

- CT and MRI: a lesson to be learned. Radiol Bras. 2018;51:135-6.*
5. Rodrigues PSC, Silva TSAM, Souza MMT. Endometriose: importância do diagnóstico precoce e atuação da enfermagem para o desfecho do tratamento. *Revista Pró-UniverSUS. 2015;6:13-6.*
 6. Dancet EAF, D'Hooghe TM, Sermeus W, et al. Patients from across Europe have similar views on patient-centred care: an international multilingual qualitative study in infertility care. *Hum Reprod. 2012; 27:1702-11.*
 7. Arruda MS, Camargo MMA, Camargo Jr HSA, et al. Endometriose profunda: aspectos ecográficos. *Femina. 2010;38:367-72.*
 8. Noventa M, Saccardi C, Litta P, et al. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril. 2015;104:366-83.*
 9. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48:318-32.*
 10. Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, et al. Transvaginal ultrasound for diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet. 2009;104:156-60.*
 11. Pires CR, et al. Endometriose. In: Pastore A. *Ultrassonografia em ginecologia e obstetrícia. Rio de Janeiro, RJ: Revinter; 2006.*
 12. Chamié LP, Blasbalg R, Pereira RM, et al. Findings of pelvic endometriosis at transvaginal US, MR imaging, and laparoscopy. *Radiographics. 2011;31:E77-100.*
 13. Maignien C, Santulli P, Gayet V, Lafay-Pillet MC, Korb D, Bourdon M, et al. Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. *Am J Obstet Gynecol. 2017;216(3):280 e1- e9.*
 14. Exacoustos C, Pizzo A, Morosetti G, et al. EP27.12: Endometrioma - the tip of a pelvic disease: TVS findings associated with an ovarian endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(Special Issue):270-393.*
 15. Lessey BA, Gordts S, Donnez O, Somigliana E, Chapron C, Garcia-Velasco JA, et al. Ovarian endometriosis and infertility: in vitro fertilization (IVF) or surgery as the first approach? *Fertil Steril. 2018;110(7):1218-26.*
 16. Afonso MC, Castro C, Osório F, et al. Adenomiase: uma apresentação atípica. *Acta Obstet Ginecol Port. 2014;8:297-9.*
 17. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46:284-98.*

УДК: 616.311-002.189-07-08

ЛЕЙКОПЛАКИЯ ПОЛОСТИ РТА: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Х.П. Камилов, А.А. Кадырбаева, Д.У. Арипова, А. Фазилбекова

*Кафедра госпитальной терапевтической стоматологии ТГСИ, Яшнабадский район, ул. Махтумкули, 103, 100047, Ташкент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7051-8978>, <https://orcid.org/0000-0003-0446-6716>, <https://orcid.org/0000-0003-0231-3847>*

РЕЗЮМЕ

Лейкоплакия довольно распространенная патология слизистой оболочки полости рта, в 20-30% случаев имеющая тенденцию к злокачественному развитию. Эта проблема заставляет стоматологов задумываться об онко-настороженности. На определенных этапах развития лейкоплакии обратима, своевременная диагностика и лечение предупре-

ждают развитие малигнизации. В данной статье содержится обзор текущих данных литературы для оценки клинических и цитологических характеристик лейкоплакии как предракового поражения.

Ключевые слова: *слизистая оболочка рта, лейкоплакия, гиперкератоз, диагностика, дисперсные светящиеся частицы, гистология*

ORAL LEUKOPLAKIA: CLINICS, DIAGNOSTICS, TREATMENT

Kh. P. Kamilov, A.A. Kadirbaeva, D.U. Aripova, A. Fazilbekova

Department of hospital therapeutic dentistry of TSDI, Yashnabad district, 103 Makhtumkuli str., 100047, Tashkent. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7051-8978>, <https://orcid.org/0000-0003-0446-6716>, <https://orcid.org/0000-0003-0231-3847>

ABSTRACT

Leukoplakia is a fairly common pathology of the oral mucosa, with a tendency to malignant development in 20-30% of cases. This problem makes dentists think about cancer vigilance. At certain stages of development leukoplakia is reversible, timely diagnostics and treatment can prevent the development of malignancy. This paper includes the review of current data of published literature for the evaluation of clinical and pathological characteristics of leukoplakia as precancerous lesion.

Key words: oral mucosa, leukoplakia, hyperkeratosis, diagnostics, dispersed luminous particles, histology

Лейкоплакия полости рта – это наиболее частое потенциально злокачественное заболевание слизистой оболочки полости рта. Хотя лейкоплакия упоминается в клинических обзорах с 1969 г. [1], впервые она была определена Всемирной организацией здравоохранения в 1978 г. [2] как белое пятно или бляшка, которые нельзя иначе характеризовать клинически или патологически, как любое другое заболевание. С тех пор до сих пор значение лейкоплакии полости рта не сильно изменилось. В 1994 г. [3] после международного симпозиума, проведенного в Упсале, Швеция, в определение было добавлено, что лейкоплакия полости рта не связана с какой-либо физической или химической причиной, за исключением курения, и может перерасти в рак. В 2007 году было решено, что название лейкоплакии должно ограничиваться только клиническим диагнозом, определяемым путем исключения других белых поражений, таких как красный плоский лишай полости рта, белый губчатый невус, никотиновый стоматит, лейкоэдема и т. Д. [4]. В 2012 году Ван дер Ваал [5] предложил новое определение, которое кажется более подходящим, поскольку оно включает гистологическое подтверждение «преимущественно белое поражение или бляшка сомнительного поведения, исключая, клинически и гистопатологически, любое другое определяемое белое заболевание или расстройство». Этот документ еще не прошел оценку ВОЗ, но имеет хорошие шансы на принятие.

Общий оценочный уровень распространенности лейкоплакии полости рта в 2003 г. варьировал от 1,7 до 2,7% в общей популяции [6]. Для этого оценочного показателя автор Стефано Петти в метаанализе, включающем 23 первичных исследования со всего мира, опубликованных в период

1986–2002 годов, не обнаружил разницы между географическими регионами и между более молодыми и пожилыми пациентами. Сообщается, что от 16% до 62% плоскоклеточных карцином полости рта связаны с лейкоплакией полости рта [7].

Лейкоплакия рассматривается как многофакторное заболевание, но считается, что курение является наиболее частым фактором развития. Это гораздо чаще встречается среди курильщиков, чем среди некурящих [4]. По данным некоторых авторов считается, что алкоголь является независимым фактором риска [5], но окончательных данных по-прежнему нет. Существуют противоречивые результаты исследований, связанных с возможной ролью инфекции вируса папилломы человека. Поскольку лейкоплакия может имитировать большее количество поражений, в случае подозрения на возможный причинный фактор, такой как восстановление зубов, механическое раздражение. В более позднем случае необходима последующая оценка через 4 недели [6].

Классификация лейкоплакии (МКБ-10)

К.13.20 Лейкоплакия идиопатическая :

- **Плоская форма:** помутнение, потеря блеска, белесоватые пятна;
- **Веррукозная форма:** выступающие над поверхностью белесоватые бляшки;
- **Эрозивная форма:** эрозии, трещины, язвы.

К.13.21 Лейкоплакия, связанная с табаком
Включает клинические симптомы, характерные для всех нозологических форм лейкоплакий.

К.13.22 Эритроплакия: белесоватые поражения с компонентами бархатистых ярко-красных бляшек (узелков), выступающих на ограниченных участках слизистой, с неровными контурами

К.13.23 Лейкоэдема: белые мягкие поражения с неровными контурами, выступающими над окружающей слизистой.

К.13.24 Никотиновый стоматит: изменения в выводных протоках слюнных желез на твердом и мягком небе - мозаично расположенные белые бляшки с втянутой красной точкой в центре

К.13.3 Волосатая лейкоплакия: выступающие над поверхностью бугристые складки или ворсинчатые выступы белого цвета по краям языка и на других участках этих поражений обусловлен различием морфологических и топографических особенностей мягких тканей, с другой иммунологической резистентностью экосистемы ротовой полости во взаимосвязи с общим состоянием организма в целом [31].

Лейкоплакия подразделяется на два основных типа: гомогенный тип, который проявляется в виде плоского белого поражения, и неоднородный тип, который включает крапчатую, узловую и бородавчатую лейкоплакию [7]. Однородная лейкоплакия является равномерной, тонкой белыми областями изменяющей или нет с нормальной слизистой оболочкой. Крапчатый тип представляет собой белый и красный поражения, с преимущественно белой поверхности. Бородавчатые лейкоплакия имеют повышенный, пролиферативный или гофрированный внешний вид поверхности. Шаровидным тип имеет небольшие полиповидных наросты, округлые преимущественно белые наросты [7].

Гистологический вид лейкоплакии полости рта варьируется от отсутствия дисплазии до карциномы. Дисплазия отражает гистологические изменения, за которыми следует потеря однородности или архитектуры эпителиальных клеток. Это может быть связано с нарушенной клеточной пролиферации или неупорядоченной созревания [8].

На последнем всемирном семинаре стоматологической медицины о потенциально злокачественных поражениях в Лондоне, 2010 г. [9], была рекомендована бинарная классификация гистологических изменений (без риска или низкого риска и умеренного или тяжелого риска). Это направлено на снижение субъективности при оценке дисплазии, тем самым увеличивая возможность соответствия между гистологическими интерпретациями различных патологов [9]. Поражения классифицируются как недиспластические и диспластические (легкая дисплазия, умеренная или тяжелая). Некоторые авторы уже протестировали эту систему для оценки дисплазии и подтвердили эти взгляды [9].

Плоскоклеточная карцинома полости рта является распространенным злокачественным новообразованием во всем мире и наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью полости рта [10]. Он имеет многофакторную этиологию, но наиболее важными факторами являются табак и алкоголь по отдельности и синергетически [11].

Когортные исследования лейкоплакии полости рта очень редки, поэтому трудно оценить реальную скорость ее злокачественной трансформации из-за различных региональных особенностей [10]. Злокачественная трансформация лейкоплакии полости рта в среднем составляет 1% в разных популяциях и географических регионах с более высоким риском, о котором сообщают 43% [11], поэтому наблюдение за такими пациентами должно быть активным и длительным.

Изучены факторы риска злокачественного новообразования СОПР: вредные привычки (курение, употребление алкоголя), клиническая форма, расположение очагов поражения. Среди них курение табачных сигарет, как сообщается, является наи-

более важным этиологическим фактором развития предраковых поражений полости рта и их прогрессирования в карциному полости рта [29,30].

Напье и Спейт недавно пересмотрели прогностические клинические факторы - возраст, пол, расположение поражений, но результаты различаются в разных исследуемых популяциях [12]. В итальянском населении предраковые поражения полости рта, расположенные на языке, чаще были диспластическими, чем слизистая оболочка щеки. У индийского населения, наоборот, лейкоплакия слизистой оболочки полости рта более вовлечена в процесс малигнизации.

Несмотря на огромный прогресс в молекулярной биологии, в настоящее время не существует определенного маркера для прогнозирования злокачественной трансформации лейкоплакии полости рта у конкретного пациента. Как и 20 лет назад, дисплазия эпителия до сих пор считается «золотым стандартом» для определения риска злокачественной трансформации [13]. По данным Silverman [14], 36% диспластических поражений прогрессируют до карциномы и 16% недиспластических поражений. Однако известно, что дисплазия эпителия коррелирует с клинически неоднородными поражениями, которые считаются наиболее опасными.

Поскольку гистологическое исследование имеет определенную степень субъективности, необходимо улучшить его возможности для оценки дисплазии. Это можно сделать с помощью других маркеров или путем перекрестного допроса двух патологов.

Идентификация биомаркеров орального канцерогенеза основана на маркерах пролиферации (Ki-67) и компонентах контроля клеточного цикла, таких как белки-супрессоры опухоли p53, белок ретинобластомы (pRb) и циклин D1. Но ни один из этих маркеров не используется в рутинной диагностике. Показано, что экспрессия p53 и потеря экспрессии p16 являются самыми ранними событиями в процессе малигнизации. Доказано, что при недиспластической лейкоплакии комбинированное изменение p53 / Ki67 / p16INK4a представляет собой риск прогрессирования [15].

Другим ценным прогностическим методом является морфометрический компьютерный анализ, который использовался для измерения размера клеточного периметра и ядерного периметра нормальной слизистой оболочки, лейкоплакии полости рта и карциномы полости рта. В этом методе использовались компьютерные изображения гистологических окрашенных срезов. Было показано, что эти размеры постепенно увеличивались со значительным отличием от нормальной слизистой оболочки, лейкоплакии полости рта и самого высокого уровня при карциноме полости рта [16].

Пролиферативная веррукозная лейкоплакия (ПВЛ) была впервые описана Хансенем (1985) и имеет высокий риск трансформации в карциному полости рта. ПВЛ начинается с одной или нескольких однородных лейкоплакических областей и со временем распространяется на большее количество участков полости рта. Он медленно растет и имеет высокую тенденцию к рецидиву после лечения. Сообщается, что чаще всего поражаются десны. Но другие авторы также упоминают слизистую оболочку щек, десну и гребни альвеол [16].

Этиология пролиферативной веррукозной лейкоплакии неясна. Связь ПВЛ и присутствия вируса папилломы человека предполагалась ранее, но до сих пор не подтверждена дальнейшими исследованиями. Также была изучена ассоциация PVL и вируса Epstein-Barr (EBV). Вирус Эпштейн-Барра является доказанной этиологической причиной карциномы носоглотки, волосистой лейкоплакии полости рта, лимфопролиферативного заболевания, В-клеточных лимфом и лимфоэпителиальной карциномы. ВЭБ исследовали с помощью вложенной ПЦР в 10 случаях ПВЛ, пяти - при плоскоклеточной карциноме полости рта и пяти образцах нормальной слизистой оболочки. Вирус Эпштейн-Барра был обнаружен в 60% случаев ПВЛ и в 40% случаев рака полости рта, но ни в одном из образцов нормальной слизистой оболочки [17].

Диагноз ПВЛ, основанный на клинических данных, обычно ставится поздно, так как прогрессирующая эволюция поражений из-за гомогенной лейкоплакии, распространяющейся на слишком много разных участков и с появлением эритропластических и бородавчатых форм, требует времени. Пролиферативная веррукозная лейкоплакия имеет высокую частоту рецидивов после лечения и высокую скорость злокачественной трансформации. Это отмечается в 74% случаев с тенденцией к многоцентровым очагам. Множественные поражения более склонны к окончательному развитию с лейкоплакией в одном месте. Было обнаружено, что широко распространенные поражения имеют более высокий потенциал для развития рака, чем уникальные поражения [17].

В настоящее время существует множество различных методов диагностики предраковых заболеваний, в том числе и лейкоплакии СОПР. Однако, в большинстве случаев, данные методы подходят для проведения скрининга, а не для постановки окончательного диагноза.

При обычном клиническом осмотре слизистой оболочки полости рта чаще всего проводится визуальный осмотр. Это стандартный метод диагностики рака полости рта. Это зависит от опыта и навыков врача. Но уровень риска поражения сложно измерить. Существует множество вариантов дополнительных методов выявления потенциально

злокачественных заболеваний, включая лейкоплакию полости рта.

Щеточная биопсия была разработана для клинических поражений, которые изначально основывались на клинических характеристиках не требовали биопсии. Это неинвазивный метод, при котором клетки базального слоя собираются с помощью кисти. Его можно использовать для массовых отборочных кампаний. Это исключает необходимость хирургического вмешательства при сомнительных поражениях. Поскольку он был представлен в 1999 году, до сих пор он показывает большие перспективы [18].

Хемилюминесценция (отражающая флуоресценция тканей) была впервые применена для обнаружения дисплазии шейки матки. Он основан на нормальной флуоресценции ткани при воздействии синего-белого света. Методика была адаптирована для осмотра слизистой оболочки полости рта в системе ViziLite. Он обнаруживает различную слизистую оболочку полости рта, включая поражение белой линии альбы, волосатый язык, leukoedema травматической язвы (25). Лейкоплакия полости рта имеет высокую степень видимости и резкости с выступающими и отчетливыми краями окружающей слизистой оболочки. ViziLite имеет ограничение в различении доброкачественных, воспалительных и потенциально злокачественных заболеваний, а также имеет низкую специфичность (28%) при обнаружении дисплазии. Поскольку тест не позволяет точно различить лейкоплакию высокого и низкого риска, его следует использовать с осторожностью [19].

Определение дисперсных светящихся частиц по методу Абдуллаходжаевой-Крахмалева позволяет проводить выявление злокачественного перерождения лейкоплакии слизистой полости рта без применения дорогостоящих химических красителей, с помощью инвертированного микроскопа Axiovert 40 MAT (Carl Zeiss, Германия), в тоже время являясь информативным, с высокой чувствительностью и специфичностью. Раннее же выявление потенциальных предраковых процессов позволяет избежать интервенционных методов диагностики, а также снизить риск развития рака слизистой полости рта. Наличие ДСЧ говорит о том, что в организме начался процесс малигнизации. ДСЧ иногда могут появляться в небольшом количестве (часто единично) при некоторых воспалительных процессах, что делает возможным диагностировать доклинические проявления рака. [29, 30].

Ограничение всех этих методов или техник состоит в том, что они не позволяют поставить окончательный диагноз. Они полезны при оценке мультицентрического поражения, а также у пациентов, не соблюдающих правила, для мотивации их вернуться для дальнейшего контроля.

Основная цель лечения лейкоплакии полости рта - выявить и предотвратить злокачественную трансформацию. В первую очередь рекомендуется прекратить опасные действия, такие как курение. Далее необходима гистопатологическая оценка. Степень дисплазии будет определять выбор лечения. Оральная лейкоплакия с низким риском злокачественного новообразования (без дисплазии или простой дисплазии) может быть либо полностью удалена, либо нет, и при принятии решения следует учитывать другие факторы, такие как местоположение, размер и, в случае курильщиков, участие пациента в отказе от курения. При умеренной или тяжелой дисплазии эпителия рекомендуется хирургическое лечение [20].

Хирургическое лечение может включать традиционную операцию или лазерную абляцию, электрокаутеризацию или криохирургию [21]. Рецидивы лейкоплакии СОПР после хирургического лечения зарегистрированы более чем в 10% случаев [22]. Хирургическое удаление лейкоплакии не снижает риск последующей злокачественной трансформации, но дает возможность провести полное гистолопатологическое исследование очага поражения. Криотерапия не считается терапией первой линии лейкоплакии полости рта. Риск послеоперационной рубцевание, стягивание ткани ограничивает применение метода [23].

Для лечения используются местные и системные химиопрофилактические агенты, такие как витамин А и ретиноиды, системный бета-каротин,

ликопин (каротиноид), кеторолак (в качестве жидкости для полоскания рта), местный блеомицин и смесь чая, применяемая как местно, так и системно с меньшей пользой [24].

Другой возможный выбор - это позиция «выживания», чтобы держать лейкоплакию полости рта под клиническим и гистологическим наблюдением с частыми посещениями и биопсией без другого лечения. При таком наблюдении можно наблюдать раннюю злокачественную трансформацию и последующее специфическое лечение [25, 26].

Роль стоматолога и терапевта важна в ранней диагностике, когда лейкоплакия обычно протекает бессимптомно и легко устранить возможные факторы, влияющие на ее этиологию - курение, тем самым снижая скорость злокачественной трансформации [27, 28].

Удовлетворительного лечения лейкоплакии на данный момент не существует. Следует исходить из того, что обычно лейкоплакию следует удалять предпочтительно полностью, по возможности, и пациентов следует регулярно контролировать на предмет любых значимых изменений слизистой оболочки и давать инструкции, чтобы избежать основных факторов риска дисплазии эпителия полости рта, особенно употребления табака и алкоголя.

В связи с выше сказанным, лейкоплакия является злободневным вопросом современной стоматологии, и диагностика и лечение данной патологии нуждаются в коррекции со стороны исследователей данной области.

Литература/References

1. Staines K, Rogers H: Oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia: A review for dental practitioners. *BD J* 223:655-661, 2017 <https://doi.org/10.1016/j.denabs.2018.03.022>
2. NA Karpuk, SP Rubnikovich, IV Samsonova. Метод вторичной медицинской профилактики предопухольных заболеваний слизистой оболочки рта // *Stomatologist*.-2020; 1(36):66-75 [https://doi.org/10.32993/stomatologist.2020.1\(36\).12](https://doi.org/10.32993/stomatologist.2020.1(36).12)
3. E.V. Goloub, T.G. Shkavrova, V.V. Polkin et al. Молекулярно-цитогенетические нарушения в клетках слущенного эпителия у больных раком слизистой оболочки полости рта // E.V. Goloub, T.G. Shkavrova, V.V. Polkin, G.F. Mikhailova, V.V. Tsepenco, F.E. Sevryukov, V.S. Medvedev, P.A. Isaev // *Nauchno-prakticheskii zhurnal «Patogenez»*.-2019; 4 (17):69-77 <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.04.69-77>
4. R Mamedov, B Gamzaev, A Alizade, L Ibragimova. Condition of dental adult status in relation to oral mucosa diseases // *Actual problems in dentistry*.-2013; 9(6):18-21 <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2013-0-6-25-30>
5. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*. 2009;45:317-323. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.05.016>
6. Nanda KD, Ranganathan K, Devi U, Joshua E. Increased expression of CK8 and CK18 in leukoplakia, oral submucous fibrosis, and oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemistry study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113:245-253. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.05.034>
7. Feng JQ, Mi JG, Wu L, Ma LW, Shi LJ, Yang X, Liu W, Zhang CP, Zhou ZT. Expression of podoplanin and ABCG2 in oral erythroplakia correlate with oral cancer development. *Oral Oncol*. 2012;48:848-852. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.03.015>
8. Qin GZ, Park JY, Chen SY, Lazarus P. A high prevalence of p53 mutations in pre-malignant oral erythroplakia. *Int J Cancer*. 1999;80:345-348. <https://doi.org/10.1002/>

- (sici)1097-0215(19990129)80:3%3C345::aid-ijc2%3E3.0.co;2-n
9. JBánóczy. *The Therapy of Oral Leukoplakia/ Oral Leukoplakia.*- 1982:182-189 https://doi.org/10.1007/978-94-009-7564-4_9
 10. Punyani SR, Sathawane RS. Salivary level of interleukin-8 in oral precancer and oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig.* 2013; 17: 517–524 <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0723-3>
 11. Greer RO. Pathology of malignant and premalignant oral epithelial lesions. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006;39:249–275, v. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2005.11.002>
 12. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;36:575–580 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x>
 13. Batsakis JG, Suarez P, el-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol.* 1999;35:354–359. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(99\)00007-x](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(99)00007-x)
 14. Chen YW, Lin JS, Fong JH, Wang IK, Chou SJ, Wu CH, Lui MT, Chang CS, Kao SY. Use of methylene blue as a diagnostic aid in early detection of oral cancer and precancerous lesions. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;45:590–591. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2006.08.017>
 15. Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, Mesquita RA. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia. *Int J Dent.* 2010;2010:1-10 <https://doi.org/10.1155/2010/186018>
 16. Kawczyk-Krupka A, Waškowska J, Raczowska-Siostrzonek A, Kościarz-Grzesiok A et al. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia/ Kawczyk-Krupka A, Waškowska J, Raczowska-Siostrzonek A, Kościarz-Grzesiok A, Kwiatek S, Straszak D, Latos W, Koszowski R, Sieroń A // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2012;9:148–155 <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2011.12.007>
 17. Gorsky M, Epstein JB. The effect of retinoids on premalignant oral lesions: focus on topical therapy. *Cancer.* 2002;95:1258–1264. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(98\)80010-9](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(98)80010-9)
 18. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia-a review. *Oral Oncol.* 2005;41:551–561. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2004.12.003>
 19. Hashibe M, Mathew B, Kuruvilla B, Thomas G, Sankaranarayanan R, Parkin DM, Zhang ZF. Chewing tobacco, alcohol, and the risk of erythroplakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:639–645 <https://doi.org/10.1023/a:1013991025848>
 20. Villa A, Villa C, Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Aust Dent J.* 2011;56:253–256 <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2011.01337.x>
 21. IAl-Hashimi. Editorial: Advances in the Diagnosis and Management of Oral Diseases// *The Open Pathology Journal.*-2011;5(1):1-2 <https://doi.org/10.2174/1874375701105010001>
 22. Gazhva SI. Modern methods of treatment of diseases of the mucous membrane and red border of the lips / SI Gazhva , AV Woodpecker, OS Nadeykina // *Scientific Review. Medical sciences.* –2015; 1: 121-121. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=709> van der Waal I.
 23. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009;45:317-323. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.05.016>
 24. Vlková B, Stanko P, Minárik G, Tóthová L, Szemes T, Baňasová L, Novotňáková D, Hodosy J, Celec P. Salivary markers of oxidative stress in patients with oral premalignant lesions. *Arch Oral Biol.* 2012; 57: 1651-1656. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.09.003>
 25. Steele T.O, Meyers A. Early detection of premalignant lesions and oral cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011; 44: 221-229. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.10.002>
 26. Krahl D, Altenburg A, Zouboulis CC. Reactive hyperplasias , precancerous and malignant lesions of the oral mucosa. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008; 6: 217-232. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06625.x>
 27. Pietruska M, Sobaniec S, Bernaczyk P, Cholewa M, Pietruski JK, Dolińska E, Skurska A., Duraj E., Tokajuk G. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2014; 11: 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.10.003>
 28. Bánóczy J, Gintner Z, Dombi C. Tobacco Use and Oral Leukoplakia. *J Dent Educ,* 2001; 65: 322–327. <https://doi.org/10.1002/j.0022-0337.2001.65.4.tb03402.x>
 29. Kamilov Kh.P. , Kadirbaeva AA, Aripova D.U. Early detection of oral precancerous diseases// *Journal of Medicine and Innovations,* 2021; 1:146-149
 30. Kamilov Kh.P. , Kadirbaeva AA, Musaeva KA Screening diagnostics of oral precancerous diseases.// *American Journal of Medicine and Medical Sciences,* 2019; 9 (6):194-196. <http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20190906.04.html>. Accessed November 18, 2020
 31. Aahman, E. The global burden of disease : 2004 update / E. Aahman et al. –World Health Organization : WHO Press, 2008. – 160 p