

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**ХАЗРАТОВ АЛИШЕР ИСАМИДДИНОВИЧ**

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПРЕВЕНТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ И  
ОПТИМИЗАЦИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ  
ПАЦИЕНТАМ С РАКОМ ПОЛОСТИ РТА**

**МОНОГРАФИЯ**

Самарканд-2025

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**"УТВЕРЖДАЮ"**

**Председатель координационного совета экспертов**

**\_\_\_\_\_ д.м.н., профессор А.С. Кубаев**

**"\_\_" \_\_\_\_\_ 2025 г.**

**ХАЗРАТОВ АЛИШЕР ИСАМИДДИНОВИЧ**

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПРЕВЕНТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ И  
ОПТИМИЗАЦИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ  
ПАЦИЕНТАМ С РАКОМ ПОЛОСТИ РТА**

**МОНОГРАФИЯ**

Самарканд-2025

*На правах рукописи*

УДК 616.31-006-084:614.2

**Составители:**

**А.И. Хазратов**- Заведующий кафедрой хирургии полости рта и дентальной имплантологии Самаркандского государственного медицинского университета, д.м.н.

**Рецензенты**

*В данной монографии авторами впервые разработана и внедрена в практику комплексная система раннего выявления рака полости рта с использованием современных скрининговых технологий, включающая применение флуоресцентной диагностики, цифровой дерматоскопии и молекулярно-генетических маркеров в комбинации с традиционными методами клинического обследования. Впервые предложена интегрированная организационно-функциональная модель оказания онкостоматологической помощи, основанная на принципах мультидисциплинарного подхода и этапности лечения с участием врачей-стоматологов общего профиля, онкологов, челюстно-лицевых хирургов и специалистов по реабилитации.*

Монография обсуждена и утверждена на заседании Ученого совета Самаркандского государственного медицинского университета и рекомендована к печати.

" \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2025-год №\_\_ протокола

Ученый секретарь

У.Очилов

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И АББРЕВИАТУР.....</b>		<b>6</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>		<b>7</b>
<b>ГЛАВА I. РАК ПОЛОСТИ РТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>		<b>14</b>
§1.1	Терминология, определение, нозологические единицы.....	<b>15</b>
§1.2	Территориальная вариабельность распространенности рака полости рта в мире .....	<b>17</b>
§1.3	Современные методы диагностики рака полости рта .....	<b>19</b>
§1.4	Аспекты лечения онкологических заболеваний слизистой оболочки и органов ротовой полости .....	<b>33</b>
§1.5	Профилактика, реабилитация качество жизни пациентов .....	<b>37</b>
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>		<b>40</b>
§2.1	Общая характеристика клинического материала.....	<b>40</b>
§2.2	Методы исследования.....	<b>43</b>
§2.3	Эпидемиологические методы исследования.....	<b>46</b>
§2.4	Статистическая обработка клинического материала .....	<b>49</b>
<b>ГЛАВА III. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ РАКА ПОЛОСТИ РТА .....</b>		<b>54</b>
§3.1	<b>Заболеваемость.....</b>	<b>54</b>
§3.1.1	Мировые тенденции заболеваемости раком полости рта .....	<b>57</b>
§3.1.2	Заболеваемость рака полости рта в Республике Узбекистан ....	<b>61</b>
§3.1.3	Территориальные особенности показателей заболеваемости от РПР по Республике Узбекистан .....	<b>66</b>
§3.1.4	Анализ эпидемиологической ситуации заболеваемости РПР по Самаркандской области за 2011-2020гг.....	<b>72</b>
§3.2	<b>Смертность.....</b>	<b>77</b>
§3.2.1	Мировые тенденции смертности от рака полости рта.....	<b>77</b>
§3.2.2	Смертность рака полости рта в Республике Узбекистан.....	<b>81</b>
§3.2.3	Территориальные особенности показателей смертности от РПР по Республики Узбекистан.....	<b>85</b>
§3.3	Анализ эпидемиологической ситуации смертности от РПР по Самаркандской области за 2011-2020гг.....	<b>92</b>
<b>ГЛАВА IV. КОНЦЕПЦИЯ ОКАЗАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ОПУХОЛЯМИ ПОЛОСТИ РТА.....</b>		<b>96</b>
§4.1	Алгоритм стоматологической подготовки пациентов к специализированному лечению.....	<b>96</b>
§4.2	Алгоритм стоматологической помощи пациентам на этапах комплексного лечения опухолей полости рта .....	<b>97</b>

§4.3	Алгоритм стоматологической реабилитации пациентов после комплексного лечения опухолей полости рта.....	<b>100</b>
<b>ГЛАВА V. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯЗЫКА И ДНА ПОЛОСТИ РТА .....</b>		<b>102</b>
§5.1	Особенности тактики хирургического вмешательства при лечении местнораспространённых РЯ и ДПР .....	<b>102</b>
§5.2	Разработка и применение нового хирургического способа при опухолях дистального отдела языка и дно полости рта .....	<b>104</b>
<b>ГЛАВА VI. СТРАТИФИКАЦИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯЗЫКА И ДНА ПОЛОСТИ РТА.....</b>		<b>118</b>
§6.1	Критерии включения в исследования, группировка и систематизация больных раком языка и дна полости рта.....	<b>118</b>
§6.2	Непосредственные результаты лечения.....	<b>121</b>
§6.2.1	Осложнения после хирургического лечения.....	<b>122</b>
§6.2.2	Анализ осложнений после специальных (онкологических) методов лечения.....	<b>126</b>
§6.3	Отдаленные результаты лечения.....	<b>130</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>		<b>143</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>		<b>171</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>		<b>174</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>		<b>176</b>

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И АББРЕВИАТУР

ЗНО	-	злокачественные новообразования
РПР	-	рак полости рта
РЯиДПР	-	рак языка и дна полости рта
ЛТ	-	лучевая терапия
КТ	-	компьютерная томография
ЛТ	-	лучевая терапия
ЛУ	-	лимфатические узлы
МДТ	-	мандибулотомия
МР	-	местнораспространенный
МРТ	-	магнитно резонансная томография
МСКТ	-	мультиспиральная томография
ОРСТ	-	оростома
ПХТ	-	полихимиотерапия
РПР	-	рак полости рта
УЗДГ	-	ультразвуковая диагностика
ХЛТ	-	химио-лучевая терапия
ХТ	-	химиотерапия
ЧЛЮ	-	челюстно-лицевая область

## ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования полости рта представляют собой одну из наиболее актуальных и социально значимых проблем современной онкологии и стоматологии. Рак полости рта занимает 6-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире и характеризуется неуклонным ростом заболеваемости, высокой смертностью, значительным уровнем инвалидизации пациентов и существенными социально-экономическими потерями для общества.

По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), ежегодно в мире регистрируется более 377 000 новых случаев рака полости рта, при этом показатель смертности составляет около 177 000 случаев в год. Стандартизованный показатель заболеваемости варьирует от 1,5-3,0 на 100 000 населения в развитых странах до 8,0-20,0 на 100 000 в регионах с высокой распространенностью факторов риска. Особую тревогу вызывает тенденция к росту заболеваемости среди молодого населения и женщин, что связывают с изменением образа жизни и появлением новых этиологических факторов.

Рак полости рта характеризуется агрессивным течением, высокой склонностью к регионарному и отдаленному метастазированию, значительной частотой рецидивирования. Пятилетняя выживаемость пациентов при данной локализации опухоли составляет в среднем 50-65%, что существенно ниже показателей при других формах рака. Основными причинами неблагоприятного прогноза являются поздняя диагностика заболевания, когда опухолевый процесс диагностируется на III-IV стадиях в 60-70% случаев, недостаточная онкологическая настороженность медицинских работников первичного звена, организационные недостатки в системе оказания специализированной помощи.

Медико-социальная значимость проблемы определяется не только высокими показателями заболеваемости и смертности, но и существенным влиянием рака полости рта на качество жизни пациентов. Локализация опухоли в области жизненно важных анатомических структур приводит к

нарушению основных функций: жевания, глотания, речеобразования, что существенно ограничивает социальную адаптацию больных. Лечение рака полости рта часто сопровождается развитием тяжелых осложнений и требует длительной медицинской и социальной реабилитации.

Анализ современной научной литературы свидетельствует о значительных достижениях в понимании этиологии и патогенеза рака полости рта. Установлена роль традиционных факторов риска: табакокурения, употребления алкоголя, жевания бетеля и других психоактивных веществ, хронической механической травматизации слизистой оболочки, недостаточной гигиены полости рта, инфицирования вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска. В последние годы активно изучается роль генетических факторов, нарушений иммунного статуса, воздействия профессиональных вредностей и экологических факторов в развитии злокачественных новообразований полости рта.

Достигнуты определенные успехи в совершенствовании методов диагностики рака полости рта. Внедрение современных морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования позволяет более точно верифицировать диагноз, определять прогностические факторы и индивидуализировать лечебную тактику. Развитие эндоскопических технологий, методов лучевой диагностики, включая магнитно-резонансную и позитронно-эмиссионную томографию, способствует улучшению стадирования опухолевого процесса и планирования лечения.

Во всем мире в крупных научных центрах весьма перспективными представляются исследования по оценке вклада для ранней диагностики и реабилитации РПР (S.Abati et al., 2020; Sh. Vang et al., 2023). Изучено прогнозирование рака полости рта с помощью неинвазивного генетического скрининга (рак полости рта может быть выявлен путем обнаружения генетических изменений в эпителиальных клетках слизистой оболочки) (Poell et al., 2022). Более того, установлено, что рак полости рта ухудшает внешний

вид, произношение, глотание и восприятие вкуса (Yunhan Tan, Zhihan Wang, Mengtong Xu, Bowen Li, Zhao Huang, Siyuan Qin, Edouard C. Nice, Jing Tang & Canhua Huang, 2023). В научных трудах нет чётких указаний на границы поражения, которые могли бы помочь практикующим стоматологам и оториноларингологам в работе. Это направление активно исследуется и изучается. Наряду с уже известными методами диагностики РПП, в настоящее время приоритетным является использование молекулярно-биологических методов. Эпидемиологические особенности и их возникновения пока не проводились. На сегодняшний день для лечения рака языка и дна полости рта (РЯиДПР) используются два основных подхода: комбинированный и комплексный. Они подразумевают проведение хирургического вмешательства, лучевой терапии и медикаментозного лечения в определённой последовательности. В случае РПП хирургическое вмешательство играет ключевую роль, поскольку эффективность терапии напрямую связана с тем, насколько радикально была проведена операция. (П.В. Светицкий, 2016). Проблемы, связанные с проведением радикальных операций, обусловлены наличием анатомически сложных структур, особенно когда опухоль находится в задних отделах ротовой полости. Это создаёт значительные технические трудности. Некоторые авторы предлагают использовать метод мандибулотомии для предотвращения возможных осложнений. (П.В. Светицкий, 2016, А.А. Ганиев 2022). Наш опыт и анализ литературы показывают, что после таких операций могут возникнуть определённые осложнения. Гнойно-септические осложнения и нарушения стабильности нижней челюсти, из-за расшатывания краёв, могут привести к тяжёлым последствиям и неудовлетворительным результатам.

Значительно расширился арсенал методов лечения рака полости рта. Наряду с традиционными хирургическими методами активно развиваются органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции, совершенствуются технологии лучевой терапии, включая стереотаксическую радиохимию и протонную терапию. Внедрение в клиническую практику

таргетной и иммунотерапии открывает новые возможности для лечения распространенных и рецидивных форм заболевания.

Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи, проблема рака полости рта остается далекой от решения. Основные показатели заболеваемости и смертности не демонстрируют существенной положительной динамики, что указывает на необходимость кардинального пересмотра стратегических подходов к борьбе с данной патологией. Особую актуальность приобретают вопросы первичной и вторичной профилактики, раннего выявления заболевания, оптимизации организационных форм оказания медицинской помощи.

Профилактика рака полости рта должна рассматриваться как приоритетное направление онкостоматологии, учитывая установленную связь заболевания с управляемыми факторами риска. Первичная профилактика включает комплекс мероприятий по устранению или минимизации воздействия канцерогенных факторов: борьбу с табакокурением и употреблением алкоголя, санитарно-просветительную работу среди населения, профессиональную гигиену полости рта, своевременное лечение предраковых заболеваний.

Вторичная профилактика предполагает раннее выявление злокачественных новообразований полости рта на стадиях, когда возможно проведение радикального лечения с хорошими функциональными и косметическими результатами. Ключевая роль в этом процессе принадлежит врачам-стоматологам общего профиля, которые имеют наибольшие возможности для регулярного осмотра полости рта и выявления подозрительных изменений слизистой оболочки.

Особое значение приобретает третичная профилактика, направленная на предотвращение рецидивов и метастазов заболевания, а также на медицинскую и социальную реабилитацию пациентов. Комплексная реабилитация больных раком полости рта требует участия

мультидисциплинарной команды специалистов и использования современных технологий восстановительного лечения.

Эффективная борьба с раком полости рта невозможна без создания адекватной организационной структуры оказания медицинской помощи. Современная система должна обеспечивать преемственность и этапность лечения, начиная от первичного выявления заболевания на уровне амбулаторно-поликлинического звена до проведения высокотехнологичного лечения в специализированных онкологических центрах.

Особую актуальность приобретают вопросы интеграции стоматологической и онкологической служб, создания единых центров диагностики и лечения опухолей головы и шеи, развития телемедицинских технологий для консультирования сложных случаев и обеспечения доступности специализированной помощи в отдаленных регионах.

Были получены результаты, которые позволили улучшить понимание эпидемиологических и молекулярно-биологических аспектов, методов коррекции, лечения и прогнозирования рака органов полости рта. В частности, было доказано, что стоматологическая помощь является ключевым фактором в диагностике и лечении рака полости рта. Исследователи из Catalan Institute of Oncology (Испания) обнаружили, что при метастазировании рака в органы полости рта (OSCC) происходит распространение гликопротеина подопланина (PDPN) из эпителиально-мезенхимальной области, Yonsei University (Республика Корея) разработал стратегию современной диагностики и лечения онкологических заболеваний на основе программ Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase и Cochrane Library. Также была создана трансоральная роботизированная хирургическая практика рака органов полости рта. Создана методология, направленная на диагностику, терапию и прогнозирование онкологических заболеваний ротовой полости, а также изучение их эпидемиологических и молекулярно-биологических характеристик (Самаркандский Государственный медицинский университет, Узбекистан).

В мире проводятся ряд научных исследований по совершенствованию алгоритма ранней диагностики и прогноза формирования злокачественных новообразований ротовой полости на основе анализа клинико-инструментальных и исследования вклада молекулярно-генетических факторов, включая следующие исследования по приоритетным направлениям: оценка функциональных особенностей полости рта и челюстно-лицевой области у пациентов, роль стоматолога при заболевании; оценка функциональных особенностей раков полости рта, особенно с обоснованием использования новых технологий в лечении рака языка и дна полости рта; исследование особенностей эпидемиологического и стратификационного анализа; внедрение новых операционных методов; стоматологический уход больных до и после комбинированного лечения данным заболеванием.

Автором были впервые были рассчитаны прогнозные показатели больных, страдающих раком языка и раком дна полости рта, а также разработаны профилактические программы стоматологической помощи, направленные на раннюю диагностику и выявление РПП, а также разработаны и внедрены в практику алгоритмы стоматологической реабилитации у больных с опухолями опасных участков языка и дна полости рта также применены методы индивидуальной стоматологической помощи, учитывая цитометрические, клинические характеристики и гистологическое исследование с учетом происхождения клеток.

Автор впервые на основе анализа эффективности проведения хирургической операции у больных с раком языка и дна полости рта доказана эффективность применения усовершенствованной мандибулотомии, что привело к снижению гнойных осложнений и увеличению средней продолжительности жизни пациентов. В течение исследования автором доказано, у больных с опухолями опасных участков языка и дна полости рта проведение усовершенствованной мандибулотомии с установкой остомии позволило выполнить полноценную хирургическую операцию на задних участках полости рта и ротоглотки с развившимися формами рака, что привело

к снижению количества послеоперационных осложнений в два раза, а также обеспечило восстановление жевательных, глотательных и речевых функций в кратчайшие сроки.

На основании проведенных исследований определены основные факторы риска развития рака полости рта в современных эпидемиологических условиях, выявлены ранние клинические и морфологические маркеры злокачественной трансформации предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта. Разработана система стратификации пациентов по группам риска с определением индивидуализированных алгоритмов профилактического наблюдения и превентивных мероприятий. Предложены научно-обоснованные протоколы первичной, вторичной и третичной профилактики рака полости рта, адаптированные к условиям различных уровней оказания медицинской помощи. Представлены результаты комплексного анализа эффективности различных организационных моделей онкостоматологической помощи, обоснованы оптимальные маршруты ведения пациентов от этапа первичного выявления до завершения реабилитационных мероприятий. Определены критерии качества диагностики и лечения рака полости рта, разработана система индикаторов для мониторинга и оценки эффективности противораковых программ.

Монография предназначена для широкого круга специалистов: онкологов, стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, оториноларингологов, организаторов здравоохранения, клинических ординаторов, аспирантов, докторантов и студентов медицинских высших учебных заведений.

## ГЛАВА I. Рак полости рта (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Рак полости рта (РПР) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, так, ежегодно во всем мире регистрируется более 200 000 новых случаев, 2/3 из которых происходят в развивающихся странах. Общий уровень смертности от РПР остается высоким и составляет около 50% даже при наличии современных способов диагностики и лечения, медицинского обслуживания, что вероятно связано с поздней стадией заболевания при его проявлении. В этом обзоре приведены последние достижения в понимании значимости основных факторов риска развития РПР, полученных из литературных источников, в частности табака, алкоголя и бетеля, а также генетических полиморфизмов, определяющих их метаболизм, который может предрасполагать пациентов к карциноме полости рта, вирусной теории развития (папиллома вирус человека (ВПЧ)), при которых встречаются поражения эпителия полости рта с наличием злокачественного потенциала.

Рак полости рта (РПР), его симптомы и признаки наблюдались и описывались медициной с древних времен. Первые описания новообразований полости рта (ПР) были сделаны выдающимися врачами и хирургами древних цивилизаций. РПР включает рак губы и все подтипы полости рта и ротоглотки [1]. Согласно данным исследователя Globocan РПР по распространенности занимает 16-место, а по смертности 15-е во всем мире, при этом заболеваемость РПР (с поправкой на возраст) в мире составляет 4,0<sup>0</sup>/000, но следует отметить довольно значительную её изменчивость, которая зависит от пола, возраста, страны проживания, расы и этнической принадлежности, а также социально-экономических условий [2]. Как известно в бремени возникновения злокачественных новообразований (ЗН) большую роль играют территориальные зависимости, несомненным являются существующие различия между развивающимся и западными странами. Они связаны с различными привычками населения, продолжительностью жизни, профилактическим образованием и качеством медицинского обслуживания в каждой отдельно взятой стране. Так, в большинстве развивающихся странах

основными факторами являются - бедность, неграмотность, что обуславливает запущенные стадии заболевания, отсутствие доступа к медицинской помощи и недостаточно слаженная инфраструктура для обеспечения полноценной диагностики и лечения [3-4]. Многие физические состояния, экологические и генетические факторы являются установленными в качестве риска развития РПР [5-8].

Таким образом, в то время как в Северной Америке и Европе инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ) «высокого риска» являются причиной растущего процента рака ротоглотки среди молодых людей, для других инфекционных агентов эта связь все еще обсуждается (например, сообщалось, что различные виды, принадлежащие к роду *Candida*, производят эндогенные нитрозамины из пищевых нитритов, присутствующих в полости рта, особенно в слюне) [9-12]. Уровень смертности от него остается высоким, в первую очередь зависящим от стадии заболевания на момент постановки диагноза, которая часто уже является запущенной.

### **§1.1. Терминология, определение, нозологические единицы**

Рак полости рта (РПР) – это, злокачественное новообразование (ЗН), которое может поражать различные части ПР и ротоглотки, включая губы, язык, щеки, дно ротовой полости, небо и миндалины. Исторически известно, что его симптомы и признаки наблюдались и описывались с древних времен. РПР развивается в определенной анатомической зоне, начиная от губ в пределах круглой области сзади, с охватом желобоватых сосочков на спинке языка, лобных небных дужек до их соединения с твердым и мягким небом. В большинстве случаев (85-95%) РПР представлены плоскоклеточным раком [13]. Из общей составляющей всех ЗН 2% приходится на РПР в год, из-за высокой частоты и высокого уровня смертности данная патология представляет серьезную проблему в большинстве стран мира [54,14]. После плоскоклеточных карцином вариантами опухоли являются карциномы малых слюнных желез, такие как мукоэпидермоидные и аденоидные кистозные карциномы, базально-клеточные, мезенхимальные ЗН, гематологические

опухоли и меланомы. РПП может развиваться как самостоятельно, так и из предраковых диспластических поражений, которые проявляются в виде: эритроплакии, лейкоплакии, субмукозного фиброза и красного плоского лишая, а также их сочетания. В этих случаях повторное воздействия канцерогенов – алкоголь, табак, диета с низким содержанием овощей и фруктов, избыточный уровень солнечной инсоляции, наличие ВПЧ вирусов способствуют злокачественной трансформации. Плоскоклеточные карциномы ПР могут возникать в форме веррукозных или базалоидных ЗН, которые имеют плохой прогноз. Классификация РПП проводится на основе определения гистопатологических подтипов – кератинизация, клеточная атипия, ядерный полиморфизм, митотическая активность, эти процессы в конечном итоге приводят к разделению опухолей на хорошо, умеренно или плохо дифференцированные формы. Согласно проведенным ретроспективным исследованиям [15], определено, что дно - 22% всех случаев, а также передняя часть основания ПР (21%) являются наиболее частыми местами возникновения РПП, за которыми далее следует альвеолярный отросток (18%) и край языка (15%). Твердое небо идентифицируется как частая анатомическая область верхней челюсти (5%). Таким образом, развитие РПП включает глубокое проникновение в местные структуры, с распространением на лимфатические узлы шеи и дальнейшим отдаленным метастазированием.

На ранних стадиях процесса и развития опухоли каких-либо специфических симптомов не отмечается, что обуславливает отсутствие внимания к начальным этапам заболевания среди больных, т.е. пациенты до тех пор, пока рост опухоли не станет заметен и не вызовет функциональных нарушений никуда не обращаются, что объясняет тот факт, что до 50% РПП диагностируются на IV и менее 25% на первой стадии заболевания.

## **§1.2. Территориальная вариабельность распространенности рака полости рта в мире**

Согласно данным статистики Международного агентства по исследованию рака (МАИР) за 2022 год [16], ежегодно выявляется суммарно 389 846 случая ЗН губ и ротовой полости, что соответствует общей стандартизированной по возрасту заболеваемости 4,0 на 100 000 человек. Из этого количества 247 479 (69,0%) мужчин и 111 164 (30,9%) женщин, что дает стандартизированную по возрасту заболеваемость - 5,8 на 100 тыс. у мужчин и 2,3 на 100 тыс. у женщин, соответственно. В общей статистике ЗН, РПП занимает 11-е место среди мужчин (2,6% от всех видов рака) и 19-е среди женщин (1,3% от всех видов рака). По данным МАИР [16], показатель заболеваемости растет экспоненциально с возрастом, начиная с 0,09-0,13 на 100 тыс. в возрасте до 25 лет и достигая 14,4-28,8 на 100 тыс., после 75 лет. Наиболее высокий уровень заболеваемости определяется в Океании (7,7), в Европе (4,4), Азии (4,3), Северной Америке (4,3), Южной Америке (2,7) и Африке (1,7 на 100 тыс. населения). Эпидемиологические исследования показывают заболеваемость РПП имеет тенденцию к увеличению во всех континентах за последние три десятилетия, с наибольшим приростом в Азии (в 1,93 раза).

Что касается смертности, ежегодно от этой патологии умирает - 188 438 человек, при этом кумулятивный стандартизованный показатель по возрасту составляет  $2,0^{0/000}$ , что означает 50% риск смерти при развитии РПП. Из кумулятивного числа смертей мужчин - 122 442 (70,0%), женщин - 52 473 (29,9%), стандартизация по возрасту которых составляет  $2,8^{0/000}$  у мужчин,  $1,2^{0/000}$  у женщин. Необходимо отметить рост смертности соответствует старению у обоих полов от 0,03-0,05<sup>0/000</sup> до 25 лет и 7,9-14,4<sup>0/000</sup> после 75 лет и старше.

Распределение смертности по миру однородные в сравнении с заболеваемостью, самый высокий уровень зарегистрирован в Азии – 2,4 на 100 тыс. населения; средний в Европе – 1,7; Океании – 1,6; Африке – 1,2 и Южной Америке – 1,0; значительно низкий в Северной Америке – 0,7. Эти цифры можно соотнести на прямую с риском смертности – 70% в Африке, 60% в

Азии, 40% в Южной Америке и в Европе, 20% в Северной Америке и Океании. Следует отметить, что смертность от РПР также как и заболеваемость в Азии продолжает увеличиваться, и за последние 30 лет выросла в 1,71 раза, в сравнении другими континентами, где она имела стабильные показатели.

РПР также занимает значительное место в структуре ЗН в Республики Узбекистан. Согласно имеющимся данным статистики в 2022 году по РУз было зафиксировано 21 976 новых случаев ЗН, из них 552 с РПР, что составляет 2,51% от общего числа. Среди заболевших РПР мужчин - 63,9%, а женщин - 36,1%, что свидетельствует о преобладании мужского пола в группе заболевших от РПР в целом [17]. За период 2011-2020 годов зарегистрировано 5 015 случаев РПР, из которых мужчины составляли 3 135 (62,5%), а женщины - 1 880 (37,5%).

Также как и мировые данные в статистических показателях заболеваемости и смертности имеются региональные и территориальные различия, причинные факторы и риск которых требует глубокого эпидемиологического изучения, что и осуществлено в рамках настоящего исследования, описанных/ в последующих главах.

### ***Факторы риска развития рака полости рта***

Среди общепризнанных четырех основных признаков риска на смертность от РПР согласно данным Глобального исследования бремени болезни, травм и факторов риска [18] употребление алкоголя и курение являются наиболее частыми, среди мужчин (более 80%), жевание табака - среди женщин (более 50%). В большинстве случаев РПР диагностируется среди мужчин пожилого возраста, но последние тенденции показывают другую картину – все больше молодых некурящих женщин подвергаются этой патологии [19].

Исходя из известных фактов, РПР регистрируется в 5-9 раз чаще у курящих, в сравнении с некурящими, и в 17 раз чаще заболеваемость увеличивается среди лиц, которые выкуривают более 80 сигарет в день [20].

Чрезмерное употребление алкоголя усиливает негативное воздействие никотина, при котором риск возникновения РПП увеличивается в 30 раз, среди людей, которые употребляют более 100 гр. в день, при меньшем потреблении риск увеличивается в 3-9 раз [21].

Употребление табака в виде жевания, нюхательного, а также электронных сигарет способствует развитию РПП, т.к. при этом способе используют орех катеху или табак, который смешивают с гашеной известью, бетелем, подсластителями или специями, а они как известно обладают канцерогенным воздействием [22].

Ультрафиолетовая инсоляция солнечных лучей также является одним из факторов риска развития рака губы и ПР [23]. Несоблюдение гигиенических норм ПР также является одним из факторов, приводящих к развитию РПП.

На сегодняшний день известна вирусная теория развития РПП, при этом ВПЧ-16 и 18 типов считаются факторами риска развития заболевания, ВПЧ-16 типа – у 14,9% случаев, ВПЧ-18 типа – у 5,9% [24].

Согласно исследованиям ВОЗ [25], ВПЧ-16 типа рассматривается как один из факторов, являющихся причиной развития РПП в 3% случаев.

### **§1.3. Современные методы диагностики рака полости рта**

Существует широко распространенное мнение, что затруднение в диагностике РПП вызвана недостаточной осведомленностью населения о признаках, симптомах и факторах риска данного заболевания [26], что приводит к запоздалой диагностике и невозможности применения обычных клинических методов исследования.

В 1830 году сэр Эдвард Хоум опубликовал первую статью, в которой описывались злокачественные опухоли человека на микроскопическом уровне, с последующими разъяснениями Иоганнеса Мюллера в 1838 году [27]. Только лишь, в XIX веке гистологическая технология нашла широкое распространение, а метод заливки образцов воском стал стандартной техникой для сохранения биологического материала для гистологических исследований. В XXI веке замораживание срезов стало обычной практикой.

Французский ботаник Франсуа-Венсан Распай, первым открыл химический процесс, применяя микроскопический анализ тканей и клеток [28].

Развитие технологий способствовало инновационным прогрессам, благодаря которым произошли значительные изменения и существенно расширились знания о возможности возникающих генетических аномалий, а также существовании различных видов злокачественных опухолей. Последние 20 лет широко вошли в клиническую практику методы молекулярной диагностики, достигнуты значительные успехи при использовании методов счетной цитологии, телескопа, конфокальной микроскопии, определении опухолевых маркёров, микрочипирования и других технологий. Как известно [29,145], отсутствие современного оборудования для осуществления работы с человеческими тканями привело к замедлению развития хирургической патологии. До XIX века, согласно историческим рукописям, методика заливки образцов ткани воском была редкостью, и только к началу XX века стали использовать замороженные срезы ткани для проведения морфологических методов исследования [15]. Потенциальные злокачественные заболевания достаточно сложно выявить при стандартном клиническом осмотре, в связи с чем основой диагностики этих состояний являются микроскопические исследования поврежденных клеток и тканей [4]. Недостаток ресурсов для проведения профилактики и лечения РПР привел к тому, что в настоящее время наблюдается тенденция к росту этих заболеваний, составляя 50-60% большинства поражений этой области [5].

Несмотря на улучшение 5-летней выживаемости от этих ЗН она остаётся низкой и составляет не более 53-60% [30]. Большинство ЗН ПР регистрируются на поздних стадиях заболевания, являясь одной из основных причин незначительного прогресса в показателях выживаемости [31].

Основным способом, включенным в диагностику при РПР, является осмотр ротовой полости, который используется для скрининга пациентов на

наличие заболеваний и предраковых поражений. Большое значение в диагностике наследственных заболеваний и видов рака приобрели исследования уникальных генетических профилей, определяющих патологические процессы. Понимание стандартов, а также других природных циклов, оцениваемых субатомной конструкцией, являются ключевыми для проведения эффективного планирования и внедрения в современные диагностические методы вместе с традиционными.

Молекулы ДНК и РНК находятся в ядре каждой клетки организма. Для медицинских исследований ДНК чаще всего получают из образцов крови, костного мозга и тканей, взятых посредством биопсии или хирургического вмешательства. Дополнительно возможно использование мазков с внутренней поверхности щеки. ДНК также можно выделить из тканей, зафиксированных формалином и залитых парафином. Процесс их извлечения можно осуществить из тканей только после разрушения белковых сшивок, депарафинизацией и протеиназной обработкой [6]. Деградированную ДНК из фиксированных тканей можно амплифицировать с помощью ПЦР. При этом сообщается, что выделение РНК из формалин-фиксированных образцов менее эффективно, чем из свежих тканей [32].

С помощью антигенов и антител проводится ИГХ анализ и другие современные молекулярные исследования. Главным фактором своевременности диагностики является раннее обращение к специалисту: потеря времени на начальных этапах РПР обычно связано с непониманием заболевшего проявлениями заболевания, их симптомов, возникновением стадии отрицания и игнорирования. Вторая потеря – часто связана с недостаточной квалификацией медицинского персонала, стоматологов, что также утяжеляет состояние процесса. Ещё одной потерей времени считается промежуток, когда заболевание обнаружено и начато лечение. Это определяет необходимость повышения информированности населения, с обучением программам самообследования, а также повышении квалификации медицинских работников, оказывающих помощь этой категории больных.

Большинство случаев РПП развивается на фоне предраковых состояний, когда в отличие от здоровой слизистой потенциально злокачественные поражения имеют большую вероятность, переродиться в рак. Одними из распространенных предраковых состояний РР считаются лейко-, эритроплакии, красный лишай, актинический хейлит.

Выживание среди пациентов при РПП увеличивается при проведении ранней диагностики и своевременного лечения. Это определяет необходимость наличия современных диагностических инструментов, оказывающих и являющихся ценными для достижения поставленных задач [33]. Микроскопическая картина РПП может быть разнообразной – от смешанных белых эритематозных изменений на слизистой до формирования язвы, края которых приподняты, незаживающие язвы могут быть подозрительным признаком малигнизации, при этом они выявляются в более поздних стадиях.

Макроскопически – при пальпации можно определить плотную опухоль с инфильтрирующим ростом, которая на разрезе имеет коричневый или белый цвет.

Предраковые состояния РПП имеют многоступенчатый характер, развивающийся в динамике, путем постепенных изменений клеточных структур и их озлокачествления. Эти процессы могут протекать различно: иногда с прогрессией и формированием ЗН; иногда с развитием доброкачественной опухоли, либо регрессией и стабилизацией процесса, при этом причинные факторы этих изменений остаются неясными. Имеются гипотезы их зависимости от иммунобиологического состояния организма, а также характера и продолжительности воздействия канцерогенных факторов [34].

Как показывают исследования и клинические наблюдения, формирование опухоли проходит ряд патологических процессов. Так, Шабад Л.Д. выделял 4 стадии злокачественной трансформации:

1. Неравномерная диффузная гиперплазия.

2. Очаговые разрастания (гипертрофия) на фоне диффузной гиперплазии из мультицентрических зачатков с признаками незрелости и атипии.
3. Формирование узла из очаговых пролифератов, отграниченного от окружающих тканей (доброкачественная опухоль).
4. Малигнизация (метаплазия).

Факторами способствующему развитию предраковых состояний относится как экзогенные (негативные воздействия окружающей среды), так и эндогенные (изменения в состоянии самого организма). К экзогенным относятся:

1. Механические: неправильный прикус, некорректное расположение отдельных зубов, некачественные реставрации и протезы, патологическая стираемость зубов, вредные привычки (удержание в ротовой полости карандашей, ручек, гвоздей и т. д.).

2. Бытовые, химические: специи, высоко концентрированные растворы этанола, табак (курение, жевание), негашеная известь (бетель), курение табака сигарет и других табачных продуктов.

3. Производственные: различные пары и аэрозоли химических соединений и веществ.

4. Частые термические травмы и повреждения: горячая пища, гипертермия при курении, воздействие горячего пара при работе на заводах и фабриках и промышленных предприятиях.

5. Метеорологические: неблагоприятные условия окружающей среды, высокая солнечная инсоляция, уровень пыли, ветер, аэрозоли.

6. Биологические: микроорганизмы, патогенных для человека, дрожжеподобные грибы, вызывающие ороговение слизистой оболочки языка, бледная спирохета, палочка Коха.

7. Ионизирующее излучение: важный фактор для пациентов, получавших лучевую терапию для лечения опухолей, при которой окружающая слизистая оболочка ротовой полости также подвергается облучению.

8. Химические: бытовые и производственные.

Эндогенные факторы, к ним относятся: анатомо-физиологические – высокая склонность СО ПР к ороговению; психологическое воздействие – психические травмы и др.; заболевания ЖКТ – хронические гастриты, энтериты и колиты; лихорадка; ксеростомия любой этиологии; системные заболевания – красная волчанка (СКВ), псориаз и др.

Диагностика РПП предполагает проведение биопсии с последующим гистологическим анализом, как рекомендует Ричард Д. Для выявления метастазов в лимфатические узлы может быть назначена тонкоигольная аспирационная биопсия. В полученных образцах обнаруживаются лимфоидные клетки, смешанные с опухолевыми эпителиальными клетками, которые содержат внутриклеточные и внеклеточные кератиновые образования. Также наблюдается воспалительная реакция и наличие некротического детрита[35]. Признано, что гистологические исследования являются «золотым» стандартом при диагностике РПП. Необходимо отметить, что этот тип опухоли характеризуется высокой пролиферативной активностью клеток, инвазией опухолевых клеток в соединительную ткань, формированием кератиновых «жемчужин» [36]. Кератин продуцируется эпителиальными клетками, являясь признаком их дифференцировки, это обстоятельство позволяет считать их маркерами дифференцировки опухолей, с возможностью использования в клеточной биологии, эмбриологии и патологии. В зависимости от степени дифференцировки выделяют два типа: высокодифференцированный и низкодифференцированный. При высокодифференцированном типе можно наблюдать ячейки, которые образуют тяжи с островками. Эти островки состоят из крупных клеток с розовой цитоплазмой, содержащих десмосомы и круглые ядра. Иногда такие клетки могут напоминать дискератозные или раковые «жемчужины».

**Кератоз** объединяет группу кожных и слизистых болезней не воспалительного характера, характеризующихся утолщением и образованием роговых слоев.

**Гиперкератоз** – значительное утолщение рогового слоя при кератозе, клинически проявляется изменением цвета и рельефа СО, образованием возвышенных белесоватых участков (папулы, бляшки).

**Дискератоз** – нарушение процесса ороговения эпителия, сопровождается дискератинизацией и дегенерацией клеток шиповатого слоя, он может быть очаговым (ограниченным) или диффузным (распространенным).

**Очаговый дискератоз** проявляется чрезмерным разрастанием (продуктивный) или наличием дефектов покрытия (деструктивный), наиболее часто встречается смешанная форма.

**Паракератоз** – характеризуется нарушением ороговения, связан с потерей эпителиальными клетками способности производить кератогиалин, это проявляется разрыхлением рогового и исчезновением зернистого слоя. Для многих участков слизистой оболочки это состояние частично является нормой.

**Акантоз** – процесс характеризуется утолщением эпителия за счет усиленной пролиферации базального и шиповатого слоев с увеличением или снижением энергетического обмена (пролиферационный или ретенционный акантоз).

По мере развития и увеличения опухоли становятся более заметными клеточные и ядерные изменения: гиперхромазия и митозы, в том числе атипичные. Чтобы точнее определить тип клеток и выявить их архитектонику, необходимо провести иммуногистохимическое исследование с использованием целевых маркеров. В случае инфильтрирующего роста высокодифференцированных опухолей можно обнаружить крупные участки. В менее дифференцированных опухолях такие участки могут иметь пилообразную или пальцевидную форму, а также представлять собой островки или единичные опухолевые клетки, расположенные диффузно. Прилегающей слизистой оболочке на ранних стадиях выявляется эпителиальная дисплазия; при низкодифференцированных опухолях определяется периневральная и лимфатическая инвазия [37].

По классификации ВОЗ (2017) [38-39], выделяют следующие гистологические варианты:

1. Базалоидный рак — это высокодифференцированная опухоль, которая часто даёт метастазы. Прогноз при этом заболевании такой же, как и при обычном плоскоклеточном раке.
2. Железисто-плоскоклеточный рак — это агрессивная опухоль, которая часто распространяется по организму. Прогноз при этом заболевании хуже, чем при обычном плоскоклеточном раке.
3. Веретенклеточный рак — это опухоль, которая часто рецидивирует после лучевой терапии и может привести к появлению второй первичной опухоли. Прогноз при этом заболевании хуже, чем при обычном плоскоклеточном раке.
4. Carcinoma cuniculatum — это высокодифференцированная опухоль, которая обычно локализуется на слизистой оболочке в области надкостницы. Для этой опухоли характерен местнодеструктивный рост с образованием свищей и пазух, заполненных гноем. Эта опухоль не метастазирует, но может рецидивировать.
5. Веррукозная карцинома — это хорошо дифференцированная опухоль, которая не даёт метастазов и имеет неглубокую инвазию. Она растёт экзофитно, атипия выражена слабо. Прогноз при этом заболевании хороший, но опухоль может прогрессировать в обычный инвазивный рак.
- 6) Лимфоэпителиальная карцинома — редкое заболевание, которое обычно развивается на поздних стадиях. В 70% случаев оно связано с метастазами в регионарных лимфатических узлах и вирусом Эпштейна–Барр.
- 7) Сосочковый (папиллярный) ПР может быть двух типов: кератинизированный и некератинизированный. Чаще всего он локализуется на десне. Прогноз при этом заболевании лучше, чем при обычном ПР.
- 8) Акантолитический ПР — это вариант поражения кожи, который может возникнуть на губах. Иногда акантолизис проявляется в виде аденоидных разрастаний в низкодифференцированных ПР СОР.

Базалоидный и железисто-плоскоклеточный являются наиболее агрессивными [40,41]. Агрессивное течение этой формы можно объяснить формированием отдаленных метастазов в печень и легких.

Плоскоклеточный рак с железистыми элементами — это агрессивное и опасное заболевание, которое встречается нечасто. У мужчин оно диагностируется в два раза чаще, чем у женщин. Прогноз неблагоприятный, особенно если опухоль даёт метастазы в лимфатические узлы на шее и распространяется по крови. Шансы на выживание в течение пяти лет составляют от 13% до 50%.

Следует принимать во внимание генетическую вариативность плоскоклеточного рака, при котором наблюдаются делеции в 3-, 8-, 9- и 17-й хромосомах, а также дупликации в 3-й и 11-й. Эти изменения не вызывают клинических симптомов, но присутствие высокоонкогенных генов приводит к множеству мутаций, что подчёркивает их ключевую роль в развитии онкологического процесса. (TP53, CDKN2a, PTEN, HRAS, PIC3SA) [42,43]. Прогнозирование течения плоскоклеточного рака представляет собой сложную задачу из-за высокой агрессивности заболевания. Это связано с тем, что рак быстро распространяется на соседние ткани и может давать метастазы в лимфатические узлы на ранних стадиях. Пятилетняя выживаемость пациентов без метастазов в шейные лимфатические узлы составляет 75%. Если же метастазы обнаружены в 1, 2 или 3 лимфатических узлах, то шансы на выживание снижаются до 49, 30 и 13%, соответственно [44].

В новом издании классификации ВОЗ введено понятие «потенциально злокачественные заболевания (ПЗЗ)», это болезни которые клинически проявляются высоким риском развития эпителиальной дисплазии и плоскоклеточного рака, к таким заболеваниям относят: эритро- и лейкоплакии, подслизистый фиброз ПР, врожденный дискератоз, хронический кандидоз, красный плоский лишай, но наиболее распространенным заболеванием считают лейкоплакию [45-46].

Ещё одним из морфологических терминов, который используется для описания патологического состояния эпителия является «дисплазия», проявляющаяся архитектурными и цитологическими изменениями, вызванными накоплением генетических нарушений, которые связаны с высоким риском трансформации в плоскоклеточный рак. Основными процессами характерными для дисплазии являются нарушения пролиферации, созревания и дифференцировки эпителиальных клеток, сопровождающихся изменениями гистоархитектоники тканей, нарушением рядности клеток, исчезновением полярности клеток базального слоя, акантозом, увеличением митоза, усиленной кератинизацией клеток, потерей межклеточных контактов и структуры клеток, гиперхромазией. Эпителиальная дисплазия делится на три степени: низкая, средняя и высокая. В новой классификации ВОЗ добавлен новый тип, связанный с ВПЧ высокого риска, для которого характерным является поражение всей толщи эпителия, с признаками апоптоза и кариорексиса, выраженной окраски ядра и цитоплазмы с выявлением ВПЧ высокого риска. Согласно литературным данным, развитие РПП при наличии дисплазии эпителия составляет 5-36%, чем выше степень дисплазии, тем выше риск малигнизации [47].

Ещё одним из высоко злокачественных вариантов согласно классификации ВОЗ, считают лейкоплакию, которая встречается среди 2-3% населения, обычно мужского пола, высокий риск развития связывают с курением, но может встречаться и у не курящих. Высокий риск её развития обусловлен избытком химических веществ в продуктах, которые употребляют в пищу, инфекционными заболеваниями, иммунодефицитными состояниями, наличием аллергического фона, нерациональным приемом антибиотиков, психоэмоциональное нарушение. В более чем 75% случаев лейкоплакии сопутствуют соматический заболевания – хронические патологии ЖКТ (52%) и эндокринные нарушения (45%). При идеопатических лейкоплакиях основной фактор возникновения – генетический.

Одним из современных методов диагностики лейкоплакии считают аутофлюоресцентную стоматоскопию – использование различных по интенсивности и спектром эндогенного излучения здоровых и пораженных тканей при возбуждении в ультрафиолетовом (УФ) спектре или видимых диапазонах спектра. Осмотр СО в свете при этой методике с излучением 380-460нм при озлокачествлении – резкое снижение интенсивности излучения окружающей здоровой ткани [50].

Также в диагностическом плане используют метод люминоскопии при помощи лампы Вуда, этот метод основан на способности ткани и клеточных элементов изменять свой естественный свет при действии УФ лучей, здоровая слизистая – оранжево-красные оттенки; эрозивно-язвенные поражения – темно-коричневого окрашивания; лейкоплакия – бело-голубое свечение. Точность данного метода – 75,9%.

Для скрининга предраковых состояний используют метод прямой визуализации флюоресценции – аппарат VELscope, он позволяет определить границы изменений СО, которые не определяются при визуальном осмотре. С помощью красителей можно окрашивать и визуализировать предраковые и раковые клетки, отражающие интенсивность окраски, степень выраженности диспластических изменений СО, но эти изменения выявляются при поздних предраковых процессах, поэтому ранние изменения определить этим методом не представляется возможным [51,52].

Щеточная цитология - недорогой, безболезненный и безопасный метод, при котором применяется цитощеточка, осуществляющая сбор клеток из эпителия ПР с последующим их окрашиванием по модификации Папаниколау и микроскопии. Учитывая большой процент ложноотрицательных результатов относительно выявления дисплазии эпителия ПР, данный метод не нашёл широкого применения и требует дополнительных диагностических исследований.

В настоящее время все шире внедряется в диагностику РПР современные методы исследования, примером может служить диагностика по

слюне или ротовой жидкости. Она основана на транскриптом слюны пациента, у которых при патологии определяют аномально высокие уровни *Carpocytophaga gingivalis*, *Prevotella melaninogenica* и *Streptococcus mitis* в слюне, а также гена-супрессора (TSG) p16, Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы и связанной со смертью протеинкиназы. Таким образом, растет интерес к изучению тестирования слюны на генетические паттерны, связанные с РПР, но учитывая высокую стоимость и отсутствие достаточной доказательной базы данный метод остается мало практикуемым.

Также существует метод выявления рака с помощью цитометрии, изображения ДНК, которые не требуют взятия образцов ткани [54]. Неоплазия эпителия ПР, а следовательно, и РПР, могут быть выявлены на ранней стадии с помощью неинвазивного и восприимчивого метода - цитологии с цитометрией ДНК [55].

#### **Диагностика с применением онко- и биомаркеров**

Маркеры опухолей существуют в плазме различных типов клеток, биологических жидкостях, клеточных мембранах и цитоплазме. Наиболее надежными индикаторами прогрессирования РПР являются наследственные мутации в p53, хромосомная полисомия (плоидность ДНК) и аномалия (называемые ЛОН) в хромосомах 3p или 9p (вероятно, из-за изменений в p16) [56,57]. Аналитические тесты, онкогены, маркеры клеток, ангиогенные указатели и атомы клеточного захвата, могут использоваться для прогнозирования РПР. Для идентификации РПР могут использоваться изменения экспрессии кератина, особенно в СО щеки. Отшелушенные клетки претерпевают такие же изменения при молекулярной диагностике, что и образцы биопсии опухоли [58].

#### **Диагностика с помощью ПЦР**

Данный метод позволяет идентифицировать как онкогены, связанные с раком (K-ras и Nras), так и гены-супрессоры опухолей (p53 и p16) [59]. Метод ПЦР расширил применимость и точность диагностического тестирования. Существенной проблемой является то, что он по-прежнему подвержен

артефактам загрязнения и амплификации, которые усложняют интерпретацию данных. Этот подход имеет большой потенциал для повышения точности диагностики, но он пока не получил широкого распространения из-за высокой стоимости [60].

**Метод оптической когерентной томографии** - нашел применение в нескольких областях, включая стоматологию, офтальмологию, дерматологию и желудочно-кишечную патологию, который был первоначально описан Бандейрой [61]. Оптическая когерентная томография (ОКТ) - это неинвазивный оптический диагностический инструмент на основе интерферометра [62]. Для обнаружения РПП используются показатели толщины эпителиального слоя и стандартное отклонение (SD) интенсивности сигнала ОКТ. Диспластические клетки аномального орального эпителия более изменчивы по размеру, форме, размеру ядра и организации, чем клетки нормального орального. Интенсивность рассеяния света и степень флуктуации пространственного распределения увеличиваются. Положительной стороной метода является то, что пациент не подвергается ионизирующему излучению или инвазивным процедурам с использованием ОКТ для получения поперечных изображений нормальных или пораженных тканей [63].

#### **Диагностическая гибридизация *in situ***

Гистологические и цитологические измерения экспрессии генов можно объединить с методами молекулярной биологии для создания гибридизации *in situ* (ISH). Таким образом, РНК и ДНК могут быть легко идентифицированы по отдельным клеткам. Использование амплифицирующей способности ПЦР, *in situ* ПЦР и *in situ* обратной транскрипции (RT)-ПЦР был разработан недавно в качестве дальнейшего применения ISH, что позволяет обнаруживать скудные количества нуклеиновых кислот в тканях [64].

#### **Цитогенетические методы диагностики**

Новые локусы заболеваний картируются и секвенируются с помощью интерфазного цитогенетического тонкогеномного картирования, а затем пациенты с этими мутациями наблюдаются в течение длительного времени

[65,66]. Применение цитогенетики в патологии РПР: хромосомная транслокация t(11;22) (q24;q12) неоднократно встречается примерно в 85–90 % случаев в пределах семейства злокачественных новообразований Юинга. Более половины случаев имеют вторичные хромосомные аномалии, в частности, приросты на плечах хромосом 1q, 8 и 12. Распространенные хромосомные аномалии при аденокарциномах и ациноклеточных карциномах включают делеции 6q и трисомии 7p или 8p. При мукоэпидермоидной карциноме описан рецидивирующий t(11;19) (q14-21; p12); при аденоиднокистозной карциноме описан рецидивирующий t(6;9) (q21-24; p22-24) или del(6q); злокачественная трансформация часто сопровождается цитогенетически определяемой клональной эволюцией; и карциномы, возникающие из плеоморфных.

Ключом к предотвращению прогрессирования РПР является опыт и обучение стоматологов диагностике заболевания на стадии предрака. Прогнозы относительно будущего гистопатологии показывают, что молекулярная патология будет развиваться в тандеме с диагностическими макро- и микроскопическими методами. Ранняя диагностика может предотвратить трансформацию процесса в злокачественный, с возможностью разработки индивидуальной помощи на ранних стадиях. Значимость этих передовых, ориентированных на будущее диагностических клинических подходов является очевидной, т.к. успешность лечения зависит от своевременного и раннего выявления предопухолевых и опухолевых процессов, что обеспечить удовлетворительный результат проводимых схем терапии, а также повысить качество жизни.

#### **§1.4. Аспекты лечения онкологических заболеваний слизистой оболочки и органов ротовой полости**

##### *Консервативные методы терапии.*

Лечение РПР представляет собой важную и сложную задачу в клинической онкологии, несмотря на существующие современные методы комбинированных вариантов терапии 5-летняя выживаемость остаётся на

уровне 13-40%. Основными причинными факторами неудовлетворительных результатов считают - трудность выбора оптимального метода лечения, низкая эффективность проводимого лечения при локально-распространенных РПР III-IV стадии, доля которых остаётся высокой и составляет 70-80%, наличие высокой частоты рецидивов и метастазов. Как показывают данные статистики, один из важных показателей онкологических больных 3- и 5-летняя выживаемость у пациентов с РПР в III стадии составляет 33-52%, в IV – 5-10% [67-69]. Каких-либо совершенных и универсальных методов лечения РПР не существует. Согласно стандартам лечения применяются все виды: лучевая- и химиотерапия, хирургические вмешательства, комбинированные и комплексные методы. Эффективность химиотерапии на современном этапе является недостаточной, поэтому она применяется только лишь с целью паллиативного лечения, иногда в сочетании с хирургическими и лучевыми методами. Одними из распространенных остаются комбинированные и сочетанные методы, однако их совершенствование продолжается, т.к. имеется множество спорных вопросов относительно адекватности лечения пациентов этой категории [70-71].

*Лучевая терапия* является приоритетной и применяется для лечения первичных РПР как отдельный метод, так и в сочетании с оперативным вмешательством или полихимиотерапией (ПХТ). Она находит применение у 90% пациентов, а самостоятельно - у 73%. Этот вид терапии прежде всего, направлен на уменьшение и стабилизацию опухолевого процесса с подавлением ее биологической активности за счет гибели наиболее злокачественных клеток и изменения жизнеспособных клеток и снижения их имплантационных способностей. Применяя различные методики лучевой терапии (дистанционная гамма-терапия и внутрисполостная), некоторые авторы добились 5-летней выживаемости рака подвижной части языка при I и II стадиях в 70-85% и 40-56% соответственно; при РПР - 53-66% и 43-46%; при раке слизистой щеки - 81% и 61% соответственно [72].

Наличие неоперабельных регионарных метастазов у больных с опухолями головы и шеи является неблагоприятным прогностическим фактором, так как эти опухоли проявляют высокую резистентность к лучевой и химиотерапии, следствием чего, в первые два года после диагностики метастазов умирают - 96,8% больных. При III стадии РПР результаты лучевого лечения неудовлетворительные, при этом 5-летняя выживаемость составляет 16-25%; при IV стадии заболевания большинство специалистов считает выздоровление невозможным, и облучение носит паллиативный характер.

Таким образом, несмотря на существующие недостатки, лучевая терапия остается основным методом лечения РПР на ранних стадиях заболевания. Неудовлетворительные результаты при лечении III и IV стадий вынуждают специалистов искать возможности лекарственной терапии.

*Химиотерапия* используется для лечения РПР в качестве паллиативной терапии при распространенных процессах и неэффективности других методов. Исключение составляют недифференцированный рак и лимфомы. Несмотря на множество исследований по терапии рака языка и СО ПР, проблема лечения этих опухолей остается нерешенной и требует особого внимания онкологов. Большинство пациентов со злокачественными опухолями языка и СО ПР обращаются за помощью уже с локально-распространенными формами рака, когда оперативное вмешательство и лучевая терапия имеют ограниченные возможности [73,74]. Это объясняет тот факт, что специалисты прибегают к применению химиотерапии до хирургического или лучевого вмешательства, отмечая, что это позволяет сохранить васкуляризацию опухоли и окружающих тканей, уменьшить массу опухоли и выраженные дистрофические изменения опухолевой паренхимы. Исследования показали, что плоскоклеточный РПР чувствителен к таким химиотерапевтическим препаратам, как платинидин, 5-фторурацил, метотрексат и блеомицин. В отдельных случаях использование одного препарата (внутривенно или внутриартериально) приводит к 50% регрессии опухоли, а в некоторых случаях – к 100% со сроком ремиссии до нескольких лет. Выяснено, что длительная внутривенная инфузионная ПХТ

(5-фторурацил, платидиам, блеомицин) у 80% пациентов вызывает уменьшение опухоли на 50–100%. Высокую чувствительность показывают опухоли подвижной части и корня языка, дна полости рта и ротоглотки.

В заключении можно отметить, что согласно имеющимся литературным данным [75,76], химио-иммуноterapia показывает высокий эффект у пациентов с местно-распространенным раком языка и СО РП. Несмотря на значимые достижения, адьювантная химиотерапия и усовершенствование лучевых методов терапии часто не предотвращают быстрый летальный исход пациентов с РПР.

*Комбинированный метод лечения.* Во многих странах при местно-распространенных формах РПР применяется комбинированный метод с основным компонентом – оперативным вмешательством. Однако многие специалисты сначала рекомендуют дистанционную гамма-лучевую терапию, а затем операцию, мотивируя это способностью лучевой терапии уменьшить опухоль на 50% и предотвратить метастазирование в л/у шеи. Сравнительный анализ 5-летней выживаемости при РПР на I–II стадиях показал, идентичный эффект от проведения лучевой и комбинированной терапии. Выбор между комбинированными и адьювантными методами лучевой терапии остается спорным. Анализ различных методов лечения показывает, что при T<sub>1</sub>–T<sub>2</sub> рекомендовано оперативное вмешательство с последующей лучевой терапией, а при T<sub>3</sub>–T<sub>4</sub> лечение начинают с предоперационного сплит-курса лучевой терапии для расширения возможностей хирургического вмешательства и уменьшения осложнений [78-79]. При раке III–IV стадии РПР лучевая терапия становится основным, а иногда и единственным возможным методом лечения, что делает поиск путей повышения ее эффективности актуальным.

С целью улучшения результатов лечения при местно-распространенных формах РПР с 2000г. Начали использовать схему динамического мультифракционирования дозы с расщепленным курсом лучевой терапии, с цитостатиками, 5-фторурацил и платидиам, обладающими радиосенсибилирующими свойствами. Комбинация ПХТ с лучевым и

хирургическими методами позволила выработать тактику лечения. При отсутствии эффекта или прогрессировании процесса после 2 курсов ПХТ проведение 3-го курса является нецелесообразным, а рекомендуется комбинированная операция [80,81]. Пациентам с выраженным эффектом после 3 курсов проводят радикальную лучевую терапию с оценкой результатов после 35–40Гр. Эффект комбинированного лечения достигнут у 63% пациентов (уменьшение опухоли на 80–100%). При остаточной опухоли (менее 20% от первоначального размера) проводится функционально-сохраняющая операция или криодеструкция. 2 летнее безрецидивное течение без оперативных вмешательств достигнуто у 50% пациентов. При рекомендованных комбинированных операциях всегда удаляются ткани подчелюстного и подбородочного треугольников; при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы шеи проводится шейная лимфодиссекция по современной классификации уровней поражения лимфатических узлов. Традиционные методы лечения (операция, лучевая терапия или их сочетание) при плоскоклеточном раке головы и шеи не всегда эффективны на III–IV стадиях, из-за высокой частоты рецидивов [82,83].

Появление новых химиопрепаратов позволяет проводить химиотерапию до операции и лучевой терапии. Проблема лечения больных РПР остается сложной, так как большинство поступают на лечение в III–IV стадиях, требующих комбинированных методов. Успехи в органосохраняющих операциях не всегда решают проблему, поскольку высокий процент пациентов (42,8%) отказываются от операции.

### **§1.5. Профилактика, реабилитация качество жизни пациентов**

Профилактика рака полости рта - ключевой аспект стоматологического здоровья. Она включает меры, направленные на предотвращение развития злокачественных опухолей в тканях ПР [84].

Основными профилактическими мерами развития РПР являются:

1. Необходимость регулярных осмотров у стоматолога с периодичностью - не реже двух раз в год, а при наличии факторов риска

частота посещений может быть увеличена; при профилактических осмотрах – необходимо осуществлять не только проверку состояния зубов, но тщательный осмотр мягких тканей ПР. Помимо регулярных профилактических осмотров следует немедленно обратиться к стоматологу при появлении следующих симптомов:

- Незаживающая кровоточащая язва на губе, десне или слизистой оболочке
- Уплотнение или вздутие с внутренней стороны щеки, ощутимое языком;
- Потеря чувствительности или онемение в любой части ПР;
- Белые или красные пятна на губах, языке или СО ПР;
- Трудности при пережевывании или глотании пищи;
- Болевые ощущения или беспричинная боль в ПР; чувство, что что-то застряло в горле без видимой причины;
- Отек челюсти со смещением протезов;
- Изменение голоса [85].

2. Устранение вредных привычек включает в себя - отказ от курения, т.е. табакокурение является одним из факторов риска, оказывающих значительное воздействие на развитие РПР; ограничение употребления алкоголя – алкоголь также относится к факторам риска; избегание жевания табака - жевательный табак, насвай напрямую оказывает воздействие, повреждая СО и вызывает образования язв и эрозий, увеличивая риск развития РПР. [86-89].

3. Поддержание хорошей гигиены полости рта - регулярная чистка зубов, два раза в день с использованием правильной техники; использование зубной нити, для удаления остатков пищи и снятия зубного налета из межзубных промежутков; антисептическое полоскание – обеспечивают уменьшение числа болезнетворных бактерий ротовой полости. [90-94].

4. Здоровое питание - диета, богатая овощами и фруктами обеспечивает восполнение организма витаминами и антиоксидантами; избегание употребления горячей и острой пищи, приводит к травматизации

СО ПР и может служить «входными воротами» как для инфекции, вирусов, так и канцерогенных факторов [95-100].

5. Снижение риска травматизации ПР и зубов у спортсменов с использованием спортивных кап. [101-106]<sup>106</sup>.

6. Проведение вакцинации против вируса HPV (ВПЧ), т.к. его считают одним из вирусных агентов, вызывающих поражение СО ПР с развитием РПП. Своевременная вакцинация позволит добиться иммунного ответа на внедрение вакцины и защитить организм от заражения [107-112].

7. Для повышения осведомленности населения о наличии различных патологических состояний ПР вызывающих в конечной стадии РПП необходимо владеть информацией о возможных рисках, осуществлять самоконтроль предмет выявления необычных пятен, язв, эрозий, болевых ощущений, отсутствие заживления язв [113-116].

8. Своевременное лечение предраковых состояний. Выявление лейко- и эритроплакии требует наблюдения и своевременного лечения. При наличии подозрительных опухолевидных образований или изменений цвета СО, мацерации, кровоточивости необходимым является проведение биопсии и консультации специалиста [117-120].

Таким образом, проведение регулярных профессиональных осмотров, ведения здорового образа жизни и осознанный подход к здоровью, со стороны пациентов, отслеживание и знания потенциальных симптомов РПП поможет существенно снизить риск развития заболевания. Эта патология требует осуществления совместных действий в плане диагностики и лечения среди специалистов смежных профессий – стоматологов, терапевтов, ЛОР врачей, хирургов, онкологов. Благодаря совместным усилиям и соблюдением мер профилактики можно сохранить здоровье и повысить качество жизни пациентов.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### §2.1. Общая характеристика клинического материала

В САМРСНПМЦОиР и ТОФРСНПМЦОиР с 2014 по 2023 год, (за последние 10 лет) по поводу рака языка и дна полости рта 928 больным проведено комбинированное и комплексное лечение. Всем больным по данным морфологического исследования установлен рак языка и дна полости рта. Из них в исследование включено 190 пациента, которым проведено комбинированное и комплексное лечение. В том числе в исследование включены 17 больных, оперированных в условиях Ташкентского областного филиала республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Распределение больных по полу и возрастным интервалам представлено в таблице №2. Среди пациентов отмечается преобладание мужчин: 172(51.9%) по сравнению с женщинами 159 (48,0%), соотношение 1.45:1.

Основными критериями для включения в исследование служил клинико-морфологически установленный распространенный рак языка и дна полости рта. В нашей работе рассматриваем местнораспространенные (Т3, Т4) формы рака языка и дна полости рта.

Распределение больных по полу было следующим: в основной группе – мужчин 109 (57,3%), женщин – 81(42,6%); в контрольной – 63(44,6%); 78(55,3%), соответственно (см. таб. №2.1).

**Таблица 2.1**

**Распределение больных по полу контрольной и основной группы раком языка и дна полости рта**

№	Пол	Основная		Контрольная		ВСЕГО
		абс	%	абс	%	
1	Мужчины	109	57.3%	63	44.6%	172
2	Женщины	81	42.7%	78	55.4%	159
ИТОГО		190	100%	141	100%	331

Средний возраст пациентов составил мужчин  $59,0 \pm 1,4$ , а женщин  $59,6 \pm 2,08$  года возрастной диапазон – от 19 до 85 лет.

Следует отметить, что в нашем исследовании мы столкнулись с фактом более частого обращения пациенток женского пола с распространенным раком языка и дна полости рта.

Установлено, что распространенный рак языка и дна полости рта встречался в любом возрасте, однако две трети больных раком языка и дна полости рта с IV стадией составляли пациенты в возрастном интервале 50-70 лет (см. таб. №2.2).

**Таблица 2.2**

**Распределение больных по полу и возрастным интервалам**

ПОЛ	ВОЗРАСТ						ИТОГО
	до31	31-40	41-50	51-60	61-70	< 70	
<b>Мужчины</b>	9	14	21	57	41	48	190
<b>Женщины</b>	5	9	16	23	49	39	141
<b>ИТОГО</b>	14	23	37	80	90	87	331
<b>ИТОГО%</b>	<b>4.2%</b>	<b>3.7%</b>	<b>4.2%</b>	<b>23.1 %</b>	<b>38.6%</b>	<b>27.1%</b>	<b>100%</b>
<b>Муж./Жен</b>	1.8:1	1.5:1	1.3:1	2.5:1	1:1,2	1.2:1	1.35:1

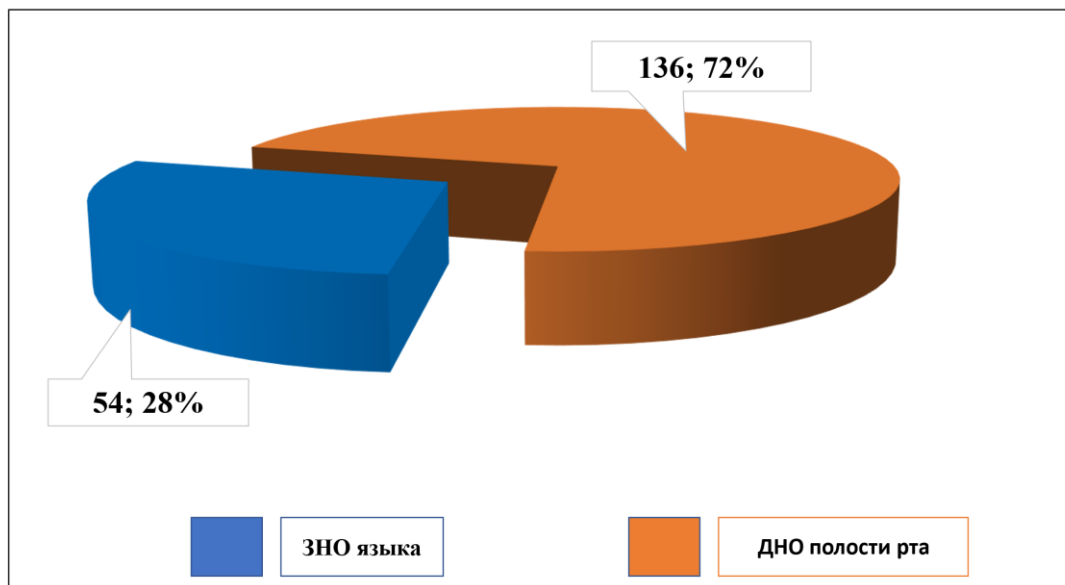
Мы остановимся на основных характеристиках клинического материала и на обсуждении полученных результатов.

Были рассмотрены следующие локализации опухолей полости рта:

- 1- Опухоли языка 136(41%)
- 2- Опухоли дна полости рта 54 (16,3%)

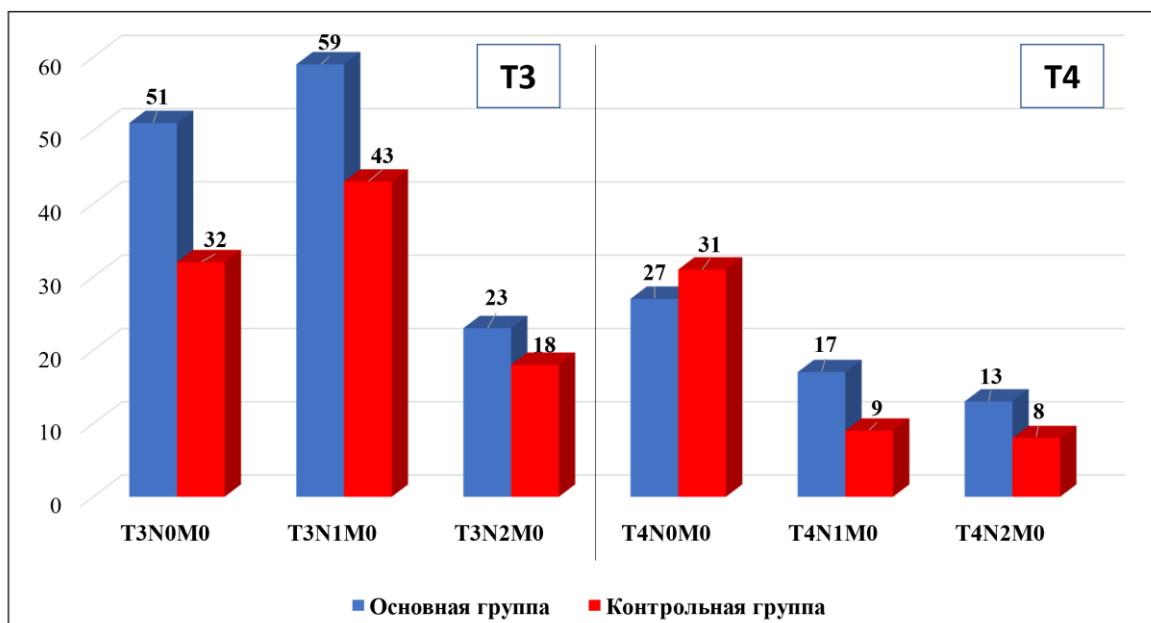
При распространенных процессах локализация первичной опухоли в полости рта, редко соответствует только одной анатомической области. Встречаются локализация опухолей на границе этих анатомических зон - двух, трех, а иногда и более. Таким образом, мы столкнулись с необходимостью отдельной группировки и систематизации наших пациентов.

Распределение больных раком языка и дна полости рта по локализации опухоли показало, что в основной группе преобладали ЗНО языка 136(41%), дно полости рта – 54(16,3%), (см.рис.2.1)



**Рис. 2.1. Распределение больных раком языка и дна полости рта по локализациям**

Распределение больных по стадиям показало, что в группах исследования число больных наибольшее было в стадии Т3, которое было равнозначным в обеих группах (см. рис.2.2)



**Рис. 2.2. Распределение больных раком языка и дно полости рта по стадиям**

Распределение больных раком языка и дно полости рта по морфологическому строению опухоли было следующим: большая часть больных основной и контрольной групп имела – плоскоклеточный рак с ороговением, умеренно и высокодифференцированной формы 75,2% и 68,7% соответственно; лимфоэпителиома составила – 1,5% и 4,9%; а в контрольной группе плоскоклеточный рак без ороговения с низко и недифференцированной формой встречается больше 26,2% чем в основной группе больных – 23,1% (таблица №2.3).

**Таблица 2.3.**

**Распределение больных раком языка и дно полости рта в основной и контрольной группах по морфологическому строению опухоли**

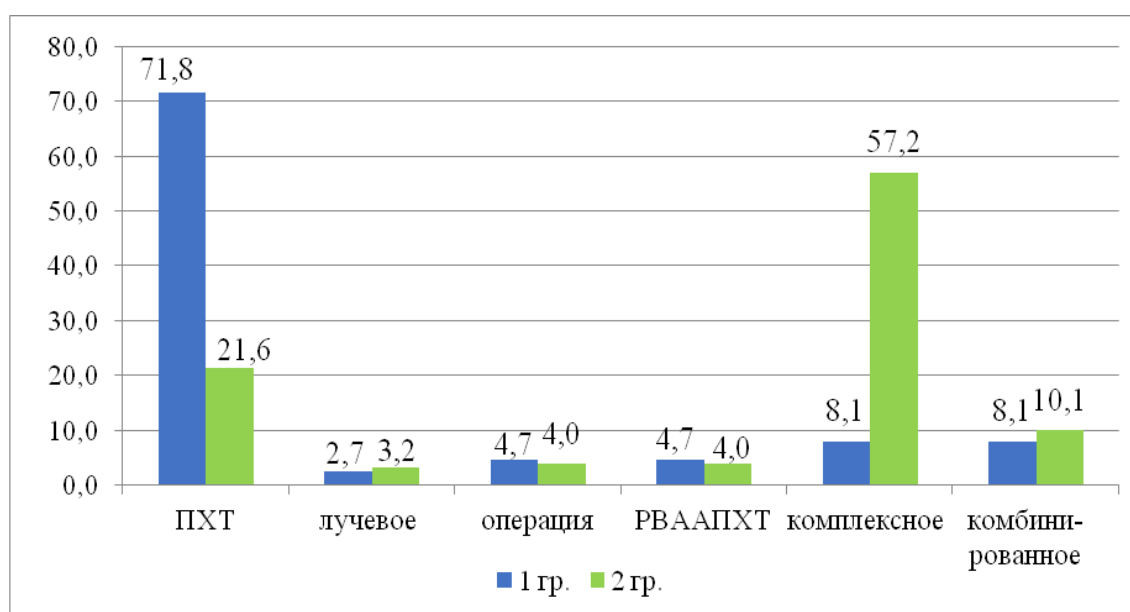
Морфология	Основная группа, n =190		Контрольная группа, n=141		Всего n=331	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Плоскоклеточный рак с ороговением, умеренно- и высокодифференцированный вариант	143	75,2	97	68,7	240	72.5%
Лимфоэпителиома	3	1,5	7	4,9	10	3%

Плоскоклеточный без орогования, низко- и недифференцированный вариант	44	23,1	37	26,2	81	24.5%
ВСЕГО:	190	100	141	100	331	100

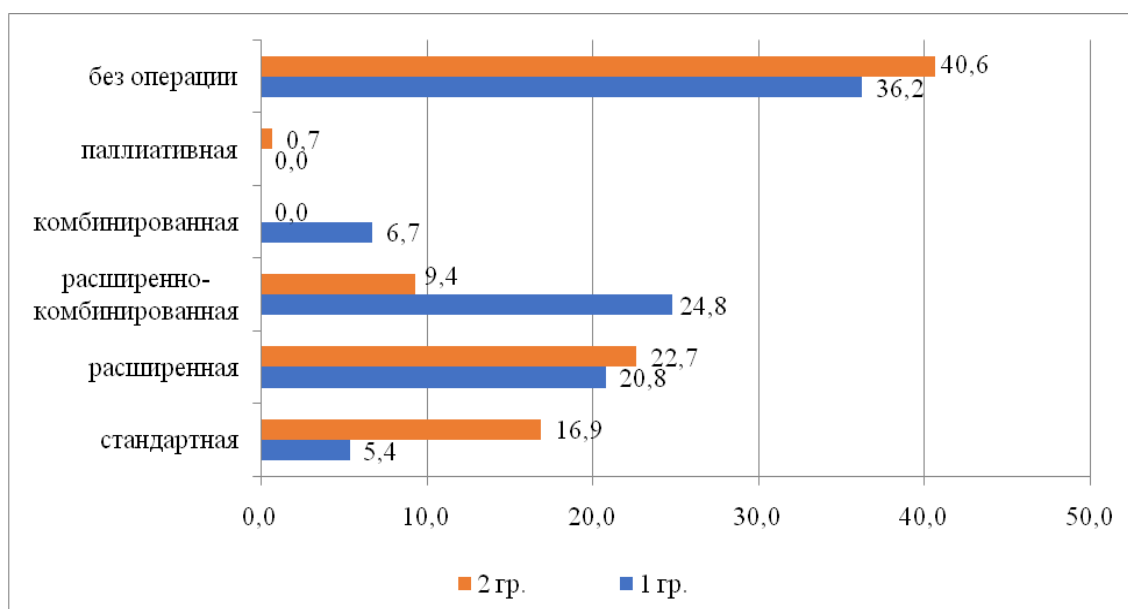
Всем больным проведено стандартное лечение с включением комплексных и комбинированных методов лечения. Стандартная полихимиотерапия в неoadъювантном режиме проводилась пациентам основной группы 71.8%, а в контрольной 21.6%, остальные специальные методы лечения в основной и в контрольных группах равнозначимы. (рис. 2.3)

Оперативное вмешательство не проводилась у 76,8% больных, в основной группе – у 40,6%, а в контрольной – у 36,2%, соответственно.

По объему проведенных операций распределение было следующим: в основной группе преобладали расширенно-комбинированные операции – 24,8%, реже производились комбинированные – 6,7%, стандартные – 5,4%; при этом в группе контроля больше производились расширенные операции – 23,7% и стандартные – 16,2%, реже паллиативные операции у 0,4% и больные подвергающиеся к неоперированному 40.6% см.(рис. 2.4).



**Рис. 2.3. Распределение по видам полученного лечения**



**Рис. 2.4. Распределение больных по объему проведенных оперативных вмешательств**

Заканчивая характеристику клинического материала прежде чем перейти к не клиническим методам исследования мы сочли необходимым привести стандартные *клинические методы обследования больных*.

## **§2.2. Методы исследования**

Осмотр и пальпация являются одними из основных методов обследования больных с подозрением на ЗНО полости рта, позволяющие получить значительную и объективную информацию. Признаками злокачественного роста могут служить: уплотненность окружающих тканей, кровоточивость, слабая болезненность. Следует иметь в виду, что наиболее частой причиной возникновения новообразований полости рта являются дистопированные и разрушенные зубы, зубные протезы (чаще съемные), травматизация слизистой, что необходимо учитывать при сборе анамнеза на уровне первичного звена здравоохранения среди ВОП, ЛОР и стоматологов. Эти специалисты должны учитывать, как клинические визуальные изменения со стороны слизистой полости рта, так и сопоставлять анамнестические данные, наличие факторов риска возникновения заболевания, характерные половозрастные изменения.

В условиях поликлиник полноценное, грамотное обследование больного с учетом вышеперечисленных особенностей заболеваний полости рта является основой постановки правильного диагноза, предопределяющего дальнейшие этапы лечения.

### **§2.3. Эпидемиологические методы исследования**

В рамках нашей работы мы проанализировали статистические данные обо всех случаях РПР в Республике Узбекистан, полученные из онкологических учреждений. Для этого мы использовали форму учётной и отчётной документации Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №7 SSV. Исследование охватывает период с 2011-2020гг. (10 лет). Изучены показатели заболеваемости и смертности от РПР. Случаи РПР были систематизированы в соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ-10). Был проведён детальный анализ заболеваемости РПР в Узбекистане с выявлением областей с повышенным риском.

Исследования проводились в три стадии:

1. На первом этапе были собраны и проанализированы данные из Канцер-регистра РСНПМЦО.
2. На втором этапе были изучены сведения из региональных отделений РСНПМЦО и Р.
3. На третьем этапе были рассмотрены данные из Канцер-регистра Самаркандской области и города Самарканд.

На основе отчётности по форме №7-SSV Министерства здравоохранения Республики Узбекистан были собраны данные о новых случаях рака полости рта (РПР) в стране. Учитывалось общее количество пациентов с диагнозом РПР (шифр по МКБ-10 C00-14), их возраст и количество умерших от РПР.

На втором этапе проводился сбор информации о впервые выявленных случаях РПР в различных регионах (вилоях). Были собраны данные об общем количестве заболевших, их возрасте, а также о количестве умерших пациентов.

В ходе третьего этапа были собраны сведения о новых случаях РПР и РТГ в Самарканд и самаркандской области. Были учтены все пациенты, их возраст и количество смертей от РПР.

Собранные данные были систематизированы и преобразованы в электронную базу данных в виде таблиц(Excel).

Чтобы получить точные сведения о смертности от РПР, а также рассчитать показатели заболеваемости и смертности, мы обратились в Государственный комитет по статистике Республики Узбекистан. Нам предоставили данные о численности населения республики по возрастным группам и регионам за последние десять лет.

На основе полученных статистических данных были рассчитаны приблизительные показатели заболеваемости и смертности пациентов с РПР в зависимости от возраста. Эти показатели были стандартизированы по населению в соответствии с мировыми стандартами.

Также были использованы методы графического и пространственного анализа для построения прогнозов заболеваемости на ближайшие периоды, а также на 10 и 30 лет вперёд в каждом регионе Республики Узбекистан.

«Грубый» показатель заболеваемости РПР (для всех возрастов) высчитан по формуле:

$$C = R / N * 100\ 000,$$

где C – «грубый» показатель (cruderate)

R – абсолютное число больных РПР и РТГ,

N – численность женского населения.

«Стандартизированные» показатели были получены с помощью метода прямой стандартизации, в котором за основу было взято мировое стандартное население, предложенное Ричардом Доллом в 1966 году.

В ситуациях, когда не удаётся сформировать однородные выборки или после проведения исследования обнаруживается, что сравниваемые группы отличаются по характеристикам, применяется метод стандартизации. Этот

метод позволяет рассчитать условные показатели, которые заменяют общие интенсивные или средние величины. Это становится возможным, когда сравнение затруднено из-за различий между группами или когда оно невозможно. Метод стандартизации позволяет определить, какие показатели были бы получены, если бы группы были однородными. Таким образом, он помогает устранить влияние различий в составе групп на величину сравниваемых интенсивных показателей. В нашем случае метод стандартизации применяется, когда различия в составе сравниваемых групп могут повлиять на размеры общих показателей, таких как заболеваемость и смертность от РПП.

Стандартизированные показатели — это условные, предполагаемые величины, которые не отражают реальные масштабы явлений, но показывают, какими были бы значения сравниваемых интенсивных показателей, если бы не было различий в составе групп.

Чтобы исключить влияние различий в составе сравниваемых групп на результаты, их приводят к единому знаменателю. Это означает, что мы условно считаем состав групп одинаковым. В качестве общего знаменателя можно взять характеристики одной из групп или всех групп, уровень явления в этих группах или характеристики другой группы, близкой по сути. Выбор общего знаменателя определяет способ вычисления, то есть модификации метода.

Существуют три варианта метода: прямой, обратный и косвенный. Выбор метода не влияет на результат и зависит от предпочтений исследователя. В нашем исследовании мы использовали прямой метод с использованием мирового стандарта населения.

Процесс проведения расчётов с использованием прямого метода стандартизации включает в себя пять шагов:

**На первом** этапе мы определяем общие показатели (относительные или средние величины) для каждой группы.

**На втором** этапе мы выбираем стандарт. Мы решили использовать мировой стандарт, так как европейский не подходит для нашей республики из-за различий в возрастном составе населения. В Узбекистане больше молодых и людей среднего возраста, в отличие от Европы.

**На третьем** этапе мы рассчитываем ожидаемые значения, которые могли бы быть получены, если бы группы были однородными.

**На четвёртом** этапе мы определяем стандартизированные показатели.

**На пятом** этапе мы сравниваем группы по стандартизированным показателям и делаем выводы.

Для анализа статистики заболеваемости были использованы данные о количестве женщин в каждом регионе за рассматриваемый период. Были рассчитаны показатели заболеваемости на 100 000 женщин по возрастам как в регионах Узбекистана, так и в городе Самарканде.

На основе полученных данных была сформирована компьютерная база, которая охватывала исследуемый период. Впоследствии эта база была обработана с применением специализированного программного обеспечения и математических методов, таких как Excel.

Для определения стандартизированных показателей заболеваемости был использован прямой метод стандартизации с применением мирового стандартного населения. Также был рассчитан показатель стандартной ошибки.

#### **§2.4. Статистическая обработка клинического материала**

Проведена на основе использования стандартных математических программ, используемых в медико-биологической статистике.

В качестве основного метода при изучении заболеваемости рака полости рта использовалось ретроспективное исследование с применением дескриптивных и аналитических методов современной онкоэпидемиологии. Экстенсивный (ЭП) и интенсивный показатели (ИП) заболеваемости и смертности определены по общепринятой методике, применяемой в

современной биостатистике. Обоснование основных формул расчета в настоящей работе мы не проводили, поскольку они подробно изложены в методических рекомендациях и учебниках по статистике.

Динамика показателей заболеваемости и смертности изучена в течение 10 лет, при этом их тренды определены методом наименьших квадратов:

$$y=a+bx$$

где:  $y$  – выравненный показатель;

$a$  – условная средняя;

$b$  – коэффициент выравнивания;

$x$  – условный ряд чисел, симметрично расположенный в отношении нуля.

Для вычисления среднегодовых темпов роста и/или прироста динамического ряда применялась средняя геометрическая, равная корню степени  $n$  из произведения годовых показателей темпа:

$$T_{\text{пр}} = \sqrt[n]{T_1 \times T_2 \times T_3 \times \dots \times T_n}$$

где  $T$  – годовые показатели темпа роста и/или прироста

$n$  – число показателей.

Измерение связи производилось вычислением коэффициента корреляции (вычисление силы связи между явлениями) по следующей формуле:

$$r_{xy} = \frac{\sum d_x d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \times \sum d_y^2}}$$

где  $x$  и  $y$  – коррелируемые ряды,

$d_x$  и  $d_y$  – отклонения каждого из чисел этих рядов от средних.

Средняя ошибка коэффициента корреляции вычислена по формуле:

$$m_r = \frac{1-r^2}{\sqrt{n}}$$

где  $r$  – коэффициент корреляции,

$n$  – число парных членов в корреляционном ряде.

Для оценки статистической значимости корреляции использована формула:

$$t = \frac{r}{\sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}}}$$

Просмотр и обработка полученных материалов осуществлены с использованием программ Microsoft Office 2007 (Excel).

Полученный материал после обработки был сформирован в таблицы с распределением больных по возрастным категориям соответственно периодам наблюдения по заболеваемости и смертности в республике, а также по каждому региону отдельно.

Для изучения прогноза заболеваемости и смертности от РПР проводился анализ динамических рядов, построенных на относительных величинах – грубые полугодовые показатели заболеваемости и смертности от РПР. При этом использован метод сглаживания показателей временного ряда, который основан на переходе от начальных значений ряда к значениям, усредненным в определенном интервале времени, при этом интервал времени исчислялся для каждого последующего показателя, который как бы скользит по временному ряду.

Кроме грубых и стандартизованных показателей вычислялись кумулятивные показатели заболеваемости и смертности, т.е. оценивали частоту случаев заболевания/смерти в зависимости от общего числа больных в различных возрастных группах. Это необходимо рассчитывать с целью получения возможности суждения о том, как в популяции накапливается заболеваемость/смертность в различные возрастные периоды.

Используя современные программы статистической обработки данных можно получить различные кривые в автоматическом режиме. С имеющимися результатами можно проводить математическую интерполяцию, т.е. делать прогноз показателей в продолжении периода, который изучался, или проводить интерполяцию рядов, т.е. определять показатели в любой точке середины интервала проанализированного временного ряда. Достоверность статистических прогнозов в динамике изучаемых явлений возможен при сохранении общих тенденций, т.е. при наличии определенной степени сохранности явлений, которая обеспечивает отсутствие изменений в общих чертах при формировании явления, темп, направления, устойчивость на протяжении длительных отрезков времени.

Для оценки отдаленных результатов лечения по критериям – выживаемость использовался моментный метод построения таблиц дожития, рекомендованный к применению международным противораковым комитетом, характеризующийся более «... высокий точностью по сравнению с интервальным, особенно при малом количестве наблюдений». Для сравнения кривых «кумулятивного анализа выживания», рассчитанных методом Kaplan-Meiera, использовались Log-rankтест для сравнения связанных выборок, а также непараметрический критерий – X квадрат (X<sup>2</sup>) метод Пирсона. При необходимости многофакторного исследования выживаемости применялся регрессионный метод Gehan, sWilcoxontest.

Общая прослеженность по всем больным, включенным в исследования, оказалась достаточно высокой и составила – 91.3% (141 из 331ми) пациентов.

Отдаленные результаты рассчитывались методом моментной оценки и разработанной на основании таблиц дожития. Подобная высокая дослеженность была достигнута путем реализации следующих мероприятий:

- абсолютное большинство разбираемого контингента больных составляли пациенты из Ташкентской области. Сбор, учет и обработка подобного материала из одной клиники оказался более преимущественным;

- создание работающего канцер регистра в организационно-методическом кабинете филиала готового работать моментально по способу «обратного дозвона»;

- разработкой электронной базы данных (Exell);

- составлением моментных электронных таблиц дожития на программе SPSSWindows.

Следует отметить, что указанные мероприятия в рамках данной работы применены впервые и определяют высокий научно-практический приоритет исследования.

## **Глава III. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ РАКА ПОЛОСТИ РТА**

### **§3.1. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ**

В большинстве случаев заболевания полости рта можно предотвратить, однако они остаются серьёзной проблемой здравоохранения в разных странах, причиняющей вред людям всех возрастов. Эти заболевания вызывают боль, дискомфорт, деформации и иногда приводят к летальным исходам. По оценкам, заболевания рта затрагивают около 3,5 миллиарда человек по всему миру. Согласно исследованию «Глобальное бремя болезней» за 2019 год, самой распространённой проблемой является нелечённый кариес постоянных зубов. Лечение заболеваний полости рта обходится дорого и часто не включено в основную медицинскую страховку в большинстве стран.

В странах с низким и средним уровнем доходов не хватает ресурсов для масштабной профилактики и лечения болезней рта. Основные факторы риска этих заболеваний совпадают с факторами многих других неинфекционных болезней: употребление сахара, табака и алкоголя, а также плохая гигиена. Эти факторы зачастую обусловлены социальными и коммерческими условиями.

Большинство болезней полости рта можно предотвратить и лечить на ранних этапах. Наиболее распространёнными являются кариес, периодонтальные заболевания, потеря зубов и рак полости рта. Среди других значимых заболеваний - врождённые расщелины губы и нёба, нома (тяжёлое заболевание, поражающее детей) и травмы зубов. По данным отчёта ВОЗ за 2022 год, почти 3,5 миллиарда человек страдают заболеваниями полости рта, при этом большинство из них проживает в странах со средним уровнем доходов. Предполагается, что около 2 миллиардов человек имеют кариес постоянных зубов, а 514 миллионов детей - кариес молочных зубов.

Рост урбанизации и изменение условий жизни способствуют увеличению распространённости заболеваний полости рта. Это связано с недостаточным потреблением фтора, увеличением употребления сахара и ограниченными возможностями для первичной стоматологической помощи.

Рынок продуктов с высоким содержанием сахара, табака и алкоголя продолжает расти, что усиливает распространение заболеваний полости рта.

Кариес зубов развивается из-за налёта, который преобразует свободные сахара в кислоты, разрушающие зубы. Избыточное потребление сахара, нехватка фтора и плохая гигиена способствуют развитию кариеса, вызывая боль и инфекции. Периодонтальная болезнь поражает поддерживающие ткани зубов, её симптомы включают кровоточивость десен, боль и плохой запах изо рта. В тяжёлых случаях возможно расшатывание и выпадение зубов. Почти 19% взрослого населения мира страдают тяжёлой формой периодонтальной болезни.

Чаще всего потеря зубов является следствием запущенного кариеса и тяжёлой периодонтальной болезни, хотя этому могут способствовать и другие причины. По оценкам, 7% людей старше 20 лет потеряли все зубы, а среди людей старше 60 лет эта доля составляет 23%. Потеря зубов вызывает психологические, социальные и функциональные проблемы. РПП включает опухоли губы, прочих частей рта и глотки, и занимает 13-е место среди самых распространённых видов рака. В 2020 году было зарегистрировано 377 713 новых случаев и 177 757 смертей от рака губы и полости рта. Чаще всего эти заболевания развиваются у мужчин и пожилых людей, у которых высока угроза большей летальности.

Критическое значение в профилактике заболеваний полости рта играет роль общественного здравоохранения и информирования населения о способах поддержания здоровья зубов. Меры первичной профилактики включают достаточное потребление фтора, который можно обеспечить через питьевую воду, зубные пасты и профессиональные аппликации. Помимо этого, рекомендуется снизить потребление свободных сахаров, особенно в продуктах и напитках, которые легко прилипают к зубам и остаются в полости рта длительное время. Повышение осведомленности о важности регулярной и правильной гигиены полости рта, включая чистку зубов дважды в день с

фторированной пастой и использование зубной нити, также является важной частью профилактики.

Учебные программы и кампании по здоровью полости рта могут сыграть важную роль в предотвращении заболеваний. Включение информации о здоровье рта в школьные программы и активное участие преподавателей и родителей могут способствовать формированию хороших привычек с раннего возраста. Важным элементом является доступность стоматологических услуг, включая профилактические осмотры и лечение на ранних стадиях. Для этого необходимы поддержка здравоохранительных систем и улучшение финансирования стоматологических услуг, что позволит большему числу людей получать необходимую помощь.

Кроме того, необходимо обратить внимание на борьбу с социальными и коммерческими детерминантами здоровья. Это включает введение более строгих мер контроля над рекламой и продажей продуктов, содержащих высокий уровень сахара, табачных изделий и алкоголя. Такие меры могут включать налоговые инициативы, регулирование рекламы, особенно направленной на детей, и инициативы по ограничению доступности этих продуктов.

Совместные усилия на уровне отдельных людей, общественного здравоохранения и государственной политики могут значительно уменьшить бремя заболеваний полости рта. Интервенции, направленные на улучшение гигиенических практик, повышение доступа к стоматологической помощи и борьбу с социальными детерминантами, могут привести к значительным улучшениям в здоровье полости рта во всём мире.

Для достижения устойчивых результатов в улучшении здоровья полости рта критически важным является внедрение междисциплинарного подхода. Врачи различных специальностей, особенно стоматологи, педиатры, диетологи и даже школьные медработники должны сотрудничать для достижения общей цели - улучшения здоровья полости рта среди различных групп населения. Интеграция стоматологических консультаций и

профилактических мер в общие медицинские программы позволит более эффективно выявлять и устранять проблемы на ранних стадиях.

Технологические инновации также могут существенно повлиять на профилактику заболеваний полости рта. Использование телемедицины для дистанционных консультаций и диагностики, разработка мобильных приложений для отслеживания гигиенических привычек и доступа к информации о правильной технике чистки и гигиены полости рта могут сделать профилактические меры более доступными и персонализированными. Это, в свою очередь, позволит уменьшить неравенство в доступе к стоматологической помощи.

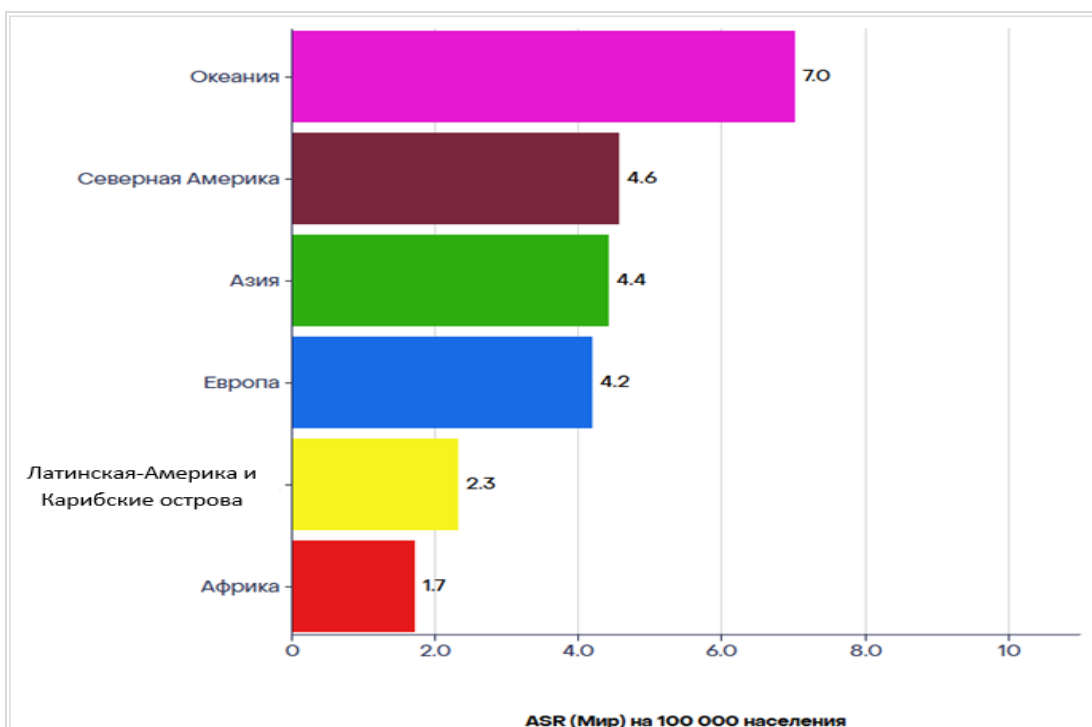
Необходимо также учитывать культурные и социальные особенности различных групп населения при разработке профилактических программ. Например, в некоторых культурах могут существовать специфические пищевые или гигиенические практики, которые влияют на здоровье полости рта. Учёт этих практик и адаптация рекомендаций под культурные нормы и ценности позволит повысить эффективность профилактических мероприятий и степень их принятия среди населения.

В заключение, интеграция общественного здравоохранения, технологических инноваций и культурных контекстов создаст комплексную платформу для предотвращения заболеваний полости рта. Это потребует кросс-секторального сотрудничества и постоянного мониторинга успехов и вызовов. Только через совместные усилия можно достичь значительных и устойчивых улучшений в здоровье полости рта на глобальном уровне.

### **§3.1.1. Мировые тенденции заболеваемости раком полости рта**

По данным Globocan [<https://gco.iarc.fr>] мировая тенденция заболеваемости складывается следующим образом: число зарегистрированных случаев ЗН составило 19 292 789, при этом заболевшие случаи РПР – 358 643 (т.е. 1,85% из всех заболевших ЗН). Согласно территориальной распространенности в мире, наибольшие показатели заболеваемости регистрировались в Океании (стандартизованный показатель

на 100 тыс. населения ASR) – 7,0, Северной Америки – 4,6, Азии – 4,4, Европе – 4,2, Латино-Американский континент и Карибские острова – 2,3, Африка – 1,7 (рис. 3.1).



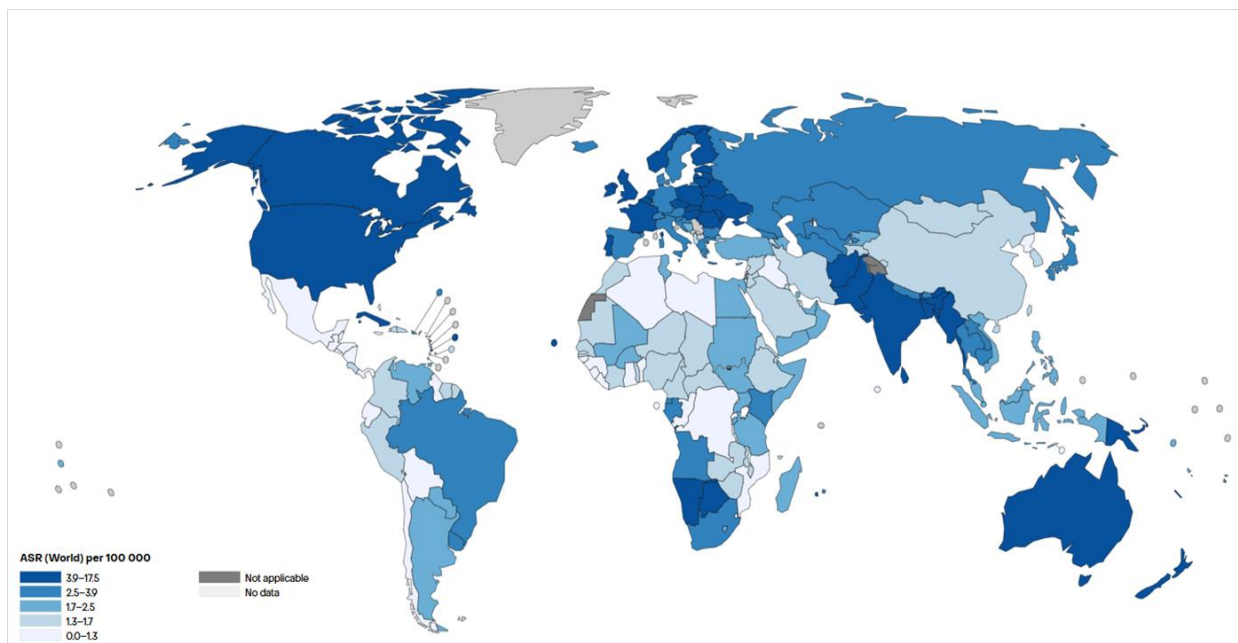
**Рисунок 3.1. Территориальная распространенность заболеваемости РПР по миру**

Также как и смертность показатели заболеваемости и распространенности этой патологии в странах Азии занимает лидирующие позиции, что обуславливает актуальность и проведение эпидемиологических исследований с поиском причинных факторов их возникновения. Основываясь на данных источника Globocan в 2020 году зарегистрирована 358 643 случаев РПР, из них 247 479 (69,0%) - мужчины, 111 164 (30,9%) - женщины, их соотношение – 2,2:1. Сравнительная оценка этих показателей по данным 2012 г. Показала значительную тенденцию к увеличению.

Что касается мировых показателей наибольшая заболеваемость определяется в следующих странах: Папуа-Новая Гвинея - 17,5, Бангладеш - 10,3, Индия - 9,9, Пакистан - 9,2, Шри-Ланка - 8,1, Намибия = 6,5, Словакия -

6,4, Венгрия - 6,3, Португалия -6,2, Австралия - 5,9, Румыния - 5,6, Беларусь - 5,6, Франция - 5,6, Польша - 5,6, Литва - 5,1.

Среди стран Азиатского континента в пятерке лидеров по заболеваемости РПР были: Бангладеш – 10,3, Индия - 9,9, Пакистан – 9,2, Шри-Ланка – 8,1, Афганистан - 4,6 (рис. 3.2).

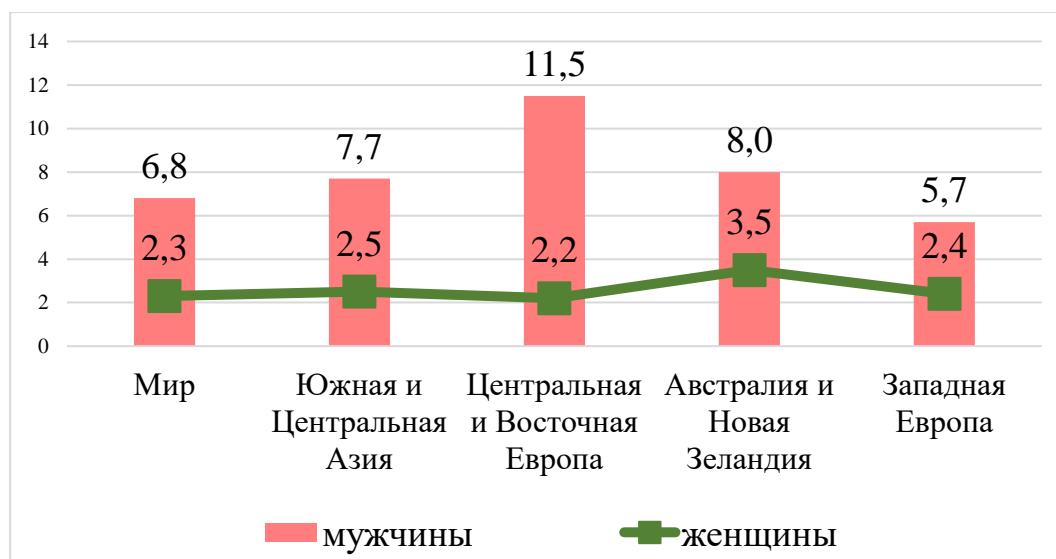


**Рисунок 3.2. Заболеваемость РПР по миру**  
(2020г., данные Globocan, [www.gco.iart.fr](http://www.gco.iart.fr))

Анализ стандартизированных показателей позволил констатировать следующий факт: при стандартизации по полу наибольший показатель заболеваемости среди мужчин выявлен в следующих странах Азии: Индия - 14,7, Шри-Ланка - 14,0, Бангладеш – 13,6, Пакистан – 12,1, Мьянма – 6,6; среди женщин: Бангладеш – 6,9, Пакистан – 6,2, Индия – 5,0, Камбоджа – 3,5, Лаос – 3,4; их соотношение при этом было следующим: Индия 2,9:1, Бангладеш и Пакистан – 1,9:1.

Сравнительная характеристика показателей заболеваемости по странам мира с различием по полу показала её высокую распространенность среди мужского населения в странах Центральной и Восточной Европы, где показатель заболеваемости составил - 11,5, а среди женщин – в Австралии и

Новой Зеландии – 3,5 на 100 тыс. населения. Другие тенденции отчетливо показаны на рисунке 3.3.



**Рисунок 3.3. Сравнительная характеристика заболеваемости РПР среди обоих полов по миру**

(2020г., данные Globocan, [www.gco.iart.fr](http://www.gco.iart.fr))

По странам Европы показатели заболеваемости РПР в поло-возрастной разбивке высокими были в следующих странах: Словакия – 6,4, Венгрия, Португалия – 6,3, Беларусь, Франция, Польша, Румыния – 5,6, Литва – 5,1; средними: Великобритания – 4,9, Бельгия – 4,7, Чехия, Латвия, Молдова, Украина - 4,4, Эстония, Норвегия, Нидерланды – 4,2, Финляндия - 4,0; низкими: Испания, Швеция – 3,6, Мальта – 3,5, Австрия – 3,4, Хорватия, Италия – 3,3, Болгария – 3,0, Греция – 2,9, Германия, Исландия – 2,8.

Среди мужского населения лидирующими были следующие страны: Беларусь, Словакия – 11,2, Португалия, Румыния, Венгрия – 10,6, Литва – 9,7, Молдова – 9,1, Польша – 8,8; а среди женщин: Мальта – 3,8, Норвегия, Нидерланды – 3,5, Великобритания – 3,3, Франция, Швеция – 3,1, Бельгия – 3,0, Чехия, Венгрия – 2,9. (рис. 3.4).



**Рисунок 3.4. Заболеваемость ГТР по Европейским странам (2020г., данные Globocan, [www.gco.iart.fr](http://www.gco.iart.fr))**

Как видно из проведенного анализа стандартизированных показателей заболеваемости в мировом масштабе по распространенности РПР существует значительная региональная разница, которая имеет как высокие, так и низкие показатели, а также поло-возрастную особенность. Это указывает на существование региональных различий не только в размере одного региона, но и континентально, что обуславливает необходимость поиска факторов риска развития этой патологии в отдельно взятом регионе, территории, контингенте, которые могут иметь генетические основы, а также некоторые экологические, социологические, экономические, решением которых необходимо заниматься в тесном содружестве в рамках межрегиональных и континентальных взаимодействий.

### **§3.1.2. Заболеваемость рака полости рта в Республике Узбекистан**

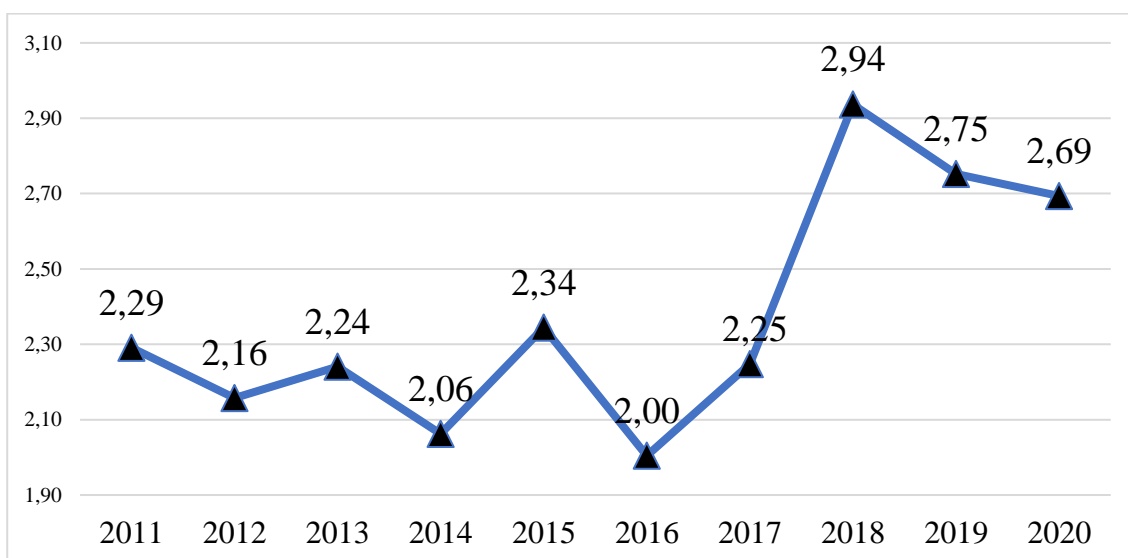
Изучение заболеваемости РПР в Республике Узбекистан и его областях за период с 2011 по 2020гг. проведены согласно полученным данным по запросу из Госкомстата РУз. Как известно, статистические данные по онкологической службе собираются в форме 7-SSV с последующим расчетом показателей заболеваемости и смертности, а также морфологической

верификацией, стадийности процесса ЗН, однолетней и пятилетней выживаемости.

В 2020г. число заболевших ЗН в республике Узбекистан составило 21 976, из них с РПР – 552; т.е. удельный вес заболеваемости среди всех ЗНО составляет – 2,51%; из них мужчин – 353(63,9%); женщин – 199(38,1%), (соотношение мужчин к женщинам составляет 1,77:1), это указывает, что среди заболевших преобладают лица мужского пола, это также является характерным и по уровню смертности от РПР.

За изученный период 2011-2020гг. число заболевших РПР составило 5015 больных; из них мужчин – 3135(62,5%), женщин – 1880(37,5%).

Необходимо отметить, что при стандартизации показателей заболеваемости определяется тенденция роста, при этом пик показателя приходился на 2018 г. где он составил – 2,94, с последующим снижением до 2,75 (в 2019г.) и 2,69 (в 2020г.). До 2018 г. показатели находились в среднем на уровне 2,10 с незначительными повышениями и снижениями (рис. 3.5).

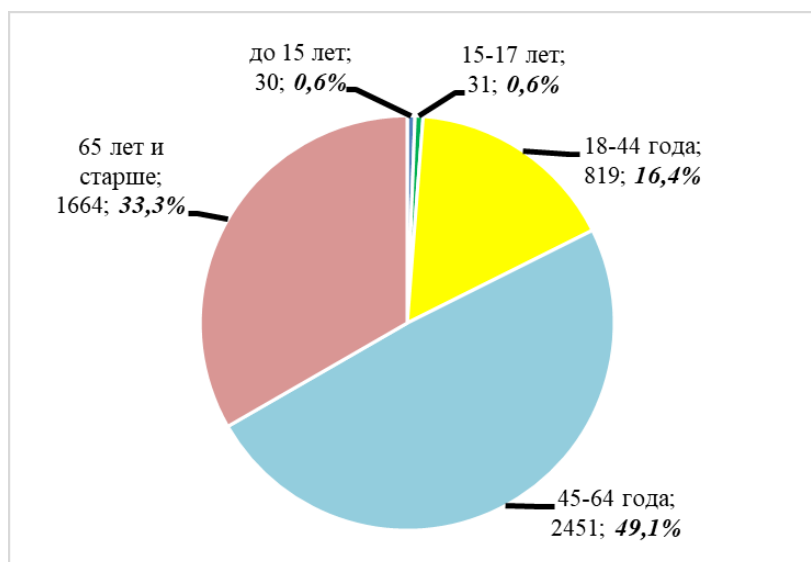


**Рисунок 3.5. Стандартизованные показатели заболеваемости РПР по РУз за период исследования (2011-2020гг.)**

По-всей видимости, это связано с недостаточно удовлетворительным учетом пациентов с заболеваниями полости рта (многие не берутся на учёт в специализированных клиниках онкологического профиля и лечатся длительно

время в стоматологической клинике) и низким качеством регистрации пациентов. Только после значительных акцентов в плане повышения качества оказания онкологической помощи пациентам со ЗН и принятия ряда постановлений со стороны правительства республики Узбекистан по улучшению и повышению качества обслуживания в 2017-2021 гг. эти показатели значительно изменились и стали увеличиваться, что стало свидетельством более достоверных результатов выявления и диагностики онкопатологии РПР в целом.

Анализ возрастной структуры, как видно из рис. 3.5. число больных РПР наибольшим отмечалось в среднем возрасте 45-64 лет, что составило 49,1%; далее – 65 лет и старше – 33,3%; 18-44 – 16,4%; до 15 лет, а также в возрасте 15-17 л. – 0,6% (рис. 3,6).

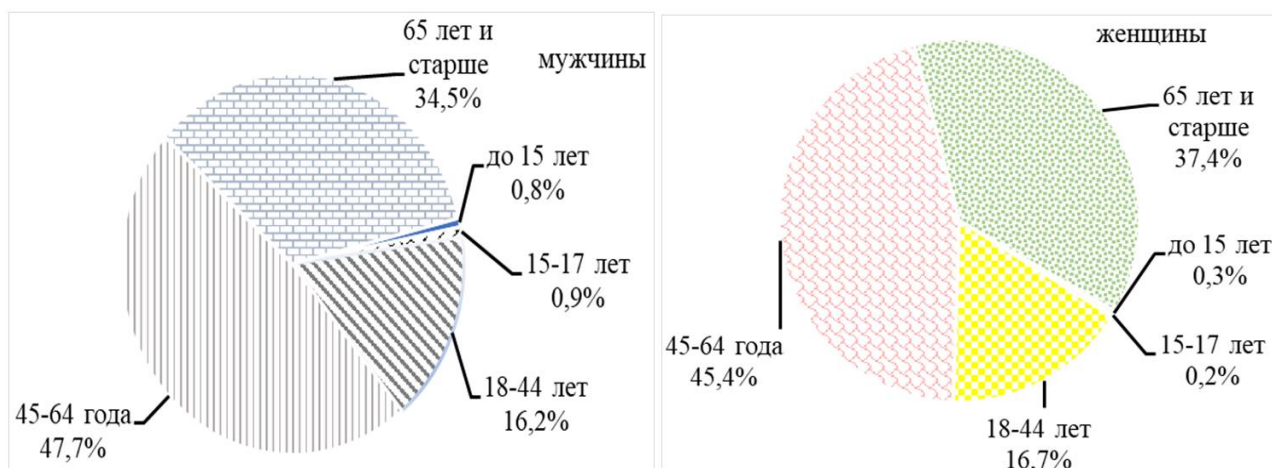


**Рисунок 3.6. Число заболевших РПР в РУз по возрасту (абс.ч. и удельный вес)**

Средний возраст заболевших РПР за исследуемый период составил –  $54,2 \pm 0,20$  (ДИ  $52,4 \div 54,7$ ) лет, вычисление темпа прироста показал, что определялась положительная динамика -  $T_{пр} = 2,4\%$ , а по прогнозу на 2030 г. составит 1,9 лет, при сохранении имеющейся динамической тенденции умерших больных от РПР.

При разделении больных РПР по поло-возрастному признаку, преобладали мужчины в возрасте 45-64 года, что составило – 45,4%; женщины

– 47,7%; далее по убыванию 65 лет и старше – 34,5 и 37,4%; 18-44 лет – 16,2% и 18,6%; 15-17 лет – 0,9% и 0,2%; до 15 лет – 0,8% и 0,3% соответственно (рис. 3.7).



**Рисунок 3.7. Сравнительный удельный вес заболевших больных РПР по полу-возрастным признакам**

Как видно из рисунка 3.6 по полу-возрастным признакам как и при анализе показателя смертности сохраняется преобладание мужчин во всех возрастных группах.

Изучение «грубых» показателей по республике до 2020 года не показали сильных изменений и в среднем составляли 1,64 на 100 000 населения. Соответственно годам, показатель заболеваемости имел динамические изменения – в 2011 году он составлял – 1,79<sup>0</sup>/<sub>000</sub>; 2012г. - 2,02<sup>0</sup>/<sub>000</sub>; в 2013 году - 1,91<sup>0</sup>/<sub>000</sub>; 2014г. - 1,90<sup>0</sup>/<sub>000</sub>; 2015г. - 1,95<sup>0</sup>/<sub>000</sub>; 2016г. - 1,97<sup>0</sup>/<sub>000</sub>; 2017г. - 2,20<sup>0</sup>/<sub>000</sub>; 2018г. - 2,33<sup>0</sup>/<sub>000</sub>; 2019г. - 2,25<sup>0</sup>/<sub>000</sub>; 2020г. - 2,26<sup>0</sup>/<sub>000</sub>.

Согласно проведенным исследованиям, при анализе заболеваемости по возрастам среди мужчин наиболее высокой она отмечалась в возрасте 65 лет и старше - 11,56<sup>0</sup>/<sub>000</sub> с пиком в 2019г., когда показатель увеличился до 12,3<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, но к 2020г. он был снижен до 7,36<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, темп прироста составил  $T_{пр}=+0,9\%$ ; в группе 45-64 года средние показатели заболеваемости значимо не изменялись и находились в пределах – 1,8<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, с темпом прироста  $T_{пр}=+1,2\%$ , наибольший его подъем отмечался в 2019г. – 2,8<sup>0</sup>/<sub>000</sub> с последующим восстановлением к 2020г. до - 2,6<sup>0</sup>/<sub>000</sub>; в возрасте 18-44 лет показатель с находился на уровне

0,58<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, с темпом прироста составил  $T_{пр}=+0,7\%$ , среди возраста 15-17 лет показатели практически составляли 0,125<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, 0-15 лет – 0,048<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, судя по которому можно судить об отсутствии в этот период характерных признаков заболеваемости от этой патологии.

Динамика показателей заболеваемости среди женщин выявила тенденцию к повышению в возрасте 65 лет и старше – 7,88<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, далее в возрасте 45-64 лет - 3,07<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, 18-44 лет – 0,21<sup>0</sup>/<sub>000</sub>; 15-17 лет – 0,059<sup>0</sup>/<sub>000</sub>; 0-15 лет - 0,013<sup>0</sup>/<sub>000</sub>.

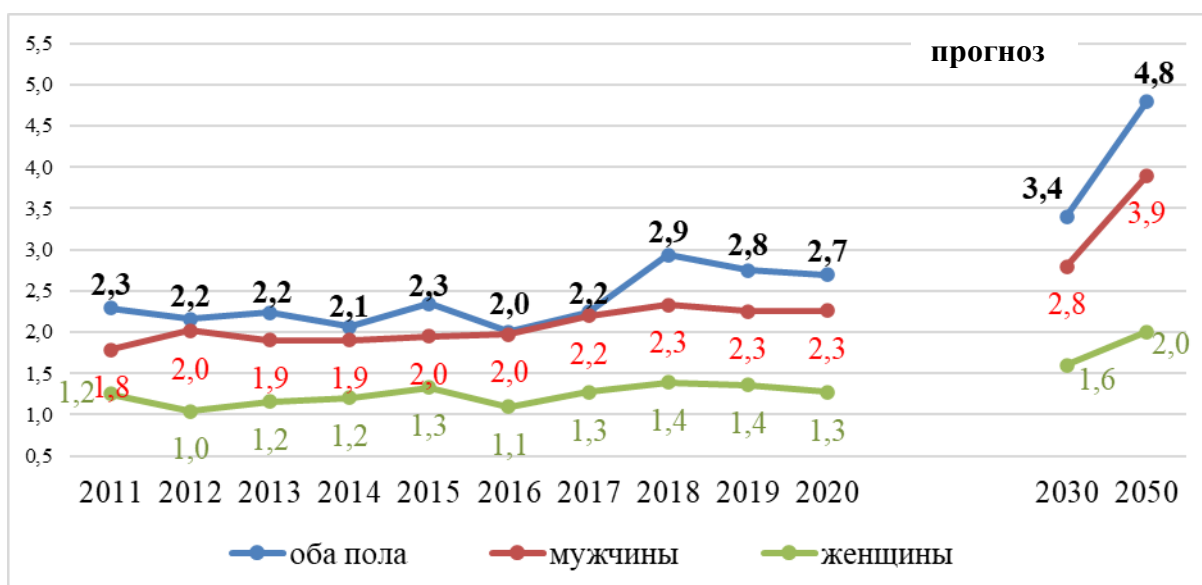
**Таблица 3.1.**

**Заболеваемость РПР в Республике Узбекистан по возрастным группам**

Возраст	оба пола		мужчины		женщины	
	ИП	темп прироста, %	ИП	темп прироста, %	ИП	темп прироста, %
до 15 лет	0,033	0,0	0,048	0,0	0,013	0,0
15-17 лет	0,204	0,0	0,127	0,0	0,059	0,0
18-44 года	0,61	3,0	0,58	0,7	0,21	3,3
45-64 года	3,98	5,1	4,34	4,6	3,07	3,1
65 лет и старше	14,8	9,8	11,56	8,3	7,88	4,1

Проведенный расчет стандартизованных показателей заболеваемости в Республике Узбекистан (на МС) показал, что в среднем он составил 1,64<sup>0</sup>/<sub>000</sub> (ДИ95% 0,7±1,2) с темпом прироста  $T_{пр}=+3,2\%$ . Стандартизация по полу показала, что показатель заболеваемости среди мужчин в среднем составил 2,06<sup>0</sup>/<sub>000</sub> (ДИ95% 1,1±0,9) с темпом прироста  $T_{пр}=+3,7\%$ , при этом самый высокий по годовой показатель заболеваемости у мужчин – 2,33<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, наблюдался в 2018г.; 2020г. – 2,26; 2019г. – 2,25; 2017г. – 2,20. Вычисление прогнозных показателей заболеваемости у мужчин на 2030г. составит – 2,8<sup>0</sup>/<sub>000</sub> с темпом прироста  $T_{пр}=+3,1\%$ , на 2050г. – 3,9<sup>0</sup>/<sub>000</sub>.

Среди женщин стандартизованный показатель в среднем составил 1,23<sup>0</sup>/<sub>000</sub> (ДИ95% 0,8±0,9%) с темпом прироста  $T_{пр}=+0,9\%$ , высокий показатель определен также в 2018г. – 1,39, 2019г. – 1,36; 2015г. – 1,33, 2020г. – 1,27<sup>0</sup>/<sub>000</sub>. Прогнозные показатели на 2030г. составят 1,6<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, а к 2050г. – 2,0<sup>0</sup>/<sub>000</sub> при сохранении имеющихся тенденций и линейной прогрессии (рис. 3.8).



**Рисунок 3.8. Стандартизованные показатели заболеваемости РПР и прогноз на 2030-2050гг. (по полу)**

Проведенные исследования обосновывают их необходимость и востребованность, что будет способствовать проведению профилактики и ранней диагностики РПР, которые относятся к визуальным локализациям ЗН и могут быть своевременно пролечены с достижением высокого эффекта и сохранения жизни пациентов.

### **§3.1.3. Территориальные особенности показателей заболеваемости от РПР по Республике Узбекистан**

Анализ изучения заболеваемости РПР проведен по регионам республики. Общее число заболевших от РПР составило 5015, из них мужчин – 3135(62,5%), женщин – 1880(37,5%). Удельный вес числа случаев заболевших РПР согласно регионам республики, было следующим (рис. 3.9): наибольшее число пациентов с этой патологией было зарегистрировано в Кашкадарьинской области – 12,56%, г. Ташкенте – 12,42%, Самаркандской, Ташкентской и Бухарской областях – 11,92% / 8,97% / 7,88%; средние показатели = в Ферганской – 6,74%, Сурхандарьинской – 6,52%, Наманганской – 6,24%, Андижанской – 5,86%, Навоийской – 5,52%,

Хорезмской – 4,85%, РКК – 4,47%, Джизакской – 4,31%; наименьшее число пациентов зарегистрирована в Сырдарьинской области – 1,73%.



**Рисунок 3.9. Удельный вес заболевших РПР по регионам**

Наличие региональных различий, которые определены по удельному весу числа случаев заболевших РПР можно объяснить существующими факторами:

Географические и экологические факторы. Существование различных экологических составляющих в каждом регионе могут оказывать влияние на уровень заболеваемости. Как известно, в каждом регионе имеются территориально-географические особенности, которые влияют на качество питьевой воды, состав почвы и воздуха, что является одним из канцерогенных факторов риска, вызывающих развитие ЗН среди населения, постоянно проживающий на данной территории.

Социально-экономические условия. Каждый регион обладает своим определенным уровнем жизни и состоянием системы здравоохранения, что определяет возможности ранней диагностики, а также доступности медицинского обслуживания населения. В областях с повышенным уровнем недостаточного финансирования и экономических рисков могут иметь место

большее число факторов риска, таких как табакокурение, неправильное питание и низкое качество медицинских услуг.

Медицинская инфраструктура и диагностика. При высоком уровне медицинской инфраструктуры и обеспечении более квалифицированными медицинскими кадрами случаи раннего выявления ЗН, в т.ч. и РПР могут быть налажены на высоком уровне, что и определяет качество учета пациентов и соответственно уровни заболеваемости.

Социальные и культурные привычки. Употребление табака и алкоголя, жевание табака или бетеля распространены на определённых территориях (регионах) и сообществах, что может оказывать влияние на распространённость и высокие уровни заболеваемости РПР. Развитие РПР также может быть связано с неправильными употреблением диетических продуктов и их качественных характеристик (высокий уровень консервантов, дефицит свежих овощей и фруктов), что может оказывать прямое воздействие на возникновение заболевания, а также повышения факторов риска и его развития.

Демографические факторы. Как известна, поло-возрастная структура населения в каждом регионе имеет свои особенности, что может отражаться на показателях статистики. Например, мужчины чаще подвержены факторам риска РПР, что может объяснять больший процент заболевших среди них.

Региональный анализ. Кашкадарьинская область и г. Ташкент показывают самое высокое число заболеваний. Это может быть связано с плотностью населения, уровнем урбанизации, экологическим состоянием и уровнем оказания медицинских услуг и их качеством.

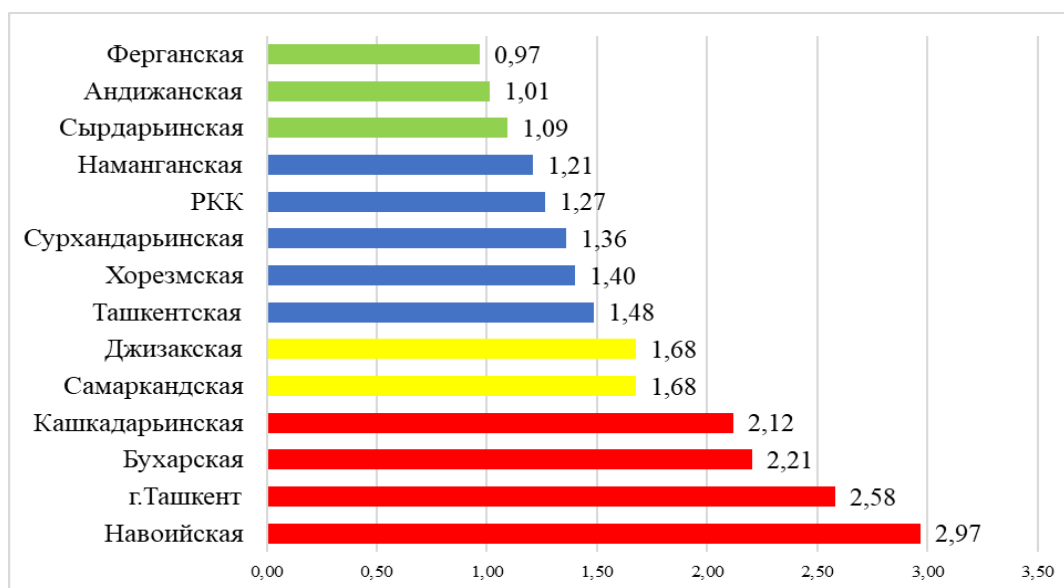
Самаркандская, Ташкентская и Бухарская области также показывают высокие уровни заболеваемости, что может быть объяснено сочетанием вышеперечисленных факторов.

Сырдарьинская область имеет наименьшее число зарегистрированных случаев. Возможно, это связано с меньшей плотностью населения,

особенностями здравоохранения и демографическими особенностями региона.

Для точного объяснения выявленных различий необходимо проводить более глубокие исследования, включающие анализ всех этих факторов и характеристик населения различных регионов, а также изучения грубых и стандартизованных показателей отдельно в каждом регионе.

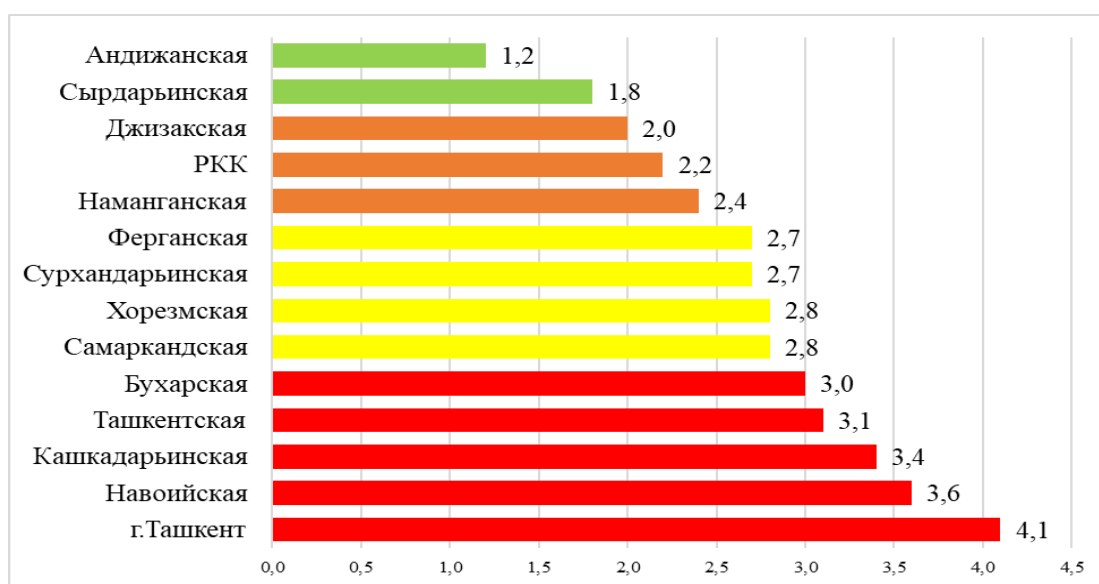
С этой целью, были просчитаны грубые показатели заболеваемости от РПР (на 100 тыс. населения) в каждом регионе, которые показали, что наиболее высокими, они определялись в Навоийской (2,97), в г.Ташкенте, (2,58) Бухарской (2,21) и Кашкадарьинской областях (2,12<sup>0/000</sup>). Средние показатели – В Самаркандской, Джизакской областях (1,68), Ташкентской (1,48), Хорезмской (1,40), Сурхандарьинской (1,36), РКК (1,27), Наманганской (1,21<sup>0/000</sup>); наименьшими они определялись в Сырдарьинской (1,09), Андижанской (1,01) и Ферганской областях (0,97<sup>0/000</sup>) (рис. 3.10.).



**Рисунок 3.10. Грубый показатель заболеваемости РПР по регионам Республики Узбекистан**

Как было показано выше, для получения полной оценки уровня заболеваемости и распространенности РПР в зависимости от территориальных особенностей необходимым является изучение стандартизованных показателей, т.к. они позволяют оценить наличие изменчивости в зависимости от возрастных и половых особенностей отдельно в каждом регионе. С этой

целью проведены определения стандартизованных показателей заболеваемости РПР (на 100 тыс. мирового населения) который показал, что наиболее высокими они определялись в г. Ташкенте (4,1), Навоийской (3,6), Кашкадарьинской (3,4), Ташкентской (3,1), Бухарской (3,0<sup>0/000</sup>) областях; средними они были в Самаркандской и Хорезмской (2,8), Сурхандарьинской и Ферганской (2,7), Наманганской (2,4), РКК (2,2) и Джизакской областях (2,0<sup>0/000</sup>); низкими в Сырдарьинской (1,8), Андижанской (1,2) <sup>0/000</sup>) областях (рис. 3.11).

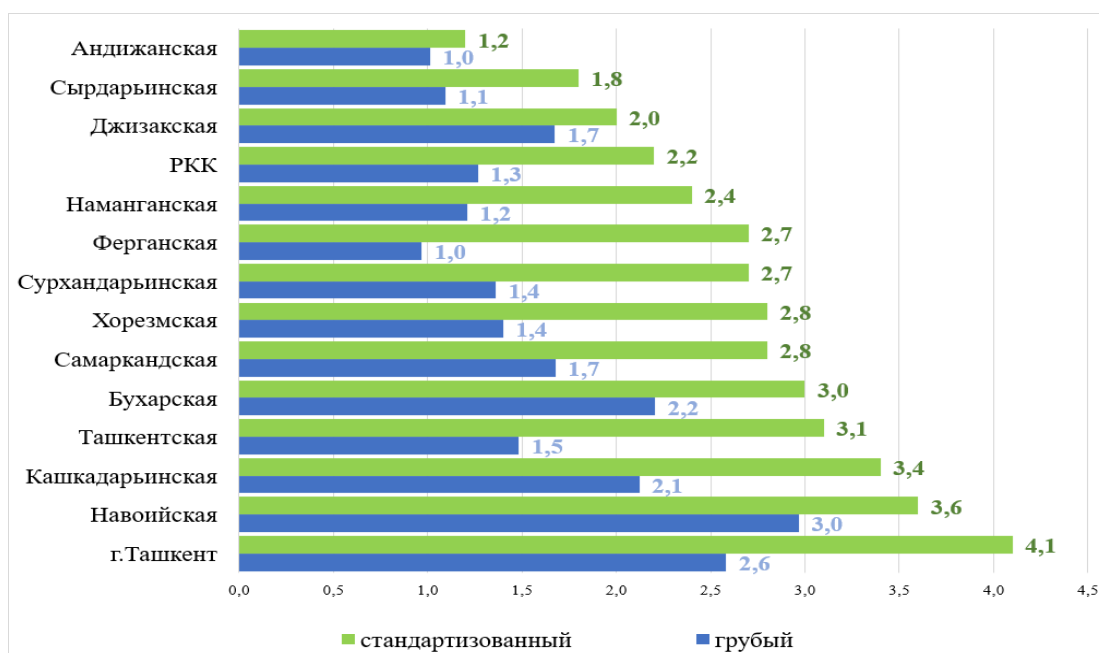


**Рисунок 3.11. Стандартизованный показатель заболеваемости РПР по регионам Республики Узбекистан**

Дальнейшая оценка показателей заболеваемости РПР была проведена при сравнении интенсивных и стандартизованных показателей в динамике, которые показали наличие достаточной вариабольности, что можно видеть отчетливо на рисунке 3.12.

Как видно из рисунка 3.12, определяется достаточно значимая разница при стандартизации показателей, которые увеличиваются, а некоторых регионах достаточно высоко, например: г. Ташкент грубый показатель – 2,6, а при стандартизации 4,1; Кашкадарьинская область – 2,1/3,4; Ташкентская область – 1,5/3,1; Самаркандская область – 1,7/2,8<sup>0/000</sup>. Это указывает на

значимость вышеописанных факторов, которые различаются по каждой территории и имеют важное значение при проведении эпидемиологической оценки и выявлении факторов риска в каждом отдельно взятом регионе.

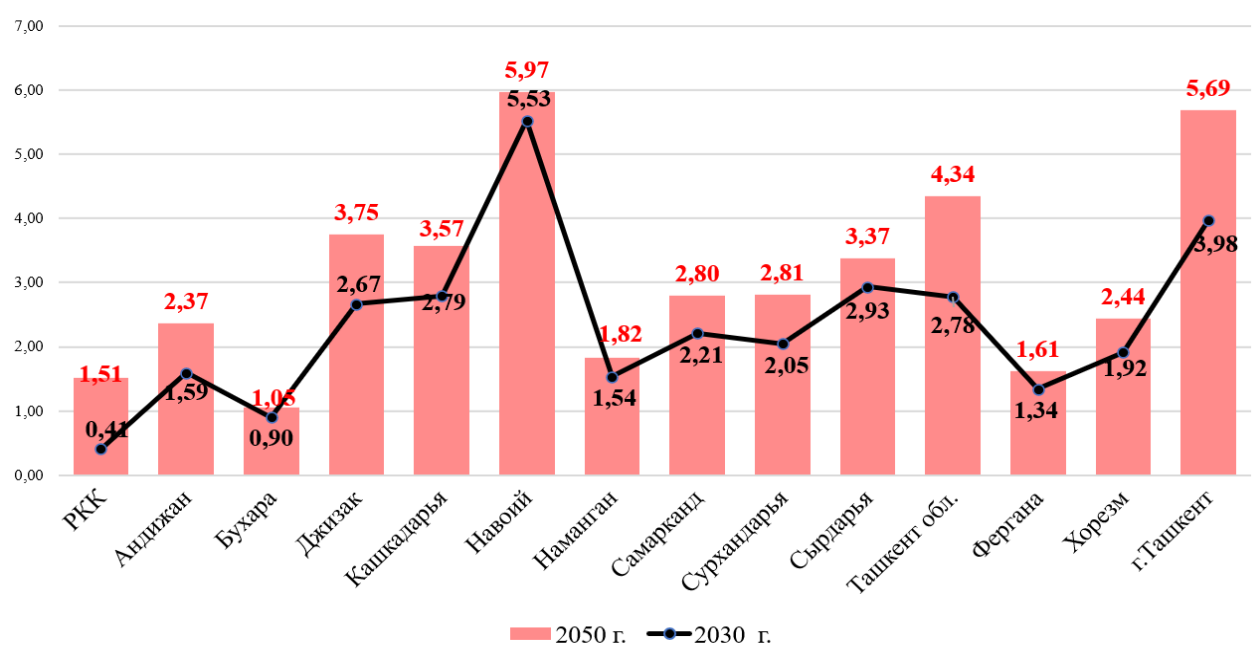


**Рисунок 3.12. Сравнительные показатели заболеваемости РПР (ИП/СП)**

Ещё одним из важных показателей, необходимых при проведении эпидемиологического анализа является выявление и просчет прогнозных данных с расчетом на ближайшие десятилетия. Его можно провести с использованием расчетных показателей, которые стандартизованы (в т.ч. и грубые) с построением их динамического ряда за десятилетний период.

Проведение достаточно сложных расчетов позволили вычислить прогнозные показатели в отдельно взятых регионах.

На основе математического расчета, с сохранением линейной тенденции и достоверных динамических изменений прогноз показателей заболеваемости осуществлен на 2030 и 2050 года по всем регионам. При этом в 2030 году высокая заболеваемость согласно прогнозу будет определяться в Навоийской области (5,53), Кашкадарьинской (2,79), г. Ташкенте (3,98) (рис. 3.13). К 2050 году повышение показателей заболеваемости ожидается в г. Ташкенте (5,69), Ташкентской области (4,34), Навоийской (5,97), а также Кашкадарьинской (3,57) и Джизакской (3,75<sup>0/000</sup>) областях.



**Рисунок 3.13. Прогнозные показатели заболеваемости РПР по регионам за 2030-2050гг.**

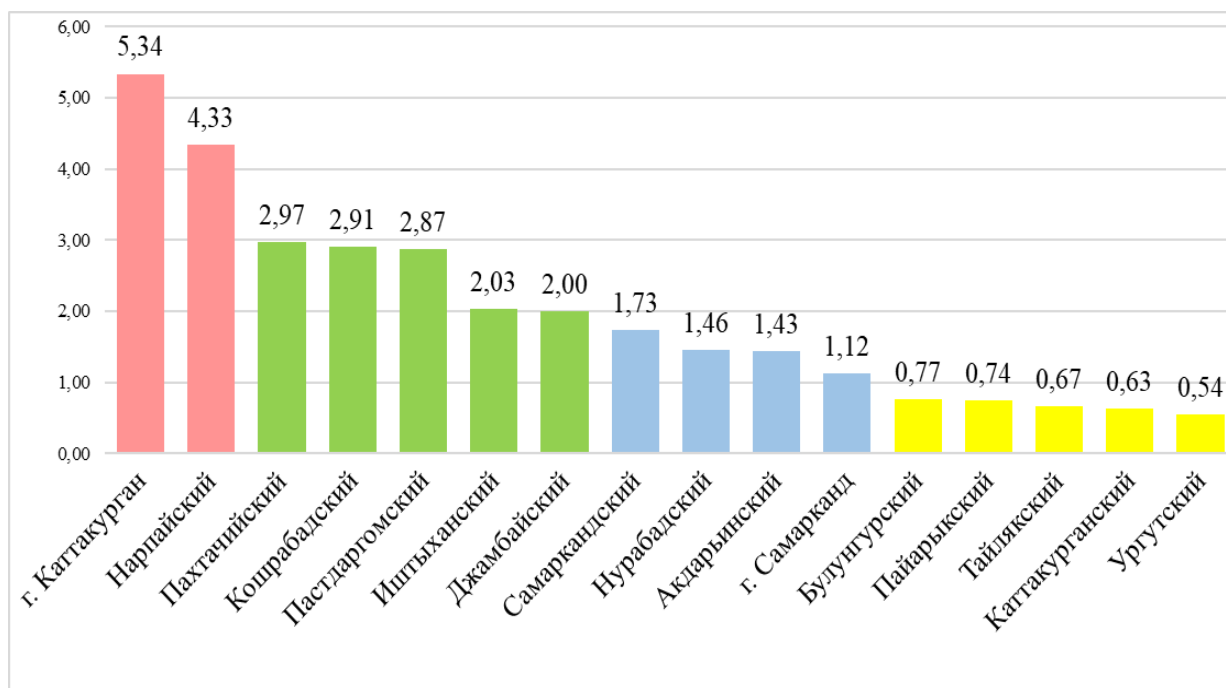
Как видно из проведенных расчетных данных показателей заболеваемости в отдельных регионах значительно увеличивается. Это указывает на необходимость проведения и активного внедрения программ профилактики заболевания РПР, а также выявления причинных факторов риска и их возникновения с целью осуществления мультидисциплинарного подхода с принятием организационных решений на правительственном уровне по повышению качества оказываемой онкопомощи пациентам с критическими уровнями территориальных показателей заболеваемости.

### **§3.1.4. Анализ эпидемиологической ситуации заболеваемости РПР по Самаркандской области за 2011-2020гг.**

В предыдущих разделах настоящего исследования приведены подробные данные по эпидемиологическому анализу заболеваемости РПР на различных уровнях, начиная с мировых тенденций заканчивая региональными особенностями. В этом разделе будут приведены данные по изучению заболеваемости в Самаркандской области.

Как показали настоящие исследования удельный вес по заболеваемости РПР в республиканской составляющей находится на третьем месте, а вклад его – 11,92%.

Грубый показатель заболеваемости в этом регионе занимает пятое ранговое место среди всех ЗН и составляет – 1,68<sup>0</sup>/<sub>000</sub>. При стандартизации он смещается на шестое после Бухарской области – 2,8<sup>0</sup>/<sub>000</sub>. Как видно из имеющихся данных показатель заболеваемости Самаркандской области имеет тенденцию к увеличению, что диктует необходимость его рассмотрения в разрезе районов. С этой целью был проведен сбор данных о числе случаев заболеваемости РПР по районам Самаркандской области, при этом интенсивные показатели определены высокими в г. Каттакургане (5,34), Нарпайском (4,33), Пахтачинском (2,97), Кушрабадском (2,91), Постдаргомском (2,87<sup>0</sup>/<sub>000</sub>) районах; средние - в Иштиханском (2,03), Джамбайском (2,00), Самаркандском (1,73), Нурабадском (1,46), Акдарьинском (1,43) районах и г. Самарканде (1,12<sup>0</sup>/<sub>000</sub>); самые низкие - в Булунгурском (0,77), Пайарыкском (0,74), Тайлякском (0,67), Каттакурганском (0,63) и Ургутском (0,54<sup>0</sup>/<sub>000</sub>) районах (рис. 3.14).



**Рисунок 3.14. Динамические изменения показателей заболеваемости РПР за изучаемый период по Самаркандской области в разрезе районов**

По-всей видимости территориальные различия обусловлены различным географическим расположением районов Самаркандской области, некоторые из них близко расположены крупным городам, значить имеют развитую инфраструктуру и большой доступ к транспортным средствам, соответственно медицинским учреждениям, которые могут оказывать специализированную помощь, что отражается на более достоверной информации в плане статистического учета, а также выявления патологии РПР на ранних стадиях. Как отмечалось выше региональные различия обусловлены множеством факторов: демографические, экологические, культурно-поведенческие, социально-экономические, климатические и медицинские, т.е. уровень медицинского обслуживания и наличие районных онкологов на определенных территориях.

Каждый из имеющихся факторов может оказывать свой вклад в существующие региональные различия между показателями заболеваемости РПР в районах и городах Самаркандской области. При этом необходимо учитывать возможные внутренние взаимодействия представленных факторов, которые могут как усиливать, так и ослаблять друг друга. Например, экономический рост в регионе может привести к улучшению медицинской инфраструктуры и доступности образования, что, в свою очередь, может положительно сказаться на здоровье и образовательных достижениях населения. Аналогично, демографические изменения, такие как старение населения, могут требовать адаптации инфраструктуры и социальной политики, чтобы справиться с возросшей нагрузкой на систему здравоохранения и социальной поддержки.

Проведение качественного углубленного эпидемиологического анализа требует больших финансовых затрат с обязательным привлечением экспертов высокого класса различных областей – социологи, экономисты, экологи, демографы, с помощью которых можно дополнить количественные данные и выявить причинные факторы возникающей заболеваемости РПР на определенных территориях.

**Резюме.** В настоящей главе представлены данные проведенного эпидемиологического анализа показателей заболеваемости за период с 2011-2020гг. Проведены расчеты грубых и стандартизованных показателей по Республике Узбекистан, её регионам, включая Самаркандскую область и отдельно взятые её районы. Как показала эпидемиологическая оценка в целом можно проследить изменения показателей в широком диапазоне, что касается показателей заболеваемости РУз за десятилетний период от РПР он находился в пределах 2,0 – 2,94 на 100 тыс. населения с определенными спадами и подъемами, до 2016 года уровень показателя сохранялся около 2,0 - 2,34, а в 2016 г. он снизился до - 2,0, начиная с 2017 года определена тенденция к росту, который достиг пика в 2018 г. - 2,94, в 2019г. и 2020г. он несколько снизился, но оставался на средних величинах за предыдущие годы и составил 2,75 и 2,69, соответственно.

Возможные факторы, влияющие на заболеваемость изменения в системе здравоохранения: увеличение или снижение доступности медицинских услуг, диагностики и профилактических мероприятий могут влиять на выявление заболеваний.

Профилактические программы: введение или отсутствие программ по профилактике рака полости рта могло сыграть роль в изменении показателей.

Демографические изменения: возрастная структура населения и миграционные процессы также могут повлиять на статистические данные.

Социально-экономические факторы: изменения в уровне жизни, образе жизни и питания населения могут оказывать влияние на заболеваемость.

Экологические факторы: изменения в окружающей среде, качество воды и воздуха могут влиять на здоровье полости рта.

Инфекционные заболевания: влияние инфекций, которые связаны с развитием рака полости рта, таких как ВПЧ (вирус папилломы человека (HPV)), требует анализа.

Факторы риска, которые необходимо включить в анализ: личные привычки и поведение; курение и употребление алкоголя - основные факторы риска для возникновения рака полости рта; диета - недостаток витаминов и микроэлементов может способствовать развитию заболеваний; генетические факторы - наличие генетической предрасположенности в анамнезе пациентов; профессиональные вредности - работа в условиях высокой запыленности, воздействия химических веществ и т.д; вирусные инфекции - наличие ВПЧ, других вирусов и инфекционных агентов, влияющих на слизистую оболочку полости рта; социально-экономический статус - влияние бедности, образования и других аспектов на доступ к медицине и профилактическим мерам; медицинская история - наличие хронических заболеваний, особенно тех, которые требуют длительного приема лекарств.

Каждый из этих факторов может помочь в обосновании динамических изменений и в разработке целевых мер для снижения заболеваемости раком полости рта в будущем.

В главе подробно изучены территориальные различия показателей заболеваемости РПР по областям Республики Узбекистан с акцентом на Самаркандскую область, в которой также изучены показатели по районам, имеющие различные значения.

Как указана выше эти изменения связаны с множеством различных факторов, понимание которых имеет большое практическое значение для разработки и реализации эффективных программ профилактики, городские и региональные органы управления, а также медицинские учреждения могут использовать данную информацию для более целенаправленного распределения ресурсов, а также планирование мер по повышению и улучшению качества оказываемых медицинских услуг, жизни пациентов в плане улучшения доступа в районах с низкой плотностью населения, либо внесения инвестиций в образовательную систему слабых районов, что может привести к значимым улучшениям долгосрочной перспективы. Это относится к изученным и вычисленным прогнозным показателям заболеваемости к 2030

и 2050 гг. В конечном итоге реализация комплексных и междисциплинарных программ с анализом данных и выявленными факторами риска поможет снижению уровня заболеваемости от ЗН, правильному планированию и распределению финансовых средств с обеспечением справедливого и устойчивого развития регионов.

## **§3.2. СМЕРТНОСТЬ**

### **§3.2.1. Мировые тенденции смертности от рака полости рта**

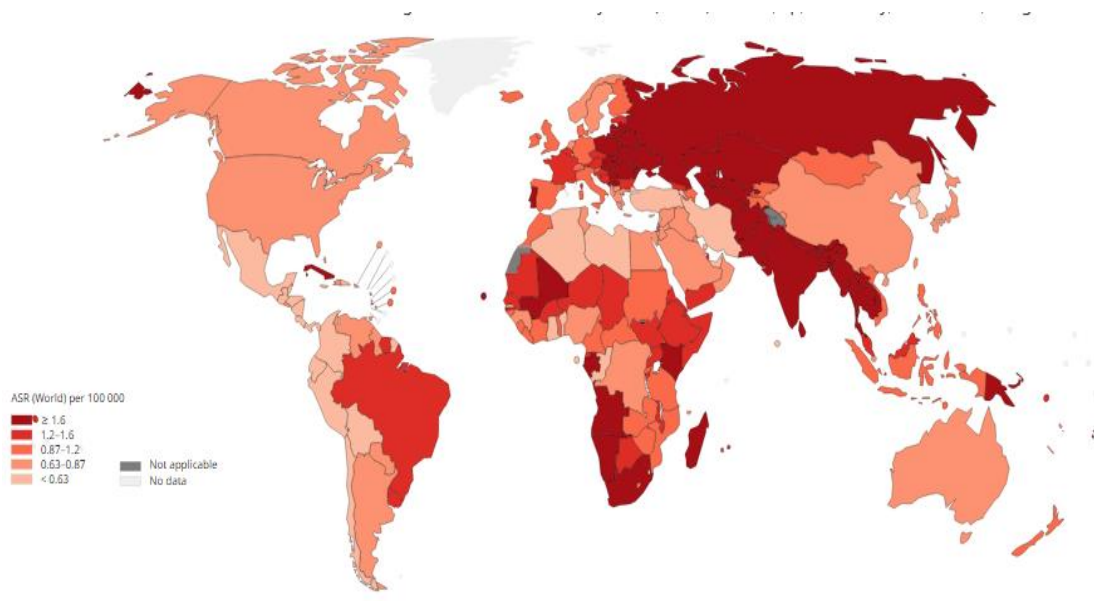
Анализ мировых тенденций смертности от РПП, а также сложившейся ситуации в республике Узбекистан, по данным Globocan, во всем мире в 2020г. показал, что число умерших от ЗН составило 9 894 402, при этом смертных случаев от РПП – 177 757 (т.е. 1,79% из всех умерших от ЗН), следует отметить, что большая часть из них 78,4% приходится на страны третьего мира.

Мировые тенденции смертности РПП показывают наибольшую её встречаемость в Азиатских странах, в связи с чем, данный анализ начат с этих стран.

По данным Globocan за 2020г. в них было зарегистрировано 174 915 случаев РПП, из них 122 442 (70,0%) - мужчины, 52 473 (29,9%) - женщины, их соотношение – 1:2,33. При сравнительной оценке анализа данных за 2012 год по РПП показывает некоторое снижение числа смертности среди женщин, что отразилось на их соотношении, между мужчинами число смертей значительно увеличилось - в два раза. По-всей видимости, это связано возможно с улучшением качества обслуживания, диагностики и лечения пациентов с этой патологией, а также широкомасштабным проведением и внедрением скрининговых и профилактических программ.

По рейтингу наиболее высокая смертность отмечалась в следующих странах: Индия - 75 290, Китай - 14 785, Пакистан – 10617, Бангладеш – 8137, Япония – 3556 (рис. 1), по Российской Федерации – 5737, Афганистан – 648, Узбекистан – 513, Беларусь – 493, Казахстан – 366, Туркменистан – 94, Киргизия – 60, Таджикистан – 51. В Европейских странах: Германия - 2320,

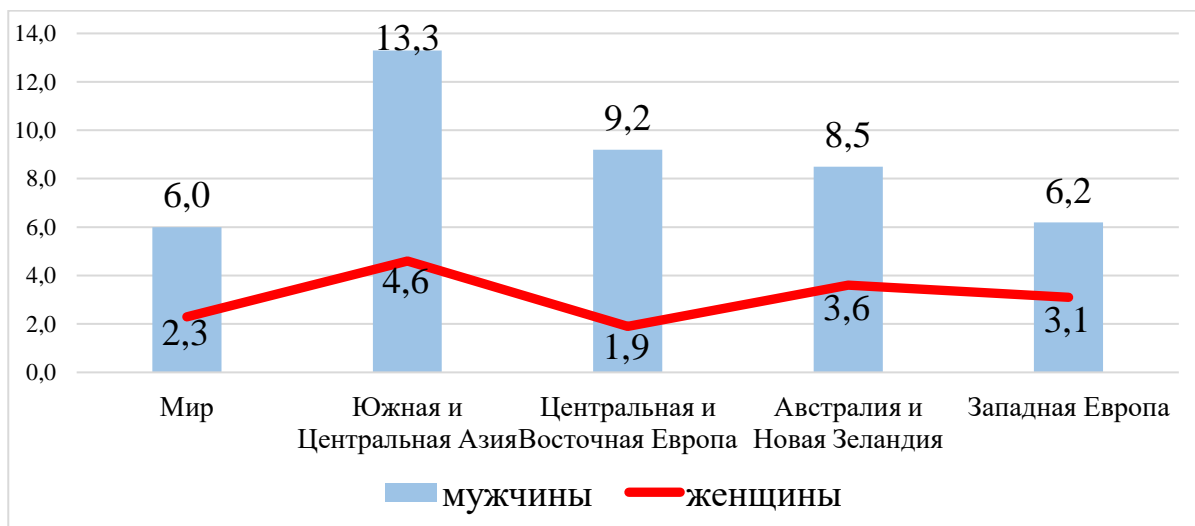
Польша – 2051, Украина – 1806, Великобритания – 1730, Франция – 1665, Италия – 1585, Испания – 1270.



**Рисунок 3.15.** Смертность от РПР по миру (2020г., данные Globocan, [www.gco.iart.fr](http://www.gco.iart.fr))

В пятерке лидирующих стран Азии наибольшее число смертей от РПР зарегистрировано в Индии - 75 290, Китае - 14 785, Пакистане – 10617, Бангладеш – 8137, Японии – 3556.

По стандартизированным показателям среди стран Азии был проведен анализ в сравнительном аспекте по полу. В Пакистане среди мужчин он составил – 8,3, женщин – 4,6; в Индии – 8,1/2,7; Бангладеш – 7,2/4,0; Шри-Ланке – 7,7/1,8; Афганистане – 4,5/2,1, соответственно.



**Рисунок 3.16. Сравнительная характеристика смертности от РПР среди обоих полов по миру**  
(2020г., данные Globocan, [www.gco.iart.fr](http://www.gco.iart.fr))

По данным Европейского Канцер-регистра расчетные стандартизованные по возрасту (оба пола) показатели смертности от РПР в 2020 году регистрировались в следующих странах: Венгрия и Беларусь – 3,2; Польша – 2,8; Литва и Молдова – 2,7; Словакия и Румыния – 2,6; Латвия и Черногория – 2,5; Украина – 2,4; РФ – 2,3. Средний уровень показателей отмечался в Португалии, Чехии, Эстонии, Хорватии – 1,6; далее следовали Австрия, Бельгия, Болгария, Франция, Великобритания, Германия, Испания – 1,2. Ниже всего показатели зарегистрированы в Финляндии, Ирландии, Италии, Словении, Исландии, Швеции, Греции – 1,0 и меньше.

Что касается различий по полу среди мужского населения картина была несколько иначе, так как лидирующими были: Беларусь – 6,2; Молдова – 5,8; Венгрия – 5,5; Литва, Латвия – 5,3; Украина, Румыния, Польша, Словакия – 4,6, средние значения от 4,5 до 2,0 регистрировались в РФ – 4,4, Сербии и Черногории – 3,5; Эстонии – 3,0; Хорватии – 2,7; Австрии, Чехии, Боснии Герцеговине, Болгарии – 2,2. Меньше всего 2,0 и ниже показатели были характерными: во Франции, Бельгии, Германии, Швейцарии, Великобритании, Испании, Исландии, Италии, Финляндии и Греции.

Среди женского населения наибольший показатель смертности определялся в Черногории – 1,6; Венгрии – 1,3, Польше, Чехии, Мальте – 1,1. По РФ показатель был ниже единицы и составил – 0,86, далее следовали Словакия и Финляндия – 0,80; Беларусь, Бельгия, Литва, Великобритания – 0,76; Сербия, Швеция, Дания, Латвия – 0,70, меньше всего этот показатель регистрировался в Австрии, Испании, Франции, Албании, Германии, Швейцарии, Хорватии, Италии – 0,52. В остальных странах показатель был менее 0,4 (рис. 3).



**Рисунок 3.17.** Смертность от РПР по Европейским странам (2020г., данные Globocan, [www.gco.iart.fr](http://www.gco.iart.fr))

Проведенный анализ стандартизированных показателей смертности по миру показывает, что эта патология имеет различную тенденцию по заболеваемости и распространенности, что, несомненно, отражается на показателях смертности. Как видно, из полученных аналитических отчетов коэффициент смертности достаточно разнороден в сравнительном аспекте между Азиатским и Европейским континентами, так можно заметить множество стран, где показатели различаются в зависимости от половой принадлежности. Это обстоятельство позволяет предполагать, что изменчивость показателей смертности может быть обусловлена наличием территориальных особенностей, а также высоким риском каких-либо факторов, имеющих значение в развитии этой патологии, что обуславливает актуальность и необходимость проведения эпидемиологических исследований по их изучению.

### §3.2.2. Смертность рака полости рта в Республике Узбекистан

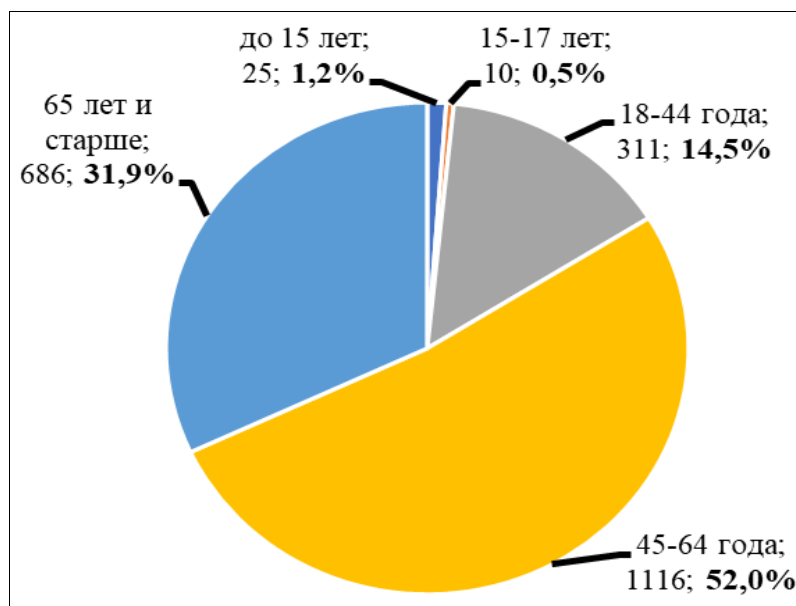
В данной главе представлен анализ материалов по изучению смертности от РПР в Республике Узбекистан и его областях за период с 2011 по 2020гг. За 2020г. число умерших больных по республике Узбекистан составило 13 552, из них с РПР – 223; т.е. удельный вес смертности от РПР среди всех ЗНО составляет – 1,64%; из них мужчин – 145(65,0%); женщин – 78(35,0%),

(соотношение мужчин к женщинам составляет 1,8:1), что говорит о том, что мужчин умирает больше, чем женщин, это также является характерным и по уровню заболеваемости РПР.

За изученный период в общей сложности от РПР умерло 2148 больных; из них мужчин – 1362(63,4%), женщин – 786(36,6%).

Как видно из полученных данных, если рассуждать о структуре умерших по РУз, то она значительно не претерпевала изменений, отмечались некоторые колебания по регионам при изучении динамики показателей смертности. Возможно, это связано с недостаточно удовлетворительным функционированием территориальных регистров по учету этой патологии, а также недостаточно правильной регистрацией причин смерти больных с последующим отражением её в отчетных формах о злокачественных новообразованиях 7-SSV, на основе которых был проведен настоящий анализ и просчет показателей за исследуемый период.

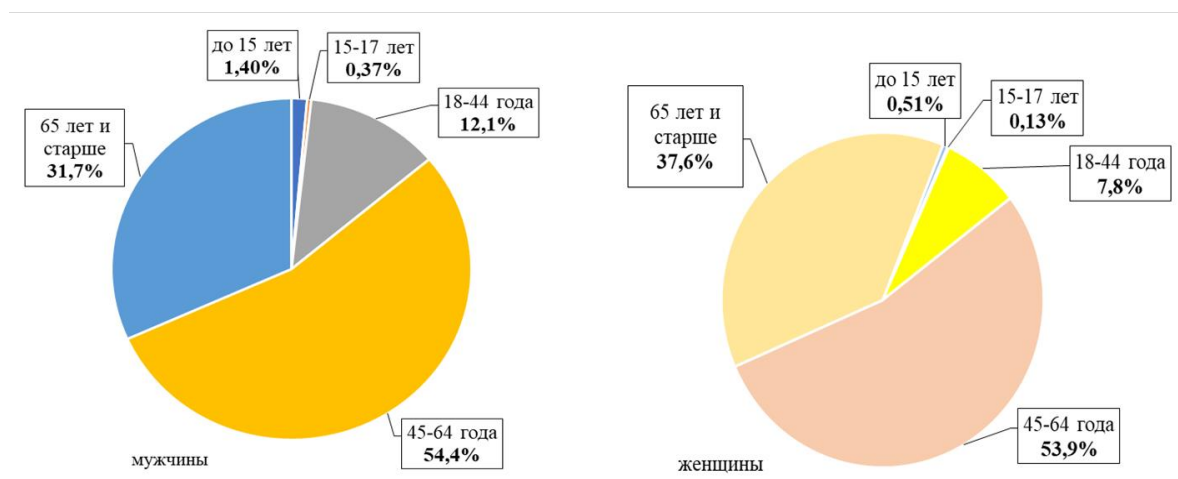
В возрастной структуре наибольшее число умерших больных в среднем отмечалось в возрасте 45-64 лет, что составило 52,0%; далее – 65 лет и старше – 31,9%; 18-44 – 14,5%; до 15 лет – 1,2%; 15-17л. – 0,5% (рис. 4).



**Рисунок 3.18.** Число умерших от РПР в РУз по возрасту (абс.ч. и удельный вес)

Средний возраст умерших больных за исследуемый период составил –  $59,2 \pm 0,27$  (ДИ  $58,6 \div 59,7$ ) лет, вычисление темпа прироста показало, что он имел отрицательную динамику -  $T_{y6} = -0,1\%$ , т.е., возраст умерших больных «молодеет», а по прогнозу на 2030 г. составит 62,1 лет, при сохранении имеющейся динамической тенденции умерших больных от РПР.

При разделении умерших больных от РПР по поло-возрастному признаку, преобладали мужчины в возрасте 45-64 года, что составило – 54,4%; женщины – 47,7%; далее по убыванию 65 лет и старше – 31,7 и 32,3%; 18-44 лет – 12,1% и 18,6%; 15-17 лет – 0,37% и 0,64%; до 15 лет – 1,40% и 0,76% соответственно (рис. 5).



**Рисунок 3.19. Сравнительный удельный вес умерших больных от РПР по половозрастным признакам**

Как видно из рисунка 5. по половозрастным признакам сохраняется преобладание мужчин во всех возрастных группах, только лишь имеется разница в возрастной группе 15-17 лет, показатели равнозначные, смертность практически отсутствует, что связана с незначительной встречаемостью данной патологии среди этой патологии в данном возрасте.

Изучение «грубых» показателей по республике до 2020 года не показали сильных изменений и в среднем составляли 0,8 на 100 000 население. Незначительный подъем отмечался в 2014 году - с 0,6 до  $0,8^0/000$ , в 2016г. –  $0,9^0/000$ , который сохранялся до 2019 года и к 2020 году снизился до  $0,7^0/000$ .

Согласно проведенным исследованиям, при анализе смертности по возрастам среди мужчин наиболее высокой она отмечалась в возрасте 65 лет и старше с пиком в 2018г., когда показатель смертности поднялся до  $9,7^0/000$ , но к 2020г. он был снижен до  $7,36^0/000$ , темп прироста составил  $T_{пр}=+1,0\%$ ; в группе 45-64 года средние показатели смертности значимо не изменялись и находились в пределах  $-2,84^0/000$ , с темпом прироста  $T_{пр}=+0,8\%$ , наибольший его подъем отмечался в 2019г. –  $3,7^0/000$  с последующим снижением к 2020г. до  $-2,7^0/000$ ; в возрасте 18-44 лет показатель смертности находился на уровне  $0,23^0/000$ , при этом темп прироста составил  $T_{уб}=-0,8\%$ , что говорит о некотором снижении средних величин этого показателя в этом возрастном диапазоне; 15-17 лет показатели практически составляли  $0,05^0/000$ , 0-15 лет –  $0,040/000$ , что указывает на то, что этот период не характерен как для заболеваемости, так и смертности от этой патологии.

Изучение показателей смертности среди женского населения показал, что он был высоким в возрасте 65 лет и старше –  $3,68^0/000$ , ниже в возрасте 45-64 лет -  $1,37^0/000$ , 18-44 лет –  $0,21^0/000$ ; 15-17 лет –  $0,05^0/000$ ; 0-15 лет -  $0,01^0/000$ ; умерших практически не было, поэтому показатель смертности не определялся (таб.1).

**Таблица 3.2.**

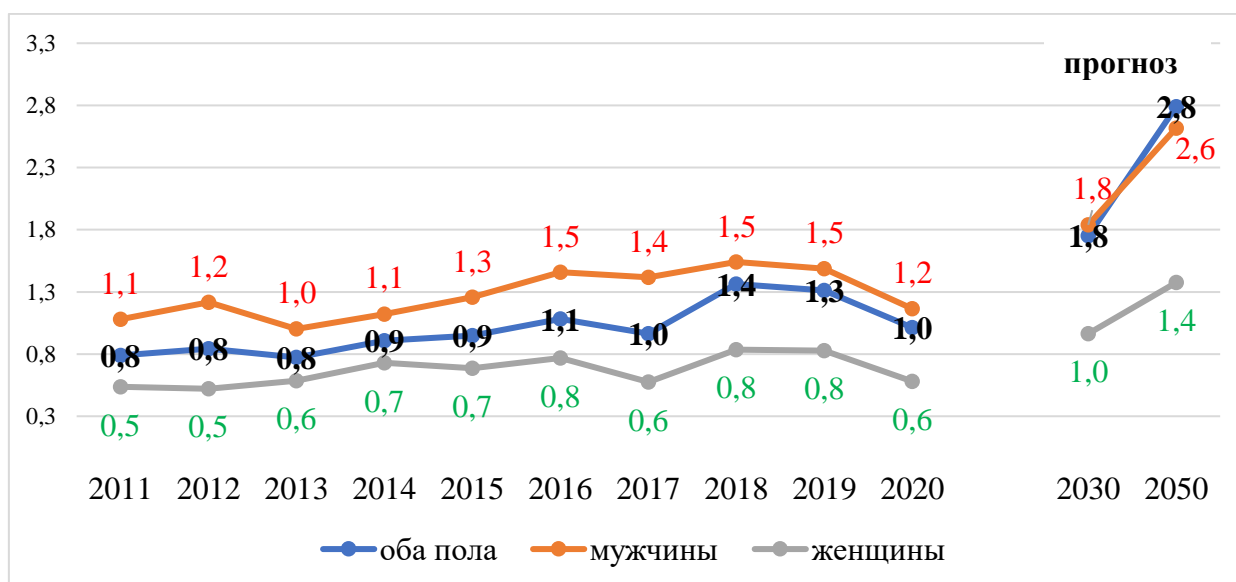
Смертность от РПР в Республике Узбекистан по возрастным группам

Возраст	оба пола		мужчины		женщины	
	ИП	темп прироста, %	ИП	темп прироста, %	ИП	темп прироста, %
до 15 лет	0,027	0,0	0,041	0,0	0,013	0,0
15-17 лет	0,072	0,0	0,057	0,0	0,059	0,0
18-44 года	0,23	4,1	0,23	-0,8	0,21	4,9
45-64 года	1,86	-3,3	2,84	0,8	1,37	1,4
65 лет и старше	6,42	6,4	7,36	1,0	3,68	-1,0

Проведенный расчет стандартизованных показателей смертности в Республике Узбекистан (на МС) показал, что в среднем он составил  $1,0^0/000$  (ДИ95%  $0,9\pm 1,1$ ) с темпом прироста  $T_{пр}=+2,8\%$ . Стандартизация по

полу показала, что показатель смертности среди мужчин в среднем составил  $1,3^{0}/_{000}$  (ДИ95%  $1,2\pm 1,4$ ) с темпом прироста  $T_{пр}=+0,8\%$ , при этом самый высокий по годовому показателю смертности у мужчин –  $1,5^{0}/_{000}$ , который был зафиксирован в 2016г.,2018г.,2019г. Вычисление прогнозных показателей смертности у мужчин на 2030г. составит –  $1,8^{0}/_{000}$  с темпом прироста  $T_{пр}=+3,1\%$ , на 2050г. –  $2,6^{0}/_{000}$ .

Среди женщин стандартизованный показатель в среднем составил  $0,7^{0}/_{000}$  (ДИ95%  $0,6\pm 0,7\%$ ) с темпом прироста  $T_{пр}=+0,9\%$ , высокий показатель определен в 2016г., 2018г., 2019г., который составил –  $0,8^{0}/_{000}$ . Прогнозные показатели на 2030г. составят  $1,0^{0}/_{000}$ , а к 2050г. –  $1,4^{0}/_{000}$  при сохранении имеющихся тенденций и линейной прогрессии (рис.6).

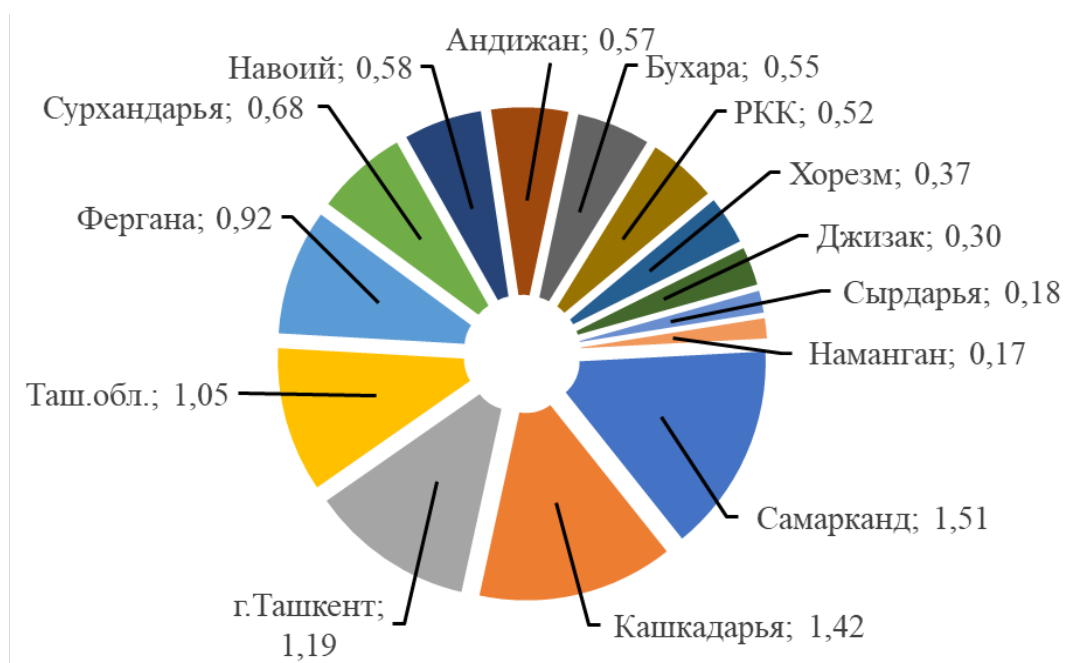


**Рисунок 3.20. Стандартизованные показатели смертности от РПР и прогноз на 2030-2050гг.**

Все это диктует необходимость проведения дальнейших эпидемиологических исследований по определению причинных факторов риска развития РПР, а также сохранения увеличения показателей прироста смертности, как среди мужчин, так и среди женщин.

### **§3.2.3 Территориальные особенности показателей смертности от РПР по Республики Узбекистан**

Анализ изучения смертности от РПП за исследуемый период с 2011 по 2020 гг. проводился также в сравнительном аспекте по регионам республики. Общее число умерших от РПП составило 2148, из них мужчин – 1362(63,4%), женщин – 786(36,6%). Распределение умерших больных от РПП по областям республики (удельный вес) изображен на рисунке 7.



**Рисунок 3.21. Удельный вес умерших от РПП по регионам**

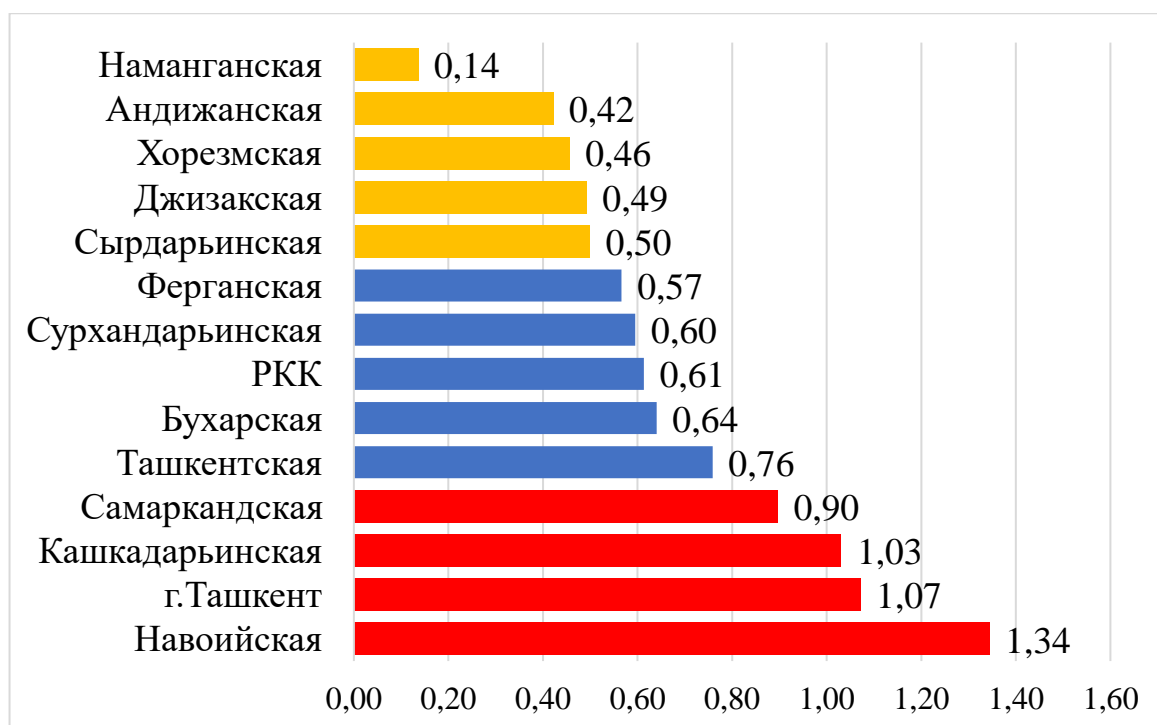
Как видно из рисунка 7, наибольшее число умерших больных от РПП отмечалось в Самарканде - 1,51%, Кашкадарье - 1,42%, г.Ташкенте - 1,19% и в Ташкентской области - 1,05%, средний удельный вес определялся по Ферганской - 0,92%, Сурхандарьинской - 0,68%, Навоийской - 0,58%, Андижанской - 0,57%, Бухарской - 0,55% и республике Каракалпакстан - 0,52%, наименьший удельный вес был по Хорезмской - 0,37%, Джизакской - 0,30%, Сырдарьинской - 0,18; и Наманганской - 0,17% областям.

Как видно, показатели смертности, несомненно, связаны с уровнями заболеваемости, а также качеством диагностики и оказания специализированной помощи этой категории больных. Высокие уровни удельного веса выявлены в городах, где отмечается повышенные уровни загрязненности воздуха, а также различные экологические проблемы. В частности, в Самаркандском и Кашкадарьинском вилоятах имеется

многочисленные количества промышленных предприятий, имеющих различные факторы риска, оказывающие воздействие в качестве канцерогенных рисков. Что касается г. Ташкента и Ташкентской области стоит отметить наличие высокого уровня урбанизации, значительной концентрации многочисленных промышленных предприятий, заводов, фабрик, производств, работа которых оказывает дестабилизирующее влияние на состояние здоровья, вызывая нарушения работы иммунной системы организма с включением механизмов канцерогенеза.

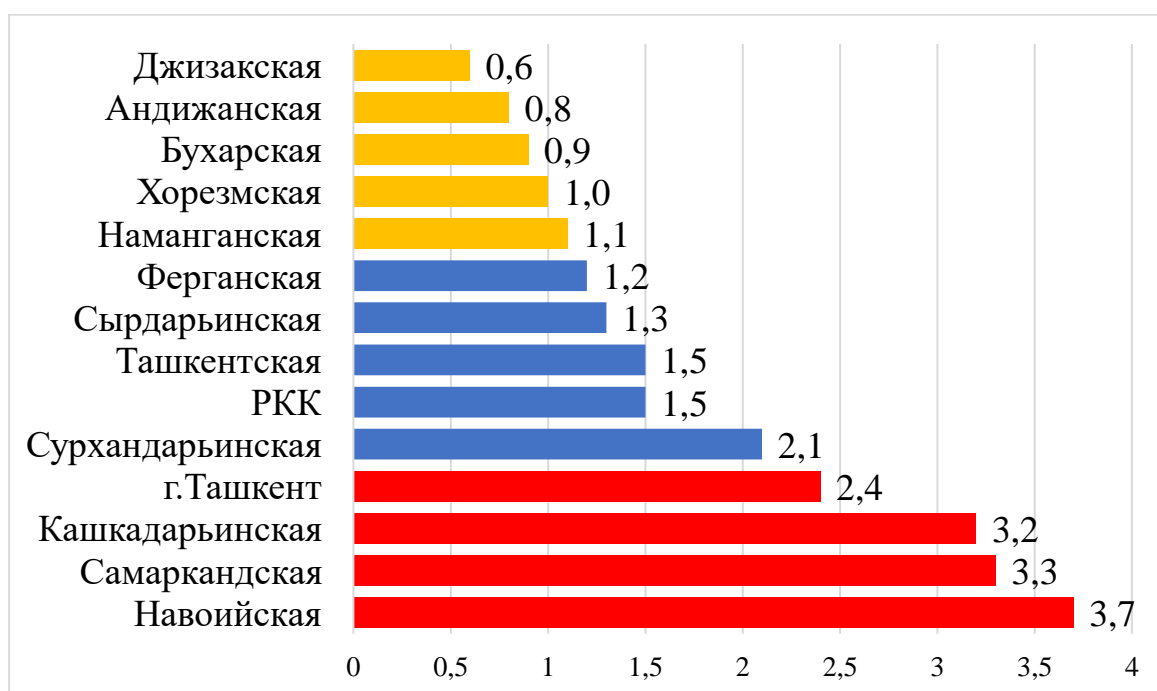
Одним из факторов риска развития РПП считают наличие вируса Эпштейна-Барра и папилломы человека, которые являются контагиозными и могут быть одними из пусковых механизмов развития РПП (хроническое длительное воздействие).

Далее был проведен просчет грубых показателей смертности от РПП (на 100 тыс. населения), который показал, что наиболее высокими, они определялись в Навоийской, Кашкадарьинской, Самаркандской областях и в г.Ташкенте 1,34-0,90<sup>0</sup>/<sub>000</sub>. Средние показатели – В Ташкентской, Бухарской, Сурхандарьинской, Ферганской областях и в республике Каракалпакстан 0,76-0,57<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, наименьшими они зафиксированы - в Сырдарьинской, Джизакской, Хорезмской, Андижанской и Наманганской областях - 0,50-0,14<sup>0</sup>/<sub>000</sub> (рис. 8).



**Рисунок 3.22. Грубый показатель смертности от РПП по регионам Республики Узбекистан**

С целью определения истинных цифр смертности проведен расчет стандартизованных показателей смертности от РПР (на 100 тыс. мирового населения) который показал, что наиболее высокими они определялись в Навоийской, Самаркандской, Кашкадарьинской областях и в г.Ташкенте; средние показатели отмечались в Сурхандарьинской, Ташкентской, Сырдарьинской, Ферганской областях и в республике Каракалпакстан; наименьший показатель отмечался в Наманганской, Хорезмской, Бухарской, Андижанской и Джизакской областях (рис. 9).



**Рисунок 3.23. Стандартизованный показатель смертности от РПР по регионам Республики Узбекистан**

Для полной оценки показателей смертности от РПР был проведен сравнительный анализ динамических изменений между интенсивными и стандартизованными показателями. Он показал, что стандартизованные показатели значительно рознятся в сравнении с интенсивными, что говорит об истинных значениях смертности от данной патологии, которые на порядок выше «грубых» показателей.

Следует отметить, что при стандартизации наиболее высокий показатель был по Навоийской (3,7), Кашкадарьинской (3,2) областям, средние по г. Ташкенту (2,4) и Сурхандарьинской (2,1) области (таб.1).

**Таблица 3.3.**

**Сравнительные показатели смертности от РПР (ИП/СП)**

Области	ИП				СП*			
	показатель	m	95%ДИ	T <sub>пр</sub>	показатель	m	95%ДИ	T <sub>пр</sub>
Андижанская	0,42	0,08	0,3-0,5	0,1	0,8	0,13	1,3-1,7	8,0
Бухарская	0,64	0,07	0,5-0,7	0,6	0,9	0,18	2,5-3,0	3,1
г.Ташкент	1,07	0,08	0,9-1,1	3,7	2,4	0,14	1,5-2,0	9,7
Джизакская	0,49	0,11	0,4-0,6	1,3	0,6	0,27	2,6-3,5	2,3
Кашкадарьинская	1,03	0,12	0,9-1,2	4,7	3,2	0,21	1,2-2,0	13,8
Навоийская	1,34	0,13	1,2-1,5	5,9	3,7	0,15	1,7-2,3	16,2
Наманганская	0,14	0,16	0,01-0,06	0,1	1,1	0,29	2,0-3,1	2,2
РКК	0,61	0,10	0,5-0,7	2,4	1,5	0,20	1,6-2,0	8,8
Самаркандская	0,90	0,10	0,7-1,1	4,9	3,3	0,33	2,3-3,61	24,1
Сурхандарьинская	0,60	0,07	0,4-0,5	0,7	2,1	0,14	1,8-2,0	7,7
Сырдарьинская	0,50	0,05	0,2-0,4	2,1	1,3	0,09	1,1-1,4	5,9
Ташкентская	0,76	0,08	0,5-0,7	3,3	1,5	0,14	0,7-1,3	11,7
Ферганская	0,57	0,12	0,3-0,5	4,6	1,2	0,24	1,9-2,5	7,9
Хорезмская	0,46	0,14	0,3-0,6	0,4	1,0	0,24	2,9-3,6	4,4

\*- стандартизованный показатель заболеваемости на 100 тыс. мирового населения

По-всей видимости, в областных центрах эта ситуация может быть объяснимо отсутствием должного учета и регистрации смертных случаев от ЗН, которые порой, как показали предварительные изучения не соответствуют настоящей действительности. Отсутствие действующих канцер-регистров, низкая квалификация сотрудников орг.метод отделов, осуществляющих учет и регистрацию онкобольных, а также врачей онкослужбы – районных онкологов, среди которых отсутствует преемственность работы и содружество между районными, областными стоматологическими службами приводит к недоучету пациентов со ЗН, несвоевременному снятию их с учета по факту смерти. Отсутствие точных данных в показателях смертности приводит к неудовлетворительной оценке работы онкослужбы с последующими возможными последствиями, которые требуют принятия срочных организационных мероприятий.

Просчет показателей прогноза, как известно зависит от наблюдения за случаями смертности в динамике за определенный период с математическим построением прогнозной тенденции, а она в свою очередь зависит от расчетных показателей смертности. Таким образом, если они будут некорректными, то и прогноз на десятилетия будет не верным.

В связи с имеющимися статистическими данными и проведенным эпидемиологическим анализом показатели смертности по республике Узбекистан и его регионам при РПП необходимо осуществить принятие организационных решений по содействию и проведению полной ревизии смертных случаев от этой патологии, с исключением тех пациентов, которые умерли и на них имеются подтверждающие документы – факт о смерти от онкопатологии.

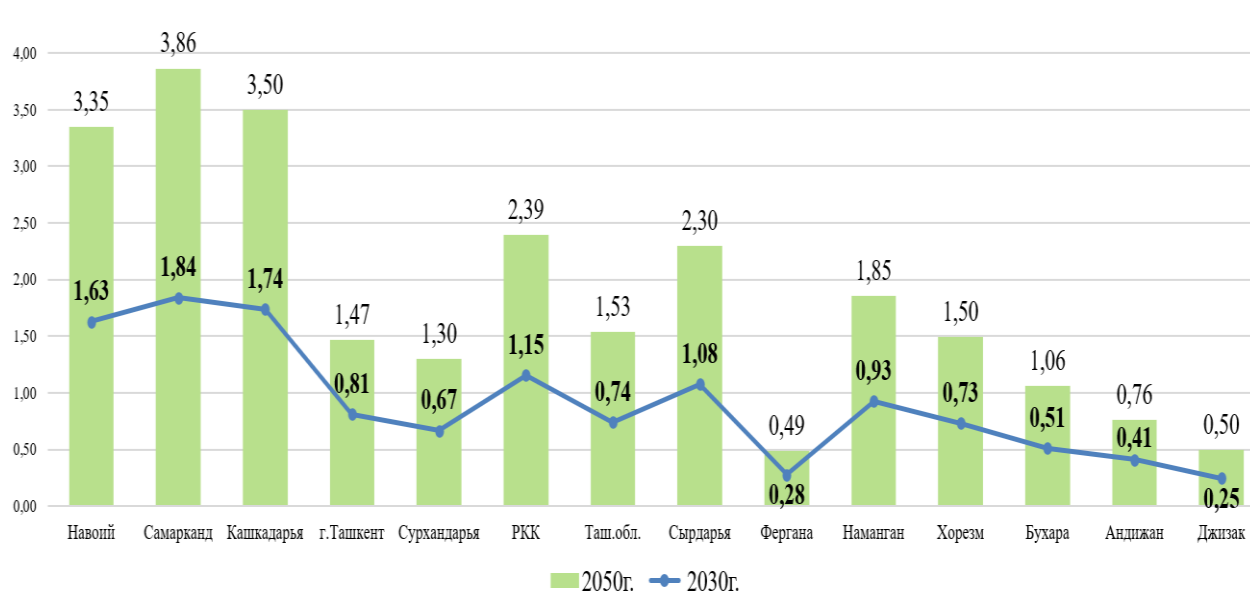
Как известно, риск развития РПП увеличивается от воздействия различных факторов канцерогенеза, особая роль при этом отводится качеству оказания стоматологической помощи и профилактической медицине. Риск развития РПП повышается при употреблении чрезмерных количеств алкоголя, табака, не правильном питании, избыточной массе тела, неудовлетворительной гигиене полости рта. Ещё одним из факторов, обуславливающих прогрессию процесса, является соответствие людей «модным» тенденциям, например употребление электронных сигарет, действие которых на организм ещё недостаточно изучено, но имеются отрицательные мнения со стороны медицинских сообществ, не только на организм в целом, но и локально на слизистую оболочку полости рта.

Для нашей республики является характерным употребление курительного табака – насвая, который содержит в своем составе большое число канцерогенных веществ, стоит отметить, что в последнее время по-всей видимости, в связи с пандемией число употребляющих значительно возросло и «помолодело». Ещё один фактор риска – это отсутствие проведения плановых стоматологических проф.осмотров, которые приводят к несвоевременной диагностике ранних предопухолевых состояний слизистой

оболочки полости рта, отсутствие гигиены полости рта, а также в более старшем возрасте наличие проблем с зубными протезами, по поводу которых пациенты практически не обращаются за оказанием своевременной помощи или коррекции протезов. Эти обстоятельства отягощают ещё более имеющуюся ситуацию, тем самым способствуя росту уровня заболеваемости РПР, особенно в более старшем возрасте. Это ещё раз подчеркивает необходимость практикующих стоматологов быть бдительными по отношению к факторам риска развития РПР, путем повышения онконастороженности, активного внедрения скрининговых мер среди населения всех возрастных групп. Также необходимо оказывать содействие и сотрудничество со стороны стоматологов совместно с врачами общей практики, онкологами, реабилитологами, с целью решения стоматологических проблем, заболеваний пародонта, проявления внимания к пациентам более старшего возраста с наличием протезов, которые могут травмировать слизистую оболочку полости рта, мацерировать её, с образованием изъязвлений и ран, в последующем перерождающихся в злокачественные новообразования полости рта.

На следующем этапе согласно изученной динамики смертности за исследуемый период проведен расчет прогнозных показателей смертности на 2030 и 2050 года. Как показал математический расчет при сохраняющейся линейной тенденции и имеющимся динамическим изменениям прогнозные показатели будут увеличены, к 2030 году могут составить 0,90/000, а к 2050г. – 1,80/000.

Ниже представлены цифровые показатели прогноза по областям республики (рис.10).



**Рисунок 3.24. Прогнозные показатели смертности от РПП по регионам за 2030-2050гг.**

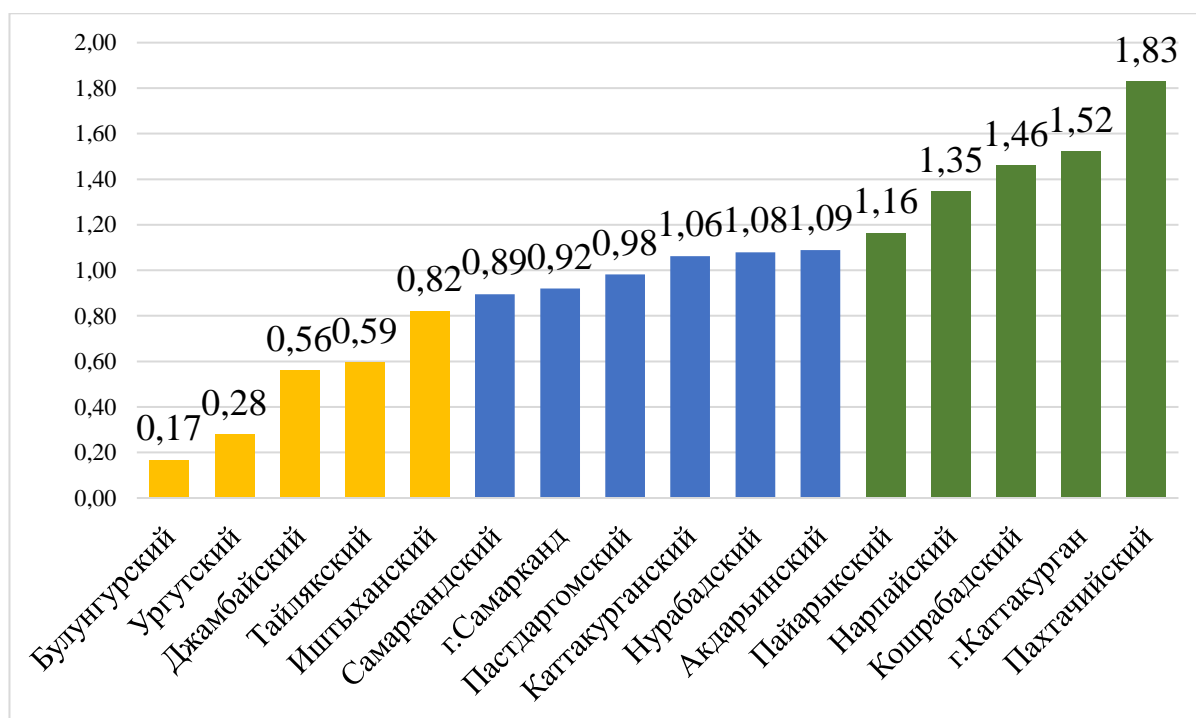
### ***3.3. Анализ эпидемиологической ситуации смертности от РПП по Самаркандской области за 2011-2020гг.***

Самаркандская область географически находится в средней части бассейна р. Зарафшан, представляя собой тектоническую впадину с окружающими её горными массивами, с севера окруженный отрогами Туркестанского хребта, который к юго-западу продолжается Зарафшанским хребтом [22].

В настоящем исследовании, которое посвящено проблемам РПП изучены эпидемиологические особенности по республике Узбекистан и его регионам, эта глава посвящена смертности.

С целью выполнения поставленных задач настоящего исследования изучены статистические отчёты по регистрации ЗН, в том числе смертности. Так, согласно полученным данным анализа по Самаркандской области удельный вес смертности от РПП по отношению к республике находился на первом месте и составил – 1,51%.

Изучение грубого показателя смертности показало, что он находится в четверке наибольших, занимая четвертое место – 0,90‰, а при стандартизации смещается на второе после Навоийской области с показателем – 3,3‰. Учитывая высокие показатели смертности по Самаркандской области, было принято решение изучить эти данные в разрезе её районов. С этой целью был проведен сбор данных о числе случаев смертности от РПР по всем районам, который показал, что наибольшие показатели определялись в Пахтачинском (1,83), г.Каттакургане (1,52), Кошрабадском (1,46), Нарпайском (1,35), Пайарыкском (1,16); средние показатели определялись в Акдарьинском (1,09), Нурабадском (1,08), Каттакурганском (1,06), Пастдаргомском (0,98); самые меньшие показатели определялись в Ургутском (0,28) и Булунгурском (0,17) районах (рис.11).



**Рисунок 3.25. Динамические изменения показателей смертности от РПР за изучаемый период по Самаркандской области в разрезе районов**

Так как в настоящее время, Самаркандская область бурно развивается и представляет одну из экономически развитых зон, увеличение числа промышленных предприятий, фабрик, заводов не может не отражаться на общей экологической ситуации. По-всей видимости, это и обуславливает наиболее высокие показатели смертности от РПР из-за многочисленных на

этой территории промышленных предприятий, которые имеют значительные выбросы вредных веществ в атмосферу, что является одним из факторов канцерогенеза. Ещё необходимо отметить значительную удаленность этих районов от головных центров, а также городских инфраструктур, что не может обеспечить преемственность их взаимодействия между врачами общей практики, стоматологами и онкологами. Основной причиной развития РПР также может быть отсутствие специалистов онкологов на уровне первичного звена в районах, что приводит к несвоевременной диагностике предраковых заболеваний РПР и неудовлетворительной регистрации первичных документов по смертности по ЗН. Эти проблемы можно решить только лишь общими усилиями путем всеобщего охвата и обеспечения высококвалифицированными специалистами онкослужбы, стоматологов и терапевтов, при обеспечении совместных действий можно добиться положительных результатов решения, имеющейся ситуации в регионе.

### **Резюме.**

Проблемы, которые имеются в настоящее время, основаны на результатах несовершенных регистров рака или их отсутствия, которые необходимо создать, а имеющиеся обновить для достижения полноценного охвата, что поможет индивидуализировать профилактические меры, адаптированные к социально-экономическим и культурным особенностям каждого региона и детально изучить некоторые из наиболее интересных результатов.

Задачи, основанные на этих результатах, заключаются в обновлении регистров, обеспечивающих всеобщий охват, проведение профилактических мер, а также подробного рассмотрения возможных причин распространенности РПР. В процессе разработки политики правительства в условиях высокого риска необходимо уделять приоритетное внимание онкослужбы, направленное на разработку профилактических программ, не только этого звена, но и стоматологической помощи, направленной на раннюю диагностику и выявления РПР на уровне первичного звена здравоохранения.

## **ГЛАВА IV. КОНЦЕПЦИЯ ОКАЗАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ОПУХОЛЯМИ ПОЛОСТИ РТА**

Концепция - система взглядов и способов достижения цели. Для реализации концепции стоматологической помощи пациентам со злокачественными новообразованиями полости рта необходимо разработать четкий алгоритм стоматологических действий, при реализации которого, в конечном итоге мы получим улучшение непосредственных и отдаленных результатов противоопухолевого достигается за счет комплексного лечения. Для снижения частоты и тяжести нежелательных клинических эффектов необходимо систематизировать представленные выше данные о возникающих побочных эффектах комплексной терапии злокачественных новообразований полости рта, способов из профилактики и коррекции.

Наиболее часто встречающихся в работах соответствующей тематики, является принцип индивидуализации. Данное обстоятельство, прежде всего, касается планирования комплексного лечения. План лечения, очередность и межэтапные интервалы в лечении опухолей полости рта должны разрабатываться совместно хирургами, радиологами и химиотерапевтами с привлечением смежных специалистов (стоматологов). При этом основная роль в профилактике осложнений принадлежит специалистам-онкологам, так как именно они проводят подготовку к облучению, выбирают режимы лучевой терапии и возможность применения химиопрепаратов, определяют границы резекции новообразования. Однако решить этот вопрос без участия стоматологов также не представляется возможным, ввиду приведенных в главе 3 данных о состоянии полости рта у пациентов с новообразованиями данной локализации. Именно состояние ротовой полости до и в процессе специализированного лечения обуславливает возникновение вторичных инфекций, приводящих к утяжелению химиолучевых реакций. Лечение развившихся осложнений любого этапа комплексной противоопухолевой

терапии должно осуществляться строго индивидуально специалистом онкологом в тандеме с врачом-стоматологом. В соответствии с рассмотренными ранее нежелательными клиническими эффектами, все лечебные мероприятия нами условно разделены на несколько групп:

- подготовка пациентов к специализированному лечению;
- стоматологическая помощь пациентам на этапах комплексного лечения опухолей полости рта;
- стоматологическая реабилитация пациентов по завершению комплексного лечения опухолей полости рта.

#### **§4.1. Алгоритм стоматологической подготовки пациентов к специализированному лечению.**

На клиническом стоматологическом осмотре врач-стоматолог делает заключение об адекватной санации полости рта (рис. 4.2). При санированной ротовой полости пациенту на доклиническом этапе подбираются индивидуальные средства гигиены (зубная щетка, зубная паста, средство для полоскания полости рта, таблетки для очистки протезов, адгезивные пасты), для поддержания гигиенического состояния полости рта во время всего курса комплексного противоопухолевого лечения. А также изготавливаются защитные индивидуальные ортопедические устройства (устройство для профилактики лучевых реакций зубов, устройство для профилактики лучевых реакций языка, дезокклюзионные каппы), совместно с лечащим врачом-радиологом. При несанированной полости рта в обязательном порядке проводятся четыре этапа санации. Первый этап - снятие неудовлетворительных ортопедических конструкций либо замена их на временные, пластмассовые, изготовленные лабораторным методом; починка и перебазировка съемных протезов. Второй этап - профессиональная гигиена полости рта, без использования ультразвуковых аппаратов, снятие зубного камня вручную и зубного налета аппаратом «Air flow», фторпрофилактика,

избирательное пришлифовывание зубов. Третий этап удаление полностью разрушенных зубов и корней зубов, а также зубов с III степенью подвижности.



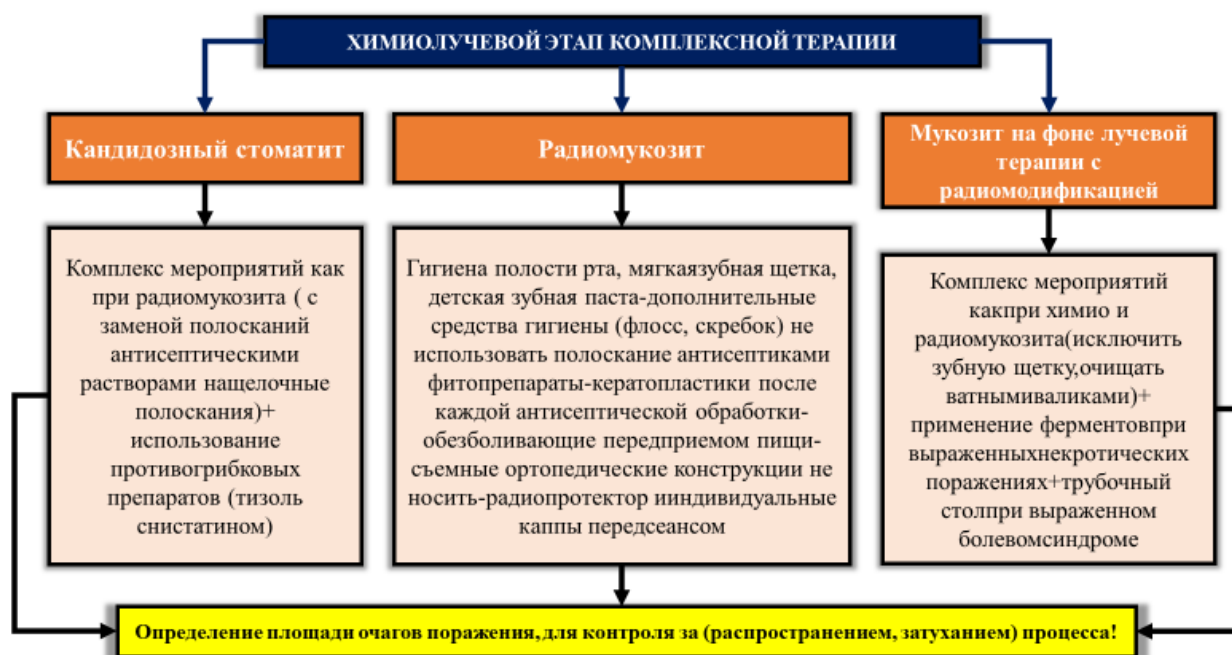
**Рисунок 4.2. Алгоритм стоматологической подготовки пациентов к специализированному лечению.**

Четвертый этап - пломбирование всех кариозных полостей. После этого, пациентам также подбираются индивидуальные средства гигиены и изготавливаются защитные индивидуальные ортопедические устройства. Представленный в виде схемы алгоритм стоматологической подготовки прост в понимании последовательности выполняемых этапов и объема оказания стоматологической помощи на этапе подготовки к комплексному лечению опухолей полости рта.

#### **§4.2. Алгоритм стоматологической помощи пациентам на этапах комплексного лечения опухолей полости рта.**

Специализированное комплексное лечение пациентов с опухолями полости рта включает в себя химиолучевое лечение, хирургическую помощь и в настоящее время достаточно лучевой терапии. Алгоритм стоматологической помощи пациентам во время всех этапов

противоопухолевой терапии представлен на рисунках 4.3 – 4.4. Химиолучевое лечение характеризуется возникновением таких нежелательных эффектов в процессе терапии как радио-и химиомукозит, кандидозный стоматит, эрозивный стоматит. Основная задача врача стоматолога на данном этапе предотвратить развитие клинически значимых форм радио- и химиомукозитов, а также исключить присоединение к развившемуся мукозиту вторичных инфекций. К клинически значимым формам мукозитов следует отнести 3 и 4 стадии развития процесса, которые приводят к вынужденным перерывам в лечении, снижая тем самым эффективность проведения противоопухолевой терапии. На наш взгляд, нельзя исключать у пациента чистку зубов, а стоит проводить ее в щадящем варианте. Полное исключение не снижает степени и скорости развития мукозита, но приводит к вторичному инфицированию.



**Рисунок 4.3. Алгоритм стоматологического сопровождения химиолучевого лечения.**



**Рисунок 4.4. Алгоритм стоматологического сопровождения хирургического лечения.**

Кроме гигиенических мероприятий, обязательно нужно использовать антисептические полоскания (6-8 раз в день) с последующим применением кератопластиков. При выраженном болевом синдроме необходимо использовать анестезирующие препараты (лучше разведенные в масле). Помимо этого, пациенту желательно больше пить, соблюдать диету, не пользоваться съемными ортопедическими конструкциями во время лечения, использовать защитные капшпы.

При проведении хирургического этапа комплексного лечения опухолей полости рта врачу-стоматологу необходимо в дооперационном периоде определить восстановительную зону дефекта при оперативных вмешательствах в области дно полости рта. Спустя через 10-14 дней, восстановительный лоскут заменяется на формирующий дефект. Постоянное замещающее протезирование после хирургического лечения возможно спустя 6-12 месяцев после операции. При отсутствии рецидивов возможно протезирование с использованием имплантатов.

### **§4.3. Алгоритм стоматологической реабилитации пациентов после комплексного лечения опухолей полости рта**

Стоматологическая реабилитация пациентов начинается с момента окончания комбинированного противоопухолевого лечения и переходит в диспансеризацию. Основной задачей стоматологической реабилитации пациентов является восстановление у них функции жевания, а также эстетики внешнего вида, что немаловажно для социальной жизни человека. К задачам, с которыми предстоит столкнуться врачу-стоматологу, следует отнести развивающуюся после химиолучевой терапии ксеростомию и лучевой кариес зубов. А также контрактуры, дефекты челюстных костей и лица (рис. 4.5). Так, по нашему мнению, стоматологическая реабилитация должна начинаться в условиях филиала и продолжаться до достижения оптимальных результатов.

Миогимнастические упражнения, для лечения контрактур в щадящем режиме следует начинать сразу после снятия швов. Механотерапию допустимо подключать спустя 20-30 дней после выписки.

Для профилактики лучевого кариеса реминерализующую терапию необходимо начинать сразу после окончания лучевого лечения. Максимальную эффективность дает применение реминерализующих лотков (тонкие зубные каппы вместе с препаратами для реминерализации). Процедура проводится два раза в день непосредственно после чистки зубов.

Развившиеся лучевые поражения твердых тканей зубов, на наш взгляд, рациональнее всего пломбировать стеклоиономером с возможностью последующего закрытия композиционными материалами.



**Рисунок 4.5. Алгоритм стоматологической реабилитации после комплексного лечения опухолей полости рта.**

Ксеростомия, в зависимости от выраженности симптомов, может купироваться либо обильным употреблением жидкости с одновременным стимулированием остаточной функции слюнных желез, либо применением заменителей слюны. Возникшие в результате дефекты лица и челюстных костей замещаются зубочелюстными или лицевыми протезами. Эти протезы могут носить характер промежуточных или окончательных, в зависимости от планируемых реконструктивных операций. Таким образом, реализация концепции стоматологической помощи пациентам со злокачественными новообразованиями полости рта за счет разработанных внедренных алгоритмов стоматологической подготовки и сопровождения пациентов получающих комплексную противоопухолевую терапию, способствуют сокращению числа тяжелых осложнений, что следует рассматривать как основу профилактики нежелательных клинических эффектов при комплексном лечении. Стоматологическую реабилитацию следует рассматривать как важный компонент предложенной концепции, а так же немаловажный социально психологический аспект в успешном лечении пациентов данной категории.

## **ГЛАВА V. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯЗЫКА И ДНО ПОЛОСТИ РТА**

К сожалению, проблема высокой смертности среди пациентов с раком языка и дна полости рта остаётся актуальной. В 2012 году в России этот показатель среди больных с опухолями полости рта и глотки составил 37% и 40,2% соответственно. В Республике Узбекистан летальность на первом году с момента установления диагноза у этих пациентов в 2014г составила 21,5%, причем на 100 новых больных приходится 93 умерших.

В большинстве случаев хирургическое вмешательство является основным методом лечения для таких пациентов. Хотя обычно перед операцией таким пациентам назначают лучевую или химиолучевую терапию, именно хирургическое лечение играет ключевую роль в процессе выздоровления. Роль хирургического лечения особенно важна при лечении опухолей, которые устойчивы к радио- и химиотерапии.

Учитывая современные достижения в области комбинированного и комплексного лечения распространённых форм РЯиДПР, мы проанализировали состояние пациентов, которых рассматриваем, с точки зрения актуальных требований онкохирургии.

### **§5.1. Особенности тактики хирургического вмешательства при лечении местнораспространённых РЯиДПР**

Обоснование и варианты. При выполнении операции по поводу распространённой РЯиДПР одновременно удаляются как сама опухоль, так и регионарные лимфатические узлы шеи. Операции на первичной опухоли заключаются в удалении как слизистой оболочки с мягкими тканями, так и, при необходимости, в резекции нижней челюсти, в том числе и с одномоментной реконструкцией. Операции на путях лимфоотока заключаются в проведении различных вариантов фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи (ФФИКШ). В последнее время эти операции стали

называться несколько иначе, например, в работе Романова И.С (2013г) они названы как «лимфодиссекции разделённые на уровни». В последующем, другие авторы воспользовались этим названием. В рамки нашего исследования не входило детализация технико-тактических аспектов лечения метастазов в лимфоузлы, поэтому мы ограничимся только перечислением вариантов «лимфодиссекций разделённых на уровни»:

- к первому уровню относятся лимфатические узлы подбородочного и подчелюстного треугольников;

- ко второму уровню относится верхняя яремная цепочка лимфатических узлов, распространяющаяся от нижней челюсти вниз до бифуркации сонных артерий и до задней границы грудинно-ключично-сосцевидной мышцы;

- к третьему уровню относятся яремные лимфатические узлы от каротидного сосудистого пучка до лопаточно-подчелюстной мышцы;

- к четвертому уровню относятся лимфатические узлы от лопаточно-подчелюстной мышцы вниз до ключицы;

- к пятому уровню относятся лимфатические узлы заднего треугольника, ограниченного спереди задним краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы, сзади – передним краем трапециевидной мышцы и снизу – ключицей.

При опухолях дистальных отделов полости рта и ротоглотки особое значение имеет хирургический доступ, который бы позволил выполнить необходимый объем операции при низкой частоте развития послеоперационных осложнений. В связи с оперированием в условиях после проведенной лучевой и химиолучевой терапии, сохраняется высокий процент послеоперационных осложнений. Поэтому используемый для реконструкции материал должен быть максимально надежным. Данному требованию в большой степени отвечают артериализированные кожно-мышечные лоскуты, которые остаются жизнеспособными даже в условиях некроза тканей окружающего их воспринимающего ложа. В этой ситуации наряду с принципами онкологического радикализма, применительно к резекционному

этапу операции, важными становятся вопросы одномоментной реконструкции, так как некоторые дефекты являются несовместимыми с жизнью пациента.

Таким образом, вопросы выполнения хирургического этапа и комбинированного лечения данной тяжелой категории больных являются актуальными, так как качественное, малотравматичное и надежное реконструктивное закрытие дефектов зоны лица позволит говорить о быстрой функциональной и социальной реабилитации пациентов, продолжительность жизни которых минимальна. Обсуждению именно этих вопросов посвящена данная глава, которая с нашей точки зрения поможет в клинической практике.

### **§5.2. Разработка и применение нового хирургического способа при опухолях дистального отдела языка и дно полости рта**

При опухолях, расположенных в передних отделах полости рта, операции проводятся эндоорально или подчелюстным доступом. При распространенном раке задних отделов полости рта, детальная визуализация процесса и его удаление, общепринятыми внутриротовым или подчелюстным способами, крайне трудны и не позволяют радикально провести операцию (см. рис.5.1). Трудности возникают также с интраоперационным гемостазом. Использование эндоскопической аппаратуры в данных случаях не эффективно.

Самый трудный этап операции, у данной категории больных связан с близостью расположения внутренней сонной артерии, которая проходит в данной зоне. Повреждение этой артерии, которая не дает ответвлений, а непосредственно проникает интракраниально, вызывает нарушение в кровоснабжение мозга заканчивающимся летальным исходом.



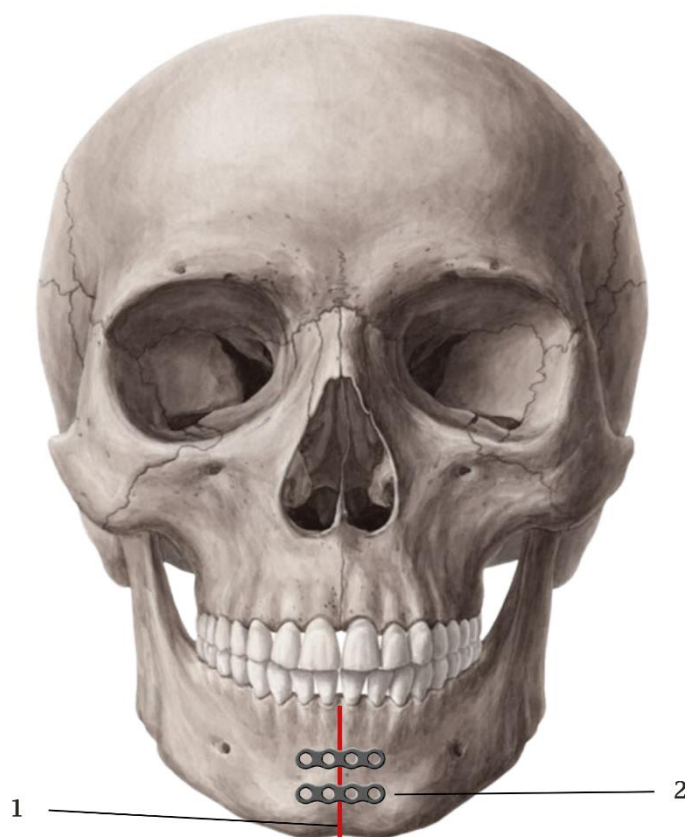
**Рис. 5.1. Распространенный рак языка и дна полости рта  
T4N1M0 (IV ст.)**

Преодоление данных сложностей возможно при выполнении мандибулотомии (МДТ), после которой, раздвинув фрагменты рассеченной нижней челюсти и вытянутым языком (прошитым или фиксированным языкодержателем) достигается необходимая визуализация. Это значительно расширяют обзор операционной области, что облегчает проведение радикальной операции, по окончании которой, челюсть восстанавливается скреплением титановыми пластинами. По данным Кропотова М.И (2014г) рецидивы при трансоральном подходе наблюдаются до 64.5%, а при МДТ— 39,0%.

Предложено несколько способов МДТ: боковая, <образная и срединно-вертикальная. Первые две не обеспечивают достаточный обзор операционного поля и контроль за ходом внутренней сонной артерии.

Наибольшее распространение получила срединно-вертикальная МДТ. Данный способ (см. рис.5.2), имея преимущества перед другими, не лишен недостатков. Обусловлено это тем, что сопоставленные вертикально её фрагменты, при движении восстановленной челюсти, как бы «скользят» относительно друг друга, способствуя их подвижности. Отсутствие же прочной фиксации фрагментов челюсти вызывает осложнения: плохой

остеосинтез, переходящий в остеонекроз с появлением ложного сустава и кровотечений, которые возникают до 40%. Усиление фиксации скрепленных фрагментов достигается несколькими металлическими минипластинами. Однако, увеличение количества металла негативно влияет на остеосинтез, особенно при проведении лучевой терапии.



**Рис. 5.2. Срединная мандибулотомия**

После радикально проведенных операций возможно возникновение осложнений, из-за нарушенной подвижности языка, в следствии травмирования или резекции подъязычного нерва, при котором нарушается акт глотания. Восстановленная нижняя челюсть, как естественная преграда, препятствует удалению ротовой жидкости, которая скапливается в передних отделах полости рта, эффективное физическое удаление которой невозможно. Это приводит в 70% к её нагноению и некрозу мягких тканей с распространением на зону остеосинтеза (см. рис. 5.3).

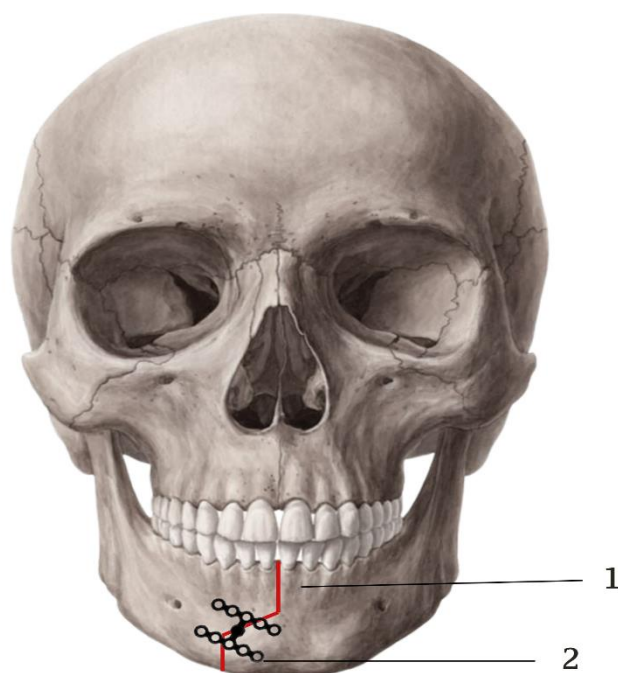


**Рис. 5.3. Состояние после МДТ с резекцией дна полости рта, субтотальной резекции языка, лимфаденэктомии (15 сутки). Распад и некроз тканей органов полости рта и кожи**

Кроме того, сложности также возникают при наличии у данной категории больных распространенных, на грани резектабельности, шейных метастазов.

В литературе имеются единичные публикации, посвященные хирургическому удалению распространенных опухолей задних отделов полости рта. Осложнения при этом наблюдаются у 39%, а рецидивы –65% .

Учитывая все вышеизложенное нами был разработан способ модифицированной мандибулотомии, который заключается в оригинальном способе рассечения нижней челюсти с надежным послеоперационным остеосинтезом титановой минипластиной. Использование данного способа дает возможность максимально визуализировать операционное поле, радикально удалить опухоль, реконструировать дефект мягких тканей. Использование метода модифицированной мандибулотомии с одновременно созданной превентивной оростомой расширяют возможности хирургического лечения больных распространенным раком задних отделов языка и дна полости рта (см. рис.5.4).

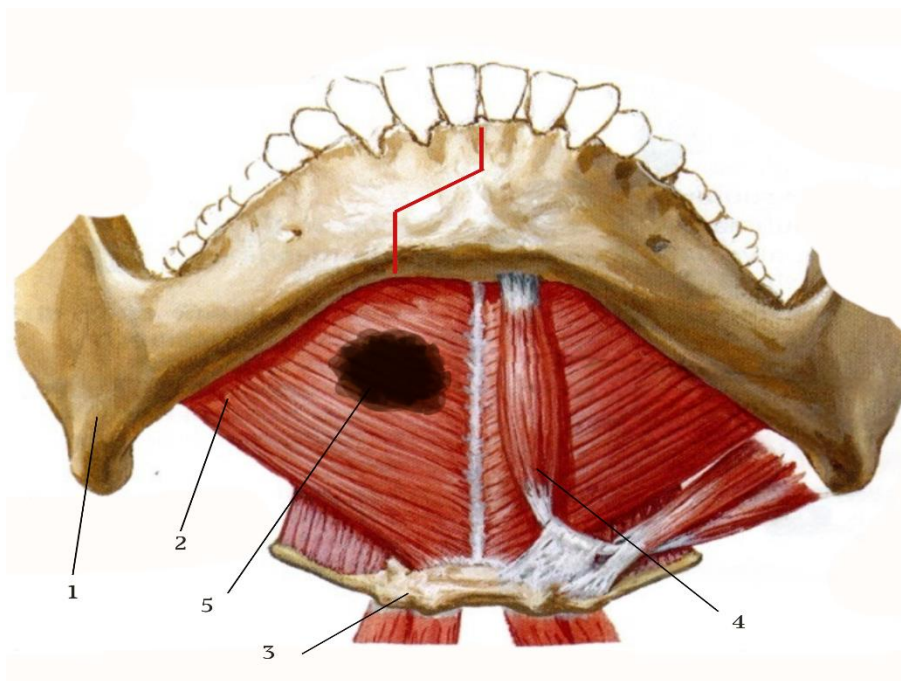


**Рис. 5.4. Мандибулотомия по разработанному нами способу: 1-линия распила нижней челюсти, формирующая подобие двух костных треугольников, 2 - титановая минипластина**

Вертикальный косой распил повышает прочность восстановленной нижней челюсти, ограничивает подвижность скрепленных фрагментов челюсти мобильность верхнего фрагмента придерживается нижним и наоборот. Эта самостабилизация, дополнительно усиленная скреплением минипластиной, укрепляет монолитность всей конструкции (восстановленной нижней челюсти), улучшая остеосинтез. Одним словом, исключается развитие такого грозного ортопедического осложнения как «нестабильность костных краев».

Оростома сформированная в подчелюстной области: в проекции бокового края передней трети подбородочно-подъязычной и примыкающей к ней челюстно-подъязычной мышцы на уровне прикрепления к премолярам и молярам нижней челюсти, анатомически соответствует наиболее глубокой части дна полости рта. Предварительно проведенная подчелюстная лимфодессекция упрощает её выполнение и обеспечивает самопроизвольное удаление жидкого содержимого, предотвращая его застой в полости рта. Она позволяет свободно, без усилий и безболезненно проводить лечебную

санацию. Этим предотвращается возникновение некроза слизистой оболочки, мышечной и костной тканей, препятствуя образованию мягкотканых гнойных затеков, эрозии сосудов и остеонекроза (рис.5.5).



**Рис. 5.5. Схематичное изображение оростомы. 1 - нижняя челюсть; 2 – челюстно-подъязычная мышца; 3 - подъязычная кость; 4 - подъязычно-подбородочная мышца; 5 - планируемая оростома**

После заживления раны в полости рта (3-4 недели) и удаления носо-пищеводного зонда, восстанавливаются функции органов полости рта и ротоглотки. Оростомы, как правило, к данному сроку самостоятельно рубцуются, или проводится её пластика.

Под нашим наблюдением находилось 17-больных с местно-распространенным РЯиДПР III и IV стадий, которым проведено хирургическое вмешательство в объеме расширенно-комбинированной операций с использованием предлагаемого метода мандибулотомии с превентивной оростомой. Контрольную группу составили 141 пациентов, которым оперативные вмешательства проведены в прежние года внутриротовым доступом (2018-2021гг).

Всем пациентам на первом этапе комплексного лечения больным проведены курсы неoadьювантной химиотерапии (НПХТ) по схеме PF или

TRF, с последующей лучевой терапией по предоперационной программе СОД 40-60Гр. После оценки эффективности курса комбинированной терапии произведены расширенно-комбинированные операции в различных объемах.

В соответствии с распространением опухоли, согласно системе TNM, все обследованные больные местно-распространенным РЯиДПР находились на III и IV стадиях заболевания: T3N0M0, T3N1M0 и T4N0M0, T4N1M0 (табл. № 5.1. и № 5.2). Кроме того, в приведенных ниже таблицах представлено распределение этих больных по анатомическим вариантам РЯиДПР.

**Таблица 5.1.**

**Распределение оперированных больных основной группы местно-распространенным РЯиДПР по стадиям TNM и по анатомическим вариантам опухоли**

Распределение по анатомическим вариантам опухоли								
TNM	Язык		Дно полости рта		Корень языка			ВСЕГО
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	
T3N0M0	1	5,8	-	-	1	5,8	2	17,6
T3N1M0	2	11,7	-	-	-	-	2	11,7
T4N0M0	3	17,6	2	11,7	1	5,8	6	35,2
T4N1M0	2	11,7	2	11,7	1	5,8	5	29,4
<b>ИТОГО</b>	<b>8</b>	<b>47</b>	<b>4</b>	<b>23,5</b>	<b>3</b>	<b>17,6</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

Как видно из таблицы № 5.1 - в группе оперированных с применением мандибулотомии составляли пациенты поражением языка(47%) и корня языка-3(17,6%), подвижной части языка-8(24,2%), и больные с поражением дна полости рта 4(23,5%).

*Критерии отбора больных для мандибулотомии.*

- верифицированный диагноз: морфологически подтвержденный плоскоклеточный РЯиДПР области соответствующий символам T3 – T4;
- рецидивные опухоли ротовой области;

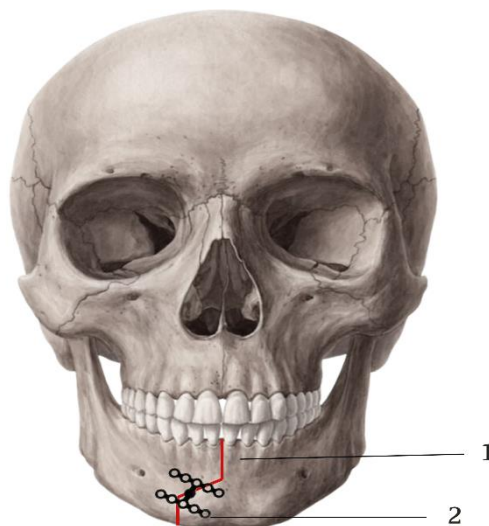
*Критерии исключения пациентов:*

- отсутствие неподдающихся лечебному контролю сопутствующих заболеваний;
- наличие отдаленных метастазов:
- распространенность опухоли в объеме T1 – T2;
- психические заболевания, препятствующие пониманию пациентом плана лечения.

На первом этапе осуществляется биопсия опухоли с морфологической верификацией диагноза, КТ и МРТ исследования глотки, полости рта, подчелюстной области, нижней челюсти. При подозрении на поражение крупных сосудов шеи осуществляется их ангиография.

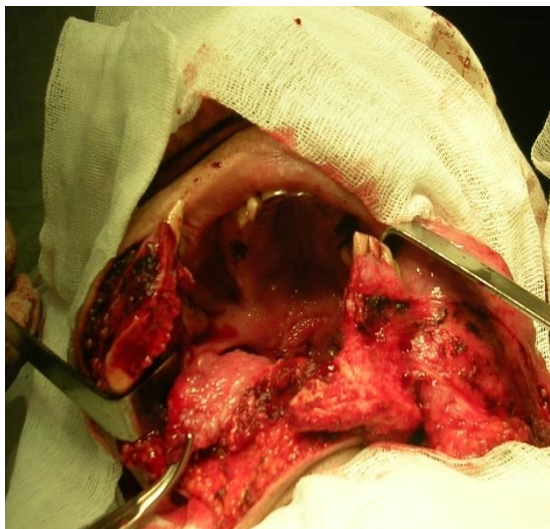
### ***Особенности выполнения операции***

Учитывая, недостатки имеющихся способов МДТ, нами была модифицирована методика её проведения. Для этого, осуществляя срединный распил тела челюсти вначале проводится по вертикальной линии от её верхнего края вниз на 1,0 см. (для сохранения корней передних резцов), а затем — под углом в 135° в наружную сторону, и далее под углом в 135° в внутреннюю сторону Z образном виде (рис.5.6).



**Рис. 5.6. Мандибулотомия по разработанному нами способу: 1- линия распила нижней челюсти, формирующая подобие двух костных Z образных обломков, 2 - титановая минипластина.**

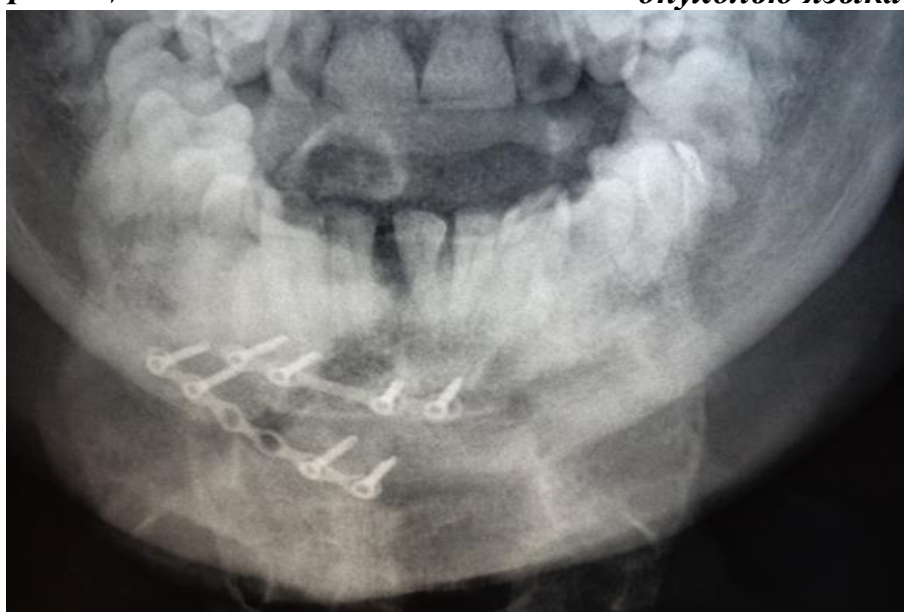
После рассечения челюсти, края её фрагментов раздвигаются, язык прошивается и выводится наружу. Достигается визуализация анатомических структур РЯиДПР зоны, что облегчает и улучшает выполнения операции, позволяет контролировать топографию внутренней сонной артерии.



**Рис. 5.7. Мандибулотомия с резекцией языка**



**Рис. 5.8. Удаленные пораженные опухолью языка**



**Рис. 5.9. Остеонекроз нижней челюсти**

Было решено формировать у больных подвергаемых МДТ превентивную оростому (ОРСТ) предотвращающие депонирование ротовой жидкости в полости рта, содержащей продукты больших и малых слюнных желез, эпителия их протоков, микрофлору и остатки пищи. Это предупреждает возникновение гнойных затеков, свищей и образование самопроизвольных, сложно контролируемых, оро-фарингостом. Практика показала

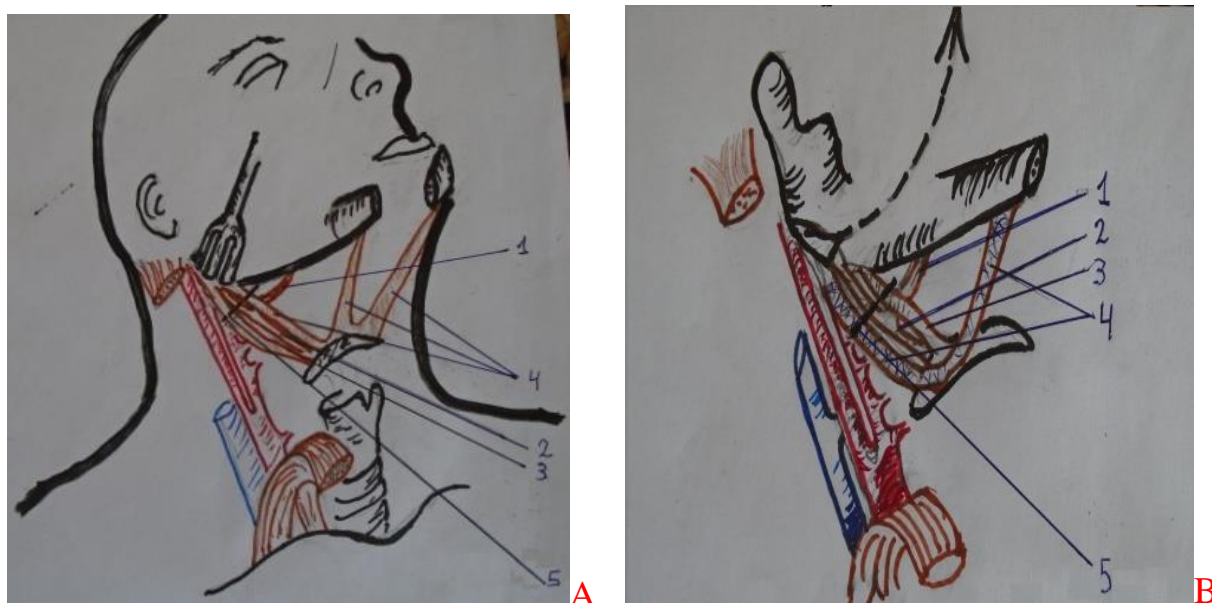
необходимость формирования стом у больных оперируемых на глотке, однако без детализации их выполнения.

Напомним анатомию дна полости рта. Она представлена слизистой оболочкой, переходящей с нижней поверхности языка на альвеолярные отростки нижней челюсти и покрывающей сосуды, мышцы и нервы. Мышцы дна полости рта в передних отделах представлены подбородочно-подъязычной (*m.geniohyoideus*) и челюстно-подъязычной (*m.mylohyoideus*). Подбородочно-подъязычная мышца располагается выше челюстно-подъязычной, которая начинается от *lineamylohyoidea* нижней челюсти и прикрепляется к телу подъязычной кости. В данном месте, корни передних зубов располагаются выше прикрепления подбородочно-подъязычной мышцы, тогда как корни моляров находятся ниже прикрепления челюстно-подъязычной мышцы. Данное расположение мышц формирует углубление в передних отделах полости рта по бокам от уздечки языка.

Практика стоматологов показывает, что при возникновении воспаления в полости рта с нагноением, последний концентрируется именно в данных углубленных местах и при прогрессировании гнойного процесса, возникают флегмоны в подчелюстной области (Лойт А.А.). В связи с этим, данная локализация: проекцию пересечения подбородочно-подъязычной и челюстно-подъязычной мышцами следует признать наиболее глубокое место дна полости рта (диафрагмы) — наиболее приемлемой для создания ОРСТ.

Кроме того, предлагаемая методика предусматривает удаление метастазов, локализующихся в верхних отделах шеи прикрыты углом и восходящей ветвью нижней челюсти и расположены по ходу внутренней сонной артерии и проксимального отдела внутренней яремной вены. К этому следует добавить наличие в данной зоне разветвлений наружной сонной артерии. Данная зона соответствует расположению 3-х шейных треугольников: надподъязычного, подподъязычного и сонного, включая треугольник Н.И. Пирогова. Локализацию метастазов в данной зоне относят к условно резектабельным или нерезектабельным.

Проведенная МДТ вызывает определенную мобильность фрагмента челюсти. Для увеличения его мобильности выделяют и рассекают щилоязычную (*m.styloglossus*), щилоглоточную (*m. Stylopharyngeus*), щилоподъязычную (*m.stylohyoideus*) и заднее брюшко двубрюшной (*m. venterinferior, musculus digastricus*) мышцы. Достигается требуемая мобильность фрагмента челюсти, отодвинув которую хирургическим крючком, обнажаются перечисленные сосуды (см. рис. 5.10). После радикальной лимфодиссекции, все рассеченные четыре мышцы сшиваются.



**Рис. 5.10. Топография мышц и сосудов шеи. Пересечение мышц надподъязычной области**

1. щилоязычную (*m.styloglossus*), 2. щилоглоточную (*m. Stylopharyngeus*), 3. щилоподъязычную (*m.stylohyoideus*) 4. заднее брюшко двубрюшной (*m. venterinferior, musculus digastricus*) мышцы

Использование данного способа дало возможность максимально визуализировать операционное поле, радикально удалить опухоль, реконструировать дефект мягких тканей. Использование метода Z образной мандибулотомии с одновременно созданной превентивной оростомой расширяют возможности в хирургическом лечении наиболее сложного контингента больных: с распространенным раком задних отделов языка и дна полости рта. Разработанная Z образной мандибулотомия, проводимая средино-вертикально-ныжним-косым распилом, после удаления опухоли, повышает прочность восстановленной нижней челюсти. За счет Z образной

распила, подвижность скрепленных фрагментов челюсти снижается т.к. мобильность верхнего фрагмента ограничивается нижним и – наоборот. Эта самостабилизация, дополнительно усиленная скреплением 3 я минипластиной, укрепляет монолитность всей восстановленной нижней челюсти, улучшая остеосинтез.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР.



**Рис. 5.11.** Вид и доступ к проведению оперативного вмешательства.



**Рис. 5.12.** Состояние после мандибулотомии.



**Рис. 5.13.** Состояние после резекции опухоли правой боковой поверхности языка, корня языка



**Рис. 5.14.** Вид после операции (восстановление мандибулотомии)

Созданная оростома в подчелюстной области: в проекции бокового края передней трети подбородочно-подъязычной и примыкающей к ней челюстно-подъязычной мышцы на уровне прикрепления к премолярам и молярам нижней челюсти, анатомически соответствует наиболее глубокой части дна полости рта. Предварительно проведенная подчелюстная лимфодессекция упрощает её выполнение и обеспечивает самопроизвольное удаление жидкого содержимого, предотвращая его застой в полости рта. Она позволяет свободно, без усилий и безболезненно проводить лечебную санацию. Этим предотвращается возникновение некроза слизистой оболочки, мышечной и костной тканей, препятствуя образованию мягкотканых гнойных затеков, эрозии сосудов и остеонекроза.

После заживления раны в полости рта (3-4 недели) и удаления носопищеводного зонда, восстанавливаются функции органов полости рта и ротоглотки. Оростома, как правило, к данному сроку самостоятельно рубцуется, или проводится её пластика.

Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику нового метода хирургического лечения распространенного рака задних отделов полости рта и ротоглотки с использованием Z образной мандибулотомии и формирование привентивной оростомы, позволило расширить показания к выполнению радикального хирургического удаления опухоли.

**Резюме.** Разработка и внедрение в клиническую практику нового метода хирургического лечения распространенного рака задних отделов языка и дна полости рта с использованием Z образной мандибулотомии и формирование превентивной оростомы, позволило расширить показания к выполнению радикального хирургического удаления опухоли. Непосредственные результаты в виде уменьшения послеоперационных осложнений, восстановления жевания, глотания и речи, сокращения сроков нетрудоспособности дополнительно характеризуются достижением лучших эстетических, функциональных результатов.

Благодаря этому методу мы получили возможность максимально визуализировать операционное поле, что позволило нам радикально удалить опухоль и восстановить дефект мягких тканей. Применение Z образной мандибулотомии с одновременным созданием превентивной оростомы открывает новые горизонты в хирургическом лечении пациентов с наиболее сложной формой рака — распространённым заболеванием в задней части полости рта.

Отдалённые результаты выживаемости после применения нового метода хирургического лечения местнораспространённого рака задних отделов РЯиДПР оказались вполне приемлемыми, если сравнивать с контрольной группой. В группе, где проводились исследования, показатели выживаемости были значительно выше, чем в контрольной группе, что подтверждается статистически значимыми результатами ( $p < 0,05$ ).

## ГЛАВА VI. СТРАТИФИКАЦИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯЗЫКА И ДНА ПОЛОСТИ РТА

Совершенствование методов комбинированного и комплексного лечения раком языка и дно полости рта, особенно его местнораспространенных форм рекомендованное ведущими центрами мира, на наш взгляд, не привели к существенному улучшению показателей отдаленной выживаемости. Причиной тому служат отсутствие единого подхода к стратификации и группировке больных.

### **§6.1. Критерии включения в исследования, группировка и систематизация больных раком языка и дна полости рта**

Как указано в главе "Материалы и методы исследования", основными критериями для включения в исследование служил клинико-морфологически установленный распространенный РЯ и ДПР. Больные **ранним раком** - 171 (18,4%) РЯ и ДПР не были включены в исследования. В итоге, мы в нашей работе рассматриваем местнораспространенные (Т3,Т4) формы РЯ и ДПР. Те 409 (44,0%) больных, у которых к моменту первичного обращения были установлены отдаленные органные метастазы, так же не вошли в исследования.

Основными критериями для включения в исследование служил клинико-морфологически установленный распространенный рак языка и дана полости рта. В нашей работе рассматриваем местнораспространенные (Т3, Т4) формы рака языка и дана полости рта.

При распространенных процессах локализация первичной опухоли в полости рта, редко соответствует только одной анатомической области. Встречаются локализация опухолей на границе этих анатомических зон - двух, трех, а иногда и более. Таким образом, мы столкнулись с необходимостью отдельной систематизации наших пациентов.

Группировка больных. Из восьми анатомических зон, указанных в историях болезни все 331 пациентов локализаций первичной опухоли, были

изучили расположение близости ЛОКАЛИЗАЦИЙ – это подвижная часть языка и дно полости рта в разрезе контрольной и основных групп.

При анализе материала нас интересовали результаты комбинированного, комплексного и хирургического лечения. Как указано в главе №2 «Материалы и методы исследования» все больные были разделены на контрольную и основную группы. Контрольную группу составили 141 больной (42,6%) пролеченные с 2019 по 2021 гг, то есть за 9 лет. Основную группу составили 190 – пациента (57,4%) пролеченные за последние 3 года (2022-2024 гг).

Систематизация больных изучалась в зависимости по методам лечения. (см. таблицы 5.2). Согласно, вышеуказанным клиническим рекомендациям NCCN<sup>1</sup> после клинико-морфологического стадирования процесса рекомендуется проведение комплексного лечения включающего:

➤ лечения первичного очага и регионарных лимфатических узлов включающие хирургическое удаление первичного очага, шейную диссекцию на стороне поражения ± шейная лимфодиссекция на противоположной стороне, либо двухсторонняя шейная лимфо диссекция;

➤ адьювантное лечение – лучевая терапия или химиолучевая терапия.

Комбинированный метод – сочетание операции и облучения, а комплексный – облучение, операция и химиотерапия.

Анализ полноценности лечения требовал детального изучения законченности лечения. Оказалось, что имеется большая группа пациентов соответствующая только «попытке» комбинированного или комплексного лечению. Эти пациенты были объединены в группу больных незакончивших лечения. В эту группу включены больные, получившие только хирургическое, либо лучевое или химиотерапевтическое лечение, то есть те больные, которые изначально были запланированы на комбинированное или комплексное лечение, но по какой-то причине недополучившие лечение в

адекватном объеме. Причин тому много. Не лишним будет еще раз, напомнить - например: о нехватке лучевого оборудования.

Что подобная систематизация пациентов по методам лечения позволит определить с одной стороны необходимость комплексного лечения, а с другой ущербность, иногда даже вредность незаконченного лечения.

Характеристика методов лечения в зависимости от локализации онкологического процесса в сравниваемых группах приведена ниже, где локализации пронумерованы согласно таблице 6.1.

**Таблица 6.1.**

**Характеристика предпринятых методов лечения в основной и контрольной группе больных в зависимости от локализации процесса**

№	Вид лечения	Основная группа				Контрольная группа				ВСЕГО	
		РЯ		ДПР		РЯ		ДПР		abs	%
		abs	%	abs	%	abs	%	abs	%		
1	Комбинированное	14	10,3	5	9,2	12	12,2	2	4,6	<b>33</b>	<b>9,9%</b>
2	Комплексное	89	65,4	35	64,8	47	47,9	18	41,9	<b>189</b>	<b>57%</b>
3	Хирургическое	9	6,6	-	-	4	4,2	-	-	<b>13</b>	<b>3,9%</b>
4	Незаконченное	24	17,7	14	26	35	35,7	23	53,5	<b>96</b>	<b>29,2%</b>
<b>ИТОГО</b>		<b>136</b>	<b>100%</b>	<b>54</b>	<b>100%</b>	<b>98</b>	<b>100%</b>	<b>43</b>	<b>100%</b>	<b>331</b>	<b>100%</b>

Как видно, из представленных таблиц в контрольной и основной (6.1) группах при сравнении по методам лечения особой разницы нет. Этот постулат демонстрирует с одной стороны репрезентативность групп сравнения, а с другой наводит на мысль об отсутствии каких-либо преимуществ того или иного метода лечения. Иными словами, это в целом, показывает некую стогнацию в эволюции методов лечения.

Из 190 больных основной группы при статистической обработке в графе «незакончившие лечения» значились 38 больных (20%), а в контрольной группе 58 больных (41,1%). При изучении отдаленной выживаемости из этих

38 больных 24 оказались живы, и они продолжают лечиться до сих пор! Таким образом, в основной группе больных к настоящему моменту умерли всего 22 больных (11,6%) незакончивших лечения, а в сравниваемой группе умерли 105 пациентов из 141 (74,5%). В основной группе всего 9 (6,6%) оказались живыми (см. табл. № 5.2). На диаграммах (на странице 142-143) показатели отдаленной выживаемости больных незакончивших лечения статистически достоверны хуже по сравнению с пациентами получившими комбинированное и комплексное лечения.

Детализация сравниваемых групп по методам лечения в зависимости от локализации опухолевого процесса позволяет показать преимущество в основной группе по отдаленным результатам. При этом, отличительной особенностью больных основной группы была установка некоторых ведущих клиник – направленная на выбор хирургического метода лечения на первом этапе. Другими словами, если в прежние годы (в контрольной группе), хирургическому методу при комплексном, либо комбинированном лечении придавалось не первостепенное значение, то в последнее время этот метод стал доминировать. Таким образом, разделение больных по виду лечения является эффективным инструментом для определения полноценности проведенной терапии. А отдельное изучение и исключение пациентов с «незаконченным лечением» позволяет объективно оценить результаты комбинированного и комплексного лечения.

## **§6.2. Непосредственные результаты лечения**

Изучение непосредственных результатов лечения РЯ и ДПР проведены у всех пролеченных больных. Учитывался характер послеоперационных, лучевых и химиотерапевтических осложнений, а также их частота в зависимости от объема проведенного лечения. Случаев внутрибольничной летальности в нашем исследовании не было.

### **§6.2.1. Осложнения после хирургического лечения.**

Особенностью хирургического лечения РЯ и ДПР является достаточно большое количество сопутствующих заболеваний, алиментарное истощение пациентов, возраст, травматичность и агрессивность проводимых операций.

Эти факторы определяют структуру осложнений. Возрастает значение респираторных, кардиальных и сосудистых осложнений, что связано с расширением показаний к хирургическому пособию и увеличением объемов специальных (химиолучевых) методов лечения у этого функционально ослабленного контингента больных.

Все выше изложенное определяет необходимость учитывать следующие два положения:

1) улучшение непосредственных результатов требует совершенствования методики хирургического пособия без ущерба принципам онкологического радикализма;

2) совершенствование анестезиологического и реанимационного обеспечения с целью адекватного обезболив

ания, требующегося для выполнения обширной многочасовой операции с последующим активным лечением в условиях отделения интенсивной терапии.

На основании опыта ведения больных с распространенным РЯ и ДПР после комбинированного и комплексного лечения считаем оправданным разделение послеоперационных осложнений на хирургические и терапевтические (функциональные).

Как известно развитие хирургических осложнений зависит от *объема, сложности и вида операций.*

*а) Объем операции* - подразумевает прежде всего резектабельность процесса рассматриваемое в двух плоскостях:

- расширение на путях лимфоотока;
- комбинированная резекция соседних анатомических структур, вплоть до проведения мультиорганных резекций.

**б) Сложность:** вышесказанное во вместе взятом виде определяет *расширенную-комбинированность* операций. Таким образом, если объем операции определяет только резекцию, либо унесение опухоли, то расширенно-комбинированность определяет его *сложность*.

**в) Вид операции** характеризуется предпринятой попыткой пластики или реконструкции органа. Понятно, что наличие восстановительного этапа операции тут же переводит данный вид вмешательств в пласт так называемых реконструктивно - пластических операций.

Переходя к детализации хирургических осложнений, мы решили подробно перечислить варианты предпринятых хирургических вмешательств по вышеуказанным критериям.

При распределении больных по объему оперативных вмешательств в контрольной и основной группе по резектабельности установлено, что в целом у 93,7% больных были проведены резектабельные операции. При опухолях РЯ и ДПР по сравнению с другими полостными операциями (например: торакальная и абдоминальная онкохирургия), удельный вес резекционных операций оказался высоким (см. таб. № 5.2), что в прогностическом плане еще раз выпячивает особую роль хирургического метода лечения.

Следующим этапом оценки эффективности хирургических вмешательств было изучение сложности операции в контрольной и основной группе (см. таб. 5.2). Всего у 94 больных проведены стандартные операции, у 113-х – расширенные операции, у 87-х расширенно-комбинированные операции, а у 19-ти только комбинированные операции (см. таб. 5.3).

**Таблица 6.2.**

**Распределение больных по объему оперативных вмешательств в контрольной и основной группе**

№	По объему	Название операции	Основная n=190	Контрольная n=141	ВСЕГО	
1	Резектабельные	Гемирезекция языка	98 (51,6%)	38 (27%)	<b>136</b>	<b>41,0%</b>

2	93,7%	Иссечение слизистой полости рта	26 (13,7)	47 (33,3%)	<b>73</b>	<b>22,1%</b>
3		Электроиссечение опухоли слизистой полости рта	18 (9,5%)	40 (28,3%)	<b>58</b>	<b>17,6%</b>
4		Мандибулотомия с оростомой	39 (20,5%)	4 (2,8%)	<b>43</b>	<b>13,0%</b>
5	Нерезектабельные 6,3%	ФФИКШ, трахеостомия без удаления первичной опухоли	9 (4,7%)	12 (8,5%)	<b>21</b>	<b>6,3%</b>
	<b>100%</b>	<b>ИТОГО</b>	<b>190</b>	<b>141</b>	<b>331</b>	<b>100%</b>

**Таблица 6.3**

**Распределение больных по сложности хирургических вмешательств в контрольной и основной группе**

№	По сложности	Основная группа	Контрольная группа	ВСЕГО	
1	Стандартная	32 (16,8%)	62 (44%)	94	28,4%
2	Расширенная	82 (43,1%)	31 (22%)	113	34,2%
3	Расширенно-комбинированная	56 (29,5%)	31 (22%)	87	26,3%
4	Комбинированная	13 (6,8%)	6 (4,2%)	19	5,7%
5	Симптоматическая	4 (2,1%)	7 (4,9%)	11	3,2%
6	Паллиативная	3 (1,6%)	4 (2,8%)	7	2,2%
	<b>ИТОГО</b>	<b>190</b>	<b>141</b>	<b>331</b>	<b>100</b>

Распределение этих вмешательств в основной и контрольной группе представлено на рис.6.1.

Следующим этапом, изучения эффективности хирургического лечения опухолей РЯ и ДПР было сравнение изучаемых групп по видам операции. Под видами операции подразумевается наличие реконструктивно–пластического этапа операции. Всего 78-ти больным были проведены реконструктивно-пластические операции. Из них, 50 операции – 64,1% приходятся на основную группу. Эти операции у пациентов контрольной группы были проведены всего у одной трети – 35.9%. (см. рис № 6.2.). Удельный вес реконструктивно пластических операции в контрольных и основных группах)).

Мы остановимся на основных характеристиках клинического материала и на обсуждении полученных результатов.

Были рассмотрены следующие локализации опухолей полости рта:

- |                            |            |
|----------------------------|------------|
| 1- Опухоли языка           | 136(41%)   |
| 2- Опухоли дна полости рта | 54 (16,3%) |

При распространенных процессах локализация первичной опухоли в полости рта, редко соответствует только одной анатомической области. Встречаются локализация опухолей на границе этих анатомических зон - двух, трех, а иногда и более.

Развитие хирургических осложнений, по данным многочисленных рандомизированных исследований, является независимым отрицательным фактором прогноза. В связи с этим мы, детализируя шесть выше перечисленных вариантов хирургических осложнений, учитывали каждый случай отдельно. Но, в конечном итоге частота развития этих осложнений (по отдельности) в нашем исследовании оказалась не высокой (см. Табл. 6.4).

Следует подчеркнуть, что сравнительное изучение показателей послеоперационных осложнений в зависимости от вида развившегося осложнения по локализациям не выявило каких-либо статистически значимых различий (горизонтальное сравнение). В тоже время, объединенное изучение удельного веса (шести видов) разбираемых осложнений вертикально демонстрирует определенную закономерность локализации (рак языка и дна полости рта) развитие хирургических осложнений в контрольной группе больных было выше в более чем 2 раза по сравнению с основной группой (27.5% против 13.4%). В контрольной группе больных локализации РЯ и ДПР наибольший удельный вес составляли такие осложнения как расхождение швов (7.9%) и образование свища (7.0%), а вместе - 14.9%. Частота хирургических осложнений в основной группе больных при этой локализации (рак языка и дна полости рта) оказалось статистически достоверно меньше.

**Таблица 6.4**

**Детализация хирургических осложнений в основной и контрольной группе по локализациям**

№	Осложнения	Основная группа				Контрольная группа				ВСЕГО	
		РЯ		ДПР		РЯ		ДПР			
		abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
1	Полный некроз лоскута	7	5,4%	4	7,4%	4	4,1%	2	4,7%	17	5,2%
2	Частичный некроз лоскута	6	4,5%	2	3,7%	7	7,1%	3	6,9%	18	5,5%
3	Расхождение швов	11	8%	6	11,1%	10	10,2%	14	32,6%	41	12,4%
4	Образование свища	10	7,6%	3	5,6%	6	6,1%	-	-	19	5,8%
5	Нагноение раны	8	5,8%	1	1,8%	8	8,2%	3	7%	20	6,2%
6	Кровотечение	-	-	5	9,2%	4	4,1%	-	-	9	2,7%
7	Без осложнения	94	68,9%	33	61,1%	59	60,2%	20	46,5%	206	62,2%
ИТОГО		136	100%	54	100%	98	100%	43	100%	331	100%

Таким образом, изучение структуры и анализ хирургических осложнений в детализированном виде показывает наличие определенной закономерности в виде уменьшения осложнений в тех локализациях, которые располагаются более глубинно, более труднодоступно.

**§6.2.2. Анализ осложнений после специальных (онкологических) методов лечения.**

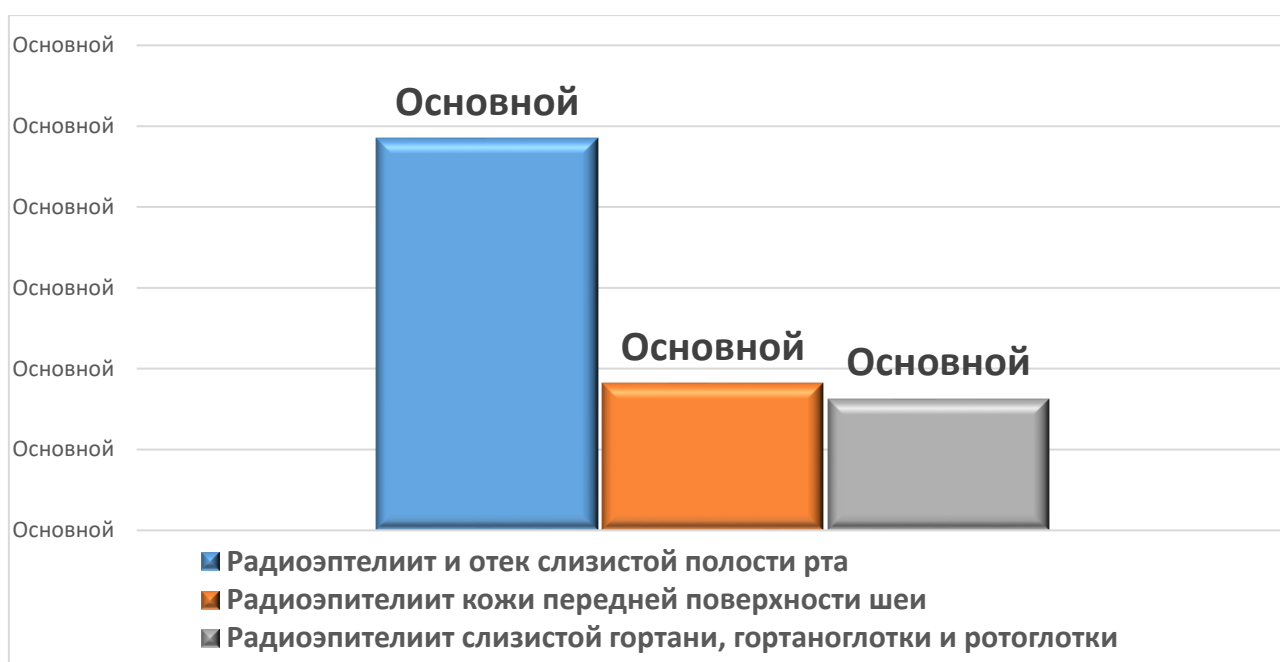
***Лучевые осложнения.***

Лучевая терапия (ЛТ) опухолей полости рта до настоящего времени является наиболее часто применяемым. Лучевая терапия была применено более чем у 80 % больных раком слизистой оболочки полости рта, при этом у половины пациентов она используется в самостоятельном плане. Ухудшение репаративных возможностей облученных тканей, нарушение микроциркуляции облученных тканей в области головы и шеи, существенно снижают качества жизни пациентов и могут стать причиной страданий. В нашем исследовании 211 больным проведена лучевая терапия в контрольной и

основной группе. Осложнения лучевой терапии по тяжести изучались по следующей последовательности:

- радиоэпителиит слизистой полости рта;
- радиоэпителиит слизистой гортани, гортаноглотки и ротоглотки;
- радиоэпителиит кожи передней поверхности шеи.

Мы остановились именно на термине «радиоэпителиит», которого в литературе также называют лучевым мукозитом, где имеет место лучевые реакции обратимого характера. Грубых осложнений в виде лучевого повреждения органов ОГШ и их функций в нашем исследовании не было.



**Рис. 6.4. Частота осложнения после лучевой терапии.**

Как указано на рисунке 5.4. наиболее частым осложнением после лучевой терапии у наших больных был радиоэпителиит на фоне отека слизистой полости рта – 48.5%. Другие виды радиоэпителиита – нижележащих органов шеи (ротоглотки, гортани, гортаноглотки), кожи переднебоковой поверхности шеи встречалась почти в 3 раза меньше, соответственно 16.3% и 18.2%.

Сравнительное изучение осложнений в контрольной и основной группе показывает, что в целом из 114 больных основной группы у 54,0% и из 97 больных контрольной группе у 46% пациентов развились осложнения

вышеуказанного характера. Как видно, из представленных данных существенной разницы в частоте осложнений между группами нет. (см. табл.5.5).

**Таблица 6.5**

**Сравнительная характеристика осложнения после лучевой терапии в контрольной и основной группе**

№	Осложнение	Группы				ИТОГО	
		Основная		Контрольная			
1	Радиоэпителиит и отек слизистой полости рта	48	42,3%	50	51,9%	98	46,5%
2	Радиоэпителиит слизистой гортани, гортаноглотки и ротоглотки	15	13,4%	17	17,6%	32	15,1%
3	Радиоэпителиит кожи передней поверхности шеи	21	18,2%	18	18,7%	39	18,4%
4	Не наблюдался	30	26,1%	12	11,8%	42	20%
ВСЕГО		114	54%	97	46%	211	100%

Подобное отсутствие корреляций по частоте осложнений лучевой терапии с одной стороны позволяет думать о том, что в контрольной и основной группе был применен одинаковый подход.

**Таблица 6.6**

**Детализация осложнений химиотерапии по NCCN**

№	Осложнение	Группы				ИТОГО	
		Основная		Контрольная			
1	Тошнота, рвота, снижение аппетита	12	25.5%	21	28,3%	33	27,2%
2	Раздражения кишечника, диарея	10	21.3%	12	16,2%	22	18,2%
3	Слабость, утомляемость, усталость	8	17%	18	24,4%	26	21,5%
4	Потеря волос	10	21,3%	11	14,9%	21	17,4%
5	Стоматит	7	14,9%	12	16,2%	19	15,7%
ВСЕГО		47	100%	74	100%	121	100%

**Осложнения после химиотерапии**- всего 255 больным проведены 1020 курсов химиотерапии из них у 121-х (47,4%) наблюдались различного рода осложнения после химиотерапии. Следует отметить, факт наличия осложнения после химиотерапии в нашем исследовании рассчитывался на примере конкретного пациента, а не в плоскости количество курсов или циклов химиотерапии, ориентировались на больного с токсичностью химиотерапии, а не на токсичность проявленную на одном из курсов или циклов. Понятно, что дозу лимитирующую токсичность имеют не все больные, соответственно не все циклы или курсы химиотерапии проявляются токсичностью. Учитывались случаи токсичности на любом этапе лечения. Таким образом, в контрольной группе у 74 (61,2%) пациентов, а в основной у 47 - х (38,8%) развились осложнения, связанные с химиотерапией.

Заканчивая, анализ непосредственных результатов лечения, где основным ориентиром было наличие, либо отсутствие осложнений можно выпятить следующие положения.

- Развитие осложнений после хирургических и специальных методов лечения не должны рассматриваться вместе, объединить все виды осложнений в одну группу нельзя. Хотя, осложнения после специальных методов лечения (лучевая, химиотерапия) вместе взятые (их сравнения) между собой особо не отличаются и вероятнее всего не имеют существенного влияние на прогноз по сравнению с хирургическими осложнениями.

- В целом, по частоте встречаемости были на первом месте хирургические осложнения 31.6 % в контрольной группе, а в основной 18,1%; на втором - химиотерапиз у 61,2% пациентов в контрольной, а в основной у 38,8% случаев; на третьем лучевая терапия в обеих группах составило 80%;

### **§6.3. Отдаленные результаты лечения**

Отдаленные результаты рассчитывались методом моментной оценки и разработанной на основе таблиц дожития. Подобная высокая дослеженность была достигнута путем реализации следующих мероприятий:

- абсолютное большинство разбираемого контингента больных составляли пациенты из Ташкентской и Самаркандской области. Сбор, учет и обработка подобного материала из одной клиники оказались более преимущественными;

- создание работающего канцер регистра в организационно-методическом кабинете филиала готового работать моментально по способу «обратного дозвона»;

- разработкой электронной базы данных (Exell).

- составлением моментных электронных таблиц дожития на программе SPSSWindows.

Следует отметить, что указанные мероприятия в рамках данной работы применены впервые и определяют высокий научно-практический приоритет исследования.

Первой задачей было сравнение общей выживаемости в контрольной и основной группах в целом. Цензурирующим критерием служил факт смерти пациента – всего на обе группы к моменту анализа умерло 127 больных из 331, что составило 38,3%. В таблице № 5.6. представлен сводный отчет по наблюдениям.

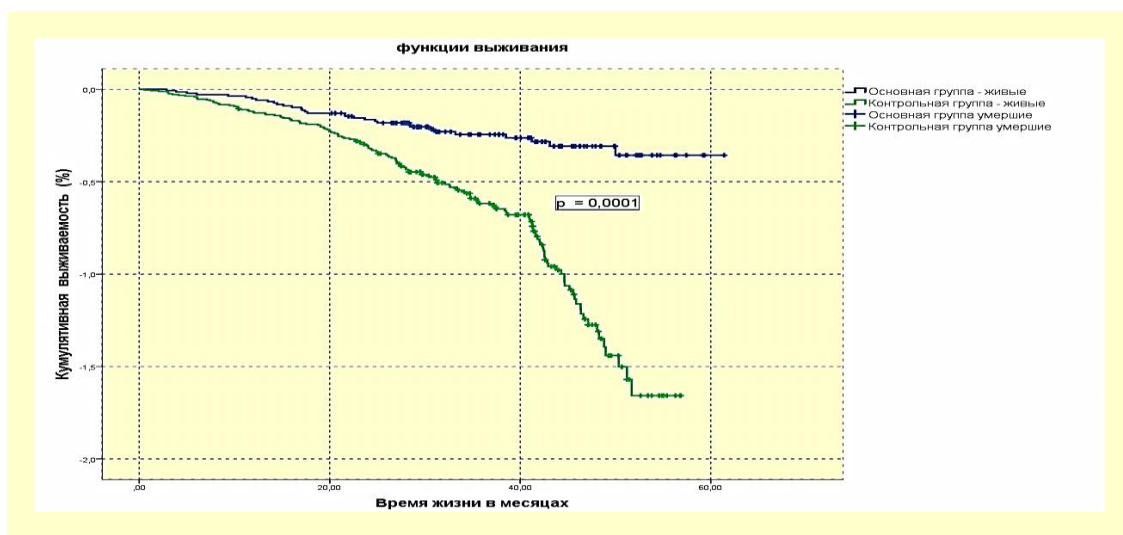
**Таблица 6.6**

**Сравнение общей выживаемости по наблюдениям в контрольной и основной группе**

Группы	Всего	Умершие	Живые	
			N	%
Основная	190	22	168	82,3%
Контрольная	141	105	36	17,7%
Все	331	127	204	51,8%

Как видно из таблицы 5.11, к моменту построения таблиц выживаемости в основной группе были живы 82,3% пациентов, а в контрольной группе оказались живыми всего лишь 17,6% больных. Следовательно, казалось-бы можно отметить, почти двухкратное увеличение живых пациентов в основной группе, но в связи с тем, что исследование носит проспективный характер медиана выживаемости в основной группе к моменту анализа была не достигнута.

Преимущества электронных таблиц дожития заключаются в том, что они могут рассчитать кумулятивную выживаемость даже при отсутствии достижения медианы. Тем не менее, сравнение кумулятивной выживаемости в сравниваемых группах показало высокую достоверность ( $P < 0,0001$ ) в пользу основной группы (см. рис. № 5.5).



№	Группы	Всего	N событий- умершие	Редактированные	
				N	%
1	<b>Основная</b>	140	32	108	77,1%
2	<b>Контрольная</b>	250	156	94	37,6%
<b>Всего</b>		<b>390</b>	<b>188</b>	<b>202</b>	<b>51,8%</b>

**Рис. 6.5. Сравнение кумулятивной выживаемости в контрольной и основной группе**

Группы	Всего	Умершие	Живые	
			N	%
Основная	281	104	177	63,0%
Контрольная	109	84	25	22,9%
Все	390	188	202	51,8%

## Выживаемость больных в зависимости от законченности лечения

Выживаемость больных систематизированных по методам лечения и сравнение их показателей по законченности лечения демонстрирует наиболее интересные результаты (см. табл. 6.7.).

**Таблица 6.7.**

### Средние значения и медианы для времени выживания

Группы	Среднее значение <sup>a</sup>				Медиана			
	Оценка	Стандартная Ошибка	95% доверительный интервал		Оценка	Стандартная Ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
Основная	47,380	,998	45,424	49,335	48,067	1,725	44,686	51,447
Контрольная	21,947	1,485	19,037	24,858	17,100	1,693	13,783	20,417
Все	40,745	1,050	38,687	42,803	42,933	1,147	40,686	45,181

Анализируя, представленные данные можно отметить некоторые особенности.

Во-первых, изучение законченности лечения в нашей работе является новым подходом для определения истинных результатов. Мы принимаем к сведению воззрения наших оппонентов - о недопустимости включения в исследование больных незакончивших лечения. Вместе с тем, не только на страницах данной диссертации, но и для всей онкологической службы области было бы интересным узнать удельный вес пациентов незакончивших лечения с изучением показателей отдаленной выживаемости – по сравнению с группой больных, закончивших лечения.

Во-вторых, выделение группы больных «незакончивших лечения» носит строго рекомендательный характер, для диспансеров и структур организаций здравоохранения.

Таким образом, сравнения показателей выживаемости по «законченности лечения» убедительно демонстрирует необходимость отдельного учета этой группы больных, где статистически достоверно лучше живут больные закончившие все этапы лечения.

## **Выживаемость больных в зависимости от факта развития осложнений**

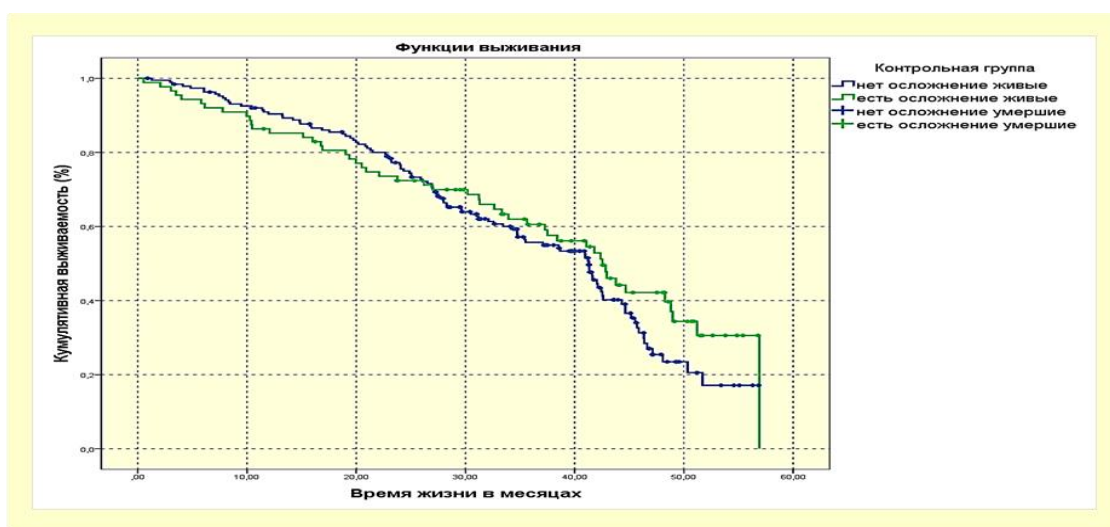
Одной из основных задач данного раздела диссертаций было сравнение выживаемости в основной группе пациентов в зависимости от развившихся осложнений. Было интересным изучить – как повлияют предлагаемые новые методы лечения на показатели выживаемости?

Как указано в предыдущем разделе осложнения развились у 115 (26.9%) больных из 427. Подобный учет осложнений рассчитывался по единственному признаку. Забегая несколько вперед, в целом можно отметить, что монофакторный учет «один больной - одно осложнение» является не достаточным. Если учитывать то, что у одного и того же больного может развиваться два и более осложнения удельный вес осложнений конечно же возрастет.

В самом начале больные исследованных групп монофакторным способом были разделены на 2 группы: пациенты с осложнениями и без них.

Сравнение выживаемости в контрольной группе больных в зависимости от развития осложнения не показало статистически достоверных результатов (см. рис 6.8), а в основной группе, где осложнения развились у 27 больных из 190 (рис 6.9.).

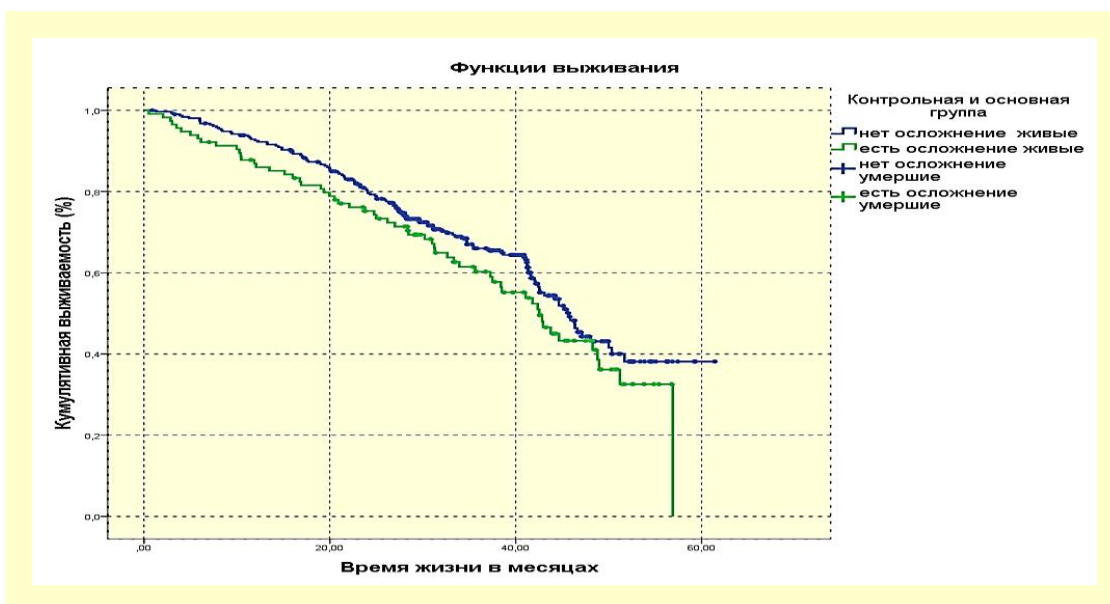
Из 190 больных основной группы к моменту анализа оказались живыми 51,8%, а осложнения развились у 27 из 190. Кумулятивный анализ выживаемости больных с наличием и отсутствием осложнений показывает достоверную разницу ( $P=0,001$ ), в пользу больных у которых осложнений не было. Пятилетняя выживаемость при отсутствии осложнений в основной группе больных (без осложнений) составила 76,1%, когда при развитии осложнений никто из больных не доживает до пяти лет.



№	Осложнения	Всего	Умершие	Живые	
				N	%
1	Без осложнением	190	107	83	43,7%
2	С осложнением	88	49	39	44,3%
3	Все	278	156	122	43,9%

**Рис. 6.8. Сравнения выживаемости в контрольной группе больных в зависимости развившегося осложнения.**

В зависимости развития осложнения развился 63%, а без осложнения у 122 (82%) из 149 пациентов.



№	Осложнения	Всего	Умершие	Живые	
				N	%
1	Без осложнением	122	22	100	82,0%
2	С осложнением	27	10	17	63,0%
3	Все	149	32	117	78,5%

**Рис. 6.9. Сравнение выживаемости больных в зависимости от развившихся осложнений в основной группе**

Хотя, в целом, пациенты без осложнений живут лучше, но подобная разница не было статистически значимой. На данной кривой очень важно отметить, что 38,3% больных без осложнений имеют пятилетнюю выживаемость, а в группе больных с осложнениями, никто не пережил 5-летний рубеж.



№	Осложнения	Всего	Умершие	Живые	
				N	Проценты
1	Без осложнением	312	129	183	58,7%
2	С осложнением	115	59	56	48,7%
3	Все	331	188	239	56,0%

**Рис. 6.10. Общая выживаемость в зависимости от развития осложнений (на обе группы)**

При сравнении общей выживаемости в зависимости от развития осложнений в обеих группах – (без осложнений было - 312 58.7%, с осложнением у 115 (48.7%), отмечается достоверное различие между двумя группами (см.рис.6.10).

**Выживаемость больных в зависимости от вида развившихся осложнений** Если в предыдущем под главе, мы изучали выживаемость больных в зависимости от факта развития (да/нет) осложнений, то в этом разделе мы решили изучить выживаемость в зависимости от вида развившихся осложнений.

Как известно, развитие осложнений у онкологических больных является отрицательным фактором прогноза. Всегда является гипотезой определение степени зависимости разбираемых отрицательных факторов прогноза, в нашем случае имеется ввиду осложнения. При изучении влияния факторов прогноза на выживаемость принято деление последних на две категории:

- самостоятельные – независимые факторы прогноза, на которые трудно повлиять;

- зависимые (связанные с чем-либо) факторы прогноза на которых теоретически повлиять можно.

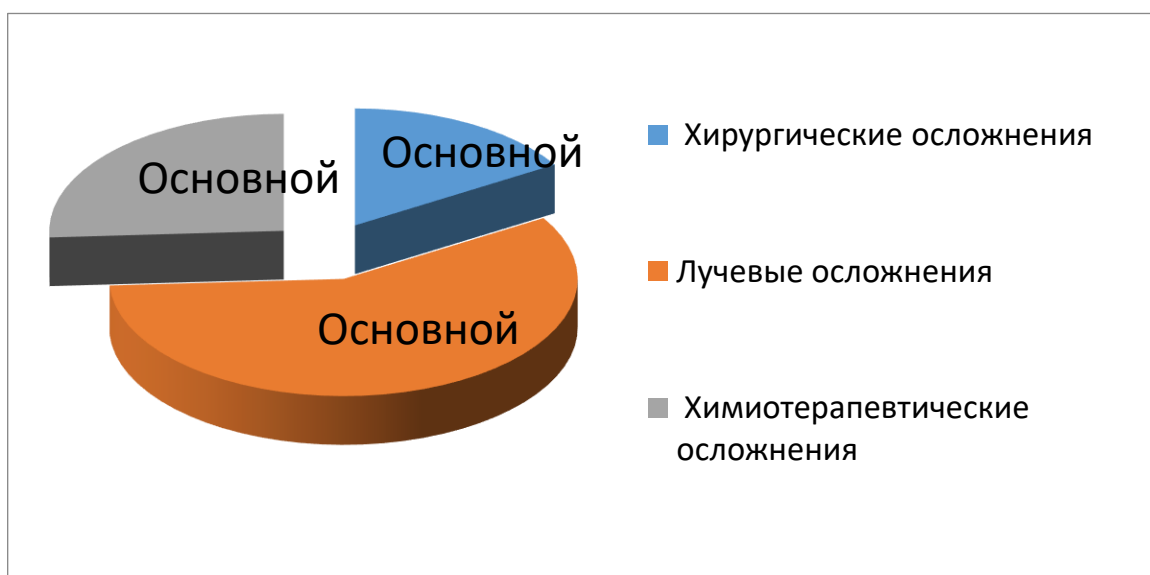
Мы, в нашей работе отдельно изучали влияние на выживаемость следующих трех видов осложнений:

- хирургические:

- лучевые;

- химиотерапевтические осложнения (см. рис.6.11).

Как видно, из диаграммы наибольший удельный вес составляет осложнения после лучевой терапии 57.8%, у четверти 25.9% развились осложнения после химиотерапии, а меньше всего у (16.3%) встречались осложнения хирургические после вмешательств.



**Рис. 6.11. Удельный вес распределения больных по видам осложнения на обе группы:**

При изучении, показателей выживаемости в зависимости от вида развившихся осложнений и их влияния на прогноз выявлены следующие особенности. К моменту анализа в группе больных с хирургическими осложнениями оказались живы 50% больных, лучевые 52.4%, а в группе с химиотерапевтическими осложнениями остались в живых лишь – 20.7%. (см. табл 6.8).

**Таблица 6.8.**

**Частота развития, статус (жив/умер) и выживаемость больных в зависимости от вида осложнений**

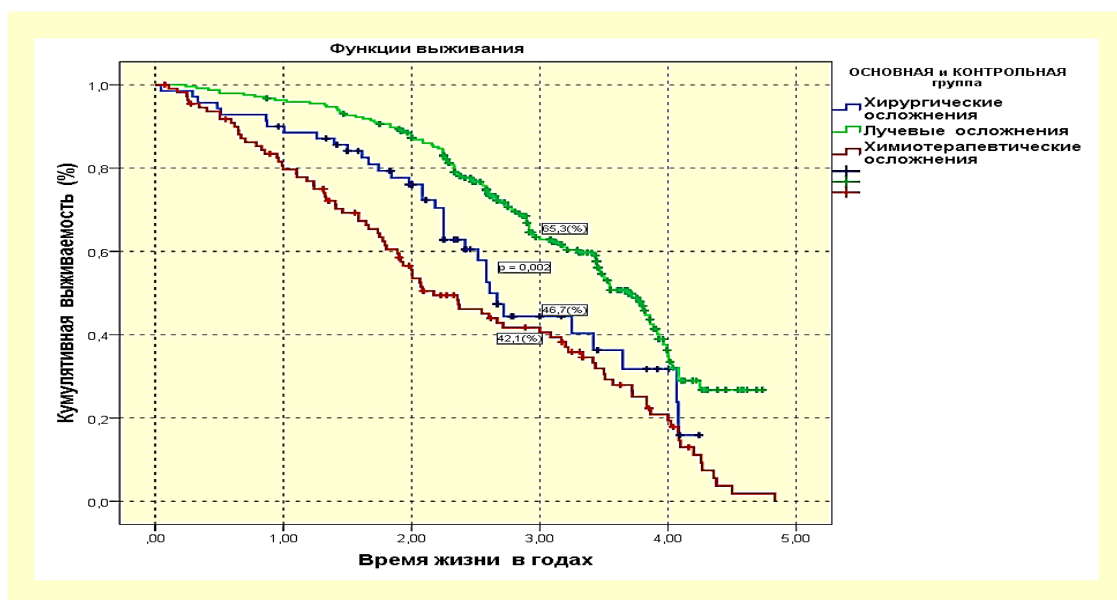
№	Виды осложнения	Всего	умершие	Живые		Средняя выживаемость Мес.	Медиана месяц
				живые	%		
1	Хирургическое	70	35	35	50,0%	33,491	31,300
2	Лучевое	246	117	129	52.4%	41,059	44,300
3	Химиотерапевтическое	111	88	23	20.7%	29,252	26,067
<b>Всего</b>		<b>331</b>	240	187	43.8%	36,939	40,967

При изучении и сопоставлении кривых выживаемости по видам осложнений по Каплану - Мейеру получены следующие результаты.

Наилучшие результаты трех и пятилетней выживаемости получены для больных с лучевыми осложнениями: 3х-летняя у 63,1%, 5ти летняя у 10,5%; с хирургическими осложнениями - 3х-летняя 44,1%, 5 ти летняя 0%, а при химиотерапевтических осложнениях 3х летняя - 18,4%, 5ти летняя - 0%.

Следует отметить, изолированные сравнения цифр выживаемости между этими группами монофакторным способом (т.е. корреляция одного вида конкретного анализа с другим, только одним фактором – монофакторный анализ) показывает высокую степень достоверности различий между группами.

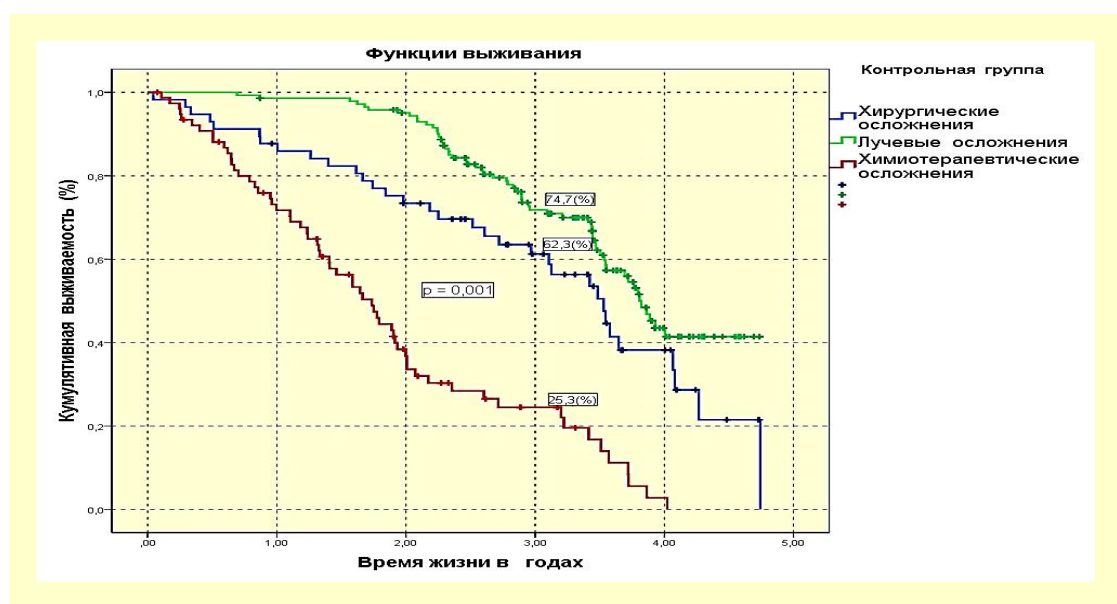
Следующим этапом, наших исследований было изучение выживаемости в зависимости от вида развившихся осложнений в отдельности - в контрольной и основной группе больных.



№		Хи-квадрат	ст.св.	Знач. Р
1	Log Rank (Mantel-Cox)	35,955	2	P=0,000
2	Breslow (Generalized Wilcoxon)	45,929	2	P=0,000
3	Tarone-Ware	41,921	2	P=0,000

**Рис. 6.12. Частота развития, статус (жив/умер) и выживаемость больных в зависимости от вида осложнений в обеих группах**

Так, в контрольной группе показатели 3-х летней выживаемости с лучевыми осложнениями были 74,7%, с хирургическими 62,5%, химиотерапевтическими осложнениями 25,3%, а 5-ти летняя выживаемость групп больных с лучевыми осложнениями 42,1%, с хирургическими и химиотерапевтическим осложнениями никто не дожил до 5 ти летней выживаемости. (см. рис 6.13).



### Полные сравнения

№		Хи-квадрат	ст.св.	Знач. Р
1	Log Rank (Mantel-Cox)	100,897	2	P=0,000
2	Breslow (Generalized Wilcoxon)	100,107	2	P=0,000
3	Tarone-Ware	101,464	2	P=0,000

**Рис. 6.13. Частота развития, статус (жив/умер) и выживаемость больных в зависимости от вида осложнений в контрольной группе**

Следует обратить внимание на удельный вес больных оставшихся в живых (см табл. 6.8).

**Таблица 6.9.**

### Сводный отчет статуса больных (жив/умер) и показателей выживаемости в контрольной группе

№	Виды осложнения	Всего	Умершие	Живые		Средняя выживаемость	Медиана
				живые	%		
1	Хирургическое	57	33	24	42,1%	37,228	42,367
2	Лучевое	144	60	84	58,3%	44,707	45,867
3	Химиотерапевтическое	77	61	16	20,8%	22,474	20,833
<b>Всего</b>		<b>141</b>	154	124	44,6%	37,314	41,600

Наибольший удельный вес, оставшихся в живых пациентов был 58.3% из группы больных с осложнениями после лучевой терапии, с хирургическими осложнениями 42.1%. Сравнение показателей средней выживаемости и медианы позволяет сказать, что развитие лучевых и хирургических осложнений зависимо влияет (наводит на мысль, что с ними можно бороться), а химиотерапевтические осложнения где медиана 20.8% , а против средняя выживаемость 22.5%, на наш взгляд свидетельствует о том, что осложнения связанные с химиотерапией являются независимыми отрицательными факторами прогноза.

Наиболее интересным для нас были результаты изучения выживаемости в основной группе пациентов. Так как в этой группе во главу угла ставился вопрос разработки новых хирургических методов лечения, то было интересным изучить влияние на выживаемость именно этих-предлагаемых методов лечения. В этой группе больных удельный вес живых пациентов после хирургического лечения было самым высоким 84,6%, что подтверждает высокую статистическую значимость (см. табл. 6.9).

Расчет показателей 3-х и 5-ти летней кумулятивной выживаемости показывает, что 3х и 5ти летняя выживаемость хирургических осложнений составил – 84,3%, лучевые 76,1% а химиотерапевтические осложнения составляет 52,8%. После хирургических осложнений 5 летняя выживаемость не достигнут.

**Таблица 6.10.**

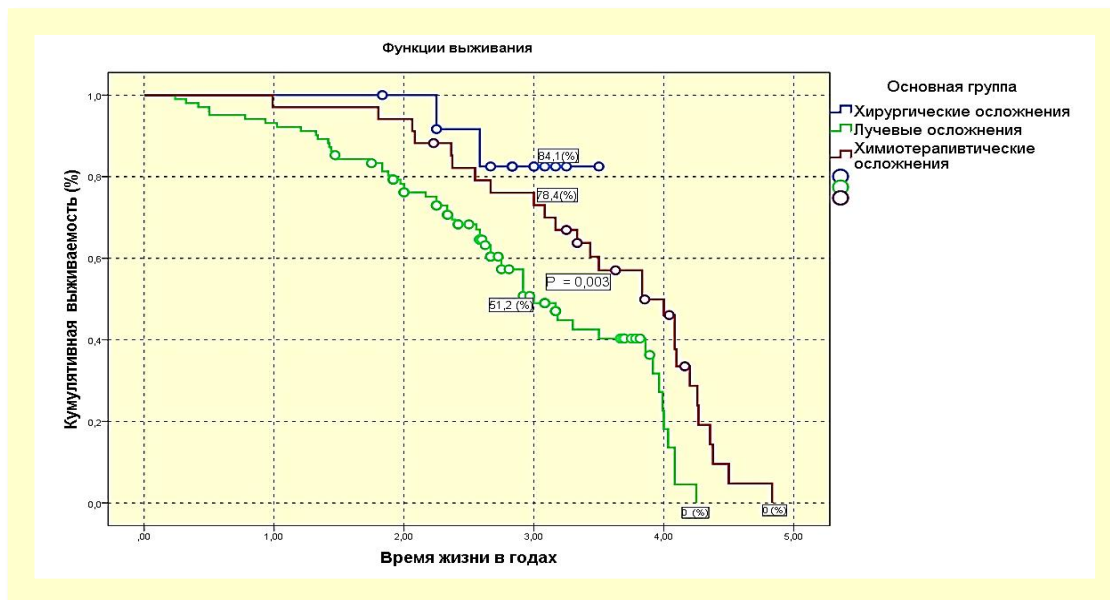
**Сводный отчет статуса больных (жив/умер) и показателей выживаемости в основной группе**

№	Виды осложнения	Всего	Умершие	Живые		Средняя выживаемость	Медиана недостигнута
				живые	%		
1	Хирургическое	13	2	11	84,6%	39,742	-
2	Лучевое	102	57	45	44,1%	35,199	36,000
3	Химиотерапевтическое	34	27	7	20,6%	42,498	46,000
<b>Всего</b>		<b>190</b>	86	63	42,3%	38,131	41,200

Как видно из диаграммы выживаемость больных в хирургической группе с осложнениями статистически достоверно лучше по сравнению с другими группами (P=0,0003).

Сравнение в зависимости прогноза от развития осложнений показывает определенную корреляцию. В этой группе больных показатели средней выживаемости по сравнению с медианной оказались ниже, что говорит о возможности корреляций осложнений в основной группе. Не будет повторением еще раз отметить то, что по сравнению с контрольной группой

больных развитие осложнений в основной группе. Хотя, и являются отрицательным фактором прогноза, но подлежат к коррекции, т.е. зависит от коррекций. Твердого влияния как «независимый» отрицательный фактор прогноза для выживаемости эти осложнения не имеют.



### Полные сравнения

№		Хи-квадрат	ст.св.	Знач. Р
1	Log Rank (Mantel-Cox)	11,767	2	P=0,003
2	Breslow (Generalized Wilcoxon)	8,366	2	P=0,015
3	Tarone-Ware	9,506	2	P=0,009

**Рис. 6.14. Частота развития, статус (жив/умер) и выживаемость больных в зависимости от вида осложнений в основной группе**

Таким образом, изучение показателей выживаемости в зависимости от факта развития и вида осложнений позволяет определить статистически значимые различия. Основными цензурирующими критериями являются – законченность лечения ( $P=0,0001$ ) в обеих группах, сам факт развития осложнения в основной группе ( $P=0,001$ ), зависимость от вида осложнения в обеих группах  $P=0,0001$  и в основной группе ( $P=0,003$ ).

**Резюме.** В ходе научных исследований встала необходимость отдельной систематизации наших пациентов. Из 2-х анатомических зон, указанных в историях болезни все 331 пациентом локализаций первичной опухоли РЯ и ДПР. Далее, провели изучение законченности лечения. Оказалась, что имеется

большая группа пациентов соответствующая только «попытке» комбинированного или комплексного лечению.

Установлен факт: расположение опухоли на тех или иных анатомических зонах не влияет на отдаленную выживаемость

Сравнения показателей выживаемости по «законченности лечения» убедительно демонстрирует необходимость отдельного учета этой группы больных, где статистически достоверно лучше живут больные закончившие все этапы лечения.

Кумулятивный анализ выживаемости больных с наличием и отсутствием осложнений показывает достоверную разницу ( $P=0,001$ ), в пользу больных, у которых осложнений не было. Пятилетняя выживаемость при отсутствии осложнений в основной группе больных (без осложнений) составила 76,1%, когда при развитии осложнений никто из больных не доживает до пяти лет.

Наибольший удельный вес составляет осложнения после лучевой терапии 57.8%, у четверти 25.9% развились осложнения после химиотерапии, а меньше всего у (16.3%) встречались осложнения хирургические после вмешательств.

Изучение показателей выживаемости в зависимости от факта развития и вида осложнений позволяет определить статистически значимые различия. Основными цензурирующими критериями являются –законченность лечения ( $P=0,0001$ ) в обеих группах, сам факт развития осложнения в основной группе ( $P=0,001$ ), зависимость от вида осложнения в обеих группах  $P=0,0001$  и в основной группе ( $P=0,003$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ежегодно в мире регистрируется свыше 500 тыс. новых случаев ЗНО головы и шеи и более 270 тыс. из них погибает. Злокачественные новообразования (ЗНО) головы и шеи представляют собой одну из важных медико-социальных проблем современной онкологии, обусловленный в первую очередь большим числом поражаемых анатомических областей, наличием сложных анатомических структур, входящих в данную область. РЯиДПР представляет одну из глобальных проблем, в виду увеличения этой патологии, особенно среди мужского населения планеты. В структуре опухолей головы и шеи – рак полости рта занимает второе место по заболеваемости и смертности.

Заболеваемость во всем мире самое большое количество случаев рак языка и дно полости рта - до 80% приходится в страны Азии.

Как показали наблюдения узбекских ученых, проведенных в последнее время в развитии ЗНО полости рта важная роль отводится агрессивным факторам, имеющим длительный контакт со слизистой оболочкой и преодолевающим её защитный барьер. Наблюдения показали, что карциномы полости рта независимо от пола в 70-80% случаев сочетаются с курением, употреблением алкоголя, несвоевременным протезированием (постоянная травматизация слизистой оболочки) и низким уровнем санации, лишь 15-30% связывают с травмами и употреблением насвая. Учитывая, сочетанное воздействие нескольких факторов на слизистую полости рта значительно увеличивает вероятность возникновения рака языка и дно полости рта.

Рак языка и дно полости рта в мире показал, что анализ распространенности наиболее более встречается среди мужчин, в сравнении с женщинами. Это связано с наличием сексуальных различий и интересов, привычками мужского населения, а также воздействиям солнечной радиации,

что связано с профессиональной деятельностью (работа на открытых территориях). Однако соотношение мужчин и женщин, у которых диагностировано РЯ и ДПР, что касается уровню заболеваемости между мужчинами и женщинами в последнее время оно сократилось и составляет для РПР - 1,5:1, а РТГ - 2,8:1. Эти различия больше всего связаны с сексуальной революцией и отсутствием ограничения свобод в сексе, как среди мужчин, так и женщин.

Эпидемиологические работы по опухолям головы и шеи, были защищены более 10 лет назад, а динамика – "паритет" заболеваемости по нозологическим видам этих опухолей за последние 5-7 лет оставался не известным.

Исходя, из вышеизложенного нашей первой исследовательской задачей было изучение показатели заболеваемости и смертности рака полости рта с проведением их эпидемиологической оценки, определением региональных особенностей, трендов и прогноза по Республике Узбекистан.

Объектом нашего исследования были статистические данные о всех случаях РПР в РУз по информации, предоставляемой онкологическими учреждениями, согласно принятой формы учетно-отчетной документации МЗ РУз – №7 SSV. Исследование охватывает период с 2011-2020гг. (10 лет). Изучены показатели заболеваемости и смертности от РПР. Изученные случаи РПР сгруппированы по шифрам, согласно Международной классификации болезней (МКБ-10). Проведено углубленное изучение заболеваемости РПР населения по РУз с определением регионов высокого риска.

Из отчетно-учетной документации по форме №7-SSV МЗ РУз осуществлялся сбор данных по впервые выявленным больным РПР по республике в целом – абсолютное число (шифр по МКБ-10 C00-14), их возрастная разбивка, умершие от РПР – абсолютное число.

На втором этапе осуществлялся сбор данных по впервые выявленным больным РПР по регионам (вилояты) – абсолютное число больных РПР, их возрастная разбивка, умершие – абсолютное число.

На третьем этапе осуществлялся сбор данных по впервые выявленным больным РПР по г.Ташкенту и Ташкентской области – абсолютное число, их возрастная разбивка, умершие от РПР– абсолютное число. Полученные данные сгруппированы в таблицы с созданием базы данных в электронном виде - таблицах (Excel).

Для получения достоверной информации по данным смертности от РПР, расчету показателей заболеваемости и смертности был сделан запрос в Государственный комитет по статистике республики Узбекистан о выдаче данных по годовой численности населения республики в возрастной разбивке по республике и в разрезе регионов за изучаемый 10-летний период.

На основе полученных статистических данных рассчитаны грубые повозрастные и стандартизованные по населению (на мировой стандарт) показатели заболеваемости, смертности пациентов РПР, с использованием методов графического и пространственного анализа построения прогнозных показателей заболеваемости на ближайшие периоды, в также 10 и 30-летний периоды от РПР в каждом регионе РУз.

Стандартизованные показатели – это условные, гипотетические величины, они не отражают истинных размеров явлений, но свидетельствуют о том, каковы были бы значения сравниваемых интенсивных показателей, если бы были исключены различия в составах совокупностей.

Стандартизованные показатели заболеваемости определены прямым методом стандартизации с использованием мирового стандартного населения и вычислением стандартной ошибки.

В Узбекистане и «грубый» стандартизованный показатель заболеваемости РПР на 100 000 населения составляет - 2,2, у мужчин – 3,0, у женщин – 1,6. Этот показатель нами был взят из литературных данных и никак нас не устраивал.

За изученный десятилетний период число больных с РПР составило – 4690, из них 2893 (68,7%) – мужчин, 1797 (38,3%) – женщин, соотношение мужчин к женщинам составило 1,8:1,0, т.е. мужчин практически в два раза

больше. В целом в структуре заболеваемости ЗНО по Республике Узбекистан удельный вес РПР значимо не изменился и сохранялся в пределах 0,02%. В возрастной структуре наибольшее число больных в среднем отмечалось среди 45-64 года, что составило – 47,7%; при этом до 15 лет – 0,66%; 15-17 лет – 0,62%; 18-44 лет – 15,7%; 65 лет и старше – 35,3%.

Средний возраст больных за исследуемый период составил 60,2 лет (ДИ 95% 59,3-61,0), вычисление темпа прироста показало его убыль, что составило  $T_{y6}=-0,4\%$ , что говорит о некотором «омоложении» заболеваемости РПР, что возможно связано с образом жизни и изменением поведенческих особенностей среди лиц молодого возраста. Расчет возрастных трендов также подтвердил наличие темпов убыли, что составило  $T_{y6}=-0,5\%$ , а прогноз к 2020 году при сохранении существующей тенденции и трендов составит в среднем – 57,9 лет.

Когда просчет «грубых» показателей по республике Узбекистан среди всех заболевших за исследуемый период составил –  $1,6^0/0000$  (ДИ 95% 1,5-1,6), «стандартизованные» показатели по республике Узбекистан среди всех заболевших РПР (оба пола) за 2008-2017гг. составил –  $2,3^0/0000$  (ДИ 95% 2,2-2,4). Вычисление прогнозных показателей на 2020г. показало снижение заболеваемости до  $2,0^0/0000$ , с темпом убыли  $T_{y6}=-2,0\%$ .

Далее в нашей работе произведен анализ грубых и стандартизованных показателей заболеваемости рака полости рта по территории Республики Узбекистан и Самаркандской области.

Статистические данные по «грубым» и стандартизованным показателям заболеваемости РПР показали наличие территориальной изменчивости, но в целом по Республике резких колебаний и роста заболеваемости данной патологией не отмечается. Как видно из расчётных показателей заболеваемости наибольший вклад в повышение их уровня происходит из-за Навоийской, Кашкадарьинской и Бухарской областей. Также как и рост заболеваемости в этих областях темп прироста составляет соответственно 11,38%; 5,00%; и 12,50%, что диктует необходимость организации в этих

регионах массовых осмотров для выявления и ранней диагностики этой патологии, ещё до начала заболевания, начиная с уровня первичного звена здравоохранения и обеспечения повышенной онконастороженности специалистов смежных специальностей – стоматологов, хирургов и ЛОР врачей.

За 2017г. число умерших больных по республике Узбекистан составило 14373, из них с РПР – 625; т.е. удельный вес смертности от РПР среди всех ЗНО составляет – 4,35%; из них мужчин – 377(2,6%); женщин – 248(1,7%), (соотношение мужчин к женщинам составляет 1,5:1), что говорит о том, что мужчин умирает больше, чем женщин, это также является характерным и по уровню заболеваемости РПР.

За изученный период в общей сложности от РПР умерло 625 больных; из них мужчин – 377(60,3%), женщин - 248(39,7%).

Средний возраст умерших больных за исследуемый период составил -  $60,5 \pm 0,55$  (ДИ  $59,4 \div 61,5$ ) лет, вычисление темпа прироста показало, что он имел отрицательную динамику -  $T_{y6} = -1,1\%$ , т.е., возраст умерших больных «молодеет», а по прогнозу на 2020 г. составит 56,7 лет, при сохранении имеющейся динамической тенденции умерших больных от РПР.

Проведено вычисление «грубых» показателей смертности в соответствии с поло - возрастными признаками, которое показало, что за исследуемый период по Республике Узбекистан он в среднем составил  $1,6^0/0000$  (ДИ 95%  $1,5 \div 1,7$ ). Повозрастной просчет «грубых» показателей смертности был наибольшим в возрасте 65 лет и старше –  $14,31^0/0000$  (ДИ 95%  $13,5 \div 15,1$ ); далее по убыванию 45-64 лет –  $4,60^0/0000$  (ДИ 95%  $4,4 \div 4,8$ ); 18-44 лет –  $0,56^0/0000$  (ДИ 95%  $0,57 \div 0,64$ ); 15-17 лет –  $0,25^0/0000$  (ДИ 95%  $0,20 \div 0,29$ ); до 15 лет –  $0,05^0/0000$  (ДИ 95%  $0,034 \div 0,077$ ).

«Грубый» показатель по республике до 2015 года сохранялся в среднем без значительных колебаний, а с 2016г. начал повышаться и достиг  $1,9^0/0000$ , что отразилось на темпе прироста, который составил 3,6% за исследуемый период. Смертность, изученная согласно поло-возрастному распределению

показала, что в возрасте 65 лет и старше она была наибольшей с темпом полугодического прироста  $T_{пр}=+0,8\%$ ; в возрастной группе 45-64 лет наибольший показатель смертности отмечался в 2016г. –  $5,3^0/0000$ , при этом темп прироста составил  $T_{пр}=+1,2\%$ ; 18-44 лет показатель смертности сохранялся в пределах среднего, но в сравнении с 2008г. имел резкий скачок, в 2017г. и составил –  $0,9^0/0000$ , что отразилось на показателе темпа прироста, который составил  $T_{пр}=+11,9\%$ ; 15-17 лет и до 15 лет показатели смертности сохраняли средние значения, а темп прироста 15-17 лет составил  $T_{пр}=+6,7\%$

Проведенный расчет стандартизованных показателей смертности в Республике Узбекистан (на МС) показал, что в среднем он составил  $2,3^0/0000$  (ДИ 95%  $2,2 \div 2,4$ ) с темпом прироста  $T_{пр}=+2,0\%$ .

Как показывают вычисления прогнозных показателей смертности на 2020, 2030, 2050гг. прогноз остается неутешительным, так как отмечается его прирост в целом по Узбекистану -  $1,2\%$ , при этом у мужчин -  $0,7\%$ , у женщин –  $2,6\%$ . Все это диктует необходимость проведения дальнейших эпидемиологических исследований по определению причинных факторов риска развития РПП, а также сохранения увеличения показателей прироста смертности, как среди мужчин, так и среди женщин

Территориальные особенности показателей смертности от рака полости рта по Республики Узбекистан демонстрирует, что наибольшее число умерших больных от РПП отмечалось в г.Ташкенте –  $16,3\%$ ; Самаркандской –  $11,5\%$ ; Кашкадарьинской областях –  $10,8\%$ . В Ташкентской, Наманганской, Бухарской, Ферганской, Андижанской областях удельный вес умерших больных составил  $9,6-6,6\%$ ; средний удельный вес  $5,6-3,1\%$  наблюдались в Сурхандарьинской, Джизакской областях и Республике Каракалпакстан; самый низкий удельный вес отмечался по Сырдарьинской, Хорезмской и Навоийской областям  $2,6-2,1\%$ . По всей видимости число умерших больных отмечается наиболее высоким в г.Ташкенте, в котором имеется высокий уровень урбанизации, а также в областях, которые в настоящее время называются свободной экономической зоной из-за высокой концентрации

различных отраслевых и промышленных структур (заводы, фабрики, различные производства), что несет в себе наличие канцерогенных рисков, связанных с производством.

Просчет грубых показателей смертности от РПР (на 100 тыс. населения) показал, что наиболее высокими, они определялись в г. Ташкенте - 3,0, Бухарской - 2,1, Кашкадарьинской - 1,8, Ташкентской - 1,7, Сырдарьинской - 1,7, Самаркандской - 1,6, Наманганской областях - 1,6 и в Республике Каракалпакстан - 1,5; средние значения показателей отмечались в Сурхандарьинской - 1,2, Джизакской - 1,2, Андижанской - 1,1 и Навоийской областях - 1,1; наименьший показатель отмечался в Ферганской - 1,0 и Хорезмской областях - 0,8.

Просчет стандартизованных показателей смертности от РПР (на 100 тыс. мирового населения) показал, что наиболее высокими они определялись в г. Ташкенте - 3,3, Кашкадарьинской - 3,1, Сырдарьинской - 3,0, Бухарской - 2,8, Самаркандской - 2,6, Ташкентской - 2,1, Наманганской - 2,0, Сурхандарьинской областях - 2,0 и в Республике Каракалпакстан - 2,3; средние показатели отмечались в Джизакской - 1,8, Андижанской - 1,6, Навоийской - 1,6, Ферганской областях - 1,2; наименьший показатель отмечался в Хорезмской области - 1,0.

Полученные статистические данные по «грубым» и стандартизованным показателям смертности от РПР подтверждают наличие территориальной вариабельности, но в целом по Республике прирост смертности составляет  $T_{пр}=+0,2\%$ , но в регионах высокий прирост отмечается по Сурхандарьинской -  $T_{пр}=+20,8\%$ , Самаркандской -  $T_{пр}=+20,2\%$ , Сырдарьинской -  $T_{пр}=+20,1\%$ , Наманганской -  $T_{пр}=+17,0\%$ , Хорезмской -  $T_{пр}=+15,7\%$ , Кашкадарьинской -  $T_{пр}=+15,3\%$ , Навоийской областям -  $T_{пр}=+14,9\%$  и Республике Каракалпакстан -  $T_{пр}=+17,9\%$ ; по остальным регионам – Ферганской, Андижанской, Джизакской, Бухарской, Ташкентской областям и г. Ташкенту он сохранялся в среднем на уровне  $T_{пр}=+10,1\%$  (таб. 4.3). Это указывает на то, что в регионах с высокими уровнями смертности необходимо усилить качество первичной

выявляемости больных с данной патологией, с целью последующего начала проведения своевременного лечения, которое позволит улучшить показатели выживаемости и обеспечит высокое качество жизни этих пациентов с возможностью их реабилитации. В связи со сложившейся ситуацией необходимо наладить корректную регистрацию данных, по причинам смерти с исключением возможных ошибок для своевременного взятия и снятия с учета больных со ЗНО с подробным указанием и регистрацией даты и причины смерти с обязательным шифрованием по морфологии и международным шифрам нозологий, входящих в РПР по МКБ-10 с последующим созданием базы данных Канцер-регистра Республики Узбекистан.

Совершенствование методов комбинированного и комплексного лечения раком языка и дно полости рта, особенно его местнораспространенных форм рекомендованное ведущими центрами мира, на наш взгляд, не привели к существенному улучшению показателей отдаленной выживаемости. Причиной тому служат отсутствие единого подхода к стратификации и группировке больных.

Как указано в главе "Материалы и методы исследования", основными критериями для включения в исследование служил клинико-морфологически установленный распространенный РЯ и ДПР. Больные **ранним раком** - 171 (18,4%) РЯ и ДПР не были включены в исследования. В итоге, мы в нашей работе рассматриваем местнораспространенные (Т3,Т4) формы РЯ и ДПР. Те 409 (44,0%) больных, у которых к моменту первичного обращения были установлены отдаленные органые метастазы, так же не вошли в исследования.

Основными критериями для включения в исследование служил клинико-морфологически установленный распространенный рак языка и дана полости рта. В нашей работе рассматриваем местнораспространенные (Т3, Т4) формы рака языка и дана полости рта.

При анализе материала интересовали результаты комбинированного, комплексного и хирургического лечения. Как указано в главе №2 «Материалы и методы исследования» все больные были разделены на контрольную и основную группы. Контрольную группу составили 141 больных (42,6%) пролеченные с 2019 по 2021 гг, то есть за 9 лет. Основную группу составили 190 – пациента (57,4%) пролеченные за последние 3 года (2022-2024 гг).

Систематизация больных изучалась зависимости по методам лечения.

Анализ полноценности лечения требовал детального изучения законченности лечения. Оказалась, что имеется большая группа пациентов соответствующая только «попытке» комбинированного или комплексного лечению. Эти пациенты были объединены в группу были больных незакончивших лечения. В эту группу включены больные, получившие только хирургическое, либо лучевое или химиотерапевтическое лечение, то есть те больные, которые изначально были запланированы на комбинированное или комплексное лечение, но по какой-то причине недополучившие лечение в адекватном объеме.

Характеристика методов лечения в зависимости от локализации онкологического процесса в сравниваемых группах приведена ниже, где локализации пронумерованы. При сравнении по методам лечения особой разницы нет. Этот постулат демонстрирует с одной стороны репрезентативность групп сравнения, а с другой наводит на мысль об отсутствии каких-либо преимуществ того или иного метода лечения. Иными словами, это в целом, показывает некую стагнацию в эволюции методов лечения.

Из 190 больных основной группы при статистической обработке в графе «незакончившие лечения» значились 38 больных (20%), а в контрольной группе 58 больных (41,1%). При изучении отдаленной выживаемости из этих 38 больных 24 оказались живы, и они продолжают лечиться до сих пор! Таким образом, в основной группе больных к настоящему моменту умерли всего 22 больных (11,6%) незакончивших лечения, а в сравниваемой группе умерли 105

пациентов из 141 (74,5%). В основной группе всего 9 (6,6%) оказались живыми (см. табл. № 5.2). На диаграммах (на странице 142-143) показатели отдаленной выживаемости больных незакончивших лечения статистически достоверны хуже по сравнению с пациентами получившими комбинированное и комплексное лечения.

Детализация сравниваемых групп по методам лечения в зависимости от локализации опухолевого процесса позволяет показать преимущество в основной группе по отдаленным результатам. При этом, отличительной особенностью больных основной группы была установка некоторых ведущих клиник – направленная на выбор хирургического метода лечения на первом этапе. Другими словами, если в прежние годы (в контрольной группе), хирургическому методу при комплексном, либо комбинированном лечении придавалось не первостепенное значение, то в последнее время этот метод стал доминировать. Таким образом, разделение больных по виду лечения является эффективным инструментом для определения полноценности проведенной терапии. А отдельное изучение и исключение пациентов с «незаконченным лечением» позволяет объективно оценить результаты комбинированного и комплексного лечения.

Нами были изучены непосредственные результаты лечения РЯ и ДПР проведены у всех пролеченных больных. Учитывался характер послеоперационных, лучевых и химиотерапевтических осложнений, а также их частота в зависимости от объема проведенного лечения. Случаев внутрибольничной летальности в нашем исследовании не было.

Особенностью хирургического лечения РЯ и ДПР является достаточно большое количество сопутствующих заболеваний, алиментарное истощение пациентов, возраст, травматичность и агрессивность проводимых операций.

Эти факторы определяют структуру осложнений. Возрастает значение респираторных, кардиальных и сосудистых осложнений, что связано с расширением показаний к хирургическому пособию и увеличением объемов

специальных (химиолучевых) методов лечения у этого функционально отягощенного контингента больных.

Все выше изложенное определяет необходимость учитывать следующие два положения:

1) улучшение непосредственных результатов требует совершенствования методики хирургического пособия без ущерба принципам онкологического радикализма;

2) совершенствование анестезиологического и реанимационного обеспечения с целью адекватного обезболив

ания, требующегося для выполнения обширной многочасовой операции с последующим активным лечением в условиях отделения интенсивной терапии.

На основании опыта ведения больных с распространенным РЯ и ДПР после комбинированного и комплексного лечения считаем оправданным разделение послеоперационных осложнений на хирургические и терапевтические (функциональные).

Как известно развитие хирургических осложнений зависит от **объема, сложности и вида операций.**

**а) Объем операции** - подразумевает прежде всего резектабельность процесса рассматриваемое в двух плоскостях:

- расширение на путях лимфоотока;
- комбинированная резекция соседних анатомических структур, вплоть до проведения мультиорганных резекций.

**б) Сложность:** вышесказанное во вместе взятом виде определяет **расширенную-комбинированность** операций. Таким образом, если объем операции определяет только резекцию, либо унесение опухоли, то расширенно-комбинированность определяет его **сложность.**

**в) Вид операции** характеризуется предпринятой попыткой пластики или реконструкции органа. Понятно, что наличие восстановительного этапа

операции тут же переводит данный вид вмешательств в пласт так называемых реконструктивно - пластических операций.

Переходя к детализации хирургических осложнений, мы решили подробно перечислить варианты предпринятых хирургических вмешательств по вышеуказанным критериям.

При распределении больных по объему оперативных вмешательств в контрольной и основной группе по резектабельности установлено, что в целом у 93,7% больных были проведены резектабельные операции. При опухолях РЯ и ДПР по сравнению с другими полостными операциями (например: торакальная и абдоминальная онкохирургия), удельный вес резекционных операций оказался высоким.

Следующим этапом оценки эффективности хирургических вмешательств было изучение сложности операции в контрольной и основной группах. Всего у 94 больных проведены стандартные операции, у 113-х – расширенные операции, у 87-х расширенно-комбинированные операции, а у 19-ти только комбинированные операции (см. таб. 5.3).

Распределение этих вмешательств в основной и контрольной группе представлено на рис.5.1.

Следующим этапом, изучения эффективности хирургического лечения опухолей РЯ и ДПР было сравнение изучаемых групп по видам операции. Под видами операции подразумевается наличие реконструктивно–пластического этапа операции. Всего 78-ти больным были проведены реконструктивно-пластические операции. Из них, 50 операции – 64,1% приходятся на основную группу. Эти операции у пациентов контрольной группы были проведены всего у одной трети – 35.9%. Удельный вес реконструктивно пластических операции в контрольных и основных группах)). Таким образом, изучение структуры и анализ хирургических осложнений в детализированном виде показывает наличие определенной закономерности в виде уменьшения осложнений в тех локализациях, которые располагаются более глубинно, более труднодоступно.

Анализ осложнений после специальных (онкологических) методов лечения. Лучевая терапия (ЛТ) опухолей полости рта до настоящего времени является наиболее часто применяемым. Лучевая терапия была применено более чем у 80 % больных раком слизистой оболочки полости рта, при этом у половины пациентов она используется в самостоятельном плане. Ухудшение репаративных возможностей облученных тканей, нарушение микроциркуляции облученных тканей в области головы и шеи, существенно снижают качества жизни пациентов и могут стать причиной страданий. В нашем исследовании 211 больным проведена лучевая терапия в контрольной и основной группе. Осложнения лучевой терапии по тяжести изучались по следующей последовательности:

- радиоэпителиит слизистой полости рта;
- радиоэпителиит слизистой гортани, гортаноглотки и ротоглотки;
- радиоэпителиит кожи передней поверхности шеи.

Мы остановились именно на термине «радиоэпителиит», которого в литературе также называют лучевым мукозитом, где имеет место лучевые реакции обратимого характера. Грубых осложнений в виде лучевого повреждения органов ОГШ и их функций в нашем исследовании не было.

Как указано на рисунке 5.4. наиболее частым осложнением после лучевой терапии у наших больных был радиоэпителиит на фоне отека слизистой полости рта – 48.5%. Другие виды радиоэпителиита – нижележащих органов шеи (ротоглотки, гортани, гортаноглотки), кожи переднебоковой поверхности шеи встречалась почти в 3 раза меньше, соответственно 16.3% и 18.2%.

Сравнительное изучение осложнений в контрольной и основной группе показывает, что в целом из 114 больных основной группы у 54,0% и из 97 больных контрольной группе у 46% пациентов развились осложнения вышеуказанного характера. Как видно, из представленных данных существенной разницы в частоте осложнений между группами нет. (см. табл.5.5).

Подобное отсутствие корреляций по частоте осложнений лучевой терапии с одной стороны позволяет думать о том, что в контрольной и основной группе был применен одинаковый подход.

### **Осложнения после химиотерапии**

Всего 255 больным проведены 1020 курсов химиотерапии из них у 121-х (47,4%) наблюдались различного рода осложнения после химиотерапии. Следует отметить, факт наличия осложнения после химиотерапии в нашем исследовании рассчитывался на примере конкретного пациента, а не в плоскости количество курсов или циклов химиотерапии, ориентировались на больного с токсичностью химиотерапии, а не на токсичность проявленную на одном из курсов или циклов. Понятно, что дозу лимитирующую токсичность имеют не все больные, соответственно не все циклы или курсы химиотерапии проявляются токсичностью. Учитывались случаи токсичности на любом этапе лечения. Таким образом, в контрольной группе у 74 (61,2%) пациентов, а в основной у 47 - х (38,8%) развились осложнения, связанные с химиотерапией.

Заканчивая, анализ непосредственных результатов лечения, где основным ориентиром было наличие, либо отсутствие осложнений можно выпятить следующие положения.

- Развитие осложнений после хирургических и специальных методов лечения не должны рассматриваться вместе, объединить все виды осложнений в одну группу нельзя. Хотя, осложнения после специальных методов лечения (лучевая, химиотерапия) вместе взятые (их сравнения) между собой особо не отличаются и вероятнее всего не имеют существенного влияние на прогноз по сравнению с хирургическими осложнениями.

- В целом, по частоте встречаемости были на первом месте хирургические осложнения 31.6 % в контрольной группе, а в основной 18,1%; на втором - химиотерапиз у 61,2% пациентов в контрольной, а в основной у 38,8% случаев; на третьем лучевая терапия в обеих группах составило 80%;

Отдаленные результаты рассчитывались методом моментной оценки и разработанной на основе таблиц дожития. Подобная высокая дослеженность была достигнута путем реализации следующих мероприятий:

- абсолютное большинство разбираемого контингента больных составляли пациенты из Ташкентской и Самаркандской области. Сбор, учет и обработка подобного материала из одной клиники оказались более преимущественными;

- создание работающего канцер регистра в организационно-методическом кабинете филиала готового работать моментально по способу «обратного дозвона»;

- разработкой электронной базы данных (Exell).

- составлением моментных электронных таблиц дожития на программе SPSSWindows.

Следует отметить, что указанные мероприятия в рамках данной работы применены впервые и определяют высокий научно-практический приоритет исследования.

Первой задачей было сравнение общей выживаемости в контрольной и основной группах в целом. Цензурирующим критерием служил факт смерти пациента – всего на обе группы к моменту анализа умерло 127 больных из 331, что составило 38,3%. В таблице № 5.6. представлен сводный отчет по наблюдениям.

К моменту построения таблиц выживаемости в основной группе были живы 82,3% пациентов, а в контрольной группе оказались живыми всего лишь 17,6% больных. Следовательно, казалось-бы можно отметить, почти двухкратное увеличение живых пациентов в основной группе, но в связи с тем, что исследование носит проспективный характер медиана выживаемости в основной группе к моменту анализа была не достигнута.

Преимущества электронных таблиц дожития заключаются в том, что они могут рассчитать кумулятивную выживаемость даже при отсутствии достижения медианы. Тем не менее, сравнение кумулятивной выживаемости

в сравниваемых группах показало высокую достоверность ( $P < 0,0001$ ) в пользу основной группы

Выживаемость больных систематизированных по методам лечения и сравнение их показателей по законченности лечения демонстрирует наиболее интересные результаты

Во-первых, изучение законченности лечения в нашей работе является новым подходом для определения истинных результатов. Мы принимаем к сведению воззрения наших оппонентов - о недопустимости включения в исследование больных незакончивших лечения. Вместе с тем, не только на страницах данной диссертации, но и для всей онкологической службы области было бы интересным узнать удельный вес пациентов незакончивших лечения с изучением показателей отдаленной выживаемости – по сравнению с группой больных, закончивших лечения.

Во-вторых, выделение группы больных «незакончивших лечения» носит строго рекомендательный характер, для диспансеров и структур организаций здравоохранения.

Таким образом, сравнения показателей выживаемости по «законченности лечения» убедительно демонстрирует необходимость отдельного учета этой группы больных, где статистически достоверно лучше живут больные закончившие все этапы лечения.

Одной из основных задач данного раздела диссертаций было сравнение выживаемости в основной группе пациентов в зависимости от развившихся осложнений. Было интересным изучить – как повлияют предлагаемые новые методы лечения на показатели выживаемости?

Как указано в предыдущем разделе осложнения развились у 115 (26.9%) больных из 427. Подобный учет осложнений рассчитывался по единственному признаку. Забегая несколько вперед, в целом можно отметить, что монофакторный учет «один больной - одно осложнение» является не достаточным. Если учитывать то, что у одного и того же больного может

развиться два и более осложнения удельный вес осложнений конечно же возрастет.

В самом начале больные исследованных групп монофакторным способом были разделены на 2 группы: пациенты с осложнениями и без них.

Сравнение выживаемости в контрольной группе больных в зависимости от развития осложнения не показало статистически достоверных результатов 8), а в основной группе, где осложнения развились у 27 больных из 190.

Из 190 больных основной группы к моменту анализа оказались живыми 51,8%, а осложнения развились у 27 из 190. Кумулятивный анализ выживаемости больных с наличием и отсутствием осложнений показывает достоверную разницу ( $P=0,001$ ), в пользу больных у которых осложнений не было. Пятилетняя выживаемость при отсутствии осложнений в основной группе больных (без осложнений) составила 76,1%, когда при развитии осложнений никто из больных не доживает до пяти лет

Хотя, в целом, пациенты без осложнений живут лучше, но подобная разница не было статистически значимой. На данной кривой очень важно отметить, что 38,3% больных без осложнений имеют пятилетнюю выживаемость, а в группе больных с осложнениями, никто не пережил 5-летний рубеж.

В ходе исследования мы обнаружили, что выживаемость пациентов, у которых не было осложнений, составила 312 человек, что соответствует 58,7%. В то же время, среди тех, у кого осложнения всё же были, их количество составило 115 человек, что соответствует 48,7%.

В предыдущем разделе мы анализировали выживаемость пациентов в зависимости от наличия или отсутствия осложнений. В этом разделе мы решили изучить выживаемость пациентов в зависимости от типа осложнений.

Наиболее распространёнными оказались осложнения после лучевой терапии — их доля составила 57,8%. У четверти пациентов (25,9%) осложнения были вызваны химиотерапией. Наименьшее количество осложнений (16,3%) было связано с хирургическими вмешательствами.

В ходе исследования, направленного на анализ показателей выживаемости в зависимости от типа возникших осложнений и их воздействия на прогноз, были обнаружены определённые закономерности. К моменту анализа в группе пациентов с хирургическими осложнениями выжило 50% пациентов, в группе с лучевыми осложнениями — 52,4%, а в группе с химиотерапевтическими осложнениями выжило лишь 20,7% пациентов.

При изучении и сопоставлении кривых выживаемости по видам осложнений по Каплану - Мейеру получены следующие результаты.

Наилучшие результаты трех и пятилетней выживаемости получены для больных с лучевыми осложнениями: 3х-летняя у 63,1%, 5ти летняя у 10,5%; с хирургическими осложнениями - 3х-летняя 44,1%, 5 ти летняя 0%, а при химиотерапевтических осложнениях 3х летняя - 18,4%, 5ти летняя - 0%.

Следующим этапом, наших исследований было изучение выживаемости в зависимости от вида развившихся осложнений в отдельности - в контрольной и основной группе больных.

Так, в контрольной группе показатели 3-х летней выживаемости с лучевыми осложнениями были 74,7%, с хирургическими 62,5%, химиотерапевтическими осложнениями 25,3%, а 5-ти летняя выживаемость групп больных с лучевыми осложнениями 42,1%, с хирургическими и химиотерапевтическим осложнениями никто не дожил до 5 ти летней выживаемости.

Наибольший удельный вес, оставшихся в живых пациентов был 58.3% из группы больных с осложнениями после лучевой терапии, с хирургическими осложнениями 42.1%. Сравнение показателей средней выживаемости и медианы позволяет сказать, что развитие лучевых и хирургических осложнений зависимо влияет (наводит на мысль, что с ними можно бороться), а химиотерапевтические осложнения где медиана 20.8% , а против средняя выживаемость 22.5%, на наш взгляд свидетельствует о том, что осложнения

связанные с химиотерапией являются независимыми отрицательными факторами прогноза.

Анализ данных о трёх- и пятилетней кумулятивной выживаемости показывает, что после хирургических вмешательств выживаемость составила 84,3%, после лучевой терапии — 76,1%, а после химиотерапии — 52,8%. В группе пациентов, перенёсших хирургические осложнения, пятилетняя выживаемость не достигнута. Как видно из графика, выживаемость пациентов в хирургической группе с осложнениями статистически значимо выше, чем в других группах ( $p = 0,0003$ ).

Сравнение в зависимости прогноза от развития осложнений показывает определенную корреляцию. В этой группе больных показатели средней выживаемости по сравнению с медианной оказались ниже, что говорит о возможности корреляций осложнений в основной группе. Не будет повторением еще раз отметить то, что по сравнению с контрольной группой больных развитие осложнений в основной группе. Хотя, и являются отрицательным фактором прогноза, но подлежат к коррекции, т.е. зависит от коррекций. Твердого влияния как «независимый» отрицательный фактор прогноза для выживаемости эти осложнения не имеют.

Исследование выживаемости в зависимости от наличия и типа осложнений показывает статистически значимые различия. Ключевыми факторами, определяющими выживаемость, являются: завершение лечения в обеих группах ( $P = 0,0001$ ); возникновение осложнения в основной группе ( $P = 0,001$ ); тип осложнения в обеих группах ( $P = 0,0001$ ) и в основной группе ( $P = 0,003$ ).

В большинстве случаев хирургическое вмешательство является основным методом лечения для таких пациентов. Хотя обычно перед операцией таким пациентам назначают лучевую или химиолучевую терапию, именно хирургическое лечение играет ключевую роль в процессе выздоровления. Роль хирургического лечения особенно важна при лечении опухолей, которые устойчивы к радио- и химиотерапии.

Учитывая современные достижения в области комбинированного и комплексного лечения распространённых форм РЯиДПР, мы проанализировали состояние пациентов, которых рассматриваем, с точки зрения актуальных требований онкохирургии.

Обоснование и варианты. В ходе хирургического вмешательства по поводу распространённого рака яичников и рака прямой кишки одновременно удаляются как само новообразование, так и лимфоузлы в области шеи. При работе с первичной опухолью удаляют не только слизистую оболочку и мягкие ткани, но и, если необходимо, часть нижней челюсти. В некоторых случаях может потребоваться одномоментная реконструкция. Для работы с путями лимфоотока применяют различные методы фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи (ФФИКС).

В последнее время эти операции стали называться несколько иначе, например, в работе Романова И.С (2013г) они названы как «лимфодиссекции разделённые на уровни». В последующем, другие авторы воспользовались этим названием. В рамки нашего исследования не входило детализация технико-тактических аспектов лечения метастазов в лимфоузлы, поэтому мы ограничимся только перечислением вариантов «лимфодиссекций разделённых на уровни»:

К первому уровню относятся лимфатические узлы, расположенные в подбородочной и подчелюстной областях.

Ко второму уровню относятся лимфатические узлы, которые находятся в верхней части шеи, от нижней челюсти до разветвления сонных артерий и до задней границы грудинно-ключично-сосцевидной мышцы.

Третий уровень включает в себя лимфатические узлы, расположенные от каротидного сосудистого пучка до лопаточно-подчелюстной мышцы.

Четвёртый уровень включает в себя лимфатические узлы, расположенные от лопаточно-подчелюстной мышцы до ключицы.

Пятый уровень включает в себя лимфатические узлы, расположенные в задней части шеи, ограниченной спереди задним краем грудино-ключично-

сосцевидной мышцы, сзади — передним краем трапециевидной мышцы и снизу — ключицей.

При опухолях в дистальных отделах полости рта и ротоглотки важно обеспечить хирургический доступ, который позволит провести операцию с минимальным риском осложнений. После лучевой и химиолучевой терапии у пациентов часто возникают осложнения после операции. Поэтому для реконструкции нужно использовать материал, который будет надёжным. Этим требованиям соответствуют артериализированные кожно-мышечные лоскуты. Они остаются жизнеспособными даже после некроза тканей вокруг них. В таких случаях важно не только удалить опухоль, но и сразу же восстановить ткани. Некоторые дефекты несовместимы с жизнью пациента, поэтому нужно проводить одномоментную реконструкцию.

Проблемы проведения хирургического этапа и комплексного лечения для пациентов с тяжёлыми патологиями остаются актуальными. Качественное, щадящее и надёжное восстановление дефектов в области лица позволит пациентам быстро вернуться к полноценной жизни и социальной активности. В этой главе мы рассмотрим именно эти вопросы, и надеемся, что она будет полезна в практической работе врачей.

В случае локализации опухолей в передних отделах ротовой полости, хирургическое вмешательство может быть выполнено через полость рта или через подчелюстной доступ. Однако при распространении рака в задние отделы ротовой полости, детальная визуализация опухоли и её удаление через полость рта или подчелюстной доступ становятся затруднительными. Это препятствует радикальному проведению операции. Кроме того, возникают сложности с контролем кровотечения во время операции. Применение эндоскопической техники в таких случаях не приносит результатов.

Самый трудный этап операции, у данной категории больных связан с близостью расположения внутренней сонной артерии, которая проходит в данной зоне. Повреждение этой артерии, которая не дает ответвлений, а

непосредственно проникает интракраниально, вызывает нарушение в кровоснабжение мозга заканчивающимся летальным исходом.

Для решения этой проблемы можно применить метод мандибулотомии (МДТ). После процедуры рассечённая нижняя челюсть раздвигается, а язык вытягивается и фиксируется с помощью специального инструмента. Это позволяет получить хороший обзор операционной области. Такой подход значительно упрощает проведение операции. После её завершения челюсть восстанавливается с помощью титановых пластин.

Предложено несколько способов МДТ: боковая, <образная и срединно-вертикальная. Первые две не обеспечивают достаточный обзор операционного поля и контроль за ходом внутренней сонной артерии.

Наибольшее распространение получила срединно-вертикальная МДТ. Данный способ (см. рис.6.2), имея преимущества перед другими, не лишен недостатков. Обусловлено это тем, что сопоставленные вертикально её фрагменты, при движении восстановленной челюсти, как бы «скользят» относительно друг друга, способствуя их подвижности. Отсутствие же прочной фиксации фрагментов челюсти вызывает осложнения: плохой остеосинтез, переходящий в остеонекроз с появлением ложного сустава и кровотечений, которые возникают до 40%. Усиление фиксации скрепленных фрагментов достигается несколькими металлическими минипластинами. Однако, увеличение количества металла негативно влияет на остеосинтез, особенно при проведении лучевой терапии.

После радикально проведенных операций возможно возникновение осложнений, из-за нарушенной подвижности языка, в следствии травмирования или резекции подъязычного нерва, при котором нарушается акт глотания. Восстановленная нижняя челюсть, как естественная преграда, препятствует удалению ротовой жидкости, которая скапливается в передних отделах полости рта, эффективное физическое удаление которой невозможно. Это приводит в 70% к её нагноению и некрозу мягких тканей с распространением на зону остеосинтеза.

В литературе имеются единичные публикации, посвященные хирургическому удалению распространенных опухолей задних отделов полости рта. Осложнения при этом наблюдаются у 39%, а рецидивы –65% .

Основываясь на вышеизложенной информации, мы разработали метод модифицированной мандибулотомии. Он предполагает особый способ рассечения нижней челюсти с надёжным послеоперационным остеосинтезом с использованием титановой минипластины. Применение этого метода позволяет достичь максимальной визуализации операционного поля, полностью удалить опухоль и восстановить дефект мягких тканей. Использование метода модифицированной мандибулотомии в сочетании с созданием превентивной оростомы расширяет возможности хирургического лечения пациентов с распространённым раком задних отделов языка и дна полости рта.

Вертикальный косой распил способствует повышению прочности восстановленной нижней челюсти. Он ограничивает подвижность скреплённых фрагментов челюсти, обеспечивая стабильность конструкции.

Благодаря этому, верхний фрагмент челюсти надёжно фиксируется нижним, а нижний — верхним. Это позволяет добиться самостабилизации конструкции, которая дополнительно усиливается скреплением минипластиной.

Таким образом, восстанавливается монолитность всей конструкции, что улучшает остеосинтез. Это исключает развитие такого серьёзного осложнения, как «нестабильность костных краёв».

В области подчелюстного пространства, в проекции бокового края передней трети подбородочно-подъязычной и примыкающей к ней челюстно-подъязычной мышц, на уровне прикрепления к премолярам и молярам нижней челюсти, сформирована оростома.

Эта область анатомически соответствует наиболее глубокой части дна полости рта. Предварительно проведённая подчелюстная лимфодессекция упрощает выполнение оростомы и способствует самопроизвольному

удалению жидкого содержимого, предотвращая его застой в полости рта. Это позволяет проводить санацию полости рта без усилий и боли. Благодаря этому предотвращается некроз слизистой оболочки, мышечной и костной тканей, а также образование гнойных затеков, эрозии сосудов и остеонекроза.

После заживления раны в полости рта (обычно через 3–4 недели) и удаления носо-пищеводного зонда восстанавливаются функции органов полости рта и ротоглотки. К этому времени оростомы, как правило, рубцуются самостоятельно или проводится её пластика.

В нашем исследовании приняли участие 17 пациентов с местно-распространённым раком яичников и раком яичников и придатков III и IV стадий. Им была проведена расширенно-комбинированная операция с использованием нового метода мандибулотомии и превентивной оростомы. Для сравнения мы взяли группу из 141 пациента, которым в период с 2018 по 2021 год были проведены операции внутриротовым доступом.

На начальном этапе комплексного лечения всем пациентам были назначены курсы предоперационной химиотерапии по схеме PF или TPF. После этого проводилась лучевая терапия в соответствии с предоперационной программой СОД 40–60 Гр. После оценки результатов комбинированной терапии были проведены расширенно-комбинированные операции различного объёма.

В соответствии с распространением опухоли, согласно системе TNM, все обследованные больные местно-распространённым РЯиДПР находились на III и IV стадиях заболевания: T3N0M0, T3N1M0 и T4N0M0, T4N1M0. Кроме того, в приведенных ниже таблицах представлено распределение этих больных по анатомическим вариантам РЯиДПР.

Критерии, по которым отбирают пациентов для проведения мандибулотомии:

— точно установленный диагноз: морфологически подтверждённый плоскоклеточный рак языка и дна полости рта, соответствующий стадиям T3–T4;

— наличие рецидива опухоли в ротовой полости.

**Критерии, по которым пациенты могут быть исключены из лечения:**

1. Наличие сопутствующих заболеваний, которые не поддаются контролю с помощью лечения.
2. Наличие отдалённых метастазов.
3. Распространение опухоли в пределах T1–T2.
4. Психические заболевания, которые мешают пациенту понять план лечения.

На первом этапе проводится биопсия опухоли для морфологической верификации диагноза. Также проводятся компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) глотки, полости рта, подчелюстной области и нижней челюсти. Если есть подозрение на поражение крупных сосудов шеи, проводится ангиография.

### **Особенности выполнения операции**

Учитывая, недостатки имеющихся способов МДТ, нами была модифицирована методика её проведения. Для этого, осуществляя срединный распил тела челюсти вначале проводится по вертикальной линии от её верхнего края вниз на 1,0 см. (для сохранения корней передних резцов), а затем — под углом в  $135^\circ$  в наружную сторону, и далее под углом в  $135^\circ$  в внутреннюю сторону Z образном виде (рис.6.6).

После рассечения челюсти, края её фрагментов раздвигаются, язык прошивается и выводится наружу. Достигается визуализация анатомических структур зоны полости рта, что облегчает и улучшает выполнения операции, позволяет контролировать топографию внутренней сонной артерии.

Было решено формировать у больных подвергаемых МДТ превентивную оростому (ОРСТ) предотвращающие депонирование ротовой жидкости в полости рта, содержащей продукты больших и малых слюнных желез, эпителия их протоков, микрофлору и остатки пищи. Это предупреждает возникновение гнойных затеков, свищей и образование самопроизвольных,

сложно контролируемых, оро-фарингостом. Практика показала необходимость формирования стом у больных оперируемых на глотке, однако без детализации их выполнения.

Напомним анатомию дна полости рта. Она представлена слизистой оболочкой, переходящей с нижней поверхности языка на альвеолярные отростки нижней челюсти и покрывающей сосуды, мышцы и нервы. Мышцы дна полости рта в передних отделах представлены подбородочно-подъязычной (*m.geniohyoideus*) и челюстно-подъязычной (*m.mylohyoideus*). Подбородочно-подъязычная мышца располагается выше челюстно-подъязычной, которая начинается от *lineamylohyoidea* нижней челюсти и прикрепляется к телу подъязычной кости. В данном месте, корни передних зубов располагаются выше прикрепления подбородочно-подъязычной мышцы, тогда как корни моляров находятся ниже прикрепления челюстно-подъязычной мышцы. Данное расположение мышц формирует углубление в передних отделах полости рта по бокам от уздечки языка.

Практика стоматологов показывает, что при возникновении воспаления в полости рта с нагноением, последний концентрируется именно в данных углубленных местах и при прогрессировании гнойного процесса, возникают флегмоны в подчелюстной области (Лойт А.А.). В связи с этим, данная локализация: проекцию пересечения подбородочно-подъязычной и челюстно-подъязычной мышцами следует признать наиболее глубокое место дна полости рта (диафрагмы) — наиболее приемлемой для создания ОРСТ.

Кроме того, предлагаемая методика предусматривает удаление метастазов, локализующихся в верхних отделах шеи прикрыты углом и восходящей ветвью нижней челюсти и расположены по ходу внутренней сонной артерии и проксимального отдела внутренней яремной вены. К этому следует добавить наличие в данной зоне разветвлений наружной сонной артерии. Данная зона соответствует расположению 3-х шейных треугольников: надподъязычного, подподъязычного и сонного, включая

треугольник Н.И. Пирогова. Локализацию метастазов в данной зоне относят к условно резектабельным или нерезектабельным.

Проведенная МДТ вызывает определенную мобильность фрагмента челюсти. Для увеличения его мобильности выделяют и рассекают щилоязычную (*m.styloglossus*), щилоглоточную (*m. Stylopharyngeus*), щилоподъязычную (*m.stylohyoideus*) и заднее брюшко двубрюшной (*m. venterinferior, musculusdigastricus*) мышцы. Достигается требуемая мобильность фрагмента челюсти, отодвинув которую хирургическим крючком, обнажаются перечисленные сосуды (см. рис. 6.10). После радикальной лимфодиссекции, все рассеченные четыре мышцы сшиваются.

Применение этой методики позволило добиться максимальной визуализации операционного поля, полностью удалить опухоль и восстановить дефект мягких тканей. Использование метода Z-образной мандибулотомии с одновременным созданием превентивной оростомы расширяет возможности хирургического лечения пациентов с наиболее сложными случаями рака задних отделов языка и дна полости рта. Разработанная Z-образная мандибулотомия, выполняемая срединно-вертикально-нижне-косым разрезом, после удаления опухоли повышает прочность восстановленной нижней челюсти. Благодаря Z-образному разрезу подвижность соединённых фрагментов челюсти снижается, так как верхний фрагмент ограничен нижним, а нижний — верхним. Эта самостабилизация, дополнительно усиленная фиксацией тремя минипластинами, обеспечивает монолитность всей восстановленной нижней челюсти, улучшая остеосинтез.. В области подчелюстной зоны была создана оростома. Она расположена в проекции бокового края передней трети подбородочно-подъязычной мышцы и примыкающей к ней челюстно-подъязычной мышцы. Оростома находится на уровне прикрепления к премолярам и молярам нижней челюсти. Предварительно проведённая подчелюстная лимфодиссекция упрощает выполнение оростомы. Это позволяет жидкости свободно вытекать, предотвращая её застой в полости рта. Благодаря этому, лечебная санация

проходит без усилий и безболезненно. Такой подход предотвращает некроз слизистой оболочки, мышечной и костной тканей. Это, в свою очередь, препятствует образованию мягкотканых гнойных затеков, эрозии сосудов и остеонекроза.

После того как рана во рту заживёт (обычно это происходит через 3–4 недели) и носо-пищеводный зонд будет удалён, функции органов ротовой полости и ротоглотки начинают восстанавливаться. К этому времени оростомы обычно заживает сама или её закрывают хирургическим путём.

В результате создания и внедрения в клиническую практику новой методики хирургического лечения распространённых опухолей языка и дна полости рта, основанной на применении Z-образной мандибулотомии и формировании превентивной оростомы, стало возможным расширить спектр показаний к радикальному хирургическому удалению опухоли.

## **ВЫВОДЫ**

1. Эпидемиологическая оценка показателей заболеваемости раком языка и дна полости рта в Республике Узбекистан показывает тенденцию роста с пиком в 2018г. - 2,94 0/0000, с темпом прироста  $T_{пр}=+3,2\%$ , при этом,

ожидаемая заболеваемость по прогнозируемому расчёту к 2030 году по Республике Узбекистан составит - 3,40/0000, а к 2050 году - 4,80/0000.

2. Показатели смертности от злокачественных новообразований полости рта характеризуются изменчивостью, что объяснимо наличием территориальных особенностей распространения, так «Стандартизованный» показатель смертности по Республике Узбекистан составил 1,00/0000, с темпом прироста  $T_{пр}=+2,8\%$ , ожидаемая смертность по прогнозу к 2030 году – составит 1,80/0000, а к 2050 году - 2,80/0000.

3. Эпидемиологическая оценка заболеваемости и смертности по Самаркандской области показала имеющуюся тенденцию к росту, с ежегодным приростом, который составил 2,20/0000, занимая 6-место в общей структуре по регионам. Изучение и районирование показали, что, согласно заболеваемости, наиболее высокие показатели они определяются в г.Каттакургане (5,340/0000); Нарпайском (4,330/0000) Пахтачинском (2,970/0000), Кушрабатском (2,910/0000) и Постдаргомском районах (2,810/0000), что также отражается и на показателях смертности.

4. Комплексное лечение злокачественных новообразований полости рта в 20,2% случаев сопровождается развитием хирургических осложнений, формированием дефектов лица и челюстных костей. В 13,6% случаев осложнения после лучевой терапии проявляются в виде деформаций органов полости рта и межполостных дефектов. Характер осложнений предполагает необходимость особой хирургической коррекции, тесного взаимодействия онконадзора хирургов онкологов и специалистов стоматологической службы.

5. Создан и научно обоснован простой и практичный метод мониторинга динамики развития химиолучевых реакций в ротовой полости. Этот метод позволяет более точно учитывать клинито-топографические характеристики поражений слизистой оболочки рта и объективно оценивать результативность лечения мукозита.

6. Алгоритм, который был создан и внедрён в клиническую практику, помогает стоматологам сопровождать пациентов на всех этапах лечения опухолей рака языка и дна полости рта. Благодаря этому алгоритму эффективность комплексного лечения повышается в среднем на 13,5%, а также в концепции стоматологической помощи пациентам приводит к улучшению непосредственных и отдаленных результатов, путем разработки и научного обоснования системы стоматологического сопровождения и реабилитации.

7. Разделение пациентов на группы в зависимости от того, где именно находится опухоль и насколько она распространилась в организме, помогло определить, какой метод лечения лучше всего подойдет для каждого конкретного случая рака языка и дна полости рта. Это может быть хирургическое вмешательство, комплексная терапия или комбинация разных методов.

8. В медицинскую практику были внедрены научно обоснованные методы хирургического лечения опухолей, которые располагаются на дне полости рта и на языке. В зависимости от возможности удаления опухолей, эти методы делятся на стандартные, расширенные, комбинированные, расширенно-комбинированные, паллиативные и симптоматические.

9. Внедрение новых методов хирургического лечения позволило существенно снизить риск развития гнойно-воспалительных осложнений. Если раньше этот показатель составлял 33,6%, то теперь он снизился до 17,1%. Среди всех методов оперативного вмешательства наиболее эффективным оказался метод реконструктивно-пластической операции в объеме мандибулотомии с оростомой. Благодаря этой операции пациенты быстрее адаптируются к новым условиям и улучшают качество своей жизни. Кроме того, этот метод способствует повышению выживаемости пациентов. В основной группе, где не было осложнений, 5-летняя выживаемость составила 76,1%. Однако если осложнения всё же возникали, ни один пациент не смог преодолеть этот рубеж.

10. Созданная усовершенствованная техника мандибулотомии с установкой оростомы позволила проводить хирургические операции в полном объёме при запущенных формах рака в задних отделах ротовой полости и ротоглотки. Более того, применение этой методики позволило сократить количество послеоперационных осложнений вдвое, а также в кратчайшие сроки восстановить функции жевания, глотания и речи.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Проведённые исследования позволили впервые изучить эпидемиологические особенности злокачественных опухолей рака полости рта в Республике Узбекистан с тщательным анализом в динамике показатели заболеваемости и смертности в целом по республике и регионам (за 2011-2020 гг) кроме того, изучен темп роста и тренды в динамике по 2030-2050 гг.

2. Разработан комплекс мер по снижению заболеваемости и смертности в различных регионах с учётом канцерогенных факторов, экологической ситуации, вредных привычек. Знание этих факторов позволяет в перспективе разработать комплексную программу профилактики больных злокачественными опухолями раком языка и дна полости рта.

3. Снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных с РЯиДПР требует иммуно-корректирующую терапию в комплексном лечении.

4. Стратификация клинических признаков, локализации опухоли, степени распространения опухоли, методов хирургического лечения, а также комбинированного и комплексного лечения позволяет упорядочить методы лечения больных, целенаправленно выбрать соответствующее лечение и определить прогноз заболевания.

5. Анализ показателей выживаемости с учётом методов лечения, их законченности и незаконченности, частоты осложнения, локализации по анатомической зоне, а также методов хирургического лечения (радикальности и не радикальности) позволил дифференцированно подходить к результатам лечения с достоверным выбором значения каждого из методов.

6. Алгоритм, который был создан и внедрён в клиническую практику, помогает стоматологам сопровождать пациентов на всех этапах лечения опухолей рака языка и дна полости рта. Благодаря этому алгоритму эффективность комплексного лечения повышается в среднем на 13,5%, а также в концепции стоматологической помощи пациентам приводит к улучшению непосредственных и отдаленных результатов, путем разработки и

научного обоснования системы стоматологического сопровождения и реабилитации.

7. Разработанный модифицированный метод хирургического лечения рака полости рта и мандибулотомия с оростомой позволил уменьшить частоту послеоперационных осложнений и улучшить функциональные результаты (жевание, глотание, разговорной речи) у больных с РЯиДПР. Поэтому предполагается широко применять в повседневной клинической практике онкологических учреждений.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Oral Health. 2018. Online: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf> (accessed on 11 March 2020); Ferlay, J.E.M.; Lam, F.; Colombet, M.; Mery, L.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Soerjomataram, I.; Bray, F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: Globocan sources and methods. *Int. J. Cancer* 2019, 144, 1941-1953
2. García-Martín, J.M.; Varela-Centelles, P.; González, M.; Seoane-Romero, J.M.; Seoane, J.; García-Pola, M.J. Epidemiology of oral cancer. In *Oral Cancer Detect.*, 1st ed.; Panta, P., Ed.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2019; Volume 3, pp. 81–93;
3. Wyss, A.; Hashibe, M.; Chuang, S.C.; Lee, Y.C.; Zhang, Z.F.; Yu, G.P.; Winn, D.M.; Wei, Q.; Talamini, R.; Szeszenia-Dabrowska, N.; et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: Pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Am. J. Epidemiol.* 2013, 178, 679–690
4. Prete, R.D.; Ronga, L.; Addati, G.; Magrone, R.; Abbasciano, A.; Carlo, D.D.; Santacroce, L. A retrospective study about the impact of switching from nested pcr to multiplex real-time pcr on the distribution of the human papillomavirus (HPV) genotypes. *Medicina* 2019, 55, E418.
5. Mehanna, H.; Beech, T.; Nicholson, T.; El-Hariry, I.; McConkey, C.; Paleri, V.; Roberts, S. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and non-oropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013, 35, 747–755, WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Smoking 2000–2025, 2nd ed.; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2015; ISBN 978-92-4-151417-0.
6. Hashibe, M. Risk factors for cancer of the mouth: Tobacco, betel quid, and alcohol. In *Textbook of Oral Cancer*; Warnakulasuriya, S., Greenspan, J., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2020; Volume 3, pp. 23–30.

7. Tatullo, M.; Gentile, S.; Paduano, F.; Santacroce, L.; Marrelli, M. Crosstalk between oral and general health status in e-smokers. *Medicine* 2016, 95, e5589; Parkins, M.D.; Szekrenyes, J. Pharmacological practices of ancient Egypt. In *Proceedings of the 10th Annual History of Medicine Days*, Health Sciences Centre, Calgary, Canada, 23-24 March 2001; Whitelaw, W.A., Ed.; The University of Calgary: Calgary, Canada, 2001; pp. 5-11.

8. Prete, R.D.; Ronga, L.; Addati, G.; Magrone, R.; Abbasciano, A.; Carlo, D.D.; Santacroce, L. A retrospective study about the impact of switching from nested pcr to multiplex real-time pcr on the distribution of the human papillomavirus (HPV) genotypes. *Medicina* 2019, 55, E418;

9. Mehanna, H.; Beech, T.; Nicholson, T.; El-Hariry, I.; McConkey, C.; Paleri, V.; Roberts, S. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and non-oropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013, 35, 747–755; WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Smoking 2000–2025, 2nd ed.; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2015; ISBN 978-92-4-151417-0;

10. Hashibe, M. Risk factors for cancer of the mouth: Tobacco, betel quid, and alcohol. In *Textbook of Oral Cancer*; Warnakulasuriya, S., Greenspan, J., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2020; Volume 3, pp. 23–30;

11. Tatullo, M.; Gentile, S.; Paduano, F.; Santacroce, L.; Marrelli, M. Crosstalk between oral and general health status in e-smokers. *Medicine* 2016, 95, e5589; Parkins, M.D.; Szekrenyes, J. Pharmacological practices of ancient Egypt. In *Proceedings of the 10th Annual History of Medicine Days*, Health Sciences Centre, Calgary, Canada, 23-24 March 2001; Whitelaw, W.A., Ed.; The University of Calgary: Calgary, Canada, 2001; pp. 5-11.

12. Hashibe, M. Risk factors for cancer of the mouth: Tobacco, betel quid, and alcohol. In *Textbook of Oral Cancer*; Warnakulasuriya, S., Greenspan, J., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2020; Volume 3, pp. 23–30.

13. Ferlay, J.E.M.; Lam, F.; Colombet, M.; Mery, L.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Soerjomataram, I.; Bray, F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: Globocan sources and methods. *Int. J. Cancer* 2019, 144, 1941–1953.

14. Sundermann BV, Uhlmann L, Hoffmann J, Freier K, Thiele OC. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: A retrospective study of 1501 cases. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018 Feb;46(2):177-182.

15. Ferlay, J.E.M.; Lam, F.; Colombet, M.; Mery, L.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Soerjomataram, I.; Bray, F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer* 2019, 144, 1941–1953.

16. Хазратов А., Ризаев Ж.А., Алиева Д.А., Ганиев А.А. Эпидемиологическая оценка показателей заболеваемости от рака полости рта в мире и состояние в Республике Узбекистан // Журнал ..... 2024г. стр.

17. Tatullo, M.; Gentile, S.; Paduano, F.; Santacroce, L.; Marrelli, M. Crosstalk between oral and general health status in e-smokers. *Medicine* 2016, 95, e5589; Чиссов В.И., Александрова Л.М., Бутенко А.В. Научные основы и перспективы развития клинической онкологии // Вестник Росздравнадзора. - 2010. - № 4.

18. Cervino, G. Milestones of dentistry: Advent of anesthetics in oral surgery. *Dent. J.* 2019, 7, E112; Santacroce, L.; Charitos, I.A.; Topi, S.; Bottalico, L. The Alcmaeon's school of croton: Philosophy and science. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019, 7, 500–503; Hashibe, M. Risk factors for cancer of the mouth: Tobacco, betel quid, and alcohol. In *Textbook of Oral Cancer*; Warnakulasuriya, S., Greenspan, J., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2020; Volume 3, pp. 23–30.

19. Santacroce, L.; Bottalico, L.; Charitos, I.A. Greek medicine practice at ancient Rome: The physician molecularist asclepiades. *Medicines* 2017, 4, 92; Kane, G.; Petrosyan, V.; Ameerally, P. Oral cancer treatment through the ages: Part 1. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2019, 7, 1480–1483; Ли, Б.; Рен, М.; Чжоу, С.; Хан, Ц.;

Чэн, Л. Воздействие на макрофаги, ассоциированные с опухолью, при плоскоклеточном раке головы и шеи. *Oral Oncol.* 2020 , 106 , 104723.

20. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М. : МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017; Глобальная онкологическая обсерватория. Доступно онлайн: <https://gco.iarc.fr/today/explore>; Chow, L.Q.M. *Head and Neck Cancer.* *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 60–72.

21. Chow, L.Q.M. *Head and Neck Cancer.* *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 60–72; Warnakulasuriya, S. *Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer.* *Oral Oncol.* 2009, 45, 309–316; Gómez, I.; Warnakulasuriya, S.; Varela-Centelles, P.I.; López-Jornet, P.; Suárez-Cunqueiro, M.; Diz-Dios, P.; Seoane, J. Is early diagnosis of oral cancer a feasible objective? Who is to blame for diagnostic delay? *Oral Dis.* 2010, 16, 333–342.

22. Seoane, J.; Takkouche, B.; Varela-Centelles, P.; Tomás, I.; Seoane-Romero, J.M. Impact of delay in diagnosis on survival to head and neck carcinomas: A systematic review with meta-analysis. *Clin. Otolaryngol.* 2012, 37, 99–106; Seoane, J.; Alvarez-Novoa, P.; Gomez, I.; Takkouche, B.; Diz, P.; Warnakulasuriya, S.; Seoane-Romero, J.M.; Varela-Centelles, P. Early oral cancer diagnosis: The Aarhus statement perspective. A systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2016, 38 (Suppl. 1), E2182–E2189.

23. Чиссов В.И., Александрова Л.М., Бутенко А.В. Научные основы и перспективы развития клинической онкологии // Вестник Росздравнадзора. - 2010. - № 4.

24. González-Moles, M.-Á.; Warnakulasuriya, S.; González-Ruiz, I.; Ayén, Á.; González-Ruiz, L.; Ruiz-Ávila, I.; Ramos-García, P. Dysplasia in oral lichen planus: Relevance, controversies and challenges. A position paper. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2021, 26, e541–e548.

25. Tiziani S, Lopes V, Günther UL. Ранняя диагностика рака полости рта с использованием метаболомики на основе 1H ЯМР // *Neoplasia.* 2009;11:269-76.

26. Underwood JCE. Введение в интерпретацию биопсии и хирургическую патологию // Лондон, Великобритания: Springer Verlag; 1987.
27. Pearse AGE. Эдинбург, Великобритания/Нью-Йорк, Нью-Йорк: Churchill Livingstone; 1980. Историческое введение. В: Histochemistry, Theoretical and Applied.
28. Chow, L.Q.M. Head and Neck Cancer. N. Engl. J. Med. 2020, 382, 60–72.
29. Pearse AGE. Эдинбург, Великобритания/Нью-Йорк, Нью-Йорк: Churchill Livingstone; 1980. Историческое введение. В: Histochemistry, Theoretical and Applied.
30. Tiwari, R.; Pendyala, C.; Gurukarthik, G.; Bhattacharjee, A. History of oral and maxillofacial surgery-a review. IOSR J. Dent. Med. Sci. 2017, 16, 99–102.
31. Mehanna, H.; Beech, T.; Nicholson, T.; El-Hariry, I.; McConkey, C.; Paleri, V.; Roberts, S. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and non-oropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region. Head Neck 2013, 35, 747–755; WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Smoking 2000–2025, 2nd ed.; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2015; ISBN 978-92-4-151417-0.
32. Seoane-Romero, J.M.; Vázquez-Mahía, I.; Seoane, J.; Varela-Centelles, P.; Tomás, I.; López-Cedrún, J.L. Factors related to late stage diagnosis of oral squamous cell carcinoma. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal 2012, 17, e35–e40; Teppo, H.; Alho, O.P. Relative importance of diagnostic delays in different head and neck cancers. Clin. Otolaryngol. 2008, 33, 325–330.
33. Mikhalchenko D.V., Siryk S.V., Zhidovinov A.V., Orehov S.N. Improving the efficiency of the development of educational material medical students through problem-based learning method in conjunction with the business game // International Journal Of Applied And Fundamental Research. – 2016. – № 4.
34. El-Naggari H. A. et al. Bilateral collagenous fibroma of the hard palate: a case report and review of the literature //Journal of Medical Case Reports. – 2023. – T. 17. – №. 1. – С. 5; Sarode, S. C., Sarode, G. S., & Kalele, K. (2012). Oral lichenoid reaction: A review. Int J Oral Maxillofac Pathol, 3(4), 17-26.

35. Patil, Kaustubh P., Ketki P. Kalele, and Vinayak D. Kanakdande. "Peripheral giant cell granuloma: A comprehensive review of an ambiguous lesion." *Journal of the International Clinical Dental Research Organization* 6.2 (2014): 118-125; Sarode, S. C., Sarode, G. S., & Kalele, K. (2012). Oral lichenoid reaction: A review. *Int J Oral Maxillofac Pathol*, 3(4), 17-26.
36. Suraweera, A., O'Byrne, K. J., & Richard, D. J. (2018). Combination therapy with histone deacetylase inhibitors (HDACi) for the treatment of cancer: achieving the full therapeutic potential of HDACi. *Frontiers in oncology*, 8, 92.
37. El-Naggar, M.H., Abdel Bar, F. M., Harsha, C., Monisha, J., Shimizu, K., Kunnumakkara, A. B., & Badria, F. A. (2021). Synthesis of new selective cytotoxic ricinine analogues against oral squamous cell carcinoma. *Natural product research*, 35(13), 2145-2156.
38. Ramos-García, P.; González-Moles, M.Á.; Mello, F.W.; Bagan, J.V.; Warnakulasuriya, S. Malignant transformation of oral proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2021, 27, 1896–1907.
39. Mikhalchenko D.V., Siryk S.V., Zhidovinov A.V., Orehov S.N. Improving the efficiency of the development of educational material medical students through problem-based learning method in conjunction with the business game // *International Journal Of Applied And Fundamental Research*. – 2016. – № 4.
40. El-Naggar H. A. et al. Bilateral collagenous fibroma of the hard palate: a case report and review of the literature // *Journal of Medical Case Reports*. – 2023. – T. 17. – №. 1. – C. 5.
41. El-Naggar, M. H., Abdel Bar, F. M., Harsha, C., Monisha, J., Shimizu, K., Kunnumakkara, A. B., & Badria, F. A. (2021). Synthesis of new selective cytotoxic ricinine analogues against oral squamous cell carcinoma. *Natural product research*, 35(13), 2145-2156.
42. Matveev S.V., Sirak S.V., Mikhalchenko D.V., Zhidovinov A.V. Rehabilitation diet patients using the dental and maxillofacial prostheses // *International Journal Of Applied And Fundamental Research*. – 2016. – № 5.

43. Panzarella, V.; Pizzo, G.; Calvino, F.; Compilato, D.; Colella, G.; Campisi, G. Diagnostic delay in oral squamous cell carcinoma: The role of cognitive and psychological variables. *Int. J. Oral Sci.* 2014, 6, 39–45.

44. El-Naggar H. A. et al. Bilateral collagenous fibroma of the hard palate: a case report and review of the literature // *Journal of Medical Case Reports.* – 2023. – T. 17. – №. 1. – C. 5;

45. El-Naggar, M. H., Abdel Bar, F. M., Harsha, C., Monisha, J., Shimizu, K., Kunnumakkara, A. B., & Badria, F. A. (2021). Synthesis of new selective cytotoxic ricinine analogues against oral squamous cell carcinoma. *Natural product research*, 35(13), 2145-2156.

46. Liu W.

47. González-Moles, M.Á.; Ramos-García, P.; Warnakulasuriya, S. A scoping review on gaps in the diagnostic criteria for proliferative verrucous leukoplakia: A conceptual proposal and diagnostic evidence-based criteria. *Cancers* 2021, 13, 3669.

48. González-Moles, M.Á.; Aguilar-Ruiz, M.; Ramos-García, P. Challenges in the Early Diagnosis of Oral Cancer, Evidence Gaps and Strategies for Improvement: A Scoping Review of Systematic Reviews. *Cancers* 2022, 14, 4967.

49. Odell, E.; Kujan, O.; Warnakulasuriya, S.; Sloan, P. Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. *Oral Dis.* 2021, 27, 1947–1976.

50. Sankaranarayanan, R.; Mathew, B.; Jacob, B.; Thomas, G.; Somanathan, T.; Pisani, P.; Pandey, M.; Ramadas, K.; Najeeb, K.; Abraham, E. Early findings from a community-based, cluster-randomized, controlled oral cancer screening trial in Kerala, India. The Trivandrum Oral Cancer Screening Study Group. *Cancer* 2020, 88, 664–673.

51. Aguirre-Urizar, J.M.; Lafuente-Ibáñez de Mendoza, I.; Warnakulasuriya, S. Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and meta-analysis of the last 5 years. *Oral Dis.* 2021, 27, 1881–1895.

52. Pestle, W.; Colvard, M. A disease without history? Evidence for the antiquity of head and neck cancers. In *Head & Neck Cancer: Current Perspectives*,

Advances, and Challenges; Radosevich, J.A., Ed.; Springer: Dordrecht, The Netherlands, 2013; pp. 5–36.

53. González-Moles, M.Á.; Ruiz-Ávila, I.; González-Ruiz, L.; Ayén, Á.; Gil-Montoya, J.A.; Ramos-García, P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol.* 2019, 96, 121–130.

54. Santacroce, L.; Bottalico, L.; Ballini, A.; Inchingolo, A.D.; Dipalma, G.; Charitos, I.A.; Inchingolo, F. Gastric cancer in history: A perspective interdisciplinary study. *Cancers* 2020, 12, E264.

55. Pestle, W.; Colvard, M. A disease without history? Evidence for the antiquity of head and neck cancers. In *Head & Neck Cancer: Current Perspectives, Advances, and Challenges*; Radosevich, J.A., Ed.; Springer: Dordrecht, The Netherlands, 2013; pp. 5–36.

56. González-Moles, M.Á.; Ramos-García, P.; Warnakulasuriya, S. A scoping review on gaps in the diagnostic criteria for proliferative verrucous leukoplakia: A conceptual proposal and diagnostic evidence-based criteria. *Cancers* 2021, 13, 3669.

57. Veiga, P. *Oncology and Infectious Diseases in Ancient Egypt: The Ebers Papyrus' Treatise on Tumours 857–877 and the Cases Found in Ancient Egyptian Human Material*, 1st ed. Ph.D. Thesis, VDM, Saarbrücken, Germany, 14 June 2009; pp. 1–100.

58. Finch, J.; Heath, G.H.; David, A.R.; Kulkarni, J. Biomechanical assessment of two artificial big toe restorations from ancient Egypt and their significance to the history of prosthetics. *JPO J. Prosthet. Orthot.* 2012, 24, 181–191.

59. Veiga, P. *Oncology and Infectious Diseases in Ancient Egypt: The Ebers Papyrus' Treatise on Tumours 857–877 and the Cases Found in Ancient Egyptian Human Material*, 1st ed. Ph.D. Thesis, VDM, Saarbrücken, Germany, 14 June 2009; pp. 1–100.

60. Finch, J.; Heath, G.H.; David, A.R.; Kulkarni, J. Biomechanical assessment of two artificial big toe restorations from ancient Egypt and their significance to the history of prosthetics. *JPO J. Prosthet. Orthot.* 2012, 24, 181–191.

61. Cervino, G. Milestones of dentistry: Advent of anesthetics in oral surgery. Dent. J. 2019, 7, E112.

62. Foti, C.; Romita, P.; Rigano, L.; Zimerson, E.; Sicilia, M.; Ballini, A.; Ghizzoni, O.; Antelmi, A.; Angelini, G.; Bonamonte, D.; et al. Isobornyl acrylate: An impurity in alkyl glucosides. Cutan Ocul Toxicol. 2016, 35, 115–119.

63. Mikhalchenko D.V., Siryk S.V., Zhidovinov A.V., Orekhov S.N. Optimization of the selection of provisional structures in the period of osseointegration in dental implants // International Journal Of Applied And Fundamental Research. – 2016. – № 4; Hajdu, S.I. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. Cancer 2021, 117, 1097–1102.

64. Cervino, G. Milestones of dentistry: Advent of anesthetics in oral surgery. Dent. J. 2019, 7, E112.

65. Weller, D.; Vedsted, P.; Rubin, G.; Walter, F.M.; Emery, J.; Scott, S.; Campbell, C.; Andersen, R.S.; Hamilton, W.; Olesen, F.; et al. The Aarhus statement: Improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. Br. J. Cancer 2012, 106, 1262–1267.

66. Жидовинов А.В. Исследование локальных адаптационных реакций при лучевой терапии пациентов с дефектами челюстно-лицевой области со съемными ортопедическими конструкциями // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 6.

67. Brocklehurst, P.; Kujan, O.; O'Malley, L.A.; Ogden, G.; Shepherd, S.; Glenny, A.-M. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2013, CD004150.

68. Поляков П.Ю. и соавт., 1996; Светицкий П.В. и соавт., 1998.

69. Жидовинов А.В., Михальченко Д.В., Слетов А.А., Локтионова М.В. Лечение и реабилитация пациентов с объемными дефектами нижней челюсти // Клиническая стоматология. - 2016. - № 2. – С. 63–66.

70. Gonzalez-Moles, M.; Bravo, M.; Gonzalez-Ruiz, L.; Ramos, P.; Gil-Montoya, J. Outcomes of oral lichen planus and oral lichenoid lesions treated with topical corticosteroid. Oral Dis. 2018, 24, 573–579.

71. Zhang, G., Fang, X., Guo, X., Li, L. I., Luo, R., Xu, F., ... & Wang, J. (2012). The oyster genome reveals stress adaptation and complexity of shell formation. *Nature*, 490(7418), 49-54; Nandini D. B. et al. Novel therapies in the management of oral cancer: An update // *Disease-a-Month*. – 2020. – Т. 66. – №. 12. – С. 101036.
72. Chu, C. S., Lee, N. P., Adeoye, J., Thomson, P., & Choi, S. W. (2020). Machine learning and treatment outcome prediction for oral cancer. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 49(10), 977-985.
73. Matsuda, Y., Jayasinghe, R. D., Zhong, H., Arakawa, S., & Kanno, T. (2022, May). Oral health management and rehabilitation for patients with Oral Cancer: a narrative review. In *Healthcare* (Vol. 10, No. 5, p. 960). MDPI.
74. Valiakos, E.; Marselos, M.; Sakellaridis, N.; Constantinidis, T.; Skaltsa, H. Ethnopharmacological approach to the herbal medicines of the “Antidotes” in Nikolaos Myrepsos’ dynameron. *J. Ethnopharmacol.* 2015, 2, 68–82.
75. Staub, P.O.; Casu, L.; Leonti, M. Back to the roots: A quantitative survey of herbal drugs in dioscorides, de materia medica. *Phytomedicine* 2016, 23,1043–1052.
76. Петросян, В.; Кейн, Г.; Амиралли, П. Лечение рака полости рта на протяжении веков: Часть 2. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2019, 7, 1484–1489.
77. Bhati, M.; Vyas, K.M.; Das, M. Role of yastimadhu ghirita pratisarana in management of oral cancer. *WJPR* 2020, 9, 352–360.
78. Santacroce, L.; Bottalico, L.; Charitos, I.A. Greek medicine practice at ancient Rome: The physician molecularist asclepiades. *Medicines* 2017, 4, 92.
79. Комарова Е.Ю., Енгибарян М.А., Альникин А.Б., Волкова В.Л., Кит О.И. Оптимизация хирургического лечения местнораспространенного рака полости рта // *Современные проблемы науки и образования*. – 2023. – № 5.
80. Mosaddad, S. A., Beigi, K., Doroodizadeh, T., Haghnegahdar, M., Golfeshan, F., Ranjbar, R., & Tebyanian, H. (2021). Therapeutic applications of herbal/synthetic/bio-drug in oral cancer: An update. *European Journal of Pharmacology*, 890, 173657.

81. Mäkinen, A. I., Pappalardo, V. Y., Buijs, M. J., Brandt, B. W., Mäkitie, A. A., Meurman, J. H., & Zaura, E. (2023). Salivary microbiome profiles of oral cancer patients analyzed before and after treatment. *Microbiome*, 11(1), 171.

82. Liu, Y., Yang, M., Luo, J., & Zhou, H. (2020). Radiotherapy targeting cancer stem cells “awakens” them to induce tumour relapse and metastasis in oral cancer. *International journal of oral science*, 12(1), 19.

83. Irani, S. (2020). New insights into oral cancer—Risk factors and prevention: A review of literature. *International Journal of Preventive Medicine*, 11; Dhanuthai, K.; Rojanawatsirivej, S.; Thosaporn, W.; Kintarak, S.; Subarnbhesaj, A.; Darling, M.; Kryshtalskyj, E.; Chiang, C.-P.; Shin, H.-I.; Choi, S.-Y.; et al. Oral cancer: A multicenter study. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2017, 23, e23–e29.

84. Carrard, V.C.; Van Der Waal, I. A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2017, 23, e59–e64.

85. Аединова И.В. Волкова В.Л. Хирургическое лечение рака слизистой оболочки задних отделов полости рта и ротоглотки с применением мандибулотомии. // *Современные проблемы науки и образования*, 2013, №3, стр. 23-31

86. Алмухамедова Б.Г., Алиева Д.А., Игисинов Н.С., Юсупов Б.Д. Оценка заболеваемости и смертности от рака шейки матки в городе Ташкенте. // «Здравоохранение Кыргызстана» Научно-практический журнал с.74-80

87. Ахмадова М.А., Сойхер М.И., Чуянова Е.Ю. Онконастороженность в практике врача-стоматолога // *Медицинский алфавит*. 2016. Т. 2, №9. стр. 6-9

88. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс. - М.: Практическая медицина, 2014. - стр.287

89. Бойко А. В., Геворков А. Р., Завалишина Л. Э., Носова Е. А., Плавник Р. Н. Прогностическая ценность клинических и морфологических характеристик в лучевом и комбинированном лечении рака языка. *Вопросы онкологии*. 2015;61 (1):стр. 90-5.

90. Булгакова Н.Н., Волков Е.А., Позднякова Т.И. Аутофлуоресцентная стоматоскопия как метод онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки рта // Российский стоматологический журнал. 2015. Т. 19, №1. стр. 27-30

91. Гажва С.И., Степанян Т.Б., Горячева Т.П. Распространенность стоматологических заболеваний слизистой оболочки полости рта и их диагностика // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. №5. стр. 41-44.

92. Гафур-Ахунов М.А., Юлдашева Д.Ж. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных заболеваний в г.Ташкенте. - /Евразийский онкологический журнал, 2018, т.6, №1, с.82-88.

93. Гельфанд М.И. Целесообразность использования индукционной химиотерапии в лечении рака слизистой оболочки полости рта с распространенностью процесса  $cT_2N_0M_0$ , 2017

94. Герштейн Е.С., Щербаков А.М., Обушева М.Н., Кушлинский Н.Е. Иммуноферментное исследование содержания фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в опухолях и сыворотке крови// Кремлевская медицина.- 2005.-№3.- стр.45-52.

95. Гилева О.С., Либик Т.В. Предраковые заболевания в структуре патологии слизистой оболочки полости рта // Проблемы стоматологии. 2013. №2. стр.3-9.

96. Гладких П.Г., Короткова А.С., Прогнозирование показателей смертности населения РФ от злокачественных новообразований // Ж. научных статей «Здоровье и образование в XXI веке», 2016. №3. - стр.27-31

97. Д

98. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Евразийский онкологический журнал, 2016

99. Дадамов А. Д. Влияние экологии окружающей среды на частоту онкологических заболеваний // Республиканская научно-практическая конференция. – Фергана, 2015. - стр. 174-175

100. Дадамов А. Д., Жилонов А. А., Каюмова Р. Р. Соноэластография в ранней диагностике новообразований челюстно-лицевой области. // Стоматология. –Ташкент, 2013. - №3-4. - стр. 75-81

101. Дадамов А. Д., Рузибоев Р. Э. Ранняя диагностика предраковых и раковых поражений слизистой полости рта у работников лакокрасочной промышленности // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. - №2. - стр. 114-116

102. Дадамов А. Д., Фазылова С. А. Возможности соноэластографии в диагностике новообразований челюстно-лицевой области // Международный VI Невский радиологический форум. - СПб, 2013. - стр.24

103. Дадамов А.Д. Ранняя комплексная диагностика и лечение новообразований кожи лица и слизистой полости рта // автореф. дисс.док.мед.наук. Ташкент, 2017г., стр. 3-62

104. Джемал А., Винеис П., Брей Ф., Торре Л. Атлас современной онкологии / Под ред. Джемал А., Форман Д. 2-ое изд. - Атланта, штат Джоржия: Американское онкологическое общество, 2014. стр. 44-46

105. Дронова Е.Л. Лучевая диагностика опухолей орофарингеальной зоны. Сибирский онкологический журнал. 2010; 3: стр.63-64.

106. Дятченко О.Т., Шабашова Н.Я., Кожевников С.Ю. и др. Социально-экономические проблемы противораковой борьбы. // Общая онкология. Руководство для врачей. - Л. - 2012. - стр. 334-352.

107. Жарков О.А., Федотенко С.П., Алиева С.Б. Хирургическое лечение больных раком слизистой оболочки полости рта после ранее проведенной лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2010; 3: стр.65-67.

108. Заридзе Д.Г. Табак – основная причина рака. // М.: ИМА-ПРЕСС, 2012г. 208с.

109. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Профилактика злокачественных новообразований. // Успехи молекулярной онкологии, №2, том 4, 2017, стр.8-25

110. Заркумова А.Е. Структура заболеваемости слизистой оболочки полости рта. // Вестник КазНМУ №3-2017, стр.168-175.

111. Журначян А.А., Лучевые поражения слизистой оболочки полости рта после радиотерапии: подходы к профилактике и лечению. // Казанский мед. журнал, том 96 – 2015 – стр. 397-400.

112. Зыкова Е.А., Онкологическая настороженность при заболеваниях слизистой оболочки полости рта. // Здравоохранения Югры: Опыт и инновации, №3, 2016г., стр.49-55

113. Игисинов С.И., Игисинов Н.С., Сейтказина Г.Д., Компонентный анализ динамики показателей заболеваемости злокачественными опухолями населения Казахстан. // Онкол. Радиол. Казахстана 2012, (23), стр.3-8.

114. Игнатова А. В., Мудунов А. М., Нариманов М. Н. Прогностическое значение биомаркеров при плоскоклеточном раке полости рта. Обзор литературы. // Опухоли головы и шеи, №4, 2014, стр. 28-33.

115. Кит О. И., Дурицкий М. А., Шелякина Т. В., Особенности выявляемости онкологических заболеваний органов головы и шеи в условиях онкологического учреждения общелечебной сети. Современные проблемы науки и образования 2015;4.

116. Кит О. И., Златник Е. Ю., Никипелова Е. А. и др. Сравнительная характеристика содержания цитокинов в тканях аденоматозных полипов и рака толстой кишки. Цитокины и воспаление 2012;11(3): стр.100-104

117. Кит О.И., Кононенко В.И., Камарова Е.Ф. Патогенетические подходы к профилактике и лечению гнойных послеоперационных осложнений у больных раком слизистой оболочки полости рта // Успехи современной науки и образования, 2016г., №10, т.6, стр.52-54

118. Кит О.И., Франциянц Е.М., Нескубина И.В., и др. Изучение содержания VEGF-A и TGF-β в биоптатах плоскоклеточного рака языка и слизистой оболочки дна полости рта при полихимиотерапии с моноклональными антителами - цетуксимабом. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): стр.20-28.

119. Коваленко Б.С., Голивец Т.П. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке. // Медицина и Фармация; 2015; том 1, выпуск №4, 2015, стр.23-28

120. Кoryтова Л.И., Сокуренок В.П., Масленникова А.В. Современные тенденции в терапии местно-распространенного рака ротоглотки и полости рта. СПб.: Фолиант; 2011, 110 с.

121. Крихели Н.И., Позднякова Т.И., Булгакова Н.И. и др. Результаты аутофлюоресцентной стоматоскопии плоского лишая как скринингового метода выявления предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта // Российская стоматология. 2016. №4. стр. 13-17

122. Кропотов М.А., Анализ результатов хирургического лечения рецидивов рака ротоглотки, 2014

123. Кропотов М.А., Яковлева Л.П., Стельмах Д.К., Пустынский И.Н. Рак кожи носа. Возможности пластического замещения дефектов при хирургическом лечении. Опухоли головы и шеи. 2014;(1):4-10. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2014-0-1-4-10>

124. Лукомский И.Г., Латышева С.В. Системное обследование слизистой оболочки полости рта – способ профилактики злокачественных новообразований. // Український стоматологічний альманах. 2017. № 3, стр.10-14.

125. Матякин Е.Г., Иванов В.М., Иванова О.В. Хирургическая реабилитация больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта // Инфекция в хирургии. 2013г. №4. стр.40-43

126. Межевикина Г.С., Глухова Е.А. Современные методы диагностики предраковых и раковых изменений в слизистой оболочки рта // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т.6, №4. стр.600-606

127. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных / В. М. Мерабишвили; под ред. Ю. А. Щербука; Ком. по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Мед. информ.-аналит. центр, Популяц.

раковый регистр, НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова и др. - Санкт-Петербург: Коста. Вып. 2, ч. 1. - 2011. - 329 с

128. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. С.Пб.: издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2007. стр.424;

129. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика: (традиц. методы, новые информ. технологии): рук. для врачей / В. М. Мерабишвили; НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Популяц. раковый регистр Санкт-Петербурга. - Санкт-Петербург: Коста. Часть 1. - 2011. - 221 с

130. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика: (традиционные методы, новые информационные технологии) / В. М. Мерабишвили. - Санкт-Петербург: Коста. Часть 2. - 2011. - 247 с

131. Мудунов А.М. Новое поколение мультитаргетных ингибиторов тирозинкиназ в лечении радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, 2015

132. Мудунов А.М. Хирургическое лечение местно-распространенного рецидивного рака орофарингеальной зоны. Случай из практики, 2013

133. Пачес А. И., «Опухоли головы и шеи» 2013, стр.119.

134. Письменный В.И, Письменный И.В. «Способ реконструкции языка после его половинной резекции», 2016г.

135. Письменный В.И., Кулакова Н.М., Письменный И.В. Логопедическая помощь после хирургического лечения злокачественных опухолей орофарингеальной зоны. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, том 17, №2(3), 2015, Конференция "Современные проблемы онкологии и гематологии" 22-24.04. 2015 г. Самара. стр.622-627

136. Подвязников С.О., Чойнзонов Е.Л., Кропотов М.А., и др. Диагностика и лечение рака гортаноглотки. Клинические рекомендации. Сибирский онкологический журнал. 2014. № 6, стр.71-75

137. Позднякова Т.И, Волков Е.А., Смирнова Ю.А. и др. Тенденции распространенности предраковых заболеваний слизистой оболочки полости

рта // Образование, наука и практика в стоматологии по объединенной тематике: Стоматология и социально-значимые заболевания: Сб.тр. 10-й Всерос.Науч.-практ.конф. – СП: «Человек», 2013. стр.186-187

138. Полатова Д.Ш., Исмаилова А.А., Каримова Н.М., и соавт. - Этиологическая роль вируса Эпштейна-Барр в формировании злокачественных процессов. // Клиническая и экспериментальная онкология №1, 2017 – с.57-62.

139. Постановление Президента Узбекистан от 04.04.2017г. за № ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению республики Узбекистан на 2017-21гг.», пункт 4

140. Рабинович О.Ф., Бабиченко И.И., Рабинович И.М. и др. Методы комплексной диагностики лейкоплакии слизистой оболочки рта // Стоматология. 2014. №5. стр.19-22.

141. Рахманкулова Г.С., Тулебаев К.А., Жолдыбаев С.С. Онкологическая настороженность при заболеваниях полости рта (обзор литературы) // Вестник КазНМУ, №1, 2017, стр.168-172

142. Решетов И.В. Статическая коррекция лица при повреждении лицевого нерва в клинике опухолей головы и шеи, 2017

143. Родина Т.С. Особенности стоматологической патологии у лиц старших возрастных групп // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. Т. 23, №3. стр.140-147

144. Светицкий П.В. К вопросу о раке полости рта // Журнал опухоли головы и шеи, М. №4, 2012г. стр.59-62

145. Светицкий П.В. Рак полости рта и ротоглотки в Ростовской области, // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 6, стр.81-85//

146. Светицкий П.В. Хирургическое лечение больных раком ротоглотки, // Сибирский онкологический журнал. 2016. № 1, стр.96-97//

147. Сикорский Д. В., С. О. Подвязников, Изучение качества жизни в лечении местно-распространенного и рецидивного орофарингеального рака. Современное состояние проблемы, 2015

148. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М., 2019. 236 с.

149. Стукань А.И., Мурашко Р.А., Бодня В.Н., и др. Возможности терапии плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от молекулярных особенностей опухоли (обзор литературы). - // Опухоли головы и шеи, № 3. 2017. Том 7. стр.66-73

150. Сулимов А.Ф., Демянчук А.Б. Скрининг атипичных поражений слизистой оболочки рта // Стоматология. 2015. №5. стр.79-81.

151. Сулимов А.Ф., Кузнецова А.Б. Клиническая значимость морфологических методов диагностики слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ с целью выявления ранних признаков малигнизации // Российский стоматологический журнал. 2013. №2. стр.30-32.

152. Тилляшайхов М.Н., Исламов Х.Д., Алиева Д.А. Состояние онкологической службы Узбекистана и перспективы ее развития. //Евразийский онкологический журнал – 2017. – № 1. – С. 24-29

153. Тилляшайхов М.Н., Организация онкологической службы Узбекистана на современном этапе и перспективы дальнейшего развития. // Клиническая и экспериментальная онкология №1, 2017 – с.5-8.

154. Титова В.А., Снигирева Г.П., Петровский В.Ю., Тельшева Е.Н. Современные подходы к лучевому лечению опухолей полости рта. // Сибирский онкологический журнал. Том 15, № 5 (2016). стр. 47-54.

155. Угаров И.В., Арутюнов С.Д. Молекулярно-биологические маркеры диагностики и мониторинга терапевтических реакция у больных раком полости рта // Вестник КазНМУ, №1, 2018, стр.526-529

156. Федотенко С.П., Жарков О.А. «Послеоперационные осложнения и выживаемость у больных раком полости рта и ротоглотки, оперированных по

поводу остаточной опухоли или рецидива после лучевой терапии» - 2011 – Опух. Головы и шеи журн. №1 – стр. 31-36 .

157. Фильченков А.А., Степанов Ю.М., Липкин В.М., Кушлинский Н.Е. Участие системы FAS/FAS-лиганд в регуляции гомеостаза и функционировании клеток иммунной системы // Аллергология и иммунология - 2002. Т.3, №1. -стр.24-35.

158. Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р., и др. Локальная гипертермия в комбинированном лечении больных раком гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал 2014; 5: стр.5-9.

159. Aedinova I. V. Volkova V. L. Surgical treatment of cancer of the mucous membrane of the posterior parts of the oral cavity and oropharynx with the use of mandibulotomy.//Modern problems of science and education, 2013, No. 3, pp. 23-31

160. Ahrens W., Pohlabein H., Foraita R., Oral health, dental care and mouthwash associated with upper aerodigestive tract cancer risk in Europe: the ARCADE study // Oral Oncol . – 2014. - 50(6). – pp. 616–625

161. Akervall J., Nandalur S., Zhang J., et al. al. A novel panel of biomarkers predicts radioresistance in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck // Eur J Cancer. - 2014. - №50. pp. 570-581.

162. Anandani, C., Metgud, R., Ramesh, G. and Singh, K. (2015) Awareness of General Dental Practitioners about Oral Screening and Biopsy Procedures. Oral Health & Preventive Dentistry, 13, pp. 523-523

163. Andreas E. Albers, Xu Qian, Andreas M. Kaufmann and Annekatrin Coordes, Meta analysis: HPV and p16 pattern determines survival in patients with HNSCC and identifies potential new biologic subtype, Scientific Reports, 10.1038/s41598-017-16918-w, 7, 1, (2017).

164. Angela C.Chi., Terry A.D., Brad W.N., Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma-an update, CA // A.Cancer Journal for Clinicians. – 2015. – 65(5). – pp. 401-410

165. Anil K Chaturvedi Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers, *J Clin Oncol*. 2013 Dec 20;31(36):4550-9.
166. Annekatrin Coordes, Klaus Lenz, Xu Qian, et al. Meta-analysis of survival in patients with HNSCC discriminates risk depending on combined HPV and p16 status, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 10.1007/s00405-015-3728-0, 273, 8, (2157-2169), (2015).
167. Ansell A, Jedlinski A, Johansson AC, Roberg K. Epidermal growth factor is a potential biomarker for poor cetuximab response in tongue cancer cells. *J Oral Pathol Med*. 2016 Jan; 45 (1):pp. 9-16.
168. Avgil M., Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection // *Reprod. Toxicol.* - 2006. - Vol. 21, N 24. pp. 436-445.
169. Bahassi el M., Li Y.Q., Wise-Draper T.M. et al. A patient-derived somatic mutation in the epidermal growth factor receptor ligand-binding domain confers increased sensitivity to cetuximab in head and neck cancer. *Eur J Cancer*. 2013 Jul; 49 (10): pp. 2345-55.
170. Balfour H.H.Jr., Dunmire S.K., Hogquist K.A. Infectious mononucleosis. *Clinical & Translational Immunology*, 2015, vol. 4, no 2, p.33
171. Balfour H.H.Jr., Dunmire S.K., Hogquist K.A. Infectious mononucleosis. *Clinical & Translational Immunology*, 2015, vol. 4, no 2, C.33.
172. Balfour H.H.Jr., Dunmire S.K., Hogquist K.A. Infectious mononucleosis. *Clinical & Translational Immunology*, 2015, vol. 4, no 2, e33. doi:10.1038/cti.2015.1
173. Blot W.J., McLaughlin J.K., Winn D.M., et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer // *Cancer Res.* – 2018. - №48. – pp. 3282–3287
174. Bochen F., Balensiefer B., Körner S., et al. Vitamin D deficiency in head and neck cancer patients – prevalence, prognostic value and impact on immune function, *OncoImmunology*, 10.1080/2162402X.2018.1476817, 7, 9, (e1476817), (2018).

175. Boeing, H., Bechthold, A. and Bub, A. (2012) Critical Review: Vegetables and Fruit in the Prevention of Chronic Diseases. *European Journal of Nutrition*, 51, pp. 637-663.

176. Bray F., Ferlay J., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality Worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018; 68(6): pp.394-424

177. Breslin J.W., Gaudreault N., Watson K.D. et al. Vascular endothelial factor-C stimulates the lymphatic pump by a VEGF receptor-3-dependent mechanism // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*-2007.-Vol.293.-pp.709-718.

178. Brocklehurst P., Kujan O., O'Malley L.A., et al. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. - №11. – pp. 149-156

179. Bulsara V.M., Worthington H.V., Glenny A.M., et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 12. Art. No.: CD006205.

180. Burris J.L., et al. Systematic review of tobacco use after lung or head/neck cancer diagnosis: results and recommendations for future research. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2015; 24(10): pp.1450-1461

181. Cancer Fact Sheets // <http://globocan.iarc.fr>; Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis//<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

182. Cancer Research Campaign. *CancerStats*. Oral cancer - UK. UK: CRC; April 2015

183. *Cancer Today* - IARC, - powered by GLOBOCAN 2018, <http://globocan.iarc.fr>.

184. Cao H.Y., Lou J.Y., Wang S., Zhang Z.Y. Epstein-barr virus infection and cervical cancer risk: a meta-analysis// *European journal of gynaecological oncology*. 2017. - T. 38. № 5. - pp.775-779

185. Caula A., Boukhris M., Guerlain J., et al. Correlation between the duration of locoregional control and survival in T1–T2 oropharyngeal cancer

patients, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 10.1007/s00405-019-05293-z, (2019).

186. Chandarana S.P., Lee J.S., Chanowski E.J. Prevalence and predictive role of p16 and epidermal growth factor receptor in surgically treated oropharyngeal and oral cavity cancer. *Head Neck*. 2013;35: pp.1083-1090.

187. Chaturvedi A. K. , Anderson W. F., Lortet-Tieulent J. et al., “Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 31, no. 36, pp. 4550–4559, 2013.

188. Chera B. S. , Amdur R. J., Tepper J. et al., “Phase 2 trial of de-intensified chemoradiation therapy for favorable-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma,” *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, vol. 93, no. 5, pp. 976–985, 2015

189. Conway D.I., Purkayastha M., et al. The changing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. *Br. Dent. J.* 2018; 225(9): pp.867-873

190. Cosway B., Paleri V. and Wilson J., Biomarkers predicting chemotherapy response in head and neck squamous cell carcinoma: a review, *The Journal of Laryngology & Otology*, 10.1017/S0022215115002479, 129, 11, (1046-1052), (2015).

191. Cramer J. D., Hicks K. E., Rademaker A. W., et al. “Validation of the eighth edition american joint committee on cancer staging system for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer,” *Head & Neck*, vol. 40, no. 3, pp. 457–466, 2018.

192. Crossman, T., Warburton, F. and Richards, M.A. (2016) Role of General Practice in the Diagnosis of Oral Cancer. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 54, pp.208-212.

193. Cutilli T, Leocata P, Dolo V, Altobelli E. Evaluation of p53 as a prognostic factor for oral cancer surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Dec;51(8): pp.922-7.

194. Daley, E., DeBate, R., Dodd, V., Dyer, K., Fuhrmann, H., Helmy, H. and Smith, S.A. (2011) Exploring Awareness, Attitudes, and Perceived Role among Oral

Health Providers Regarding HPV-Related Oral Cancers. *Journal of Public Health Dentistry*, 71, pp.136-142.

195. Dawe N., O'Hara J. Swallowing after transoral surgery for oropharyngeal cancer: comparison with primary chemoradiotherapy outcomes. // *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 25(2): pp.101-107, April 2017.

196. Dawson, Camilla; Al-Qamachi, Laith; Martin, Timothy Speech and swallowing outcomes following oral cavity reconstruction. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*: June 2017, V-25, Issue 3, pp 200–204

197. De Felice F., de Vincentiis M., Luzzi V. et al., “Late radiation-associated dysphagia in head and neck cancer patients: evidence, research and management,” *Oral Oncology*, vol. 77, pp. 125–130, 2018.

198. Diana J., Luab M., Luabc A., Nguyen T., et al. Survival outcomes with concomitant chemoradiotherapy in older adults with oropharyngeal carcinoma in an era of increasing human papillomavirus (HPV) prevalence. // *Oral Oncology*. Volume 99, December 2019

199. Dorsey K., Agulnik M. Promising new molecular targeted therapies in head and neck cancer. // *Drugs* 2013;73(4): pp.315-25.

200. Dunmire S.K., Hogquist K.A., Balfour H.H. Infectious Mononucleosis. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2015, vol. 390, pt. 1, pp. 211–240

201. Elrefaey S., Massaro, M.A., Chiocca, S., Chiesa, F. and Ansarin, M. (2014) Review HPV in Oropharyngeal Cancer: The Basics to Know in Clinical Practice. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 34, pp.299-309.

202. Engelmann I., Nasser H., Belmiloudi S., LeGuern R., Dewilde A., Vallée L., Hober D. Clinically severe Epstein – Barr virus encephalitis with mild cerebrospinal fluid abnormalities in an immunocompetent adolescent: a case report. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2013, vol. 76, no 2, pp. 232–234; Palendira U., Rickinson A.B. Primary immunodeficiencies and the control of

Epstein – Barr virus infection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2015, vol. 1356, pp. 22–44.

203. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: pp.359–386

204. Froehlich, Michael H.; Huang, Zhen; Reilly, Brian K. Utilization of ultrasound for diagnostic evaluation and management of peritonsillar abscesses. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 25(2): pp.163-168, April 2017.

205. Fung N., Faraji F., Kang N., Fakhry C. The role of human papillomavirus on the prognosis and treatment of oropharyngeal carcinoma, *Cancer and Metastasis Reviews*, 10.1007/s10555-017-9686-9, 36, 3, (449-461), (2017).

206. Gala T.J., Jon A., Slezaka A.E. Treatment trends in oropharyngeal carcinoma: Surgical technology meets the epidemic. // *Oral Oncology*, Volume 97, October 2019, Pages 62-68

207. Gillison M.L., Castellsague X., Chaturvedi A. et al. Eurogin Roadmap: comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int J Cancer* 2014; 134: pp.497– 507.

208. Goldsmith, Tessa A.; Roe, Justin W.G. Human papilloma virus-related oropharyngeal cancer opportunities and challenges in dysphagia management. // *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*: June 2015 - Volume 23 - Issue 3 - pp.185–190

209. Grandis J.R., Pollock N.I., Her2 AS A Therapeutic target in head and neck squamous sell carcinoma // *Clin. Cancer Res.*, 2015; feb.1., 21(3): pp.526-533

210. Guigaya J., EvenbL C., Mayache-Badisb M., et al. Long-term response in patient with recurrent oropharyngeal carcinoma treated with cetuximab, docetaxel and cisplatin (TPEX) as first-line treatment followed by cetuximab maintenance. // *Oral Oncology* Volume 68, May 2017, pp.114-118

211. Guo L., Tang M., Yang L. etc. Epstein-Barr virus oncoprotein LMP1mediates survivin upregulation by p53 contributing to G1/S cell cycle

progression in nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Mol. Med.*, 2012, vol.29, №4, pp. 574-580

212. Harrell F.E. *Regression Modeling Strategies* / F. E. Harrell – Cham: Springer International Publishing, 2015.– p.582

213. Haughey B. H., Sinha P., Kallogjeri D. et al., “Pathology-based staging for HPV-positive squamous carcinoma of the oropharynx,” *Oral Oncology*, vol. 62, pp. 11–19, 2016.

214. Hezel M., Usslar K., Kurzweg T., et al. Endpoints and cutpoints in head and neck oncology trials: methodical background, challenges, current practice and perspectives, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 10.1007/s00405-014-3472-x, 273, 4, (837-844), (2015).

215. Hinni, Michael L.a; Nagel, Thomasb; Howard, Brittany Oropharyngeal cancer treatment the role of transoral surgery. )// *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*: April 2015 - Volume 23 - Issue 2 - pp.132–138

216. Hosein Rafiemanesh *Cancer epidemiology and trends in North Khorasan Province of Iran*, 2016

217. IARC. *Cancer incidence in five continents*, vol 1X. Available from: <http://www-dep.iarc.fr>; Cancer Research Campaign. *Cancer Stats*. Oral cancer - UK. UK: CRC; April 2015

218. Imai R., Takenaka Y., Yasui T., et al. Prognostic significance of serum squamous cell carcinoma antigen in patients with head and neck cancer, *Acta Oto-Laryngologica*, 10.3109/00016489.2014.951454, 135, 3, (295-301), (2015).

219. Jonathan J.B., Jeffrey M.S., James J.D., Mark W.Mc., et al. Curran and Quynh-Thu Le, Smoking, age, nodal disease, T stage, p16 status, and risk of distant metastases in patients with squamous cell cancer of the oropharynx, *Cancer*, 125, 5, (704-711), (2018).

220. Jouhi L., Atula T., Mäkitie A. et al. Management of clinically N0 neck in oropharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276, pp.1205–1210 (2019)

221. Jouhi, Lauri; Hagström, Jaana; Atula, Timo Is p16 an adequate surrogate for human papillomavirus status determination? // *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 25(2):pp.108-112, April 2017

222. Kaplan E. L. and Paul Meier. Source: *Journal of the American Statistical Association*, Vol. 53, No. 282 (Jun., 1958)

223. Karabajakian A, Gau M, Reverdy T, Induction Chemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Question of Belief. *Cancers (Basel)*. 2018 Dec 22;11 (1). pii: E15.

224. Kreimer A.R., Johansson M., Waterboer T., et al. Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer // *J Clin Oncol*. – 2013. - №31. - pp.2708-2715.

225. Kristen B. P., Kristina R.D. Erich M.S. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer, *Oral Oncology*, 10.1016/j.oraloncology.2013.12.019, 50, 5, (380-386), (2014).

226. Linda X. Y., Gypsyamber D'S., William H. W., et al. Prognostic factors for human papillomavirus–positive and negative oropharyngeal carcinomas, *The Laryngoscope*, 128, 8, (E288-E296), (2018).

227. Lingen M.W., Xiao W., Schmitt A., et al. Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2013; 49: pp.1– 8.

228. Long S., Pickering L.K., Prober C.G. (eds.) *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 2012, Edinburgh: Elsevier/Saunders

229. Lydiatt W. M., Patel S. G., O'Sullivan B. et al., “Head and Neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 67, no. 2, pp. 122–137, 2017.

230. Malm I.-J., Fan C. J., Yin L. X. et al., “Evaluation of proposed staging systems for human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma,” *Cancer*, vol. 123, no. 10, pp. 1768–1777, 2017.

231. Mehanna H., Evans M., Beasley M., et al. Oropharyngeal cancer: United Kingdom national multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol.* (2016), 130(S2): pp.90–S96.
232. Miranda M Fidler, PhD Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study, 2016
233. Mirghani H., Amen F., Blanchard P. et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer* 2015; 136: pp.1494– 503.
234. Missak Haigentz, Carlos Suarez, Primoz Strojjan, et al. Takes and Alfio Ferlito, Understanding Interactions of Smoking on Prognosis of HPV-Associated Oropharyngeal Cancers, *Advances in Therapy*, 10.1007/s12325-018-0682-4, 35, 3, (255-260), (2018).
235. Nasser M., Evidence summary: is smoking an effective and cost-effective service to be introduced in NHS-dentistry? *Br. Dent.J.* 2011;210(4):pp.169-177
236. Ng M., Freeman M.K., Fleming T.D., et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA*, 2014;311(2):pp.183-192
237. Oberg M., Jaakkola M.S., Woodward A., et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet.* 2011; 377 (9760): pp.139-146
238. Ohnishi Y, Minamino Y, Kakudo K, Nozaki M. Resistance of oral squamous cell carcinoma cells to cetuximab is associated with EGFR insensitivity and enhanced stem cell-like potency. *Oncol Rep.* 2014 Aug;32 (2):pp.780-786.
239. Paczkowska J.; Szyfter K.; Maciej G.; Wierzbicka M. Genetic signature and profiling of head and neck cancer where do we stand? // *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*: April 2017 - Volume 25 - Issue 2 - p 154–158

240. Prigge E.S., Toth C., Dyckhoff G. et al. p16(INK4a)/Ki-67 co-expression specifically identifies transformed cells in the head and neck region. *Int J Cancer* 2015; 136: pp.1589– 99
241. Rai N.P., Divakar D.D., Al Kheraif A.A., Ramakrishnaiah R., Mustafa S.M., Durgesh B.H., et al. Outcome of Palliative and Radical Radiotherapy in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma - A Retrospective Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16 (16): pp.6919-22.
242. Rainey H., Roy E., Selkridge I. et al., “Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 35, no. 15, pp. 6069–6069, 2017.
243. Ram H., Sarcar J., Kumar H., et al. Oral cancer: risk factors and molecular pathogenesis. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery.* 2011; 10(2):132
244. Robbie S.R., Woods Esther, O’Regan M., Susan Kennedy, Cara Martin, John J. O’Leary and Conrad Timon, Role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A review, *World Journal of Clinical Cases*, 10.12998/wjcc.v2.i6.172, 2, 6, (172), (2014).
245. Roden D.F., Schreiber D., Givi B. Multimodality treatment of early-stage tonsil cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* (2017), 157(1):pp.62–68.
246. Saeid Razi- The epidemiology of skin cancer and its trend in Iran, 2016
247. Sebastian P. Wallis, Nicholas D. Stafford and John Greenman, Clinical relevance of immune parameters in the tumor microenvironment of head and neck cancers, *Head & Neck*, 37, 3, (449-459), (2014).
248. Shevacha J., Bosserta A., Bakst R.L. Extracapsular extension is associated with worse distant control and progression-free survival in patients with lymph node-positive human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma. // *Oral Oncology* Volume 74, November 2017, pp.56-61
249. Silverman S. Disease of the oral cavity. - - M.: Medpress-inform, 2010. - 472c.
250. Snehal G. Patel, MDCANCER OF THE ORAL CAVITY, 2012

251. Song H., Wan Y., Xu Y.Y., Betel quid chewing without tobacco: a meta-analysis of carcinogenic and precarcinogenic effects // *Asia Pac J Public Health.* – 2015. - 27 (2). – P. 47-57
252. Stukan' A. I., Chukhray O.Yu., Porkhanov V. A., et al. Human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma: trends in epidemiology and methods for detecting the virus in tumors, *Head and neck tumors (HNT)*, 10.17650/2222-1468-2018-8-3-77-83, 8, 3, (77-83), (2018).
253. Tataru D, Mak V, Simo R, Davies E a., Gallagher J e. Trends in the epidemiology of head and neck cancer in London. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(1):104-114
254. Tilakaratne W.M., Nissanka-Jayasuriya E.H. Value of HIF-1a as an independent prognostic indicator in oral squamous cell carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn* 2011;11(2):145-7.
255. Tobacco smoking. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum., 2012; 100(Pt E): 1-538
256. Tugizov S., Herrera R., Veluppillai P., Greenspan J., Greenspan D., Palefsky J.M. Epstein—Barr virus (EBV)-infected monocytes facilitate dissemination of EBV within the oral mucosal epithelium // *J. Virol.* — 2017. — Vol. 81, N 11. — P. 5484—5496.
257. Wesołowski P., Zawada K., Wojtowicz A., Strużycka I., et al. Assessment of salivary total antioxidant capacity in patients with primary untreated head and neck squamous cell carcinoma with ORAC // *Journal of Oral Pathology & Medicine.* - 2016. - №45. – P. 753-759
258. Wierzbicka, Małgorzataa; Berkhof, Johannes Hansb; Dikkers, Frederik G. Prophylactic human papilloma virus vaccination in head and neck indications and future perspectives. // *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*: April 2019 – Vol.27 - Issue 2 - p 85–90
259. World Health Organization. Global information system on alcohol and health, 2015, <http://apps.-who.int/gho/data/node.main> (accessed October 2015)

260. Zhang P., Mirani N., Baisre A., Fernandes H. Molecular Heterogeneity of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Defined by Next-Generation Sequencing, *The American Journal of Pathology*, 10.1016/j.ajpath.2014.01.028, 184, 5, (1323-1330), (2014).

