облигатные):
 - бородавчатый предрак;
 - ограниченный предраковый гиперкератоз;
 - абразивный преинвазивный хейлит Манганотти.

2. С малой частотой озлокачествления (факультативные):

- лейкоплакия;
- кератоакантома;
- кожный рог;
- папиллома с ороговением;
- эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы красной волчанки и плоского лишая;
- постлучевой хейлит;
- хронические трещины губ;
- метеорологический и актинический хейлиты.

Бородавчатый предрак красной каймы губ

Клиническая картина. Наблюдается хорошо ограниченное, полусферическое образование 4–10 мм в диаметре, возвышающееся над поверхностью губы (на 3–5 мм) и имеющее плотную консистенцию. Внешне напоминает бородавку или папиллому. Цвет образования может не отличаться от окружающих тканей либо принимать серо-красный или синюшно-красный оттенок. Часто поверхность образования покрыта плотно сидящими серыми чешуйками (рис. 1). Красная кайма в окружности узелка не изменена, пальпация безболезненна. Часто сочетается с актиническим, метеорологическим или glandулярным хейлитом. Быстро озлокачивается – в течение 1–2 месяцев с момента появления. Озлокачанию способствует дополнительная травма: бритье, проявления простого герпеса на красной кайме губ, курение и т. д.

При малигнизации «бородавка» внезапно увеличивается, усиливается ороговение, обнаруживается уплотнение в основании или изъязвление образования.

Диагностика. Бородавчатый предрак красной каймы губ встречается чаще у мужчин в возрасте до 50 лет, болезни способствуют профессиональные вредности (работа на открытом воздухе), курение. Давность заболевания – от 1–2 месяцев до 5 лет без видимой причины (возможно, после механической травмы или длительного герпеса губ или

Рис. 1. Бородавчатый предрак красной каймы губы

Fig. 1. Verrucous precancer of the red border of the lip

на фоне постоянной сухости, трещин и шелушения губы). При осмотре наблюдается клиническая картина, описанная выше, лимфатические узлы не увеличены, подвижны либо не пальпируются, иногда выявляют острые края зубов, травмирующие губу.

Гистологическая картина. Резко ограниченная пролиферация плоского эпителия с расширением слоя шиповатых клеток. Гиперкератоз и паракератоз, полиморфизм эпителиальных клеток и дискератоз. Иногда картина cancer in situ, атипичные клетки (при трансформации в рак).

Дифференциальная диагностика. Бородавчатый предрак красной каймы губ следует дифференцировать с папилломой, кератоакантомой, кожным рогом, пиогенной гранулемой, раком губы.

Лечение. Хирургическое иссечение в пределах здоровых тканей (полное удаление образования) с последующим обязательным гистологическим заключением.

Ограниченный предраковый гиперкератоз красной каймы губ

Клиническая картина. Поражение чаще на нижней губе в виде очага гиперкератоза (может выглядеть «запавшим» по сравнению с окружающими тканями), полигональной формы (размер 0,2–1,5 мм), серовато-белого цвета (либо серо-желтый очаг оомозелелости), покрытого плотно сидящими чешуйками, возвышающимися над окружающей красной каймой губ (рис. 2). Фоновое воспаление выражено незначительно. Заболевание может сопровождаться метеорологическим или glandулярным хейлитом. Может существовать несколько лет, но чаще озлокачивается в течение первого года болезни. При озлокачении наблюдаются усиление ороговения, эрозирование поверхности и уплотнение в основании очага.

Диагностика. Болеют чаще мужчины в возрасте до 50 лет, в анамнезе – курение и профессиональные вредности (работа на открытом воздухе или в жарком помещении), сопутствующий метеорологический или glandулярный хейлит, заболевание существует более 1 года либо без видимых причин, либо на фоне постоянной сухости и шелушения губ. При пальпации лимфатические узлы не увеличены, подвижны либо не пальпируются. Могут выявляться красные протоки малых слюнных

Рис. 2. Ограниченный предраковый гиперкератоз

Fig. 2. Limited precancerous hyperkeratosis

желез с капельками слюны на слизистой оболочке губ, что приводит к мацерации, сухости и шелушению, а также острые края зубов, травмирующие губу.

Гистологическая картина. Ограниченная пролиферация эпителия вглубь тканей с сильным гиперкератозом на поверхности, дискератоз. Возможно cancer in situ.

Дифференциальная диагностика. Заболевание дифференцируют с лейкоплакией, эксфолиативным хейлитом, красной волчанкой, плоским лишаем, раком губы.

Лечение. Хирургическое иссечение в пределах здоровых тканей (полное удаление образования) с последующим обязательным гистологическим заключением.

Абразивный преанкерозный хейлит Манганотти

Клиническая картина. Эрозия овальной или неправильной формы, с гладкой поверхностью, насыщенного красного цвета. Эрозия может быть покрыта истонченным эпителием, иногда корками, после снятия которых появляется незначительная кровоточивость. Чаще всего имеется одна эрозия 0,5–1 см в диаметре с гладкой полированной поверхностью, реже – две или три, располагающиеся в боковой части губы. Фонового уплотнения в основании эрозии не наблюдается (рис. 3). Эрозии могут спонтанно эпителизироваться, а потом снова появляться на том же месте или рядом. Из сопутствующих факторов – инсоляция, метеорологический хейлит, болезни желудочно-кишечного тракта. Озлокачествление чаще происходит в течение 1,5 года после начала заболевания.

Язва может существовать от 3 месяцев до 10 лет беспричинно, но могут быть указания на частый герпес и сезонное обострение заболевания (весна-осень). Клиническая картина описана выше, дополнительно могут быть выявлены glandулярный хейлит, травмирующие местные факторы.

Гистологическая диагностика. Деструктивные изменения (дефекты) в эпителии, по краям эрозии – пролиферация эпителия, в подлежащем слое которого массивная воспалительная инфильтрация

Рис. 3. Абразивный преанкерозный хейлит Манганотти

Fig. 3. Abrasive pre-cancerous cheilitis Manganotti

лимфоидными и плазматическими клетками, могут быть отдельные атипичные клетки.

Дифференциальная диагностика. Хейлит Манганотти различают с эрозивной формой лейкоплакии, эрозивной формой плоского лишая, эрозивной формой красной волчанки, вульгарной пузырчаткой, герпетическим хейлитом, актиническим хейлитом, раком губы.

Лечение. Выполняют санацию полости рта с одновременным лечением у гастроэнтеролога (при необходимости); обязательны устранение вредных факторов окружающей среды и отказ от курения; назначают эпителизирующие препараты (местно и внутрь). Категорически противопоказаны прижигающие процедуры. При отсутствии эффекта от проводимого лечения – хирургическое иссечение в пределах здоровых тканей либо криодеструкция с последующим наблюдением.

Лейкоплакия

Лейкоплакия – хроническое заболевание слизистой оболочки полости рта или красной каймы губ, сопровождающееся повышенным ороговением эпителия и воспалением собственно слизистой оболочки. Возникает, как правило, в ответ на хроническое экзогенное раздражение. Заболевание наблюдается преимущественно у людей среднего и старшего возраста, чаще у мужчин после 40 лет.

Клиническая картина. На красной кайме нижней губы плоская лейкоплакия имеет вид тонкой пленки неправильной формы серовато-белого цвета, плотно прилегающей к подлежащим тканям и не снимающейся. Границы четкие, с неправильными контурами.

Веррукозная форма (рис. 4) обычно является дальнейшей стадией развития плоской лейкоплакии. К этому переходу приводят местные раздражители: травма острыми краями зубов и протезов, прикусывание участков лейкоплакии, курение, употребление горячей и острой пищи, микротоки. Характерно выраженное ороговение, при котором наблюдается более значительное возвышение этих участков над уровнем окружающих тканей. Пациенты обычно жалуются на чувство шероховатости и стянутости, неловкость при жевании и разговоре.

Рис. 4. Веррукозная лейкоплакия на красной кайме нижней губы

Fig. 4. Verrucous leukoplakia on the red border of the lower lip

Эрозивно-язвенная форма является осложнением простой или веррукозной лейкоплакии. Характерно, кроме кератоза, наличие эрозий, язв, трещин, которые под действием раздражителей увеличиваются в размерах, трудно эпителизируются и часто рецидивируют, всегда сопровождаются возникновением болевых реакций.

Диагностика. Из дополнительных методов обследования применяют стоматоскопию, люминесцентное, цитологическое и гистологическое исследования.

Дифференциальная диагностика. Веррукозную форму лейкоплакии следует отличать от гиперпластической формы кандидоза. Эрозивно-язвенную форму следует дифференцировать с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая и папулезными высыпаниями при вторичном сифилисе. От эрозированных папул соответствующая форма лейкоплакии отличается отсутствием воспалительного венчика по периферии, а также тем, что при поскабливании сифилитических папул покрывающий их серо-белый налет удаляется и образуется мясо-красная эрозия, в отделяемом из которой обнаруживаются бледные трепонемы.

Кератоакантома

Кератоакантома (доброкачественная акантома, роговой моллюск) – наиболее распространенная эпидермальная доброкачественная опухоль с тенденцией к самоизлечению (32%) или трансформации в рак (15–30%). Чаще болеют пожилые мужчины в сельской местности. В этиологии предполагают папилломавирус человека.

Клиническая картина. Кератоакантома представляет собой полушаровидное уплощенное экзофитное образование на широком основании красноватого или синюшного цвета. Одиночный узел имеет в центре кратерообразное углубление, заполненное роговыми массами, окруженное плотным эпителиальным валом (рис. 5). Опухоль имеет эластичную консистенцию и быстро растет, может достигать 2,5 см в диаметре, безболезненная, подвижна относительно подлежащих тканей. Фаза активного роста может сменяться стабилизацией. При снятии грязно-серой массы обнажается сухое ворсинчатое дно кратера. Лимфатические узлы не увеличены.

Рис. 5. Кератоакантома

Fig. 5. Keratoacanthoma

Типичная кератоакантома может спонтанно регрессировать в течение 2–9 месяцев, оставляя атрофический рубец, либо трансформируется в рак.

Диагностика. Характерные внешние проявления и быстрый рост не оставляют затруднений в диагностике. При гистологическом исследовании выявляется выраженный акантоз и симптом «роговой чаши» (гиперплазия эпидермиса с гиперкератозом, пролиферация клеточных элементов с инфильтративным ростом).

Дифференциальная диагностика. Кератоакантому дифференцируют с плоскоклеточным раком, вульгарной бородавкой, бородавчатым предраком, папилломой, кожным рогом (ни одно из этих заболеваний не проявляется воронкообразным углублением с роговыми массами).

Лечение. Удаление узла в пределах здоровых тканей (хирургическое или электроиссечение, лазерное удаление или криодеструкция). Возможен рецидив.

Кожный рог

Кожный рог – это ограниченная гиперплазия эпителия или эпидермиса с резко выраженным гиперкератозом. Является доброкачественным новообразованием кожи, характеризуется массивным гиперкератозом. Чаще развивается у мужчин старше 50 лет и может локализоваться как на коже (открытые участки), так и на красной кайме губ (чаще нижней). Кожный рог развивается на фоне старческой атрофии, кератомы, на рубцах, очагах лейкоплакии, на фоне старческих бородавок.

Клиническая картина. Одиночное серое или коричнево-серое роговое образование, плотное, конусовидной формы, возвышающееся над поверхностью до 1 см и более. Растет очень медленно за счет увеличения роговых масс, диаметр у основания не изменяется. Образующиеся роговые массы своей формой, консистенцией и слоистостью напоминают рог (рис. 6). Удаление роговых масс затруднено, под ними обнаруживается язвенная поверхность. Заболевание длится годами, но в любой

Рис. 6. Кожный рог

Fig. 6. Cutaneous horn

момент возможно озлокачествление, признаками которого являются: появление воспаления вокруг кожного рога, уплотнение в основании, внезапное усиление интенсивности ороговения, неравномерный рост по краям и распространение в глубину, стирание рисунка окружающей ткани.

Диагностика. Постановка диагноза не вызывает трудностей в связи с характерными клиническими проявлениями.

Гистологическая картина. Мощный слой роговых масс, увеличение зернистого слоя эпидермиса, явления паракератоза и дискератоза, в подлежащей соединительной ткани диффузный инфильтрат из лимфоидных клеток и плазмоцитов.

Дифференциальная диагностика. Кожный рог необходимо дифференцировать с бородавкой, старческой кератомой, кератоакантомой и бородавчатым предраком.

Лечение. Хирургическое удаление образования в пределах здоровых тканей либо криодеструкция.

Папиллома с ороговением

Папиллома – это доброкачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся из покровного эпителия, встречается часто на слизистой оболочке рта и губах, распространена во всех возрастных группах, несколько чаще у женщин.

Клиническая картина. Проявляется в виде разрастания грибовидной или округлой формы на ножке. При отсутствии ножки имеет широкое основание и полушаровидную форму, размеры – от 1 до 20 мм. Поверхность папилломы при детальном рассмотрении шероховатая, мелкозернистая, складчатая или бородавчатая. Папиллома с ороговением имеет белесоватый или сероватый цвет из-за гиперкератоза на поверхности (рис. 7).

Диагностика. Если имеется ножка, то определение папилломы не вызывает трудностей. Если ножка отсутствует, то диагноз ставят на основании гистологического исследования: определяются разрастания пролиферирующего ороговевающего эпителия на соединительнотканной

Рис. 7. Папиллома с ороговением

Fig. 7. Keratinous papilloma

ножке или коротких отростках соединительной ткани. Соединительная ткань может быть рыхлой или плотной, и это определяет консистенцию папилломы.

Дифференциальная диагностика. Следует различать папиллому с фибромой, полипом, смешанной опухолью, сосудистыми новообразованиями, бородавчатым предраком.

Лечение. Лечение папилломы заключается в хирургическом иссечении в пределах здоровых тканей с последующим гистологическим исследованием.

Эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы красной волчанки

Красная волчанка – коллагеноз, относится к аутоиммунным заболеваниям, при которых происходит сенсибилизация к инфекционным и другим агентам. Болеют чаще женщины 20–40 лет. Предрасполагающие факторы – аллергия к солнечному свету, фокальные очаги инфекции, травма, холод и др. Поражаются обычно кожа на лице (лоб, нос и щеки – в виде бабочки), ушные раковины, красная кайма губ (чаще нижней) и другие открытые участки. Процесс может быть изолированным – только на красной кайме губы. Основные клинические признаки красной волчанки: эритема, гиперкератоз и атрофия.

Все формы красной волчанки на красной кайме губ сопровождаются жжением и болью, особенно во время еды.

Клиническая картина. При типичной форме красная кайма губы очагово или диффузно инфильтрирована, темно-красного цвета. Очаги поражения покрыты плотно прикрепленными чешуйками, после удаления которых возникает боль и кровоточивость, в центре поражения – атрофия. Иногда наблюдается усиленный гиперкератоз – гиперкератотическая разновидность, при которой роговые наслоения напоминают веррукозную лейкоплакию.

Эрозивно-язвенная форма (рис. 8) сопровождается выраженным воспалением, эрозиями и язвами, а также трещинами, покрытыми серозно-кровянистыми корками, по краям которых определяется выраженный гиперкератоз. Это самая болезненная форма. При глубокой форме очаг выглядит как узловатое образование, выступающее над поверхностью красной каймы, с эритемой и гиперкератозом на поверхности. Красная волчанка на красной кайме губ трансформируется в рак примерно в 6% случаев после длительного многолетнего существования.

Диагностика. При одновременном поражении красной каймы и кожи диагностика не вызывает затруднений. При изолированном поражении красной каймы используют люминесцентную диагностику (голубое или снежно-белое свечение очагов гиперкератоза). При гистологическом исследовании обнаруживаются паракератоз, гиперкератоз и акантоз с атрофией, бледное окрашивание клеток шиповатого слоя и нечеткость базальной мембраны из-за проникновения клеток инфильтрата из стромы в эпителий. В строме – массивный лимфоидно-плазмноклеточный инфильтрат с расширением сосудов и «лимфатическими озерами» между эпителием и соединительной тканью, разрушение коллагеновых и эластических волокон. При эрозивно-язвенной форме наблюдаются дефекты эпителия и выраженное воспаление.

Рис. 8. Эрозивно-язвенная форма красной волчанки на нижней губе и коже приротовой области

Fig. 8. Erosive and ulcerative form of lupus erythematosus on the lower lip and skin of the oral region

Дифференциальная диагностика. Заболеванию дифференцируют с плоским лишаем, лейкоплакией, актиническим хейлитом, хейлитом Мунганотти.

Лечение. Направления лечения – выявление и купирование общих заболеваний, ликвидация очагов фокальной инфекции, лечение аллергии на солнечные лучи; наилучшие результаты получены при совместном использовании антималярийных и кортикостероидных препаратов (назначает дерматолог). Местно проводится санация полости рта, применяются защитные кремы с УФ-фильтрами, выполняется обработка очагов поражения обезболивающими и антисептическими средствами, мазями с кортикостероидами.

Плоский лишай

Плоский лишай – хроническое заболевание кожи и слизистых оболочек, проявляющееся образованием ороговевших папул до 2 мм в диаметре, образующих кружевной рисунок. Чаще встречается у женщин 40–60 лет.

Рис. 9. Плоский лишай на красной кайме нижней губы

Fig. 9. Lichen planus on the red border of the lower lip

Клиническая картина. Эрозивно-язвенная форма проявляется на гиперемированной и отечной красной кайме губ эрозиями и язвами, вокруг которых на фоне резко выраженного воспаления располагаются в виде рисунка типичные для плоского лишая папулы (рис. 9). Эрозии и язвы неправильной формы, покрыты фибринозным налетом, после удаления которого легко возникает кровоточивость. Могут быть единичными и слабоболезненными или множественными с выраженной болезненностью. Существуют длительное время не эпителизируясь.

Гиперкератотическая форма (очень редкая) на красной кайме губ (чаще нижней) представляет собой высыпания в виде слившихся папул, напоминающих звездчатый рисунок или сплошную белую шелушащуюся полосу, не снимающуюся при поскабливании.

Признаки малигнизации: образование уплотнения в основании очага поражения, бурное усиление процессов ороговения, появление вегетаций на поверхности длительно не заживающих и не поддающихся лечению эрозий и язв.

Хроническая трещина губы

Патология встречается часто у лиц обоих полов в разном возрасте. Способствуют появлению трещин на губах особенности анатомического строения (глубокая складка в центре губы) и хроническая травма. Неблагоприятные метеорологические факторы вызывают сухость красной каймы, потерю эластичности и возникновение трещины. Предрасполагающие факторы – это гиповитаминоз А и В, нейрогенный фактор, вредные привычки, кислые продукты.

Клиническая картина. На ранних стадиях – одиночная трещина, располагающаяся поперечно обычно в центре, иногда несколько сбоку, сопровождается болезненностью, не распространяется на кожу. Ночью неглубокая трещина эпителизируется, а утром при движении вновь вскрывается и кровоточит. При длительном ее существовании края уплотняются и могут ороговевать, приобретая серовато-белый цвет (рис. 10), возможно озлокачествление.

Рис. 10. Хроническая трещина губы

Fig. 10. Chronic lip fissure

Лечение. В первую очередь необходимо устранить причины заболевания. Местно применяют кортикостероидные мази в сочетании с кератопластиками, внутрь – витамины А, В₂, В₆, РР. При отсутствии эффекта – иссечение в пределах здоровых тканей.

Метеорологический хейлит

Метеорологический хейлит – заболевание губ с присутствием признаков воспаления, причиной которого являются неблагоприятные метеорологические факторы.

Этиология. Раздражающее действие на красную кайму губ оказывают метеорологические факторы: ветер, повышенная или пониженная температура, влажность и запыленность воздуха. Имеют значение:

- конституционные особенности кожных покровов (белая сухая и нежная кожа);
- фоновые заболевания кожи (себорея, себорейная экзема, диффузный нейродермит, ихтиоз и т. д.);
- длительность пребывания в данных метеорологических условиях (возникает у лиц, работающих на открытом воздухе).

Болеют чаще мужчины в возрасте 20–60 лет. Течение заболевания хроническое. Одинаково болеют и зимой, и летом (не зависит от времени года). Клинические проявления ослабевают и могут исчезать при ослаблении действия причинного фактора. Локализация – на красной кайме губы (чаще нижней) на всем протяжении.

Жалобы предъявляют на сухость губ, чувство стянутости, шелушение губ, эстетический недостаток. Пациенты облизывают губы, скусывают чешуйки, что еще больше усугубляет течение заболевания.

Клиническая картина. Наблюдаются гиперемия и отечность губы (чаще нижней), которая, в свою очередь, сухая, слегка инфильтрирована, покрыта плотно сидящими мелкими чешуйками. Чешуйки плотно прикреплены всей поверхностью к красной кайме, трудно снимаются. После удаления чешуек возникает кровоточащая болезненная эрозия (рис. 11). Из-за обветривания и шелушения возможно появление эрозий и трещин.

Гистология. Диффузная гиперплазия всего эпителия, местами с ороговением; строма подвергается инфильтрации, сопровождается сгущением и гомогенизацией эластических волокон.

Рис. 11. Метеорологический хейлит

Fig. 11. Meteorological cheilitis

Прогноз. Хроническое течение создает фон для развития предраковых заболеваний.

Дифференциальная диагностика. Метеорологический хейлит дифференцируют:

- с сухой формой актинического хейлита (может сочетаться с поражением кожи лица), в этиологии которого аллергическая реакция замедленного типа к УФ-лучам, сезонность обострения в весенне-летний период;
- с сухой формой эксфолиативного хейлита, в этиологии которого нейрогенные эндокринные и наследственные факторы; характерны хроническое, монотонное без периода ремиссии течение, строго ограниченная локализация на красной кайме губы от зоны Клейна до середины красной каймы губы в виде ленты;
- с аллергическим контактным хейлитом – чаще болеют женщины; в этиологии – аллергическая реакция замедленного типа; локализуется в месте контакта с аллергеном.

Лечение. Прежде всего необходимо прекращение неблагоприятного воздействия инсоляции либо других метеорологических факторов. Местно используют масляные растворы витаминов А и Е, масло шиповника, каротоллин. Применяют защитные кремы от УФ-излучения. Внутрь назначают витамины группы В, РР, седативные препараты.

Актинический хейлит

Актинический хейлит – хроническое заболевание, которое обусловлено повышенной чувствительностью красной каймы губ к солнечному свету.

Этиология. Длительное и интенсивное солнечное облучение приводит к стойкому воспалительному процессу на красной кайме губ. Актинический хейлит может являться симптомом фотодерматоза, может рассматриваться как аллергическая реакция замедленного типа на УФ-лучи.

Болеют чаще мужчины в возрасте 20–60 лет. Течение заболевания хроническое, волнообразное, связанное с активностью солнечных лучей. Обострение наблюдается в весенний период, уменьшение или исчезновение проявления хейлита – в осенне-зимний период. Может поражаться кожа лица. Жалобы: при сухой форме – на жжение, боль и зуд губ, сухость, стянутость, шероховатость губ; при экссудативной форме – на болезненность, зуд или жжение в пораженном месте, эстетический недостаток.

Клиническая картина. При сухой форме развивается сухость нижней губы. Кожа лица и верхняя губа поражаются крайне редко. Вся поверхность нижней губы становится ярко-красного цвета и покрывается мелкими серебристо-белыми чешуйками. При дальнейшем развитии заболевания образуются эрозии и ссадины. Не исключено возникновение участков гиперкератоза и веррукозных разрастаний (рис. 12). Углы рта не вовлекаются в патологический процесс. При экссудативной форме преобладают островоспалительные процессы. Характерно появление эритем, мокнущих эрозий, покрытых корками, и мелких пузырьков на отечной и покрасневшей поверхности нижней губы.

Рис. 12. Актинический хейлит

Fig. 12. Actinic cheilitis

Гистология. Гиперплазия эпителия с явлениями паракератоза, периваскулярная воспалительная инфильтрация, скопление эластических волокон, соединительнотканый слой отечен.

Прогноз. При лечении прогноз благоприятный. Актинический хейлит может служить фоном для развития предраковых заболеваний.

Дифференциальная диагностика. Проводится с сухой формой эксфолиативного хейлита, аллергическим контактным хейлитом, метеорологическим хейлитом, красной волчанкой.

Лечение. Обязательно устранение неблагоприятных профессиональных факторов и факторов окружающей среды, местно применяются кортикостероидные мази, кератопластики (метилурациловая мазь, витамины А и Е, актовегин) 3–4 раза в день. Общее лечение – витамины группы В внутрь.

Постлучевой хейлит

При ряде заболеваний челюстно-лицевой области назначают лучевую терапию. У части пациентов такое лечение проходит без последствий, но в других случаях возникают стойкие лучевые реакции и повреждения, которые рассматриваются как предраковые. Риск малигнизации послеожоговых поражений кожи составляет 5–6%. Постлучевые повреждения развиваются из-за получения пациентами больших доз облучения. Пациенты жалуются на сухость во рту, затрудняющую речь и прием сухой пищи. Могут наблюдаться жжение, снижение или извращение вкусовой чувствительности.

Клиническая картина. Постлучевые изменения появляются на 5–7-й день после облучения в виде интенсивной гиперемии на слизистой оболочке полости рта или красной кайме губ с образованием пузырей (рис. 13). Они быстро лопаются, образуя эрозии с фибринозным налетом. После их заживления остается стойкая атрофия с изменением цвета ткани. Красная кайма губ и слизистая оболочка полости рта приобретают пестрый вид: на фоне атрофии участки пигментации чередуются с участками депигментации, сквозь измененную ткань просвечивают телеангиэктазии. Измененная слизистая оболочка и красная кайма губ становятся сухими, легко травмируемыми, на них появляются

Рис. 13. Постлучевой хейлит

Fig. 13. Post-radiation cheilitis

ссадины и трещины. На этом фоне возникают очаги гиперкератоза и бородавчатые разрастания. На красной кайме губ и слизистой оболочке полости рта могут образовываться глубокие язвы с неровными, подрытыми краями и сальным дном. Такая болезненная язва может не рубцеваться в течение очень длительного времени, а иногда вообще не заживает.

Диагностика. Гистологически характерны неравномерная толщина эпителия, акантоз, гипер- и паракератоз. Иногда образуются «роговые жемчужины», увеличивается число митотических фигур. Базальный слой сохранен. Строма отека, кровеносные и лимфатические сосуды расширены, инфильтрат в строме содержит большое количество плазматических клеток.

Лечение. Лечение постлучевого хейлита и стоматита является важным этапом профилактики рака слизистой оболочки полости рта. Если трехнедельное консервативное лечение не дает результата, то показано хирургическое устранение очага поражения слизистой оболочки полости рта путем его иссечения, электрокоагуляции или криодеструкции. Показания к применению того или иного метода лечения определяются характером и распространенностью патологического процесса.

■ ПРОФИЛАКТИКА ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ

Профилактика опухолей красной каймы губ включает следующие мероприятия:

- санацию полости рта;
- диспансеризацию пациентов с предраковыми заболеваниями;
- предупреждение травм красной каймы губ;
- предохранение красной каймы губ от неблагоприятных метеоусловий и чрезмерной инсоляции;
- отказ от курения;
- исключение химического, термического, бактериологического повреждений красной каймы губ.

При диагностированном заболевании нельзя использовать прижигающие средства и назначать физиотерапевтические процедуры. При облигатных формах предрака также недопустим выбор консервативного метода лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aksamit L.A., Cvetkova A.A. (2019) *Diseases of the oral mucosa. Links with general pathology. Diagnostics. Treatment.* Moskva: MEDpress-inform, 288 p. (in Russian)
2. Borovskij E.V., Mashkillejson A.L. (2001) *Diseases of the oral mucosa and lips.* Moskva: MEDpress-inform, 320 p. (in Russian)
3. Danilevskij N.F. (2001) *Diseases of the oral mucosa.* Moskva: Stomatologija, 276 p. (in Russian)
4. Daurova F.Ju. (2016) *Diseases of the oral mucosa: study guide for students of the dental faculty.* Moskva: RUDN, 113 p. (in Russian)
5. Lukinyh L.M. (ed.) (2000) *Diseases of the oral mucosa. Nizhnij Novgorod: Nizhegorodskaja gos. med. akademija,* 367 p. (in Russian)
6. Orehova L.Ju. (ed.) (2016) *Diseases of the oral mucosa.* Sankt-Peterburg: Chelovek, 210 p. (in Russian)
7. Isamulaeva A.Z., Kunin V.K. (2015) *Diseases of the oral mucosa: study guide manual for 5th year students of the 10th semester.* Astrahan': Astrahanskij GMU, 227 p. (in Russian)
8. Laskaris Dzh., Rabinovich I.M. (2006) *Treatment of diseases of the oral mucosa: a guide for doctors.* Moskva: MIA, 300 p. (in Russian)
9. Langle R.P., Miller K.S., Dmitrieva L.A. (ed.) (2008) *Atlas of Diseases of the Oral Strip.* Moskva: GJeOTAR-Media, pp. 131–136, 142–154. (in Russian)
10. Luckaja I.K. (2007) *Diseases of the oral mucosa.* Moskva: Med. lit., 288 p. (in Russian)
11. Luckaja I.K., Martov B.Ju. (2006) *Medicines in dentistry.* Moskva: Med. lit., 384 p. (in Russian)
12. Mashkillejson A.L., Abramova E.I., Petrova L.V. (1995) Treatment of patients with red flat lichen of the oral mucosa and the red border of the lips. *Vestnik dermatologii i venerologii*, no 2, pp. 55–58. (in Russian)
13. Churilov L.P. (2006) *Mechanisms of development of dental diseases: a study guide.* Sankt-Peterburg, 534 p. (in Russian)
14. Matveev R.S. (2012) *Pathophysiology of mechanisms of damage and diseases of the oral mucosa.* Cheboksary: AU Chuvashii IVU, 88 p. (in Russian)
15. Barer G.M. (2015) *Therapeutic dentistry: 3 part textbook: Diseases of the oral mucosa.* Moskva: GJeOTAR-Media, 256 p. (in Russian)
16. Borovskij E.V. (2001) *Therapeutic dentistry: textbook.* Moskva: Medicina, 736 p. (in Russian)
17. Borovskij E.V. (2003) *Therapeutic dentistry: textbook for students of medical universities.* Moskva: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 840 p. (in Russian)
18. Danilevskij N.F. (2013) *Therapeutic dentistry: 4 part textbook. Vol. 4: Diseases of the oral mucosa.* Kiev: Medicina, 632 p. (in Russian)
19. Dmitrieva L.A., Maksimovskij Ju.M. (ed.) (2015) *Therapeutic dentistry: national guidance, 22nd edition, revised and enlarged.* Moskva: GJeOTAR-Media, 888 p. (in Russian)
20. Lukinyh L.M., Zhdanova M.L., Tjaunova N.V. (2015) *Precancerous diseases of the oral mucosa and the red border of the lips: a study guide.* Nizhnij Novgorod: Nizhegorodskaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija, 88 p. (in Russian)
21. Kostina I.N. (2019) *Precancerous diseases of the oral mucosa, the red border of the lips and facial skin: a study guide for dentists-surgeons, maxillofacial surgeons and dentists-therapists.* Ekaterinburg: Tirazh, 84 p. (in Russian)
22. Firsova I.V. (2015) *Cheilitis. Clinic, diagnostics and differential diagnostics: a study guide.* Volgograd: VolgGMU, 128 p. (in Russian)
23. Trizna N.M., Koljadich Zh.V., Moiseev P.V., Okeanov A.V., Evmenenko A.A., Poljakov S.L. (2020) Epidemiological features of malignant tumors of the head and neck in the Republic of Belarus. *Evrzjskij onkologicheskij zhurnal*, vol. 8, no 4, pp. 230–246. (in Russian)

Подана/Submitted: 04.11.2021

Принята/Accepted: 25.11.2021

Контакты/Contacts: stomterap2@bsmu.by