

Дисципліна «СУЧАСНА СТОМАТОЛОГІЯ»
для підготовки доктора філософії
на третьому (освітньо-науковому) рівні вищої освіти
спеціальності ІІ «Стоматологія»

Лекція №2

**Захворювання слизової оболонки порожнини рота:
діагностичні алгоритми, роль імунної системи та новітні
методи терапії.**

Лектор: завідувач кафедри терапевтичної стоматології,
професор Шінкарук-Диковицька М.М.

Актуальність проблеми: виклики сучасної стоматології

Чому це критично для PhD-досліджень?

- Поліетіологічність: перехрест соматичної патології, автоімунних процесів та інфекційних агентів.
- Синдормальна схожість: високий ризик діагностичних помилок на ранніх стадіях.
- Онконастороженість: трансформація передракових станів (лейкоплакія, КПЛ) у плоскоклітинний карциному.

Патогенетичний лабіринт

- Слизова оболонка — це перша лінія імунного захисту та дзеркало гомеостазу.
- Традиційні методи лікування часто спрямовані на симптоми, а не на молекулярну ланку.
- Необхідний перехід від емпіричного призначення стероїдів до прецизійної біотерапії.

Вивчення патології слизової оболонки порожнини рота (СОПР) на сьогодні змістилося з описової клінічної стоматології у площину **молекулярної медицини, імунopatології та міждисциплінарної інтеграції**.

Слизова оболонка є унікальним анатомо-фізіологічним бар'єром, який першим контактує з колосальним масивом антигенів (як ксенобіотиків, так і компонентів мікробіому).

Поліетіологічність та коморбідність: більшість хронічних уражень СОПР є або первинно імуноопосередкованими (наприклад, червоний плоский лишай, пухирчатка), або є локальним віддзеркаленням системних патологій (соматичних, ендокринних, гастроентерологічних чи гематологічних патологій).

Синдромальна подібність: різні за патогенезом нозології на етапі маніфестації мають ідентичний клінічний вигляд (ерозивно-виразкові ураження, десквамація, гіперкератоз), що потребує залучення високочутливих методів диференційної діагностики.

Висока онконастороженість: хронічне запалення та імунодисфункція є тригерами малігнізації передракових станів (лейкоплакія, ерозивні форми ЧПЛ). Розуміння молекулярних механізмів малігнізації є пріоритетом №1 для PhD-досліджень у цій галузі.

Імунопатогенез: молекулярні механізми руйнування тканин

Клітинна ланка та цитокіновий дисбаланс

- Т-клітинна гіперреактивність: активація CD8⁺ цитотоксичних лімфоцитів, які індукують апоптоз кератиноцитів базального шару (характерно для ЧПЛ).
- Дисбаланс Th1/Th2/Th17: гіперпродукція прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17) на тлі дефіциту супресорного IL-10.
- Роль лангергансових клітин: порушення антигенпрезентації та запуск хронічного аутоімунного каскаду.

Гуморальні та бар'єрні порушення

- Синтез аутоантитіл: продукція IgG проти десмоглеїну-3 та десмоглеїну-1, що руйнує міжклітинні контакти (акантоліз при пухирчатці).
- Дефіцит секреторного IgA (sIgA): падіння місцевого імунітету, колонізація умовно-патогенною флорою.
- Активація матриксних металопротеїназ (MMP-2, MMP-9): деградація базальної мембрани, формування ерозій та виразок.

Роль імунної системи в патогенезі захворювань СОПР

Мукозальний імунітет порожнини рота (MALT — *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) функціонує в умовах делікатного балансу між **імунною толерантністю** до індиферентних антигенів/симбіонтів та **ефективною імунною відповіддю** на патогени. Порушення цього гомеостазу лежить в основі розвитку більшості хронічних захворювань.

1. КЛІТИННА ЛАНКА ТА ЦИТОКІНОВИЙ ДИСБАЛАНС

У патогенезі хронічних імунозапальних процесів (таких як **червоний плоский лишай СОПР — ЧПЛ**) провідну роль відіграє **Т-клітинна гіперреактивність**. Відбувається антигенпрезентація дендритними клітинами (клітинами Лангерганса) та подальша Т-клітинна інфільтрація (переважно CD8+ цитотоксичними Т-лімфоцитами). CD8+ клітини викликають апоптоз базальних кератиноцитів епітелію через активацію Fas-FasL взаємодії або виділення перфोरинів та гранзимів. Ключовим фактором хронізації є зміщення балансу диференціації Т-хелперів. При автоімунних та алергічних процесах спостерігається активація ліній **Th1 та Th17**. Цитокіни **TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-17** виступають прозапальними драйверами, які руйнують базальну мембрану та підтримують постійний хемотаксис нових клітин запалення.

2. ГУМОРАЛЬНА ЛАНКА ТА ВТРАТИ ІМУННОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ

Класичним прикладом істинної аутоімунної патології є **вульгарна пухирчатка (Pemphigus vulgaris)** та пемфігоїд.

Механізм полягає у синтезі В-лімфоцитами патогенних аутоантитіл класу IgG проти молекул клітинної адгезії — **десмоглеїну-3 (Dsg3)** та **десмоглеїну-1 (Dsg1)**.

Зв'язування аутоантитіл з десмосомами призводить до втрати зв'язку між кератиноцитами — **акантолізу**, що клінічно проявляється утворенням інтраепітеліальних міхурів, які швидко трансформуються в обширні болючі ерозії.

3. ФАКТОРИ ЛОКАЛЬНОГО РЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА БАР'ЄРНІ ПОРУШЕННЯ

Секреторний IgA (sIgA): головний імуноглобулін слини, що забезпечує імунне виключення патогенів. Його дефіцит (первинний або вторинний під впливом стресу/кортикостероїдів) призводить до неконтрольованої персистенції патогенних біоплівок, зокрема грибів роду *Candida*.

Матриксні металопротейнази (ММР-2, ММР-9): ферменти, які в нормі регулюють ремоделювання тканин. При хронічному імунозапальному процесі гіперактивація ММР призводить до деструкції колагену базальної мембрани та міжклітинного матриксу, перешкоджаючи фізіологічній регенерації.

Робоча класифікація СОПР для науково-клінічного аналізу

1. Інфекційні та паразитарні

- Вірусні (герпесвіруси, ВПЛ)
- Бактеріальні (стрептокок, специфічні)
- Мікотичні (хронічний кандидоз)

⚠ Клінічний фокус: персистенція біоплівки та резистентність

2. Аутоімунні та алергічні

- Пухирчатка (Pemphigus vulgaris)
- Пемфігоїд
- Червоний плоский лишай (ЧПЛ)
- Рецидивуючий афтозний стоматит

⚠ Клінічний фокус: зрив імунної толерантності

3. Передракові стани

- Лейкоплакія (верукозна, ерозивна форми)
- Еритроплазія
- Хронічний ерозивний ЧПЛ

⚠ Клінічний фокус: індекс малігнізації, дисплазія

Сучасні діагностичні алгоритми: від скринінгу до молекулярного профілювання

Для верифікації діагнозу в сучасній науковій практиці неприпустимо керуватися лише візуальними критеріями. Діагностичний алгоритм має бути стандартизованим, покроковим і доказовим.

Етап 1:

Візуалізація

Огляд, фотофіксація, оцінка архітекtonіки елементів ураження, пальпація лімфовузлів.

Етап 2:

Скринінг

Стоматоскопія (ViziLite, VELscope) для виявлення зон прихованої флуоресценції та метаболічних змін.

Етап 3:

Верифікація

Ексцизійна/інцизійна біопсія (золотий стандарт) + гістопатологічне дослідження біоптату.

Етап 4:

Профілювання

Імуногістохімія (маркери Ki-67, p53), ПЛР-типуювання, оцінка цитокінового профілю слини.

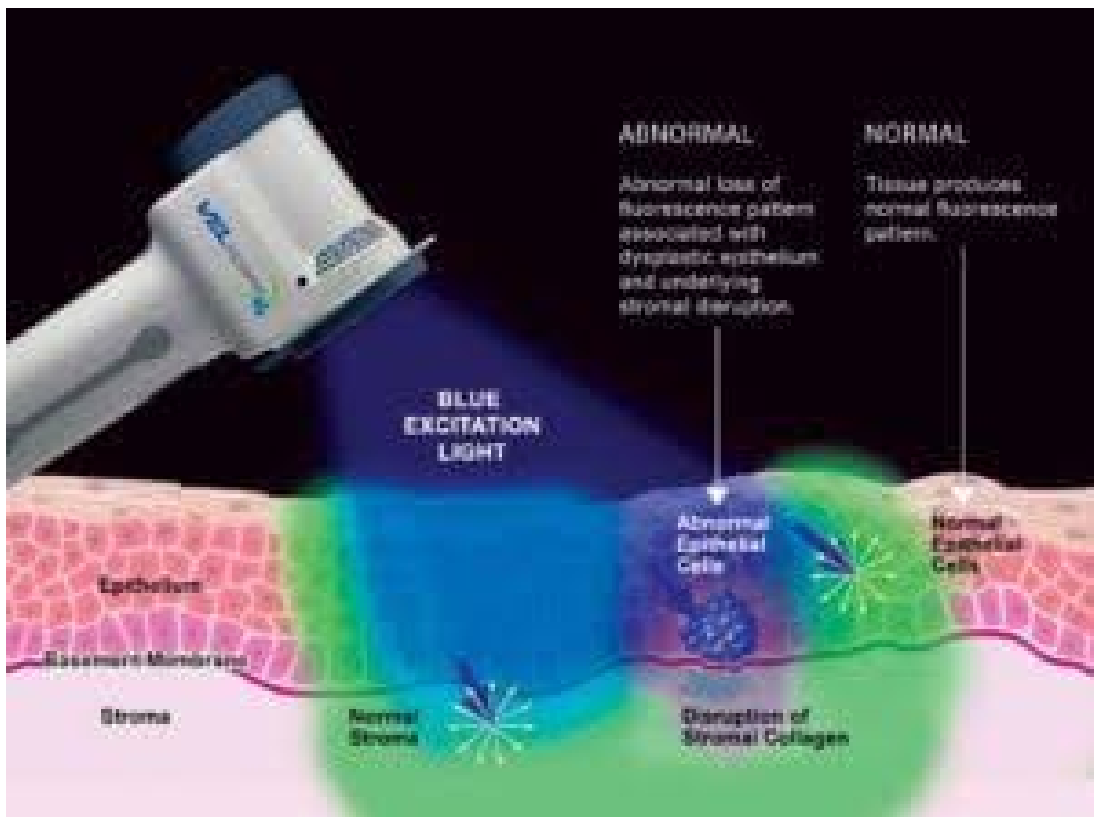
Крок 1. Первинна візуалізація та оптичний неколатеральний скринінг

Аутофлуоресцентна стоматоскопія (наприклад, технологія VELscope): базується на здатності здорових і патологічно змінених тканин по-різному поглинати та відбивати світлові хвилі певної довжини (синьо-фіолетовий спектр, 400–460 нм). Здорова тканина має інтенсивне зелене світіння завдяки флуоресценції колагену та еластину. Вогнища запалення, дисплазії або малігнізації втрачають флуоресценцію і виглядають як темні («непрозорі») зони за рахунок неоангіогенезу та зміни метаболізму клітин.

Крок 2. Цитологічний та мікробіологічний експрес-моніторинг

Рідинна цитологія (Liquid-based cytology): забезпечує високу якість мазка у порівнянні з класичним нанесенням на скло, дозволяє оцінити ступінь атипії клітин за системою Bethesda.

ПЛР-діагностика та ДНК-секвенування (16S rRNA): використовується для верифікації вірусних агентів (ВПЛ високого онкогенного ризику 16, 18 типів; ВПГ-1, 2 типів; вірусу Епштейна-Барр) та точного картування мікробіому при виразково-некротичних процесах.



Застосування приладів для **онкоскринінгу на основі аутофлуоресценції тканин (VELscope)** дозволяє лікарю та досліднику виявити приховані вогнища тканинної атипії. Метод незамінний для визначення точних меж ексцизійної біопсії.





FIGURE A

View with white light illumination
(area of previous leukoplakia
circled in black).

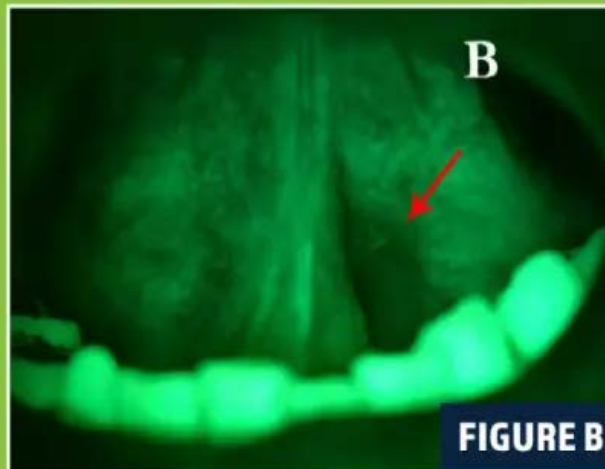


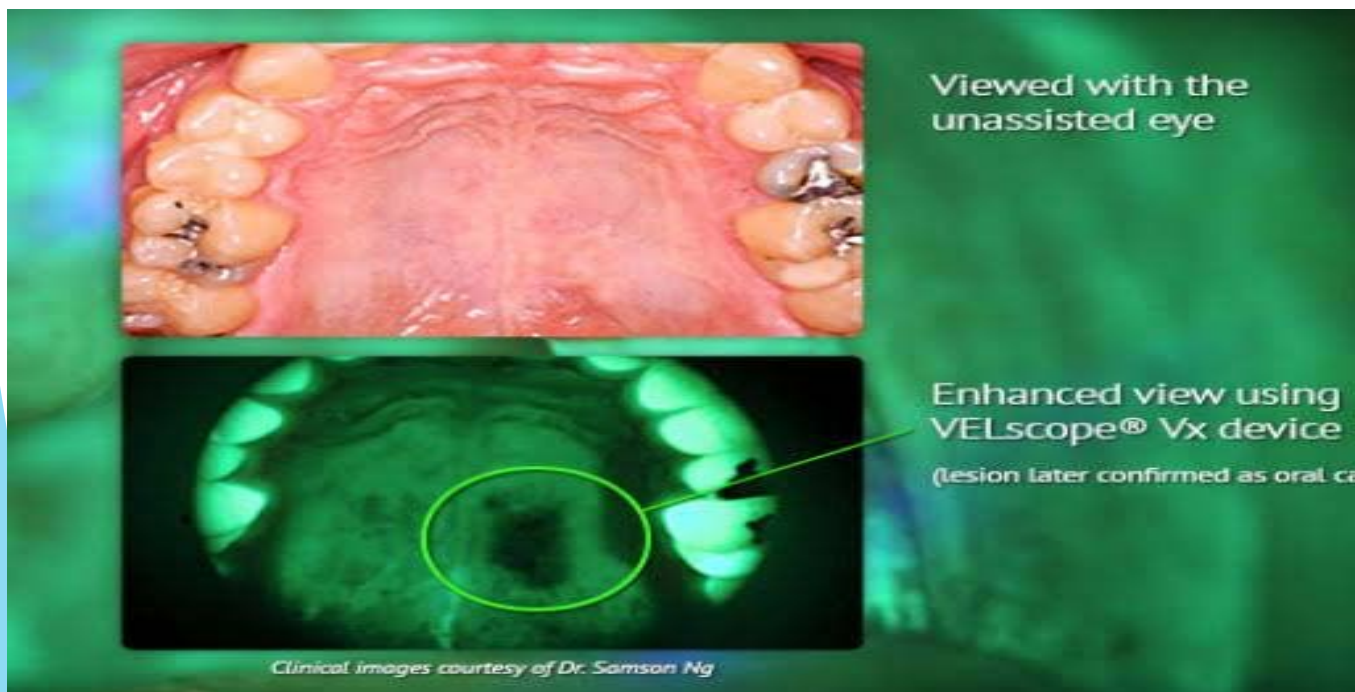
FIGURE B

VELscope showing a striking loss
of fluorescence in the area.

**Принцип збудження
флуоресценції:** синій спектр
світла (400–460 нм) змушує
клітини сполучної тканини
випромінювати зелене світіння.

Клінічна інтерпретація:
нормальна слизова оболонка
має блідо-зелене флуоресцентне
світіння.

Патологічні ділянки
(лейкоплакія, зони важкої
дисплазії) демонструють ефект
«втрати флуоресценції» і
виглядають як темні плями
через поглинання світла
патологічним клітинним
інфільтратом.



Clinical images courtesy of Dr. Samson Ng

Крок 3. Патогістологічна верифікація («Золотий стандарт»)

Ексцизійна або інцизійна біопсія: показана при будь-яких хронічних ураженнях (терміном понад 2 тижні), резистентних до стандартної терапії, або при підозрі на малігнізацію. Оцінюються: товщина епітеліального пласта, наявність акантозу, гіпер-, пара- чи дискератозу, стан базальної мембрани, характер та глибина клітинної інфільтрації власної пластинки слизової оболонки порожнини рота.

Крок 4. Молекулярне профілювання (Імуногістохімія та салівадіагностика)

Імуногістохімія (ІГХ): визначення експресії маркерів проліферації (**Ki-67**), онкосупресорів (**p53**) та молекул апоптозу (**Bcl-2**, **Bax**). Це дозволяє диференціювати простий гіперкератоз від дисплазії різного ступеня та карциноми *in situ*.

Мультиплексний аналіз саліварних біомаркерів: визначення у слині рівнів IL-1 β , IL-6, TNF- α , а також матриксних металопротеїназ за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) або технології Біо-Рлех. Салівадіагностика — це неінвазивний «рідкий біоптат», який є трендом сучасних дисертаційних робіт.

Новітні методи терапії: вектор на таргетність

Таргетна біотерапія

- ✓ Моноклональні антитіла (Ритуксимаб проти CD20+ В-клітин у терапії важкої пухирчатки).
- ✓ Інгібітори JAK-кіназ та TNF- α для супресії резистентних форм ерозивного ЧПЛ.
- ✓ Топічні таргетні гелі з інтерлейкіновими рецепторними антагоністами.

Фізико-хімічні інновації

- ✓ Фотодинамічна терапія (ФДТ): ерадикація патогенних біоплівочок та індукція локального неоангіогенезу.
- ✓ Високоінтенсивне лазерне моделювання для деструкції ділянок гіперкератозу.
- ✓ Плазмотерапія (PRP/PRF): локальні ін'єкції факторів росту.

Регенеративні технології

- ✓ Клітинні та тканинні інженерні конструкти (еквіваленти шкіри/слизової).
- ✓ Біодеградабельні гідрогелі з інкорпорованими цитопротекторами.
- ✓ Спрямована доставка макрофагів M2-фенотипу для прискорення епітелізації виразкових дефектів.

1. ТАРГЕТНА БІОТЕРАПІЯ ТА ІМУНОСУПРЕСІЯ НОВОГО ПОКОЛІННЯ

Моноклональні антитіла: застосування препаратів, що блокують конкретні ланки імунопатогенезу. Наприклад, *Ритуксимаб (Rituximab)* — анти-CD20 моноклональне антитіло, що викликає деплецію В-лімфоцитів, успішно використовується як перша лінія терапії при важких формах вульгарної пухирчатки, знижуючи титр антитіл до десмоглеїну. При резистентних формах ЧПЛ досліджується застосування блокаторів TNF- α (*Адалімумаб, Інфліксимаб*). Інгібітори JAK-кіназ (Janus kinases inhibitors): такі препарати як Тофацитиніб блокують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи (JAK-STAT), що зупиняє каскадну продукцію багатьох прозапальних цитокінів одночасно. Це революційний напрямок у лікуванні ерозивного ЧПЛ та системного червоного вовчака з проявами в порожнині рота.

2. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА ФОТОНІЧНІ ІННОВАЦІЇ

Антимікробна та протизапальна фотодинамічна терапія (aPDT): метод базується на введенні фотосенсибілізатора (метиленовий синій, хлорофіли, 5-амінолевулінова кислота), який селективно накопичується в клітинах-мішенях (активованих лімфоцитах, пухлинних клітинах або мікроорганізмах). При подальшому опроміненні лазером певної довжини хвилі (наприклад, 660 нм) відбувається активація фотосенсибілізатора з генерацією синглетного кисню та вільних радикалів. Результат: селективний фотонекроз патологічного вогнища, виражений протизапальний ефект та потужна стимуляція локальної мікроциркуляції.

Плазмотерапія (PRP- та PRF-технології): застосування аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами та фібрином. Аутоплазма містить високі концентрації факторів росту: PDGF (тромбоцитарний фактор росту), TGF- β (трансформуючий фактор росту), VEGF (фактор росту ендотелію судин). Локальні ін'єкції або аплікації PRF-мембран запускають прискорений ангіогенез та епітелізацію при хронічних виразках, променевих мукозитах та деструктивних формах захворювань.

3. РЕГЕНЕРАТИВНІ ТА КЛІТИННІ ТЕХНОЛОГІЇ

Тканинна інженерія та екзосомальна терапія: використання біосумісних матриксів (колагенових, хітозанових), заселених мезенхімальними стовбуровими клітинами, або застосування екзосом (позаклітинних везикул) стовбурових клітин. Екзосоми містять регуляторні мікроРНК та пептиди, які здатні перепрограмувати макрофаги з прозапального фенотипу M1 у протизапальний та регенеративний фенотип M2, забезпечуючи швидке безрубцеве загоєння обширних дефектів СОПР.

Список літератури:

1. Dereiko, L. V., & Antonenko, M. Yu. (2024). Molekuliarno-henetychni ta imunolohichni markery khronichnykh zakhvoriuvan slyzovoi obolonky porozhnyny rota [Molecular-genetic and immunological markers of chronic oral mucosal diseases]. *Ukrainskyi Stomatolohichni Almanakh*, (2), 14–21.
2. Kovach, I. V., & Kravchenko, L. S. (2023). Patomorfolohiia ta imunohistokhimichna VERYFIKATSIIA peredpukhlynnnykh staniv slyzovoi obolonky porozhnyny rota [Pathomorphology and immunohistochemical verification of premalignant conditions of the oral mucosa]. *Suchasna Stomatolohiia*, (4), 28–35.
3. Mashchenko, I. S., & Skiba, V. O. (2022). Mukozalniy imunitet: rol sekretornoho IgA ta matryksnykh metaloproteinaz u destruktzii barieriv SOPR [Mucosal immunity: The role of secretory IgA and matrix metalloproteinases in the destruction of oral mucosal barriers]. *Zhurnal Medychnykh Nauk*, 18(3), 112–119.
4. Savychuk, N. O., & Opanasiuk, O. V. (2024). Optychni metody nekolateralnoho skrynihu (autofluorestsentna stomatoskopiia) v praktytsi likaria-stomatolohoho [Optical methods of non-collateral screening (autofluorescence stomatoscopy) in the practice of a dentist]. *Dentalni Tekhnolohii*, (1), 45–51.
5. Zabolotnyi, T. D., Putilin, Yu. V., & Malyk, N. V. (2025). Suchasni pidkhody do likuvannia avtoimunnykh ta alerhichnykh urazhen rotovoi porozhnyny: mistse tarhetnoi bioterapii [Modern approaches to the treatment of autoimmune and allergic oral lesions: The place of targeted biotherapy]. *Visnyk Stomatolohii*, 46(1), 34–40.
6. Alrashdan, M. S., Cirillo, N., & McCullough, M. (2024). European management guidelines for oral lichen planus: The role of JAK inhibitors and biologics. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 53(3), 189–198.
7. Fitzpatrick, S. G., Cohen, D. M., & Clark, A. N. (2023). Oral mucosal manifestations of autoimmune diseases: Diagnosis, pathogenesis, and modern therapeutics. *Journal of Dental Research*, 102(7), 711–722.
8. Jaidka, S., Kumar, R., & Singh, N. (2025). Antimicrobial and immunomodulatory photodynamic therapy (aPDT) in the management of oral mucosal lesions: A systematic review. *Lasers in Medical Science*, 40(1), 54–67.
9. Kalianjane, S., & Warnakulasuriya, S. (2024). Salivary biomarkers and liquid biopsy in oral potential malignant disorders: A step closer to precision medicine. *Oral Oncology*, 148, Article 106642.
10. Scully, C., & Bagan, J. (2022). *Oral medicine: A core clinical textbook and advances in mucosal pathology* (5th ed.). Elsevier.
11. Zhang, X., Yang, Y., Li, J., & Wang, H. (2025). Exosome-mediated macrophage M1-to-M2 polarization: A novel regenerative pathway for oral mucosal ulcers. *Biomaterials and Tissue Engineering*, 31(2), 215–228.