

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.311-07:616.36 002.2(043.2)

IVASIUC Irina

**EVALUAREA AFECȚIUNILOR MUCOASEI CAVITĂȚII
BUCALE LA PACIENȚII CU HEPATITE CRONICE
VIRALE B ȘI C**

323.01 – Stomatologie

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2024

Teza a fost elaborată la Catedra de propedeutică stomatologică "Pavel Godoroja" a Facultății de Stomatologie a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", în Clinica stomatologică universitară și Clinica stomatologică „Dia Dents”.

Conducător științific:

UNCUȚA Diana

dr. hab. șt. med., conf. univ.

Conducător prin co-tutelă:

COSTEA Daniela-Elena

dr. șt. med., prof. univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

SPĪNU Constantin

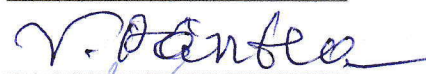
dr. hab. șt. med., prof. univ.

PÂNTEA Victor

dr. hab. șt. med., prof. univ.

BAJUREA Nicolae

dr. șt. med., conf. univ.



Susținerea va avea loc la 30 octombrie 2024 ora 14:00 în incinta IP USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 26.06.2024 (proces verbal nr.44).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Fala Valeriu

dr. hab. șt. med., prof. univ., m.c. al AȘM

Secretar:

Spinei Aurelia

dr. hab. șt. med., conf. univ.

Membrii:

Uncuța Diana

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Costea Daniela-Elena

dr. șt. med., prof. univ.

Zănoagă Oleg

dr. șt. med., conf. univ.

Referenți oficiali:

Bajurea Nicolae

dr. șt. med., conf. univ.

Tatarciuc Monica-Silvia

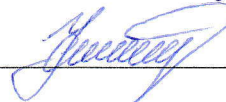
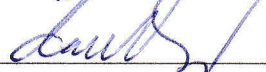
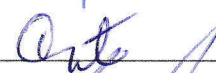
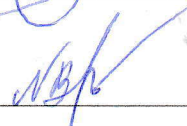
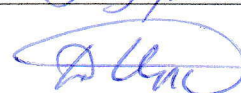
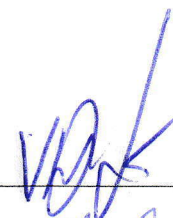
dr. șt. med., prof. univ.

Popa Cristina

dr. șt. med., conf. univ.

Autor

IVASIUC Irina



© IVASIUC Irina, 2024

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	4
INTRODUCERE	5
1. AFECȚIUNILE MUCOASEI CAVITĂȚII ORALE LA PACIENȚII CU HEPATITE VIRALE CRONICE	9
1.1. Aspecte contemporane ale manifestărilor extrahepatice orale la pacienții cu hepatite virale cronice	9
1.2. Lichenul plan oral – manifestare extrahepatică orală a pacienților cu hepatite virale cronice	10
1.3. Alte manifestări extrahepatice orale ale pacienților cu hepatite virale cronice	29
2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU	32
2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare	32
2.2. Metode de investigație și de tratament și criteriile de diagnostic	35
2.3. Metode de procesare statistică a rezultatelor	41
3. ANALIZA CLINICO-EPIDEMIOLOGICĂ A AFECȚIUNILOR MUCOASEI CAVITĂȚII ORALE LA PACIENȚII CU HEPATITE VIRALE CRONICE B ȘI C	44
3.1. Particularitățile clinice ale afecțiunilor mucoasei cavității orale	44
3.2. Particularitățile clinice ale afecțiunilor mucoasei cavității orale la pacienții fără hepatite virale cronice B și C	50
3.3. Particularitățile clinice ale afecțiunilor mucoasei cavității orale la pacienții cu hepatite virale cronice B și C	56
3.4. Analiza comparativă a rezultatelor tratamentului pacienților cu afecțiuni ale mucoasei cavității orale asociate sau nu cu hepatite virale cronice B și C	63
3.5. Particularitățile clinice ale lichenului plan oral	70
SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE	80
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	90
BIBLIOGRAFIE	92
ANEXE	106
Anexa 1. Chestionar clinic structurat de estimare clinico-epidemiologică a afecțiunilor mucoasei cavității orale la pacienții cu hepatite virale cronice B și C	107
Anexa 2. Caz clinic nr. 1 și tabloul morfopatologic	108
Anexa 3. Caz clinic nr. 2 și tabloul morfopatologic	109
Anexa 4. Cazuri clinice cu leziuni ale mucoasei cavității bucale	110
Anexa 5. Acte de implementare	111
Anexa 6. Brevete de invenție	113
Anexa 7. Certificate de inovator	115
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI	116
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	120
CURRICULUM VITAE	121

LISTA ABREVIERILOR

AMCO	-	afecțiuni ale mucoasei cavității orale
COCS	-	carcinomul oral cu celule scuamoase
FR	-	factori de risc
HBsAg	-	antigenul de suprafață al virusului hepatitei B
HVB	-	hepatita virală cronică B
HVC	-	hepatita virală cronică C
IL	-	Interleukină
IMSP	-	Instituția Medico-Sanitară Publică
IP USMF	-	Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
LLO	-	leziuni lichenoide orale
LP	-	lichenul plan
LPO	-	lichenul plan oral
MCO	-	mucoasa cavității orale
MEH	-	manifestări extrahepatice
OMS	-	Organizația Mondială a Sănătății
SS	-	sindromul Sjögren
VHB	-	virusul hepatitei B
VHC	-	virusul hepatitei C

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei cercetate: Leziunile mucoasei cavității orale (MCO) sunt definite ca orice anomalie sau modificare a suprafeței ei sau culorii, inflamația sau pierderea integrității suprafeței, care rezultă din patologia locală sau leziunile secundare a maladiilor sistemice [8, 105, 111, 154, 157, 218, 220, 232]. Afecțiunile orale reprezintă una dintre cele mai frecvente probleme de sănătate publică la nivel mondial, care afectează cu siguranță calitatea vieții pacienților și au un impact socio-economic semnificativ [22, 57, 88, 164, 175, 192]. Gama largă și prevalența afecțiunilor mucoasei cavității orale (AMCO) variază semnificativ la nivel mondial în funcție de regiune, țară și sursa de date. Conform datelor revizuirilor sistematice ale literaturii și meta-analizelor, studiilor populaționale retrospective și prospective, prevalența leziunilor MCO la nivel mondial variază în populația generală în limitele 4,9-64,7%, 10,5-61,6%, 10,8%-81,3% și 27,0-84,0%. Această variabilitate mare de prevalență între țări s-ar putea datora particularităților geografice, caracteristicilor socio-demografice, factorilor de risc locali și generali, consumului de medicamente, prezenței construcției stomatologice în populația investigată, precum și *design*-ului studiilor. AMCO au fost observate cel mai frecvent în rândul bărbaților și grupului de vârstă 41-50 de ani [8, 67, 88, 119, 159, 236]. Peste 1/3 (35,4%) dintre pacienții în vârstă de 65-74 de ani și circa 2/3 (64,0%) dintre cele în vârstă de 60-98 de ani prezintă leziuni ale MCO care necesită tratament, inclusiv circa 50% dintre acestea sunt potențial maligne și canceroase [77].

Deși, se estimează că circa 90% din populația lumii suferă de unele maladii orale în anumite momente ale vieții, aceste leziuni sunt adesea neglijate în politica de sănătate publică. Trei dintre cele mai frecvente cauze pentru adresare la medic includ leziunile premaligne și canceroase suspectate, modificări veziculo-erozive inflamatorii orale (lichen plan oral – LPO, eritem multiform, pemfigoidul mucoaselor) și candidoza orală [62, 95, 106, 168, 174, 181, 190, 240].

Hepatita virală reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni hepatice și o problemă majoră de sănătate publică la nivel global. Morbiditatea și mortalitatea prin infecțiile cu virusul hepatitei B și C (VHB și VHC) sunt în creștere [30, 40, 94, 129, 222, 228, 229, 234]. VHB și VHC, pe lângă leziunile inflamatorii și fibrotice ale ficatului, ele prezintă manifestări clinice și în alte organe, în special fiind afectată MCO. Fiziopatologia acestor simptome asociate se bazează, în principal, pe reacțiile complexului imun care apar la nivelul diferitor sisteme de organe [1, 25, 93, 101, 109, 147, 195, 209].

Manifestările extrahepatice (MEH) ale infecției cu VHC și cu VHB au fost raportate pentru prima dată la începutul anilor 1990 și pot afecta o varietate de sisteme de organe cu morbiditate și mortalitate semnificative [2, 11, 19, 34, 40, 132, 138, 238]. MEH sunt frecvente și polimorfe –

prezentându-se până la 74-75% dintre pacienții cu infecția cronică cu VHC demonstrează clinic cel puțin o MEH, majoritatea fiind cele orale [2, 7, 11, 40, 70, 193]. Circa 68,0-68,7% dintre pacienții cu HVC sunt diagnosticați cu LPO și până la 87,5% dintre pacienții cu hepatite virale cronice prezintă alte AMCO [104]. Majoritatea acestor MEH sunt declanșate prin mecanisme autoimune (producția de autoanticorpi, celulele T autoreactive și mecanismele autoimune complexe care conduc la tulburări sistemice) [11, 30, 40, 139, 193]

Morbiditatea asociată infecțiilor cu VHC și cu VHB poate implica o varietate de afecțiuni extrahepatice, inclusiv în regiunea orală, care afectează grav calitatea vieții pacientului [47, 73, 109, 231, 237, 238]. Din cauza evoluției frecvent asimptomatice sau cu tablou clinic ușor a hepatitelor cronice B și C, în aproximativ 70% dintre pacienți, MEH ar putea reprezenta primul sau unicul semn sau simptom clinic de infecție [2, 40, 99, 209]. În plus, țesuturile extrahepatice reprezintă un rezervor pentru VHC și VHB cu efect profund asupra transmiterii, morbidității și tratamentului acestor infecții [19, 40, 73, 99].

Hepatitele virale cronice sunt o problemă prioritară pentru Republica Moldova. În pofida faptului că incidența hepatitelor virale acute în Republica Moldova a scăzut, prevalența prin hepatite cronice de origine virală rămâne destul de înaltă și are o tendință de creștere. Astfel, prevalența HVB s-a majorat de la 206,4 cazuri la 100 mii de locuitori în anul 2000 până la 820,0 cazuri la 100 mii de locuitori în anul 2020, iar prevalența HVC – de la 43,4 până la 421,1 cazuri, respectiv. Indicele morbidității prin HVB primar depistată s-a redus de la 18,55 cazuri la 100 mii populație în anul 2011 până la 14,1 cazuri la 100 mii populație în anul 2022, iar morbiditatea prin HVC a crescut de la 17,18 până la 32,47 cazuri, respectiv [163, 169, 210].

Mai mult, deși studiile epidemiologice anterioare au constatat în unele țări o prevalență ridicată a leziunilor MCO, îndeosebi la vârstnici și în populația geriatrică (40,0-84,0%), actualmente există un număr mic de cercetări la nivel global, referitoare la prevalența și distribuția afecțiunilor MCO, dar și la asocierea acestor maladii cu infecția cu VHC și VHB la vârstnici în țările europene [49, 68, 157, 164, 174, 206].

Astfel, conștientizarea și recunoașterea MEH, inclusiv a manifestărilor MCO, au o importanță semnificativă nu doar pentru a facilita diagnosticul și managementul precoce a acestor leziuni, dar și pentru identificarea infecției cu VHC sau cu VHB și aplicarea măsurilor adecvate în scopul prevenirii transmiterii infecției [7, 25, 73, 137, 215]. În același timp, stomatologii și medicii de alte specialități nu acordă atenție cuvenită stării cavității orale în bolile hepatice. Răspândirea largă a hepatitelor virale, în special a hepatitei B și C, necesită cercetări stomatologice aprofundate [7, 14].

Scopul cercetării constă în analiza multidimensională a afecțiunilor mucoasei cavității orale în asociere cu hepatitele virale cronice B și C și elaborarea unui plan optim de tratament profilactic și de monitorizare în dinamică a acestor pacienți.

Obiectivele cercetării:

1. Elucidarea implicațiilor afecțiunilor mucoasei cavității orale pe fundal de hepatite virale cronice B și C.
2. Elaborarea unui protocol de diagnostic aplicabil pentru cazurile de afecțiuni ale mucoasei cavității orale la pacienții cu hepatite virale cronice B și C la diverse etape de observare clinică cu și fără hepatită.
3. Compararea rezultatelor obținute la diagnosticarea afecțiunilor mucoasei cavității orale în lotul de pacienți cu hepatite virale cronice B și C cu cel fără hepatite.
4. Stabilirea conduitei terapeutice a afecțiunilor mucoasei cavității orale la pacienții cu hepatite virale cronice B și C.
5. Elaborarea programului de monitorizare și profilaxie a afecțiunilor mucoasei cavității orale la pacienți cu hepatite virale cronice B și C.

Metodologia generală a cercetării a fost elaborată în baza analizei publicațiilor autorilor autohtoni [156] și de peste hotare [11, 40]. Pentru cercetarea și soluționarea problemelor abordate în lucrare am utilizat următoarele metode: epidemiologice analitice, istoric, clinice, anamnestic, statistice, matematice, de monitorizare și de evaluare.

Lucrarea reprezintă un studiu de cohortă de prognostic, bazat pe: 1) evaluarea AMCO la pacienții cu hepatite virale cronice B și C; 2) elucidarea implicațiilor AMCO la pacienții cu hepatite virale cronice B și C la diverse etape de supraveghere clinică; 3) elaborarea unui protocol de diagnostic și tratament a AMCO la pacienții cu HVB și HVC.

Eșantionul cercetat a inclus 2 loturi comparabile de pacienți (cu AMCO asociate cu HVB sau HVC și care nu prezintă hepatită virală cronică), selectate randomizat în baza unui chestionar clinic structurat, special elaborat. Toți pacienții au fost supravegheați și tratați similar, personal de către autor, la aceleași intervale de timp, până la finalizarea studiului. Criteriile de evaluare nu au fost modificate pe parcursul cercetării.

Noutatea și originalitatea științifică: Au fost evidențiate particularitățile de diagnostic, clinice și histopatologice la pacienții cu maladii ale MCO și cu HVB și HVC. Au fost evidențiați markerii specifici hepatitelor virale cronice B și C la pacienții cu AMCO.

Semnificația teoretică a studiului: Rezultatele studiului vor aprofunda și fundamenta particularitățile manifestărilor clinice la pacienții cu AMCO asociate cu HVB și HVC. A fost determinată conduita terapeutică și elucidate implicațiile AMCO la pacienții cu HVB și HVC la diverse etape de supraveghere clinică.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în elaborarea și implementarea în practica medicală a unui protocol de diagnostic pentru AMCO la pacienții cu HVB și HVC. Implementarea acestui protocol în practica medicală va permite diagnosticarea mai rapidă a pacienților, reducerea ratei de avansare a AMCO la bolnavii cu hepatite virale cronice, ameliorarea rezultatelor tratamentului cu un efect economic, determinat de reducerea numărului de recidive ale bolii și a duratei incapacității temporare de muncă.

Aprobarea rezultatelor tezei: Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor forumuri științifice naționale și internaționale:

1. The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors. Chișinău, Republic of Moldova, September 24-26 2020.
2. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020.
3. XXIX Международный онлайн симпозиум „Инновационные технологии в стоматологии”. г. Омск, Россия, 3-4 марта 2021.
4. Conferința științifică națională cu participare internațională „Chirurgia personalizată la adulți și copii – chirurgia viitorului”. Chișinău, Republica Moldova, 24-25 martie 2022.
5. The 37th Balkan Medical Week „Perspectives of the Balkan Medicine in the post-covid-19 era”. Chișinău, Republic of Moldova, June 7-9 2023.
6. Conferința științifică ”Tehnologii Digitale în Stomatologia Multidisciplinară”. Chișinău, Republica Moldova, 09-10 Septembrie 2023.

Cuvinte-cheie: afecțiuni ale mucoasei cavității orale, lichen plan, lichen plan oral, hepatita virală cronică B, hepatita virală cronică C, virusul hepatitei B, virusul hepatitei C, manifestări extrahepatice.

Avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării pentru realizarea studiului a fost obținut pe 21 noiembrie 2017 (procesul verbal nr. 21).

Cercetările au fost realizate în Clinica stomatologică universitară și Clinica stomatologică „Dia Dents”. Examenul histomorfologic al specimenelor de biopsie, prelevate din mucoasa orală, a fost efectuat în cadrul Catedrei de morfopatologie a Facultății de Medicină nr. 2 a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”.

Lucrarea este expusă pe 123 pagini de text digital, constă din introducere, 3 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice și indice bibliografic cu 242 de referințe. Materialul ilustrativ include 18 figuri, 25 de tabele, 1 formulă statistică și 7 anexe. subiectul tezei au fost publicate 32 de lucrări științifice, inclusiv 1 articol fără coautori, 5 articole în ediții recenzate, inclusiv 2 articole în reviste cu factor de impact.

1. AFECȚIUNILE MUCOASEI CAVITĂȚII ORALE LA PACIENȚII CU HEPATITE VIRALE CRONICE

1.1. Aspecte contemporane ale manifestărilor extrahepatice la pacienții cu hepatite virale cronice

MCO reflectă starea generală de sănătate a unei persoane. Pe lângă faptul că sunt asociate cu multipli factori (ereditari, nutriționali, infecțioși, psihologici), apar ca parte a diferitor afecțiuni dermatologice specifice (infecțioase, autoimune, inflamatorii sau ca urmare a unei reacții adverse medicamentoase), leziunile MCO sunt un indiciu clinic și pentru anumite afecțiuni sistemice [22, 57, 58, 71, 140, 162, 211]. Unele maladii sistemice afectează inițial cavitatea bucală sau leziunea orală poate fi singurul semn/simptom care contribuie la diagnosticarea anumitor afecțiuni dermatologice și/sau sistemice. Astfel, *screening*-ul prompt pentru leziunile MCO contribuie la constatarea unui diagnostic corect și ca urmare a administrării unui tratament adecvat în timp util [22, 71, 88, 181, 154, 232].

Hepatita virală reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni hepatice și o problemă majoră de sănătate publică la nivel global. Morbiditatea și mortalitatea prin infecțiile cu VHC și VHB sunt în creștere [40, 94, 129, 222, 228, 229]. Prevalența globală a VHC este estimată la 2,5%, cu o variație de la 1,3% până la 3,3% [40, 94, 234], iar a infecției cu VHB – 5,2%, variind de la 2% până la 8% [93, 222, 228]. VHC este una dintre cauzele majore de cronicizare a maladiei hepatice la nivel mondial. După infecția acută cu VHC, rata progresiei la evoluția cronică este de 75-85%, iar într-o perioadă de 10-20 de ani, cel puțin 20-30% dintre purtători ei dezvoltă ciroză hepatică, 2-7% – pot dezvolta cancer hepatic primar, iar 1-5% decedază din cauza consecințelor infecției cronice [30, 93, 94, 138, 234]. Deși incidența VHC este mai mică decât cea a VHB în multe părți ale lumii, rata infecției cronice cu VHC este mult mai mare și rata de mortalitate este în creștere [11].

Morbiditatea asociată infecției cu VHB și cu VHC nu se datorează doar sechelelor afectării hepatice cronice, dar și unei diversități de manifestări extrahepatice ale VHB și VHC care pot afecta o varietate de sisteme de organe cu morbiditate și mortalitate semnificativă. Se consideră că aceste manifestări, care sunt nespecifice pentru infecțiile cu VHB și VHC, sunt rezultatul influenței directe a virusurilor sau rezultatul răspunsului imun al gazdei la infecția cu acești viruși. Activarea imună persistentă și inflamația sistemică au un impact asupra progresării afecțiunii hepatice și dezvoltării MEH. Deoarece infecția cronică cu VHB și cu VHC frecvent este asimptomatică, conducând în multe cazuri la consecințe grave, MEH pot fi primele dovezi ale acestor infecții [11, 40, 72, 93, 94, 138, 215].

Unele dintre cele mai frecvent raportate MEH ale HVC implică regiunea orală, predominant sau exclusiv, care necesită ajustări în tratamentul stomatologic [2, 7, 24, 40, 109, 110, 238]. Leziunile orale pot apare ca prima sau unica manifestare a HVC [109]. Un studiu cuprinzător clinic, morfologic, imunohistochimic și imunologic a evaluat MCO la pacienții cu și fără VHC și a constatat că virusul contribuie la lezarea ei. Afecțiunile buzelor și ale MCO au fost mai frecvente la pacienții cu VHC, comparativ cu pacienții fără VHC [24].

Mai mult, există unele dovezi că virusii hepatitelor A, B și C sunt prezenți în lichidele orale, în special în salivă și lichidul crevicular gingival, fiind astfel un rezervor și o sursă posibilă de detectare virală în diagnosticul clinic și monitorizare. VHC poate fi detectat în țesutul din LPO, cancerul oral și glandele salivare [73, 137].

Conform datelor studiilor retrospective și prospective, manifestările orale ale VHC sunt LPO, sialadenita asemănătoare sindromului Sjögren (SS) și carcinomul oral cu celule scuamoase (COCS). Alte MEH sunt LP, crioglobulinemia, vasculita, artrita reumatoidă, boala tiroidiană, porfirie cutanată, limfomul non-Hodgkin, diabetul zaharat de tip 2, depresia, afecțiunile dentare și efectul secundar al terapiei antivirale [7, 34, 38, 73, 138, 195, 238]. Manifestările dermatologice pot apărea ca un semn precoce al afecțiunilor hepatice cronice. Mai multe rapoarte au demonstrat că 2,4-28,6% dintre pacienții cu maladii hepatice cronice (asociate virusului hepatitei C) au prezentat LP, iar manifestările dermatologice au fost prezente la 80-88,3% pacienți cu HVC. Prevalența HVC printre pacienții cu LPO variază între zonele geografice de la 3,8% în Franța până la 62% în Japonia [10, 19].

Într-un studiu transversal, prevalența LPO, sialadenitei și secreției salivare anormale a fost mai mare la pacienți cu infecție cu VHC, comparativ cu cei cu HVB cronică [25]. Cu toate acestea, unele studii au constatat lipsa legăturii între infecția cronică cu VHB și cu VHC, precum și stadiul afecțiunii, cu incidența și caracterul leziunilor MCO [209].

Așadar, VHC este frecvent asociat cu AMCO potențial maligne și maligne, este un factor declanșator al unor dintre aceste leziuni sau, cel puțin, le poate influența rezultatul. Asocierea este foarte înaltă pentru LPO, iar, conform datelor epidemiologice mai recente, este puternic suspectat pentru SS și pentru COCS.

1.2. Lichenul plan oral – manifestare extrahepatică orală a pacienților cu hepatite virale cronice

Definiția. LP este o dermatoză inflamatorie autoimună care afectează în special pielea și membranele mucoase cu aspecte clinice și histopatologice caracteristice. Este una dintre cele mai frecvente afecțiuni dermatologice care implică cavitatea orală [29, 42, 46, 59, 70, 72, 185].

LPO reprezintă o afecțiune inflamatorie, se asociază cu disfuncție imunologică mediată celular de celulele T, a epitelului scuamos stratificat a MCO, care variază ca aspect de la cheratozic la eritematos și ulcerativ. LPO reprezintă o maladie cronică cu etiologie incertă, considerată o afecțiune mediată imun, o maladie recurentă, marcată de exacerbări și remisiuni simptomatice repetate și rezistente la tratament [3, 5, 56, 80, 89, 145, 184, 216, 227].

Conform recomandărilor OMS „LPO este o maladie inflamatorie cronică de etiologie necunoscută cu recidive și remisiuni simptomatice caracteristice, care se prezintă cu leziuni reticulare albe, însoțite sau nu de zone atroifice, erozive și ulcerative și/sau de plachete” [121].

În pofida faptului că reprezintă una dintre cele mai frecvente maladii ale MCO, descrisă inițial în 1869, LPO este încă o afecțiune cu etiologie și patogeneză neclară și cu potențial de malignizare incert [27, 43, 103, 139, 230]. În plus, LPO este cel mai studiat fenotip clinic de LP în cadrul infecției cronice cu VHC [66, 160].

Etiologia LPO nu este complet elucidată și rămâne controversată. Sunt numeroși factori potențiali declanșatori implicați în patogeneza LPO – factori locali și factori sistemici ai hipersensibilității întârziate mediate de celulele T [11, 21, 37, 40, 64, 89, 151, 167].

Etiologia LPO este multifactorială și complicată. Studiile au implicat stresul, anxietatea, depresia, fondul genetic, produsele farmaceutice, materialele dentare, afecțiunile sistemice, virușii (inclusiv VHC și VHB) ca agenți care susțin factorul cauzal, influențând apariția, dezvoltarea, agravarea sau recurența LPO, însă cel mai notabil factor de risc este considerată infecția cu VHC [23, 41, 128, 117, 126, 224, 235].

VHC a fost sugerat ca un factor etiologic în LPO [103, 139, 152, 160]. Potrivit unei analize multivariate, trei condiții – pozitivitatea pentru ARN VHC (OR=6,58), nivelul scăzut de albumină (<4,0 g/dL) (OR=3,53) și istoricul de fumat (OR=2,58) – au fost asociați cu dezvoltarea LPO [152].

Așadar, etiologia LPO actualmente se prezintă ca fiind complexă, cu interacțiuni între factorii genetici, de mediu și stilului de viață, rămâne încă incertă, dar cei declanșatori inițiali sunt un răspuns autoimun la antigenii locali, inductori ai hipersensibilității mediate de celule, microorganisme și chiar de stres. Factorii de mediu (infecția cu VHC, VHB, traumele mecanice, stresul psihologic sau modificările microbiomului) pot declanșa, exacerba sau agrava maladia la indivizii cu predispoziție genetică [50, 98, 139, 151, 183, 208, 224].

Patogeneza. Studiile anterioare au constatat că LPO este o maladie autoimună, localizată, indusă de disfuncția celulelor T cu un factor predispozant intern sau extern necunoscut. Limfocitele T citotoxice activate se acumulează în lamina propria, contribuie la eliberarea unei cantități mari de mediatori ai inflamației, declanșând apoptoza keratinocitelor și degenerarea vacuolară a celulelor epiteliale bazale cu distrugerea membranei și cronicizarea pe termen lung a maladii.

Probabil, LPO este o reacție imună, mediată celular la o varietate de antigene extrinseci, autoantigene modificate sau superantigene. Printre factorii extrinseci, mai mulți agenți infecțioși, inclusiv unii viruși și *Helicobacter pylori* sunt legate de LP [39, 40, 44, 51, 52, 91, 194, 127].

În patogeneza LPO pot fi implicate atât mecanismele specifice antigenului, cât și cele nespecifice. Mecanismele specifice antigenului în LPO includ prezentarea antigenului de către keratinocitele bazale și distrugerea acestora de celulele T citotoxice. Superantigenii sunt considerați antigeni care mediază excesiv activarea non-specifică a celulelor T (degranularea mastocitelor și activarea metaloproteinazelor matriceale) [27, 56, 60, 103, 114, 172, 225].

Studiile realizate au constatat că VHC este implicat în patogeneza LPO, deși mecanismul dezvoltării acestei maladii rămâne necunoscut. Asocierea LPO cu infecția cronică cu VHC este un subiect care nu trebuie neglijat, deoarece gradul maladiei hepatice decompensate poate influența evoluția leziunilor orale ale LPO [5, 28, 38, 40, 43, 44, 66].

Dovezile epidemiologice robuste susțin legătura dintre LPO și infecția cu VHC, coexistența fiind mai mult decât o coincidență [39, 40, 90, 134, 196]. VHC se poate replica în celulele epiteliale ale MCO și poate atrage limfocitele T specifice antigenului acestui virus – prima dovadă puternică pentru implicarea VHC în patogeneza LPO [40, 151].

Un număr mare de dovezi recente susțin rolul dereglării imune și a citokinelor inflamatorii în patogeneza LP și LPO – răspunsul imun citotoxic la celulele epiteliale infectate cu VHC [29, 37, 50, 52, 194, 196, 215]. Studiile au demonstrat asocierea LP/LPO cu inflamația sistemică – activarea celulelor T și eliberarea citokinelor proinflamatorii (factorul de necroză tumorală- α , IL-2, IL-6, IL-10 și interferon), care pot avea un rol important în patogeneza LP/LPO [29, 50, 54, 56, 114, 131, 227].

Sensibilitatea genetică, toxicitatea și alți factori de mediu și au rolul său în inducerea autoimunității de către VHC. Acești factori influențează capacitatea gazdei de a elimina virusul, susțin imunitatea umorală sau răspunsul imun mediat de celule și declanșează autoimunitatea [30].

Cu toate acestea, patogenia LPO indusă de VHC este incertă. Au fost propuse mai multe ipoteze pentru a încerca să explice etiologia și patogenia LPO și asocierea acesteia cu alte maladii, inclusiv cu hepatita virală. Au fost menționate două ipoteze importante pentru a explica mecanismul de declanșare a LPO de către VHC. Prima ipoteză sugerează că persistența și replicarea virusului în epiteliul oral provoacă un efect citotoxic asupra celulelor epiteliale și contribuie astfel direct la dezvoltarea leziunilor. A doua ipoteză presupune că rata mare de mutație a virusului poate declanșa un răspuns imun al gazdei prin activarea repetată a celulelor imune, crescând probabilitatea de reacție încrucișată cu propriul țesut, inclusiv celulele epiteliale orale, și, în consecință, risc de boli autoimune. Datele recente au arătat că celulele T specifice VHC pot fi depistate în MCO a pacienților cu HVC și LPO [3, 30, 70, 147, 151]. Savanții au sugerat că

răspunsul generat de factorii gazdă (în primul rând, factorii imunologici și genetici), indus de infecția cu VHC, sunt mai importanți decât factorii virali în patogeniza LPO asociată cu HVC [70].

Așadar, datele acumulate susțin că mecanismele imunologice au un rol vital în patogeniza LPO, în special în producția masivă a diferitor celule și mediatori inflamatorii. Se consideră că maladia rezultă din interacțiunea complexă dintre gazdă, stilul de viață și factorii de mediu care au ca rezultat dereglarea imună mediată de celule [30, 51, 56, 91, 98, 127].

Multe cercetări au sugerat o asociere semnificativă dintre LPO și infecția cu VHC. Cu toate acestea, studiile efectuate în întreaga lume au concluzionat rezultate contradictorii [3, 74, 90, 122]. Unele studii au raportat o incidență a LPO semnificativ mai mare la persoanele cu anticorpi și ARN-VHC pozitivi, comparativ cu cei cu constatări negative, și apariția oricărei MEH, altele decât LPO, a fost mai mare la pacienții cu VHC în comparație cu cei fără VHC [90, 122].

În pofida acestui fapt, prevalența (0-65%) și puterea asocierii epidemiologice între LP/LPO și VHC variază considerabil de la o zonă geografică la alta [3, 13, 66, 145]. Prima cercetare a unei relații între LP și VHC a fost publicat în 1978 [10, 64, 136, 207, 215], iar cea dintre LPO și VHC – în 1991 [7, 70, 145, 202]. Ulterior, multiple studii de caz, de caz-control, de cohortă și studii controlate au confirmat asocierea LP, în special și mai semnificativ a LPO, cu VHC [7, 11, 28, 40, 74, 136, 145]. Meta-analizele au sugerat o legătură fermă între LP și infecția cu VHC: riscul dezvoltării LP la pacienții cu VHC, comparativ cu persoanele sănătoase, a fost de 2,5-7,1 ori mai mare, iar cel de infecție cu VHC la pacienții cu LP a fost de 4,5 ori mai mare [58, 65].

Cercetările efectuate în Spania, SUA, Italia, Japonia, China și Brazilia au constatat o prevalență semnificativ mai mare a infecției cu VHC la pacienții cu LPO în comparație cu lotul-martor. Incidența HVC la pacienții cu LP (1,8%) a fost semnificativ mai mare decât în lotul-martor (0,6%; $p < 0,001$). Incidența HVB la pacienții cu LP (2,2%) a fost, de asemenea, semnificativ mai mare decât la indivizii din lotul-martor (1,1%; $p < 0,001$) [229]. Cu toate acestea, asocierea între infecția cu VHC și LP/LPO este incertă din cauza distribuției geografice marcate a prevalenței infecției cu VHC la pacienții cu LP (0-63%) [74, 120] și cu LPO (0-35%) în diferite zone geografice [91, 107, 165, 154, 183].

Rezultatele unui studiu au constatat că printre pacienții LPO rata infecției cu VHC este de 6 ori mai mare, iar în rândul pacienților cu VHC incidența LPO este de 8 ori mai mare. Un studiu pe 1557 de pacienți cu LP a relevat o asociere a LP cu VHC, dar nu și cu VHB [11, 28]. Alt studiu de caz-control, realizat pe 551 de pacienți cu LPO și 216 fără LPO, a evidențiat o corelație semnificativă a LPO cu VHC (23,96% și 4,63%; $p < 0,001$), dar nu și cu VHB [72]. Pacienții taiwanezi cu LPO au o rată de infecție cu VHC de 5 ori mai mare, comparativ cu populația generală

[44]. Un studiu prospectiv japonez de supraveghere a pacienților infectați cu VHC a evidențiat o rată anuală de incidență a LPO de până la 12,5% [165].

O meta-analiză, care a apreciat legătura dintre LPO și VHC, a subliniat că asocierea la nivel global apare în 2% din cazurile de LPO, ceea ce sugerează că testarea pacienților cu LPO pentru infecția cu VHC ar trebui efectuată doar în țările cu un număr crescut de cazuri a infecției cu VHC. Relația dintre infecția cu VHC și LPO depinde de prevalența acesteia în populația generală [70, 165]. Această constatare a fost confirmată și de altă meta-analiză, care a relevat diferențe geografice: în Franța doar 4% dintre subiecții cu LPO aveau infecție cu VHC, comparativ cu Italia unde incidența a fost de circa 30% și Japonia cu 62%. Autorii au evidențiat un risc de 6 ori mai mare de infecție cu VHC în rândul pacienților cu LPO. Multe studii au demonstrat că 2,4-8% dintre pacienții cu afecțiuni hepatice cronice (asociate cu HVC) prezintă LPO [10, 70].

Conform rezultatelor unei meta-analize, realizată în baza examinării analitico-sintetice a 64 de articole, pacienții cu LPO aveau de 5,58 ori mai multe șanse de a prezenta o infecție concomitentă cu VHC, comparativ cu lotul martor [84, 207]. Într-o meta-analiză a studiilor retrospective, prevalența infecției cu VHC a fost de 3-9 ori mai mare la pacienții cu LPO, comparativ cu lotul martor [165]. Alte 4 meta-analize independente furnizează dovezi solide de asociere puternică a LP și LPO cu VHC [10, 40, 132, 165, 198]. Rezultatele unei meta-analize recente, publicate în 2023, sugerează că pacienții cu LPO prezintă o tendință semnificativă de dezvoltare a HVB (de 1,62 ori; $p < 0,05$) și a HVC (de 4,09 ori; $p < 0,001$) [79]. Pacienții cu LP au un risc mai mare de 4,8-6 ori, iar cei cu LPO – de 5,6-6 ori de a fi seropozitivi pentru infecția cu VHC, comparativ cu subiecții din lotul martor [10, 72, 132, 136, 198]. Pacienții cu VHC au un risc de 2,5-4,5 ori mai mare de a avea LP, comparativ cu subiecții care nu prezintă VHC [132, 198].

Deși asocierea infecției cu VHC cu LPO insistă de a fi studiată în continuare, rezultatele multor monitorizări sugerează că VHC poate fi implicat în patogeneza LPO, iar LPO poate fi considerată o MEH a HVC. Cu toate acestea, cauzalitatea dintre aceste tulburări nu este încă stabilită și necesită mai multe cercetări. Multiple studii au concluzionat că medicii care acordă asistență medicală pacienților cu LP sau cu LPO trebuie să ia în considerare *screening*-ul acestora pentru HVC. Pe de altă parte, LPO este considerat o MEH cronică persistentă a infecției cu VHC, fapt care sugerează necesitatea unei examinări de rutină a MCO la pacienții diagnosticați cu această afecțiune hepatică [72, 74, 79, 90, 136, 139, 152]. Conform unui ghid, în regiunile cu prevalență scăzută a VHC, examenul serologic devine necesar pentru acest virus și trebuie efectuat în cazul factorilor de risc individuali și/sau în cazurile de eroziune sau LPO rezistent la tratament [35]. Cu toate acestea, clinicienii trebuie să țină cont de faptul că LPO poate fi asociat și cu o maladie sistemică [11].

În literatura disponibilă lipsesc rapoarte mai extinse despre prevalența patologiei MCO, în special a LPO, la pacienții cu infecția cronică cu VHB [45, 209]. Un studiu realizat de savanții din Turcia a constatat o prevalență ridicată a LPO la pacienții cu HBsAg pozitiv [25, 195]. Altă cercetare, realizată în Iran, a relevat o prevalență a HBsAg la pacienții cu LPO de 6,71%, semnificativ statistic mai mare decât cea din lotul martor (1,49%; $p=0,03$) [115]. O monitorizare, realizată în India, a constatat că riscul de dezvoltare a LPO la pacienții pozitivi pentru HBsAg este de 2 ori mai mare, comparativ cu cei cu HBsAg negativ. Un studiu de caz-control, realizată în Iran, și altul transversal, realizat în Pakistan, nu au detectat nicio asociere între LPO și HBsAg sau LPO și anticorpii pentru VHC [58, 158]. Autorii consideră că aceste diferențe pot fi atribuite unei prevalențe mai scăzute a infecției cu VHB și cu VHC, comparativ cu alte țări, variației genotipice sau altor factori etiologici. Asocierea LPO cu VHC sau cu VHB poate avea o corelație regională, deoarece este mai mult raportată în țări precum cele din Marea Mediterană, Estul și Sud-Estul Asiei, America de Sud, posibil din cauza incidenței mai mari a infecției cu VHC [58, 107, 158].

Cu toate acestea, conform statisticii derivate din cercetările realizate anterior, sunt raportate rezultate diferite despre asocierea HBsAg și LP [115]. Motivul ar putea fi: 1) prevalența ridicată a HVB în unele părți ale lumii, cum ar fi Italia, 2) factorii epidemiologici și imunologici necunoscuți, care prezintă persoana predispusă la virusul hepatitei, 3) sensibilitatea genetică a unei populații la infecție cu virusul hepatitei și 4) asocierea maladiilor hepatice cronice cu LP sunt menționate în majoritatea rapoartelor, în timp ce asocierea HBsAg pozitiv cu LP fără afecțiuni hepatice au fost raportate rar. Astfel, autorii consideră necesară efectuarea testelor pentru HBsAg la pacienții cu LP, iar cei cu maladii hepatice cronice necesită o monitorizare mai atentă [115].

Pe lângă variația unui posibil factor etiologic și patogen, care încă nu a fost stabilit, diverși cercetători au sugerat că relația între LPO și infecția cu VHC sau cu VHB ar putea fi rezultatul unor factori genetici, de mediu sau geografici, care ar putea explica diferențele în susceptibilitățile genetice, prevalenței mai scăzute și diferitor genotipuri ale virusurilor hepatitei, diferitor metode și criterii de diagnostic care pot afecta rezultatele și ar explica aceste date contradictorii. Variațiile în incidența HVC ar putea explica diferențele de incidență a acesteia la pacienții cu LP/LPO [11, 40, 74, 110, 118, 158]. Pe de altă parte, incidența LPO ca MEH este, probabil, scăzută în faza incipientă a infecției cu VHC, prin urmare, durata infecției cu VHC trebuie luată în considerare la constatarea diagnosticului [110].

O altă abordare a legăturii dintre LP/LPO și infecția cu VHC este procesul de evaluare a prevalenței LP/LPO la persoanele infectate cu VHC. Conform rezultatelor diferitor studii, prevalența LPO la pacienții cu infecție cronică cu VHC a fost mai mare decât se aștepta și a variat de la 1,5% în America și Europa de Nord la 1,5-3,5% în Europa de Vest și de Est și până la 35% în Egipt, Japonia și Europa de Sud, iar cea a LP – de la 1,6% până la 20% [90, 99, 193].

Un studiu retrospectiv, observațional, de caz-control recent, publicat în 2023, a relevat că semnele și simptomele MCO au fost mai frecvente în rândul pacienților cu VHC, comparativ cu martorii sănătoși. Frecvența a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu VHC a xerostomiei (40%), percepției alterate a gustului (24%) și LPO (20%), dar nesemnificativ statistic în ceea ce privește limba atrofică (18%), pigmentarea orală (14%) și paloarea orală (10%) [99]. Xerostomia a fost raportată la 5-55% dintre persoane infectate cu VHC [138].

O publicație științifică, care a examinat 277 de pacienți cu HVC și 5.273 de pacienți ambulatorii care solicitau asistență stomatologică, a determinat o prevalență a LPO de 4,7% și de 2,0%, respectiv, diferența fiind semnificativă ($p=0,002$). Autorii au concluzionat că VHC nu poate fi suficient în sine pentru a fi agent cauzal pentru dezvoltarea leziunilor LPO și că factorii gazdă prezintă un rol important în patogeniza LPO legată de VHC [133].

Astfel, printre pacienții cu VHC rata LPO era mai mare de două ori (4,7% și 2,0%), iar printre cei cu LPO rata infecției cu VHC – de 11 ori (22,1% și 2,0%). LPO poate apărea sau persista chiar când ARN-VHC seric este negativ după terapia combinată cu interferon și ribavirină pentru pacienții cu HVC. Aceste constatări contrazic ideea că VHC este agentul cauzal direct al LPO [133].

Alte articole științifice din diferite țări și din diverse regiuni geografice au concluzionat că nu există dovezi statistic semnificative de asociere între LP, în general, și LPO, în special, cu infecția cu VHC sau cu VHB. VHC și/sau VHB nu prezintă un rol etiologic în LPO [107, 118, 120, 167, 171, 207, 242]. Nu există o creștere a prevalenței manifestărilor LPO la pacienții infectați cu virusul hepatitei B și C [63] și nu este necesar *screening*-ul pentru VHC sau VHB la cei cu LPO [202].

Astfel, unele cercetări au demonstrat o relație cauzală semnificativă între VHC și LP sau LPO, iar unele au raportat contrariul. Aceste rezultate pot fi explicate parțial prin diferite niveluri endemice a VHC între diferite zone geografice. Cercetătorii nu exclud rolul factorilor genetici care controlează efectele imune și posibilitatea unor modificări induse în organism de VHC cu declanșarea unui răspuns autoimun. Rezultatele publicate sunt, de asemenea, într-o concordanță directă în dependență de *design*-ul studiului (volumul eșantionului, criteriile de includere și excludere a pacienților). Relația dintre LPO și VHC pare să fie predominantă în țările mediteraneene, Japonia și SUA, în timp ce în Egipt și Nigeria nu era semnificativă: asociația nu era semnificativă: țări cu prevalență mai mare a VHC, comparativ cu Japonia [19, 58, 99, 118, 120, 171, 242]. Cu toate acestea, o asociere între LPO și seropozitivitatea VHC nu a fost demonstrată în Franța, Regatul Unit al Marii Britanii, Scandinavia, India și în unele țări cu prevalență ridicată a VHC (Egipt și Nigeria) [107, 145].

Astfel, dezacordurile observate între studiile efectuate până în prezent pot fi explicate prin distribuția geografică variată a infecției cu VHC între diferite țări, care poate determina susceptibilitatea genetică diferită a gazdelor, diferențele de genotipuri ale VHC. De asemenea, diferențele de prevalență a VHC, erorile în selectarea populației pentru studiu, predispoziția genetică la hiperreactivitatea sistemului imunitar și, nu în ultimul rând, rezultatul opțiunilor contemporane de tratament pentru VHC, adoptate în ultimii 5-10 ani, care reduc numărul de infecții active cu VHC [19, 58, 98, 99, 107, 120, 242].

În aceste cazuri, întrebarea cheie este dacă puterea unor astfel de studii a fost suficientă pentru a detecta orice diferențe în prevalența VHC la pacienții cu LPO și cea a LPO la pacienții cu VHC. Pentru a obține o putere acceptabilă sunt necesare cercetări pe eșantioane mari. Astfel, eterogenitatea geografică a asocierii dintre VHC și LPO observată între studii poate fi explicată prin diferențele în caracteristicile socioeconomice ale populațiilor, *design*-ul cercetărilor (dimensiunea și metoda de selecție a eșantionului, structura de vârstă și sex, sensibilitatea metodelor de testare, maladia recentă de VHC), diversitatea imunogenetică a gazdei și persistența diferitor genotipuri ale VHC (prevalența cărora prezintă anumite variații geografice) [3, 19, 66, 99, 132, 198, 242], vârsta, durata infecției cu VHC și tratamentele bazate pe interferon [66, 132, 198, 242].

Așadar, numeroase studii epidemiologice au constatat o asociere puternică, cu variații geografice semnificative, a LP/LPO cu infecția cronică cu VHC, comparativ cu VHB nu este atât de puternică sau chiar lipsește. Cu toate acestea, mecanismele profunde implicate nu au fost clar elucidate. În ceea ce privește patogenia acestei asocieri, au fost postulate mai multe teorii: 1) replicarea virală în keratinocite [70, 116], 2) teoria autoimună [54, 70, 116, 151], 3) rolul stresului oxidativ [70, 165, 191], răspunsul imun al gazdei [50, 54, 70, 116, 151]. Cu toate acestea, niciuna dintre acestea nu explică clar mecanismele patogene implicate. Nu este clar dacă VHC duce la LP/LPO direct prin replicare în celulele infectate sau indirect prin activarea mecanismelor imunologice (activarea răspunsului imun asociat cu sinteza de autoanticorpi). Cele mai multe studii arată că leziunile sunt rezultatul răspunsului imun al gazdei la componentele virale și nu o consecință a acțiunii directe a virusului [70, 116, 151].

Epidemiologie. LPO este diagnosticat frecvent la adulții de vârstă medie și vârstnici de ambele sexe, cu o predominanță la femei în a 4-6 decadă a vieții (1,4:1-2,0:1), și este depistat rar la copii [48, 52, 64, 84, 145, 185, 240].

LPO apare mult mai frecvent decât forma cutanată, tinde să fie mai persistent și rezistent la tratament [139, 226]. Prevalența și incidența exactă a LPO nu sunt cunoscute și variază semnificativ. Deși lipsesc criteriile de diagnostic clare, nu este folosită o metodologie comună în studiile epidemiologice și nu există un consens asupra adevăratei prevalențe a LPO. Valoarea

medie globală reprezintă 1,01-1,27% din populația generală cu variații în funcție de zona geografică studiată: de la 0,35% până la 2,6% [21, 31, 80, 121, 193, 201, 219] și de la 0,1% până la 5,0% din populația generală adultă [12, 31, 84, 98, 189, 201, 224], dar și în funcție de sexul pacienților (bărbați – 0,96%, femei – 1,57%) [72, 84]. Incidența LPO estimată la nivel mondial este de până la 2,2% [98, 201].

În 2 revizuri sistematice și meta-analize recente, publicate în 2020 și 2021, LPO a prezentat o prevalență globală de 0,89-1,01% în rândul populației generale și de 0,98% printre pacienții care solicită asistență dermatologică. Acest indicator avea diferențe geografice marcate ($p < 0,001$): o prevalență mai mare a fost constatată în America de Sud (1,74%), Africa (1,43%) și Europa (1,32%) și una mai scăzută în Asia (0,83%), iar cea mai scăzută a fost raportată în India (0,49%). O prevalență mai mare a LPO a fost constatată în țările non-asiatice, în rândul femeilor și persoanelor de peste 40 de ani [29, 59, 82, 124].

Printre pacienții cu LPO, prevalența infecției cu VHC variază de la 14,7% până la 26,3%. Prevalența LPO la pacienții cu HVC variază între diferite zone geografice: 1,5% în America de Nord și Europa de Nord; 1,5-3,5% în Asia de Sud, America Centrală și Latină, Australia, Europa de Vest și de Est; $>3,5\%$ în Orientul Mijlociu, Africa de Nord, Asia Centrală și de Est; 35% în Egipt, Japonia și Europa de Sud [66, 165, 146].

Caracteristici clinice. Simptomele LPO variază în funcție de forma clinică a maladiei și depind de severitatea leziunilor. Aproximativ 82% dintre pacienții cu LPO nu prezintă simptome clinice sau raportează disconfort nespecific, cum ar fi rugozitate sau senzație de uscăciune la nivelul mucoasei orale. Ulterior, apar pete roșii sau albe pe MCO care treptat evoluează spre eroziuni și ulceratii cu amplificarea intensității simptomelor (rugozitate, senzație de arsură sau durere, disconfort, iritație, xerostomie, sângerare și disgeuzie), care frecvent nu corespund manifestărilor clinice. Simptomele apar la 18% dintre pacienți, în special la ingerarea alimentelor calde sau picante și contribuie la dificultăți de masticăție, deglutiție și fonație. În plus, pacienții cu LPO prezintă niveluri mai ridicate de stres (41-87%), anxietate (29-55%), depresie (31%) și o calitate mai scăzută a vieții [33, 139, 155, 161, 183, 208, 237].

Aspectele clinice ale LPO sunt diverse și polimorfe, pot apărea ca forme clinice variate, frecvent asociate. LPO adesea reprezintă o provocare diagnostică și terapeutică, datorită evoluției sale îndelungate cronice, frecvent recidivante, cu perioade alternante de exacerbări și remisiuni, și refractare la tratamentele disponibile [3, 71, 80, 89, 103, 177, 226]. Manifestările clinice caracteristice ale LPO se prezintă ca placarde albe care se măresc și se unesc pentru a forma un model reticular, inelar sau plachetar cu sau fără atrofiere sau eroziune. Din punct de vedere clinic, în literatura de specialitate sunt evidențiate șase tipuri clasice de LPO, fiecare prezentând forme distinctive (reticulară sau tipică keratozică, plachetară, forma atrofică (eritematoasă) sau

exsudativ-hiperemică, erozivă sau ulcerativă și buloasă), ceea ce poate pune în dificultate diagnosticarea. Aceste forme pot fi prezente simultan sau izolat, fie cu manifestări cutanate concomitente. Cele mai frecvente tipuri de LPO sunt formele reticulare și erozive [54, 71, 134, 145, 185, 219, 226].

Sunt descrise șase subtipuri de LPO, conform expresiei clinice (Canto H, 2010, Weston G, 2015, Gupta S, 2015, Lauritano D, 2016):

1. Forma reticulară sau tipică keratozică (circa 90-92% din cazuri). Este cea mai des întâlnită formă ce se caracterizează prin numeroase linii sau striuri alb-cenușii ușor înălțate care se întrepătrund (așa-numita plasa Wickham) care produc un desen inelar sau dantelat. Striile sunt, de regulă, amplasate bilateral și simetric pe MCO ale obrazilor, dar pot fi observate pe limbă, mai rar pe gingii și buze. Această formă, de obicei, nu provoacă careva simptome clinice subiective și este depistată la un control de rutină.
2. Forma plachetară (circa 36% din cazuri) se caracterizează prin pete albe omogene, similare clinic cu leucoplazia, însă are o distribuție multifocală. Plachetele, de obicei, au o suprafață ușor reliefată sau netedă și plată și apar cel mai des pe suprafața dorsală a limbii și MCO.
3. Forma atrofică, eritematoasă sau exsudativ-hiperemică (circa 44% din cazuri) se caracterizează prin apariția unor pete roșii cu striuri albe foarte fine. Poate fi asociată cu forma erozivă sau reticulară. Proporția între ariile atrofice și și keratinizate, de obicei, variază pe toată suprafața afectată. Cel mai des este lezată gingia atașată cu o distribuție neregulată pe cadrane. Pacienții prezintă acuze de senzație de arsură în cavitatea orală, sensibilitate și disconfort.
4. Forma erozivă (ulcerativă) (circa 9% din cazuri) este cel mai semnificativ tip, prezintă leziuni simptomatice, inclusiv cu ulcerării în centrul afecțiunii. Ulcerul este, de obicei, acoperit cu o membrană albă, fibrinoasă și înconjurat de mucoasă eritematoasă. Evoluția bolii este mai dinamică cu implicarea zonelor noi de la o săptămână la alta. La examinarea clinică se atestă strii albicioase în jurul eroziunii.
5. Forma papulară (circa 11% din cazuri) este o formă rară, care conține papule mici, albe, reliefate, de dimensiuni punctiforme (1-2 mm în diametru), poate genera plase fine și forma un model asemănător dantelei.
6. Forma buloasă (circa 1% din cazuri), de asemenea, este rară. Bulele pot fi de la câțiva milimetri până la câțiva centimetri în diametru, sunt prezente o durată scurtă de timp, după care se sparg lăsând ulcere dureroase. Aceste leziuni sunt constatate mai frecvent în zona molarilor trei. Mai rar apar pe limbă, gingii și mucoasa buzelor. Acest tip de LPO se asociază, de obicei, cu forma reticulară [21, 33, 59, 102, 155, 167, 221].

Savanții au propus clasificări clinice simplificate ale acestor 6 subtipuri de LPO: S. Silverman (1985) a propus 3 subtipuri (reticular, atrofic și eroziv) și N. Hedberg (1986) – 2 subtipuri (keratotic sau alb și eritematos sau roșu) [103, 161].

Formele reticulare, papulare și plachetare ale LPO, cunoscute ca „leziuni non-erozive” sau „forme predominant albe”, sunt frecvent subiectiv asimptomatice, adesea detectate incidental de către medicul stomatolog [5, 20, 33, 36, 42, 123, 194]. Leziunile atrofice, erozive, ulcerative și buloase, denumite „leziuni erozive” sau „forme predominant roșii”, provoacă simptome subiective severe (în principal, durere și senzație de arsură), care limitează aportul alimentar și igiena orală defectuoasă. LPO eroziv afectează considerabil calitatea vieții legată de sănătatea orală cu impact semnificativ asupra sănătății generale, indiferent de vârstă și sex. Forma erozivă este cea mai gravă și recurentă variantă clinică, iar cele erozive și buloase se pot transforma în forme ulcerative. Pacienții cu LPO raportează sănătate orală și generală mai slabă cu reducerea calității vieții, îndeosebi în formele eroziv-ulcerative [5, 55, 66, 84, 123, 161, 239].

Leziunile LPO au o distribuție caracteristică, de obicei, multiple, bilaterale (foarte rar unilaterale), simetrice (90%), pot apărea singure sau simultan în diverse combinații și implică MCO (60-90%), suprafața dorsală a limbii (30%), gingiile (10%), mucoasa buzei inferioare și palatul dur. Conform rezultatelor mai multor studii, primele 3 localizări, predispuse la traume, sunt cele mai frecvente (80-90% din cazuri). Cu toate acestea, planșeul bucal, palatul dur și mucoasa buzelor sunt rareori afectate. Leziunea mucoasei buzelor, îndeosebi izolată, este rară și neobișnuită, dar cu o preponderență pe buza inferioară [71, 91, 92, 114, 161, 184, 226]. Deși pacienții au frecvent mai mult decât o formă de LPO, leziunile sunt de regulă reticulare sau erozive [161, 226].

LPO adesea este însoțit de leziuni cutanate [3, 23, 103, 130, 161, 185, 224]. În 20-30% dintre pacienți, leziunile orale reprezintă singura manifestare a LPO. Aproximativ 15-20% dintre pacienții cu LPO dezvoltă leziuni cutanate și circa 20% prezintă forme genitale concomitente. Printre pacienții cu LP cutanat, leziunile orale apar până la 60-70% din cazuri [41, 61, 91, 130, 161, 224, 226].

LPO este o afecțiune dinamică cu o evoluție clinică variabilă, perioade asimptomatice, legate de prezența leziunilor albe, și perioade active, asociate cu cele roșii [5, 6, 20, 64, 80, 167, 185].

Mai multe studii s-au concentrat pe evaluarea clinică și diferențele histopatologice între pacienții ce prezentau LPO asociat cu și fără infecție cu VHC. S-a remarcat faptul că pacienții cu LPO și infecția cu VHC au forme mai severe și mai extinse. La acești pacienți evoluția LPO este cronică, iar răspunsul la tratamentele clasice este redusă, cu prognostic nefavorabil. Posibil, există o corelație între severitatea maladiei hepatice și exacerbarea leziunilor în LPO [66, 70].

Complicații. Principala complicație a LPO este calitatea redusă a vieții pacienților, determinată de sindromul algic, în special în leziunile atroifice sau eroziv/ulcerative. Candidoza orală poate, de asemenea, complica LPO, mai ales când sunt administrați corticosteroizii topici puternici. Cea mai periculoasă complicație este riscul de transformare malignă și dezvoltarea carcinomului oral cu celule scuamoase (COCS). Cu toate acestea, LPO poate fi asociat și cu o maladie sistemică [11, 95, 139, 237].

Diagnosticul. Deoarece LPO este o afecțiune cu potențial de malignizare, diagnosticul precoce și exact are un rol decisiv, fapt care permite un management adecvat în timp util și ameliorarea calității vieții pacientului [27, 32, 64, 183, 185, 239]. Însă, varietatea clinică diversă și natura asimptomatică a LPO fac maladia o problemă de sănătate subdiagnosticată [84].

În prezent, nu există încă criteriile de diagnostic pentru LPO acceptate pe scară largă. Diagnosticul se face în baza unei combinații de criterii clinice, histologice și include: 1) istoricul medical detaliat și examenul clinic muco-cutanat complet, 2) investigația citologică, 3) analizele hematologice și 4) biopsia (examenul histopatologic) și 5) evaluarea imunofluorescentă [54, 84, 91, 145, 184, 185, 240]. Cu toate acestea, leziunile clasice ale LPO (bilaterale, reticulare, plasa Wickham) pot fi diagnosticate doar în baza aspectului clinic. Prezentarea clinică a formelor mai rare poate fi în mare măsură diferită de LPO clasic și, prin urmare, dificil de diagnosticat doar în baza examenului clinic [3, 13, 53, 64, 84, 161, 233].

Schimbări semnificative au fost făcute de-a lungul anilor privind diagnosticul LPO. Pentru a defini mai bine criteriile de diagnosticare ale LPO, în 1978 OMS a conceput un set de criterii clinice și histopatologice pentru diagnosticul LPO. Însă, aceste criterii sunt tipice, dar nespecifice, și nu fac distincție între LPO și leziuni lichenoidale orale (LLO). Criteriile au fost modificate în 2003 de van der Meij și van der Waal, care au confirmat absența displaziei epiteliale în diagnosticul LPO. Cea mai nouă abordare de diagnostic pentru LPO a fost publicată în 2016: autorii au comparat criteriile stabilite de OMS cu cele modificate de van der Meij și van der Waal. Au raportat o corelație ușoară-moderată clinică și histopatologică în diagnosticul definitiv al LPO și au recomandat asocierea acestor criterii pentru diagnosticul definitiv. Cea mai recentă clasificare modificată, este a Academiei Americane de Patologie Orală și Maxilo-facială (2016), care include caracteristicile clinice și histopatologice capabile să diferențieze corect LPO de LLO:

1. Criterii clinice: a) distribuție simetrică multifocală, b) leziuni albe și roșii care prezintă una sau mai multe dintre următoarele forme: reticulară/papulară, atrofică, eritematoasă, erozivă (ulcerativă), plachetară, buloasă; c) leziunile nu sunt localizate exclusiv în locurile de plasare a produselor de tutun fără fum, adiacent și în contact cu restaurările dentare; d) debutul leziunilor nu corelează cu inițierea tratamentului medicamentos sau utilizarea produselor care conțin scorțișoară.

2. Criterii histopatologice: a) infiltrat predominant limfocitar sub formă de bandă sau neregulat la interfața dintre epiteliu și țesutul conjunctiv (dintre epiteliu și lamina propria în partea superficială a țesutului conjunctiv); b) degenerarea prin lichefiere hidropică a celulelor bazale; c) exocitoză limfocitară; d) absența displaziei epiteliale; e) absența modificării arhitecturale epiteliale verucoase [27, 75, 84, 123, 151, 155, 184].

Biopsia țesutului marginal, care conține atât leziuni cât și zone cu aspect normal, este „standardul de aur” pentru diagnosticul LPO. În funcție de tipul și evoluția LPO, principalele caracteristici histopatologice sunt hiperkeratoza epitelului (care dau naștere plasei Wickham), degenerarea hidropică sau vacuolară a celulelor epiteliale bazale, atrofia sau acantoza celulelor epiteliale spinose cu formarea crestelor „în dinți de ferăstrău”, depozit eozinofilic omogen la joncțiunea între țesutul conjunctiv și epiteliu, infiltrat limfocitar sub formă de bandă în țesutul conjunctiv subepitelial (lamina propria superficială), apoptoza și degenerarea keratinocitelor din stratul epitelial inferior cu formarea corpi coloizi (corpi Civatte) [26, 27, 100, 114, 161, 225].

Etapele majore implicate în patogeneza LP/LPO sunt: 1) recunoașterea antigenului specific de către celulele T; 2) activarea limfocitelor citotoxice; 3) apoptoza keratinocitelor. Limfocitele T helper și citotoxice, pe lângă celulele prezentatoare de antigen, reprezintă celulele cheie în infiltratul inflamator din LPO și au un rol esențial în patogeneza acestuia. Procesul inflamator cronic al celulelor T citotoxice definește cronicitatea LPO [50, 51, 56, 71, 127, 131, 145].

Examinarea prin imunofluorescență directă a țesutului în cazul LPO demonstrează depozite liniare de fibrinogen de-a lungul zonei membranei bazale (la nivelul interfeței mucoasei cu submucoasa) în 90-100% din cazuri. La nivelul corpi coloizi, metoda evidențiază prezența unor depozite granulare fluorescente ce conțin IgA, IgG și IgM. Examenul imunofluorescent direct este de mare valoare și pentru diagnosticul diferențiat. Examenul prin imunofluorescență indirectă detectează anticorpi anti-celule bazale [27, 35, 84, 91, 100, 151, 161].

Prin urmare, diagnosticul LPO se bazează pe caracteristicile clinice (leziuni papulare și reticulare, strii sau plasa Wickham), rezultatele histopatologice (hiperkeratoză, modificări degenerative și infiltrat inflamator subepitelial) și date imunologice. Cu toate acestea, manifestările clinice variate și lipsa unor criterii de diagnostic acceptate unanim de clinicieni conduce la o corelație clinică și histologică foarte scăzută [27, 35, 71, 84, 144]. Criteriile histopatologice ale LPO care se prezintă concomitent sunt:

1. Infiltrare subepitelială inflamatorie celulară cronică, limitată la suprafața țesutului conjunctiv, „sub formă de bandă” densă și bine distinsă, compusă predominant din limfocite.
2. Degenerare hidropică a stratului bazal de keratinocite (epiteliul bazal), care formează corpi coloizi (Civatte).

3. Absența displaziei în stratul epitelial [54, 56, 91, 123, 145, 155].

Diagnosticul diferențial al LPO reticular include leucoplazia, LLO, lupusul eritematos. Diagnosticul diferențial al LPO eroziv include următoarele AMCO: trauma MCO și mestecatul cronic al obrazilor (morsicatio buccarum), LLO, candidoza orală cronică, COCS, pemfigus benign și cel vulgar, boli sistemice (lupus eritematos discoid, eritem polimorf). Diagnosticul diferențial al LPO de alte maladii este deosebit de dificil în formele non-reticulate, care necesită adesea biopsie și examen imunofluorescent [27, 64, 71, 84, 121, 161, 186].

Există numeroși agenți cauzali posibili pentru LPO, cei mai frecvenți fiind preparatele medicamentoase și materialele dentare care contribuie la dezvoltarea LLO. Dacă leziunile se epitelizează atunci când agentul cauzal este îndepărtat, aceasta confirmă o LLO, în caz contrar este diagnosticat LPO [59, 85, 149].

Management. Necesitatea efectuării biopsiei pentru fiecare leziune a LPO este încă controversată. La pacienții cu leziuni non-erozive (reticulare, papulare sau plachetare) cu manifestări clinice tipice (leziuni bilaterale și simetrice), biopsia pentru confirmarea diagnosticului clinic nu este obligatorie. Cu toate acestea, efectuarea unei biopsii de confirmare a diagnosticului este o practică clinică prudentă, având în vedere evoluția cronică, manifestările clinice pleomorfe, necesitatea tratamentului și supravegherii pe termen lung și riscul de transformare malignă. În cazul leziunilor erozive (atrofice, erozive, ulcerative sau buloase), biopsia pentru examenul histopatologic și pentru cel imunofluorescent direct este necesară, în special pentru leziunile cu suspiciunea de modificare displazică sau transformare malignă [27, 35, 44, 103, 144, 161].

Managementul LPO include 1) stabilirea diagnosticului în baza istoricului medical, examenului clinic și testele complexe – examenul histopatologic, cel imunofluorescent direct și indirect; 2) informarea pacientului despre afecțiune – maladie cronică, recidivantă, cu perioade de acutizare și remisiuni simptomatice; 3) tratamentul; 4) supravegherea pe o perioadă îndelungată pentru depistarea precoce a modificărilor displazice și de transformare malignă [27, 35, 121, 139, 151, 161, 184].

În prezent este disponibil un spectru larg de opțiuni terapeutice, dar niciunul nu este curativ în tratamentul LPO [18, 27, 91, 121, 161, 184, 240]. Metodele actuale de tratament nu numai că sunt inadecvate în tratarea tuturor pacienților și în prevenirea recidivelor, dar au și efecte secundare semnificative [27]. Deoarece LPO este considerată o maladie mediată de celulele T și producția de citokine, majoritatea procedurilor terapeutice vizează predominant formele inflamatorii ale LPO [51].

Datorită condițiilor necunoscute, abordarea terapeutică a LPO este simptomatică și personalizată în funcție de tipul leziunii, simptomele asociate, prezentarea clinică, amploarea maladiei și posibilele efecte adverse ale medicamentelor. Obiectivele principale ale tratamentului

LPO sunt ameliorarea stării de agitație și stresului prin educarea individuală a pacientului și măsuri de igienă orală, eliminarea factorilor locali iritanți sau agravanți în cavitatea orală, atenuarea simptomelor chinuitoare, reducerea inflamației, accelerarea remisiei leziunilor erozive, creșterea perioadelor asimptomatice, ameliorarea calității vieții și diminuarea riscului de transformare malignă [27, 29, 91, 100, 121, 161, 208].

Selectarea tratamentului se bazează pe severitatea afecțiunii, amploarea simptomelor subiective și comorbiditățile relevante [29, 161]. Pacienții cu leziuni non-erozive asimptomatice nu necesită tratament imediat până când devin inflamate, ulcerate sau dureroase, dar se recomandă o supraveghere regulată. Pacienții cu forme erozive simptomatice necesită tratament medicamentos imediat și eficient pentru ameliorarea tabloului clinic și îmbunătățirea calității vieții. Până la 20% din leziunile LPO pot regresa fără tratament [43, 44, 64, 100, 151, 161, 184]. Deoarece LPO este o afecțiune mediată imunologic, medicamentele de elecție pentru tratament sunt corticosteroizii, administrați topic, intralezional sau sistemic, remedii care controlează inflamația și răspunsul imunologic, urmați de inhibitorii topici ai calcineurinei, și, la necesitate sau profilactic, agenții antifungici. Leziunile rezistente necesită terapie sistemică cu corticosteroizii sau cu imunosupresoare [29, 89, 91, 100, 121, 184, 240].

Managementul LPO include 1) tratamentul farmacologic: terapie antiinflamatoare simptomatică (corticosteroizii administrați topic sau sistemic), inhibitorii topici ai calcineurinei (imunosupresoare), retinoizii administrați topic sau sistemic (imunomodulatoare), imunosupresoare (azatioprina, metotrexat), licopen (antioxidant) etc; 2) tratamentul non-farmacologic: fototerapie cu ultraviolete, terapie fotodinamică și terapie cu laser; 3) excizia chirurgicală este recomandată pacienților cu LPO cu eroziuni izolate și persistente, rezistente la tratamentul conservator și pentru îndepărtarea zonelor displazice cu risc ridicat. Cu toate acestea, rezultatele terapeutice sunt adesea dezamăgitoare [27, 91, 100, 151, 156, 161, 216].

Acțiunea tratamentului pentru virusul hepatitei C (VHC) asupra LPO este controversată. Unele studii nu au constatat influență nici pentru ameliorarea și nici pentru agravarea leziunilor, alte studii, ca răspuns la terapia antivirală, au determinat atât dezvoltarea LPO cât și ameliorarea leziunilor orale. Totuși, nu există cercetări de evaluare în detaliu a impactului terapiei pentru infecția cu VHC asupra LPO. Unele dintre terapiile antivirale, cum ar fi terapia cu interferon și ribavirină au fost incriminate în debutul LPO [53, 66, 153].

O revizuire recentă sistematică a literaturii, publicată în 2018, a constatat că la pacienții cu VHC, monoterapia cu interferon- α poate îmbunătăți, agrava sau declanșa leziuni ale LPO, în timp ce terapia combinată cu interferon- α și ribavirină nu influențează semnificativ progresarea afecțiunii. Terapia antivirală cu acțiune directă pare a fi o abordare promițătoare la pacienții cu LPO legat de VHC, deoarece poate ameliora simptomele atât ale afecțiunii hepatice, cât și ale

LPO, cu mai puține efecte secundare, chiar fără utilizarea concomitentă de corticosteroizi sau imunosupresoare. Acest fapt permite de a emite ipoteza unei corelații între VHC și LPO. Cu toate acestea, pentru utilitatea clinică a antiviralelor cu acțiune directă la pacienții cu LPO sunt necesare studii suplimentare cu eșantioane de dimensiuni mari, durată adecvată a tratamentului și supraveghere pe termen lung [53, 146, 148, 193].

Eliminarea factorilor predispozanți și menținerea unei igiene orale riguroase sunt necesare pentru prevenirea recidivelor. În plus, este necesară supravegherea clinică continuă a pacientului cu LPO pentru a monitoriza răspunsurile terapeutice și orice modificări ale aspectului leziunilor [35, 43, 92, 121, 145, 151].

Așadar, managementul LPO nu este pe deplin satisfăcător și nu există un tratament definitiv, dar sunt progrese în controlul acestei afecțiuni.

Prognostic. Una dintre cele mai importante probleme legate de LPO este potențialul său crescut de transformare malignă în COCS [4, 121, 139, 194, 212, 219]. Studiile anterioare au constatat că este dificil de determinat dacă LPO cu adevărat se asociază cu un risc semnificativ de transformare malignă, rata lui fiind destul de mică [194, 219]. Cu toate acestea, capacitatea de dezvoltare cancer oral a fost, probabil, subestimată din cauza unor perioade scurte de supraveghere și cu prezența factorilor de risc asociați cu transformarea malignă [39, 82]. Deși potențialul malign al LPO rămâne controversat [4, 39], o serie de studii mici necontrolate și trei mari studii mari retrospective controlate din Danemarca, Suedia și Italia, folosind criteriile de diagnostic stricte, au sugerat ferm că pacienții cu LPO posedă un risc semnificativ mai mare de a dezvolta COCS, decât riscul populației generale [39]. Indiferent de incidența transformării maligne, în 1978 OMS a definit LPO ca o „afecțiune potențial malignă”, reprezentând o stare generalizată cu un risc semnificativ crescut de cancer oral [194, 219].

Ipoteza actuală a relației LPO și COCS o prezintă ca inflamația cronică, care în timp contribuie la formarea leziunilor cruciale ale ADN-ului cu dezvoltarea cancerului oral [69].

În general, rata de malignizare a LPO este încă controversată. Inițial, studiile prospective și retrospective anterioare au raportat date de transformare malignă între 0% și 12,5%, cu o valoare medie de 1,09% [69, 92, 117, 125, 149, 185, 187]. Ulterior, unii autori au remarcat faptul că criteriile de diagnostic ale LPO nu sunt respectate, fiind utilizate aprecieri variabile de includere și excludere din studiu, și au sugerat că această rată de transformare malignă este supraestimată [96, 176, 214]. În studiile recente de calitate metodologică a designului cercetării mai înaltă, cu aplicarea semnelor stricte de excludere a LLO, eritroplaziei, leucoplaziei verucoase proliferative și a displaziei lichenoidale, ratele de transformare malignă ale LPO au scăzut considerabil – de la 0% până la 6,5% pe perioade de observație de la 0,5 ani până la 22 de ani. În plus, rezultatele unor

cercetări nu au constatat niciun risc de transformare malignă a LPO [27, 35, 81, 98, 173, 197, 225].

Conform rezultatelor unei revizuirii sistematice a literaturii, publicate în 2016, care a evaluat datele din 38 de investigații între anii 1995 și 2014 cu un total de 16.032 de cazuri de LPO, rata de transformare malignă a afecțiunii a variat de la 0% până la 5,8% [83]. Conform rezultatelor a șase recenzii sistematice și meta-analize recente și a unui studiu, publicat în 2023, care a evaluat datele de la opt revizuirii sistematice publicate între anii 2014 și 2023, rata de transformare malignă a LPO varia de la 0,44% până la 1,4%, cu o apreciere anuală de transformare de 0,2% [75, 96, 97, 161, 219, 230]. O meta-analiză recentă, publicată în 2021 și bazată pe 10 studii care îndeplineau cerințe stricte de calitate, a evidențiat o proporție mai mare de transformare malignă (2,28%) [81, 161, 201, 230]. Nu există factori predictivi cunoscuți (clinic și histopatologic) de transformare malignă a LPO, și până în prezent, nu este posibilă prevenirea dezvoltării cancerului din leziunile LPO, deși rezultatele unor studii au constatat factorii posibil implicați în patogeneza COCS: vârsta, tabagismul, consumul de alcool, inflamația cronică, unele tipuri de virusuri, inclusiv VHC, terapia cu imunosupresoare și istoricul de radioterapie [75, 96, 123, 161, 176, 212, 214]. Cea mai mare prevalență a transformării maligne a fost raportată în forme erozive, atrofice și ulcerative ale LPO, care implică limba, palatul dur, mucoasa labială și gingia [32, 35, 75, 108, 114, 173, 214]. Având în vedere dovezile consistente ale riscului de malignitate orală, pacienții cu LPO trebuie monitorizați cu atenție pentru a detecta dezvoltarea precoce a cancerului [123, 230].

Astfel, LPO prezintă o afecțiune potențial malignă cu o rată de transformare cancerigenă care variază de la 0% până la 12,5% în funcție de realizarea studiului, de selectarea mostrelor și de perioada de supraveghere. Monitorizările au enumerat următorii factori de risc pentru transformarea malignă a LPO: localizarea pe limbă, tipul roșu (forma atrofică sau erozivă), consum de tutun și alcool și HVC [69, 125, 145, 219, 226]. Gama largă a ratelor de transformare malignă a LPO, obținute în aceste analize, poate fi atribuită diferențelor în criteriile de diagnostic utilizate, valorilor medii ale perioadei de supraveghere și numărului de cazuri evaluate [83].

Supravegherea pacienților cu LPO trebuie efectuată pe termen lung, probabil pentru toată viața, cel puțin anual (pentru formele reticulate asimptomatice) și la fiecare 2-6 luni pentru celelalte forme, în funcție de severitatea clinică și eficiența tratamentului. Realizarea biopsiilor este necesară pentru a determina apariția displaziei epiteliale și prognosticului LPO [9, 27, 35, 161, 201, 225].

În concluzie, LPO este o afecțiune inflamatorie cronică cu perioade de remisie și exacerbări, cu potențial malign și reprezintă o reacție mediată celular la o varietate de antigene extrinseci, autoantigene modificate sau superantigene. Atât etiologia, cât și patogeneza acestei maladii sunt complexe și incomplet elucidate, fiind necesare mai multe cercetări, mai ales din cauza riscului de

transformare malignă [43, 145, 161]. Leziunile LPO au o morfologie clinică distinctă și o distribuție caracteristică, dar prezintă și o gamă largă de forme. Prin urmare diagnosticul și tratamentul precoce cu supraveghere periodică a pacienților sunt obligatorii [35, 64, 151, 161].

Există dovezi convingătoare că VHC este asociat cu LPO și, posibil, implicat în patogeneza sa, deși o astfel de asociere poate să nu fie semnificativă în unele zone geografice [3, 40, 73]. Pe de altă parte, infecția cu VHC este adesea asimptomatică, în mare măsură, subdiagnosticată și poate duce la consecințe grave. În scopul de a explica relația dintre VHC și LPO sunt necesare studii detaliate suplimentare, prospective, bazate pe populație și cu aplicarea metodelor adecvate de eșantionare pentru a asigura reprezentativitatea [3].

Toate aceste rezultate sugerează că pacienții cu VHC și cu VHB necesită examinări orale periodice și cei cu LPO trebuie supuși testelor de *screening* regulate pentru infecția cu VHC și VHB [3, 25, 79, 90, 106, 161, 194].

Leziunile lichenoide orale. LLO sunt definite ca „Leziuni orale cu caracteristici lichenoide, dar lipsite de aspectele tipice clinice sau histopatologice ale LPO. Sunt asimetrice, pot apărea ca rezultat al reacțiilor la restaurările dentare sau sunt induse de medicamente” [6, 80, 85, 121, 161].

Termenul „leziuni lichenoide orale”, introdus de Finne în 1982, este folosit pentru a descrie un grup de leziuni orale care au o manifestare clinică și histologică similară cu LPO, dar cu etiologii, mecanisme patofiziologice și abordări de tratament diferite. LLO este o afecțiune importantă în diagnosticul diferențial cu LPO și o distincție precoce a acestor afecțiuni este semnificativă [6, 62, 80, 85, 121, 143, 161].

În literatura de specialitate au fost folosiți diferiți termeni pentru LLO: leziuni asemănătoare LP, leziuni de contact lichenoide orale, reacții la medicamente lichenoide orale, reacții lichenoide orale, stomatită lichenoidă de contact. Însă, termenul cel mai corect și cel mai frecvent folosit este leziuni lichenoide orale. În anumite cazuri, termenul „maladia lichenoidă orală” a fost folosit pentru a reuni într-un grup leziunile LPO și LLO [6, 39, 61, 80, 85, 108].

Conform Ghidului francez pentru gestionarea LPO, termenul „lichen oral” cuprinde toate cele trei entități: LPO, LLO și LLO induse [35]. Conform opiniei altor savanți, LPO și LLO sunt două afecțiuni distincte. Multe studii s-au concentrat pe diferențierea acestor două categorii, adesea imposibil de distins prin manifestările clinice, dar un răspuns definitiv încă nu există [15, 17, 121]. Spre deosebire de natura idiopatică a LPO, LLO au asemănări clinice și histopatologice cu LPO, însă cu o etiologie și patogenitate definită și cu o rată mai mare de transformare malignă. Acestea pot fi generate de factori locali, având ca etiologie hipersensibilitatea de contact sau sistemică. Se pot distinge 4 tipuri de LLO asociate cu: 1) LLO de contact – materiale utilizate în stomatologie pentru restaurare dentară (amalgam, metale, rășini compozite și ionomeri de sticlă), 2) LLO la medicamente, 3) LLO ale maladiei grefă-contra-gazdă și 4) LLO cauzate de alți factori (tartrul

dentar, placa dentară) [35, 39, 80, 85, 108, 121, 161]. Absența unui factor etiologic clar definit este un criteriu important care distinge LPO de LLO [61, 62, 85, 110, 143, 151, 161].

LLO este o afecțiune frecventă, cu o prevalență de 2,4% în populația generală, care apare, în general, în mucoasa orală a adulților, mai ales la femeile cu vârsta medie de 53 de ani [85].

LLO prezintă un aspect similar cu leziunile LPO, fiind dificil de realizat un diagnostic diferențial. LLO sunt frecvent unilaterale și asimetrice, de dimensiuni limitate, localizate în locuri atipice pentru LPO, comparativ cu leziunile tipice (bilaterale, simetrice, localizate în locuri bine definite și multifocale) ale LPO. Mucoasa orală și limba au fost implicate mai frecvent în LPO. Afectarea gingivală a fost neobișnuită pentru LLO. Tipul reticular este frecvent întâlnit în LPO, în timp ce asocierea formelor reticulare și atrofice/erozive/ulcerate sunt frecvente în LLO. Conform rezultatelor unui studiu, implicarea buzei a fost unica diferență semnificativă din punct de vedere clinic între LPO și LLO, fiind mai frecvent în LLO [17, 56, 85, 91, 110, 121, 155].

LLO pot fi diferențiate de LPO și histopatologic: infiltratul inflamator subepitelial sub formă de bandă, compus preponderent din limfocite, creste „în dinți de ferăstrău”. Spații Max Joseph și epiteliu atrofic au fost observate semnificativ mai frecvent în LPO. Hiperkeratoză focală, infiltrat inflamator subepitelial difuz al țesutului conjunctiv profund compus din celule mixte (eozinofile, neutrofile și celule plasmatică) au fost constatate semnificativ mai frecvent în LLO [17, 39, 121, 161, 225].

Diagnosticul LLO se bazează pe caracteristicile clinice și constatările histologice, iar testele alergologice pot identifica alergiile la anumite substanțe [35, 144]. Cu toate acestea, corelația dintre diagnosticul clinic și histologic este scăzută. Într-un studiu pe 100 de pacienți cu lichen oral, diagnosticul clinic de LPO a fost stabilit în 80% din cazuri și de LLO în 20%, în timp ce la examenul histopatologic LPO a fost diagnosticat în 38% din cazuri și LLO în 62% [35]. Alte cercetări au constatat o corelație a diagnosticului clinico-patologic în 52,2-65,6% din cazurile de LPO și în 42,9% din cele de LLO [35, 144]. Cea mai înaltă corelație a fost obținută în LPO reticular (81,25%) [144].

În cazul LLO simptomatic sunt utilizați corticosteroizii. Îndepărtarea factorului etiologic (restaurării dentare sau a medicamentului prescris) contribuie la vindecarea rapidă a LLO. Îndepărtarea materialului de restaurare și prescrierea altor medicamente sunt necesare și pentru confirmarea LPO [15, 35, 39, 110, 121, 149, 161].

Studiile recente, realizate la un nivel metodologic înalt, au constatat că LLO au potențial malign mai mare, comparativ cu LPO: 1,88-3,8% și 0,44-2,28%, respectiv [75, 81, 97, 161, 173, 176]. Pentru reacțiile lichenoide orale rata de transformare malignă este de 1,71% și pentru LPO cu modificări displazice – 6,22% [173, 176].

Conform rezultatelor unei revizuirii sistematice a literaturii, publicate în 2016, care a evaluat datele de la 38 de studii între anii 1995 și 2014 cu un total de 236 de cazuri de LLO, rata de transformare malignă a LLO varia de la 0,65% până la 3,2% [83]. O cercetare, publicată în 2018, a evidențiat o rată globală de transformare malignă de 1,37% pentru pacienții cu LPO și de 2,43% pentru cei cu LLO [75]. O revizuire sistematică și meta-analiză recentă, publicată în 2023, a evidențiat o rată globală de transformare malignă de 0,94% pentru pacienții cu LPO și de 1,95% pentru pacienții cu LLO [125].

În general, rata de transformare malignă a LLO variază foarte mult în literatura de specialitate – de la 2,1% până la 72%, fapt care indică un potențial malign mai mare, comparativ cu LPO (0,4-12,5%) [143].

Astfel, anamneza detaliată asociată cu istoricul medicamentelor administrate, relația temporară a debutului leziunii, supravegherea pacienților și examenul histopatologic sunt foarte importante pentru diagnosticul LLO și diferențierea acestora de LPO, deoarece riscul de malignitate al acestor maladii este semnificativ diferit [6, 108, 143]. Sunt necesare studii ulterioare mai ample, cu folosirea criteriilor metodologic mai riguroase pentru a furniza dovezi științifice suplimentare în acest sens [176].

1.3. Alte manifestări extrahepatice orale ale pacienților cu hepatite virale cronice

Sialadenita similară sindromului Sjogren (SS). SS, o exocrinopatie autoimună, caracterizată prin xerostomie și ochi uscați, apare frecvent la pacienții cu HVC. Afecțiunea este cauzată de infiltrația limfocitară cu distrugerea și pierdere cronică și progresivă a funcției secretoare a glandelor exocrine salivare și lacrimale. Etiologia și patogenia exactă a SS nu este cunoscută, însă fenomenele de imunitate umorală și mediată celular sunt implicate în proces. În plus, încă nu este clar dacă VHC poate provoca o maladie care imită SS sau este direct responsabil pentru dezvoltarea SS [11, 40, 73, 186].

SS afectează 0,5-1% din populație, provoca manifestări a mucoasei orale și dentare consistente: rată crescută a cariilor, xerostomie, durere, creșterea infecțiilor fungice și bacteriene, proprietăți modificate ale salivei (secreții opace sau vâscoase) și mărirea glandelor salivare [40, 186].

Patogenia SS nu este complet clară, dar se consideră o consecință a autoimunității datorită prezenței autoanticorpilor caracteristici. Infecțiile virale pot fi considerate ca fiind factori declanșatori [11, 34, 38, 40, 58]. Rolul patogen al infecției cu VHC în SS rămâne o problemă de dezbatere din cauza lipsei criteriilor de diagnostic bine definite și acceptate unanim [11, 38, 138].

Se consideră că VHC cauzează un sindrom cu caracteristici clinice, constatări patologice și imunologice similare cu cele din SS. Sialadenita focală cronică, asemănătoare cu cea a SS, a fost

observată la aproximativ 50% dintre pacienții infectați cu VHC [11, 38, 40, 58, 138, 195]. Circa 57% din pacienții cu afecțiuni hepatice cronice asociate VHC au prezentat modificări histologice caracteristice SS la nivelul glandelor salivare și doar 5% dintre pacienții din lotul de control, fără o predominanță în funcție de sex [11, 25, 38, 40]. Pe de altă parte, folosind metoda imunoenzimatică de a treia generație, până la 14-19% dintre pacienții cu SS clasic pot fi infectați cu VHC, indicator semnificativ statistic mai mare decât cel din populația generală (1,2%). Aceste constatări sugerează clar un posibil rol direct al proteinelor virale în patogeneza sialadenitei legate de VHC [11, 38, 40].

În concluzie, SS este o exocrinopatie autoimună, caracterizată prin xerostomie și ochi uscați, frecvent depistate la pacienții cu HVC. Rolul epidemiologic și patogenetic al VHC în dezvoltarea SS și caracteristicile distincte ale acestuia de sialadenită asociată VHC sunt încă controversate și necesită cercetările suplimentare [25, 40]. De asemenea, studii prospective sunt necesare, în special cele de cohortă, cu predominanță în țări cu prevalență scăzută a infecției cu VHC [11].

Carcinomul oral cu celule scuamoase. Cancerul cavității orale cuprinde 2-3% din toate afecțiunile maligne, iar COCS este a 6-a afecțiune malignă la nivel mondial și cel mai frecvent tip de cancer oral, reprezentând circa 90-95% din toate tumorile maligne ale cavității orale. În ultimele decenii a fost observată o incidență în creștere a COCS în rândul persoanelor sub 45 de ani, reprezentând aproximativ 4-13% din toate cazurile [11, 40, 59, 76, 78, 191, 240].

Carcinomul oral cu celule scuamoase apare de regulă pe marginea laterală a limbii (40%), urmată de planșeul cavității orale (30%) și buza inferioară [76]. Rata de supraviețuire estimată la 5 ani pentru COCS scade semnificativ de la aproximativ 85% dacă este detectat în stadii incipiente (I și II) până la 40% în stadii avansate (III și IV). În pofida acestui fapt, doar circa 34% din tumorile maligne orale sunt diagnosticate într-un stadiu incipient, când cancerul este localizat și nu s-a răspândit. Rata de mortalitate asociată cu cancerul oral în Europa este >50% în majoritatea țărilor. Rata de supraviețuire pentru COCS și este considerată una dintre cele mai mici dintre toate tipurile de cancer. Totuși, cancerul oral poate fi vindecat, dacă este detectat și tratat precoce [11, 40, 59, 78, 161, 191].

Șase viruși umani au fost considerați de Agenția Internațională pentru Cercetare a Cancerului ca fiind cancerigeni, în baza unor dovezi suficiente care susțin asocierea lor etiologică cu cancerul uman: virusul Epstein-Barr, VHB, papilomavirusul uman, virusul limfotrop cu celule T, VHC și herpesvirusul asociat sarcomului Kaposi [40, 76, 161, 199]. COCS este frecvent precedat de maladii orale potențial maligne: leucoplazia, eritroplazia, fibroza submucoasă orală, LPO și LLO [67, 76, 78, 159, 161, 191, 240].

În ultimii ani au fost efectuate mai multe studii pentru a elucida rolul VHC în dezvoltarea cancerului oral și leziunilor precanceroase. Rezultatele multor cercetări au constatat o creștere

evidență a incidenței VHC la pacienții cu COCS, sugerând o corelație pozitivă între VHC și COCS [11, 25, 58, 73, 109]. Unii savanți au sugerat că, din moment ce LPO este, din punct de vedere histologic, o maladie a celulelor scuamoase, cele ale mucoasei orale sunt expuse continuu VHC din salivă, precum și din serul pacienților cu VHC pozitiv, fapt care poate fi implicat în dezvoltarea LPO și COCS la acești pacienți. Un studiu retrospectiv, realizat în Japonia, a demonstrat o asociere înaltă a infecției cu VHC cu dezvoltarea COCS primar. Autorii au raportat o incidență a infecției cu VHC la pacienții japonezi cu COCS de 16,7-24,0% [11, 109].

O cercetare de cohortă la nivel național, bazat pe populație, a evidențiat o corelație semnificativă între VHC și cancerul cavității orale și a sugerat că VHC, dar nu infecția cu VHB, este un factor de risc pentru cancerul cavității orale. Incidența cancerului cavității orale a fost de 2,28 ori mai mare în rândul pacienților cu VHC, comparativ cu cei cu hepatite non-virale (6,15 și 2,69 cazuri la 10.000 persoane-ani, respectiv). Constatări similare au fost prezentate într-o cercetare din Japonia, care a arătat cel mai mare nivel de antigen al VHB la pacienții cu tumori orale benigne, iar nivelul mai mare de anticorpi VHC la cei cu cancer al cavității orale [25]. Carcinoamele orale verucoase și scuamoase au fost raportate la pacienții infectați cu VHC, cu sau fără LPO [40, 58].

În literatura medicală actuală există mai multe cercetări ce constată dezvoltarea COCS în urma leziunilor ale LPO anterioare. Cu toate acestea, persistă și o dezbaterie continuă privind posibila natură premalignă a LPO. În studiile anterioare, care au examinat potențialul malign al LPO, ratele de transformare malignă au variat semnificativ – de la 0% la 12,5%. Dimpotrivă, altele studii nu au constatat un risc crescut de dezvoltare a cancerului bucal la pacienții cu LPO. În pofida controverselor existente, rezultatele cercetărilor anterioare sugerează că LPO este o afecțiune cu potențial de malignizare [44, 145]

În concluzie, deși nu există dovezi care să confirme cancerul oral ca o manifestare extrahepatică a VHC, dar nu și VHB, ar putea fi implicat în carcinogeneza orală, devin necesare mai multe studii pentru a clarifica această asociere. Pe de altă parte, leziunile orale cu potențial de malignizare, cum ar fi leucoplazia și displazia epiteliului bucal, nu sunt asociate cu infecția VHC.

Alte leziuni orale (pemfigusul paraneoplazic, cel vulgar, boala Behcet, limfomul non-Hodgkin cu celule B a glandelor salivare) sunt diagnosticate mult mai rar la pacienții cu VHC. Nu există dovezi convingătoare care susțin un rol declanșator sau agravant al VHC și este puțin probabil ca aceste leziuni să fie cauzate de acesta [40]. Unele studii au constatat, că leucoplazia a fost a doua cea mai frecventă leziune la pacienții cu HVC. Este necesar de urmărit frecvent leucoplazia, ca și în cazul LPO, pentru eventualele modificări maligne [133].

2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare

Teza a fost elaborată la Catedra de propedeutică stomatologică “Pavel Godoroja” a Facultății de Stomatologie a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”.

Cercetările au fost realizate în Clinica stomatologică universitară nr. 2 și Clinica stomatologică „Dia Dents”, dar și în cadrul proiectului internațional „Colaborare în educație și cercetare în patologia orală dintre Norvegia, Moldova, Belarus și Armenia” (conducătorul de proiect din Republica Moldova, coordonatorul internațional de proiect – doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar Uncuța Diana).

Pentru a evalua rezultatele comparative ale analizei multidimensionale a AMCO în asociere sau nu cu HVB sau HVC și în scopul perfecționării algoritmului de tratament și profilaxie am realizat un studiu prospectiv, transversal, observațional, de cohortă. Datele necesare, conform unui chestionar special elaborat, au fost preluate din fișele clinice ale pacienților din 2 instituții medicale: Clinica stomatologică universitară nr. 2 și Clinica stomatologică „Dia Dents” între anii 2017 și 2023.

Numărul necesar de unități de cercetare a fost calculat în baza formulei respective:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 x P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P_0 - Conform datelor bibliografice frecvența asocierii hepatitelor virale cu AMCO constituie 68,0% ($P_0=0,68$).

P_1 - Presupunem, că în lotul de cercetare valoarea va fi de 88,0% ($P_1=0,88$).

$P = (P_0+P_1)/2=0,78$.

Z_{α} – Valoare tabelară. Pentru semnificație statistică a rezultatelor de 95,0% coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$.

Z_{β} – Valoare tabelară. Pentru puterea statistică a comparației de 80,0%, coeficientul $Z_{\beta}=1,28$.

f – Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q=1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 0.84)^2 \times 0.78 \times 0.22}{(0.68 - 0.88)^2} = 75$$

Pentru intervalul de încredere de 95,0%, după ajustarea efectului de proiectare (sex, vârstă, forma clinică, rezultat serologic, factori de risc) și incluzând rata de non-răspuns de 10,0% – valoarea calculată a eșantionului lotului de cercetare (lotul de bază – LB) va include nu mai puțin de 75 de pacienți cu HVB sau HVC asociată cu AMCO. Lotul martor (LM) va include nu mai puțin de 75 de pacienți cu AMCO care nu prezintă hepatite virale cronice.

Astfel, eșantionul a fost reprezentativ pentru o eroare admisă de 5% și a inclus 150 de pacienți adulți de ambele sexe, cu vârsta după 18 ani, cu AMCO asociate sau nu cu HVB sau cu HVC la diferite faze de evoluție a bolii. Pacienții au fost repartizați aleatoriu în 2 loturi: 75 de pacienți cu HVB sau HVC asociată cu AMCO (lotul de bază – LB) și 75 de pacienți cu AMCO care nu prezintă hepatite virale cronice (lotul martor – LM).

Selectarea pacienților în studiu a fost efectuată în cazul semnării acordului informat, aflării la evidență și prezentării regulate pentru investigațiile necesare.

Cercetarea a fost realizată în câteva etape, respectând criteriile de includere și de excludere (figura 1):

Etapa 1. Pacienții incluși în studiu au fost investigați clinic și paraclinic (examen clinic local, metode de laborator și instrumentale de explorare). Ulterior a fost efectuată repartizarea aleatorie în 2 loturi de pacienți în funcție de prezența HVB sau HVC.

Etapa 2. Procesarea statistică a rezultatelor obținute.

Etapa 3. Evaluarea indicatorilor de bază care caracterizează loturile de studiu. Estimarea comparativă în dinamică peste 2 săptămâni, peste 3 și 6 luni după tratament în funcție de asocierea sau nu a HVB sau HVC: acuze, regiunea MCO afectate, tipul de leziune orală, epitelizarea și recidivarea leziunilor MCO.

Etapa 4. Perfecționarea algoritmului de tratament și profilaxie a AMCO în funcție de asocierea sau nu a HVB sau HVC.

Etapa 5. Prezentarea rezultatelor.

Pentru o mai bună acuratețe a cercetării, au fost respectate o serie de criterii de includere și excludere, studiul fiind astfel mai bine delimitat și centrat pe un grup concret reprezentativ.

Criteriile de includere în studiu:

1. Pacienți cu hepatite virale cronice B sau C în fazele de imunotoleranță (activitate minimă), de clearance imun (imunoactivitate), de control imun (purător inactiv) și de reactivitate (scăpare imună).
2. Pacienți cu leziuni ale MCO: candidoză orală, lichen plan bucal, stomatită cronică aftoasă recidivantă, stomatită herpetică, eritem exsudativ polimorf, leziuni lichenoide orale, sindromul gurii arzânde, leucoplazie, afecțiuni tumorale benigne și neoplazice.

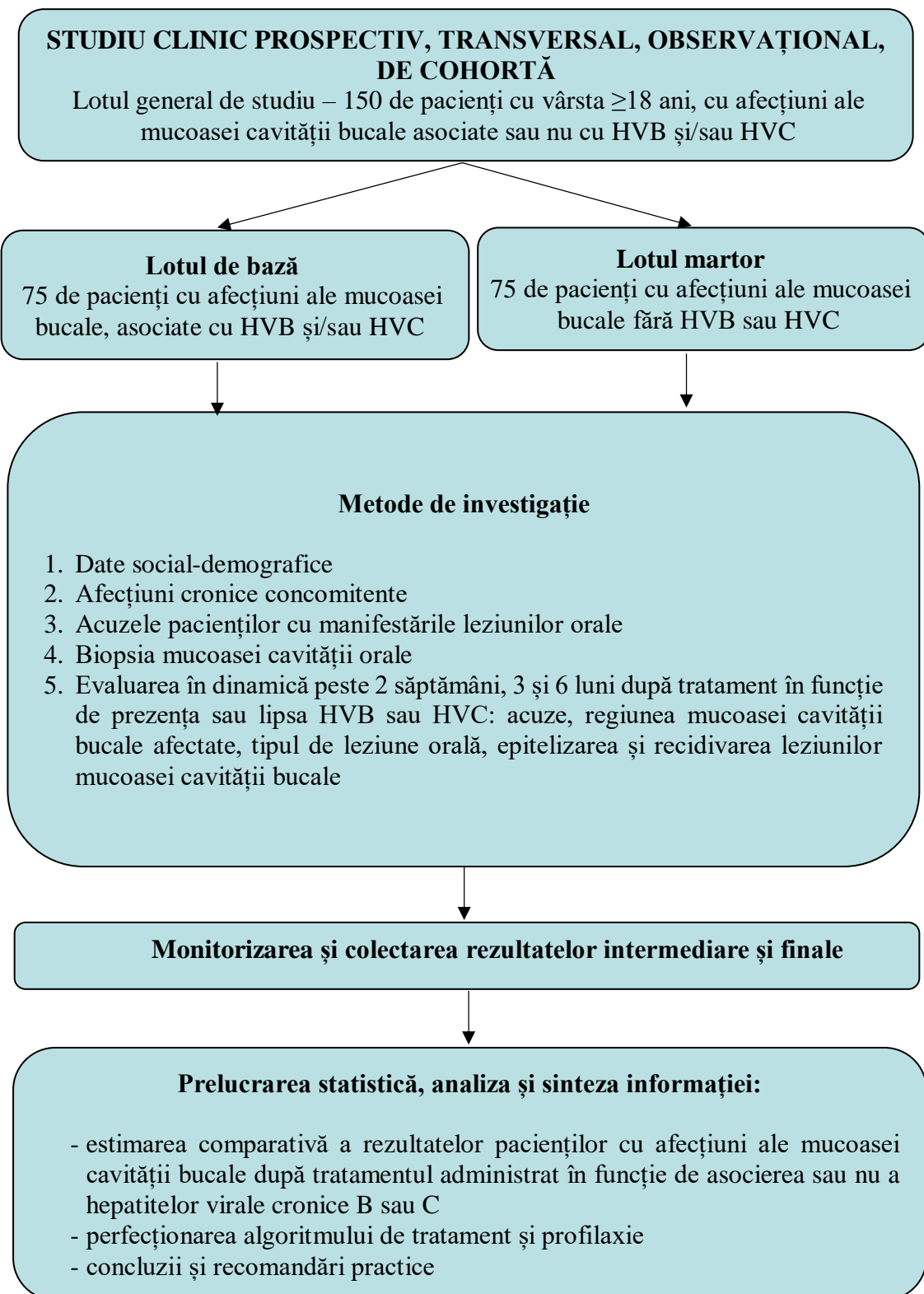


Figura 1. Designul studiului

3. Pacienți adulți (≥ 18 ani).

4. Pacienți care au semnat acordul informat.

Criteriile de excludere din studiu au fost reprezentate de:

1. Vârsta < 18 ani.

2. Pacienți cu hepatita virală acută B sau C.
3. Pacienți cu insuficiență hepatică avansată sau cu carcinom hepatocelular.
4. Pacienți cu antecedente ale unei intervenții, cu administrarea medicamentelor și materialelor de restaurare dentară sau cu afecțiuni care ar putea afecta MCO.
5. Pacienți cu traumatism maxilo-facial recent.
6. Pacienți care administrează tratament antiviral pentru orice alte afecțiuni sistemice.
7. Pacienții supuși radioterapiei sau chimioterapiei.
8. Pacienții care nu respectă condițiile de igienă și profilaxie a cavității orale.
9. Gravidele și femeile care alăptează.
10. Pacienți care nu și-au dat consimțământul pentru participarea în studiu.

La toți pacienții incluși în studiu au fost efectuate: colectarea detaliată a anamnezei, examenul clinic, investigațiile relevante necesare. Diagnosticul final a fost confirmat în baza criteriilor clinice, citologie și histopatologice în funcție de necesități [218].

După confirmarea eligibilității, pacienții cu AMCO au fost pe deplin informați despre scopul studiului, beneficiile și riscurile investigațiilor și tratamentului administrat.

Pacienții cu AMCO au primit îngrijirile standard și de monitorizare conform protocoalelor naționale de management spitalicesc și extraspitalicesc a acestui grup de pacienți. Informația necesară pentru studiu și examinările clinice, complicațiile medicale și posibilele reacții adverse ale tratamentului au fost colectate de la pacienți în cadrul vizitelor clinice, conform *design*-ului studiului.

Protocolul de studiu a fost aprobat de Comitetul de etică a cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 21 din 21 noiembrie 2017).

2.2. Metode de investigație și de tratament și criterii de diagnostic

Metodele clinice și de laborator (analizele clinico-biochimice generale), biopsia mucoasei cavității bucale a fost efectuată în cadrul Clinicii stomatologice universitare, examenul histopatologic a fost efectuat la catedra de Morfopatologie a USMF „Nicolae Testemițanu” în cadrul proiectului internațional „Colaborare în educație și cercetare în patologia orală dintre Norvegia, Moldova, Belarus și Armenia”. Analizele microbiologice și de laborator au fost efectuate de pacienți la policlinici de stat sau private de sine stătător [86].

Toți pacienții au fost chestionați și supuși examinărilor orale pentru depistarea AMCO. Pentru unele leziuni orale, diagnosticul clinic a fost unul cert, deoarece biopsia nu a fost necesară. La indicații (diagnostic incert în baza criteriilor clinice sau suspectarea unei malignități), a fost efectuată biopsia mucoasei cavității bucale cu examen histopatologic pentru confirmarea diagnosticului clinic. Mai mult, prezentările clinice ale unor leziuni orale, cum ar fi LPO și LLO,

au fost clinic indistinctibile. Diagnosticul definitiv al acestor leziuni a fost constatat în baza rezultatelor biopsiei, testelor alergologice (testele plasture) și antecedentele de administrare a medicamentelor care pot induce LLO [99, 180].

Am înregistrat vârsta, sexul, istoricul medical, inclusiv afecțiunile comorbide, alergiile, fumatul, consumul de alcool, locul leziunilor, simptomele asociate, tratamentele prescrise și investigațiile efectuate. În cazul în care supravegherea a fost disponibilă, am înregistrat răspunsul la tratament [98].

AMCO (stomatită cronică aftoasă recidivantă, stomatită herpetică acută sau cronică, candidoză orală, eritem exsudativ polimorf, LPO, LLO, sindromul gurii arzânde, leucoplazie, afecțiuni tumorale benigne și neoplazice) au fost diagnosticate clinic (forme tipice) și histologic (cele atipice) [95, 165, 180, 182, 213, 241].

Diagnosticul AMCO la pacienții cu HVB sau cu HVC implică cinci etape secvențiale: 1) evaluarea statutului local și general al pacientului; 2) corelarea semnelor și simptomelor principale cu istoricul actual; 3) corelația clinico-patologică; 4) examenul obiectiv și istoricul medical; 5) stabilirea diagnosticului diferențial [101, 168].

Diagnosticul pozitiv al LPO a fost stabilit conform criteriilor propuse de van der Meij și van der Waal și Academiei Americane de patologie orală și maxilo-facială în baza [43, 89]:

1. Criteriilor clinice minime: de cel puțin criteriile (keratoză reticulară simetrică, localizată bilateral pe MCO în zonele posterioare, asociate sau nu cu alte tipuri de leziuni).
2. Criteriilor histopatologice cele mai acceptate prezente concomitent: a) infiltrație inflamatorie celulară cronică, limitată la suprafața țesutului conjunctiv, „sub formă de bandă” densă și bine distinsă, compusă predominant din limfocite; b) degenerescența hidropică (vacuolară) a stratului bazal de keratinocite; c) absența displaziei în stratul epitelial [5, 43, 64, 70, 72].

Din punct de vedere clinic, am evidențiat 6 tipuri clasice de LPO (Andreasen J, 1968):

1. Forma reticulară sau tipică keratozică.
2. Forma plachetară.
3. Forma atrofică, eritematoasă sau exsudativ-hiperemică.
4. Forma erozivă (ulcerativă).
5. Forma papulară.
6. Forma buloasă [54, 59, 161, 185].

Pacientul cu mai multe tipuri de leziuni simultane au fost clasificați după severitatea clinică, forma erozivă fiind considerată cea mai gravă [173].

Pentru a opera cu grupe mai mari de pacienți, am utilizat și alte 2 clasificări ale LPO.

Clasificarea LPO în 3 tipuri (Silverman S, 1985):

1. Forma reticulară – formele reticulară, papulară și plachetară.
2. Forma atrofică, eritematoasă.
3. Forma erozivă – formele erozivă, ulcerativă și buloasă [64, 91, 173, 227].

Clasificarea LPO în 2 tipuri (Pindborg J, 1997):

1. Leziuni „non-erozive” sau „predominant albe” – formele reticulară, papulară și plachetară.
2. Leziuni „erozive,, sau „predominant roșii,, – formele atrofică, erozivă, ulcerativă și buloasă

Diagnosticul sindromului gurii arzânde se bazează pe evaluarea simptomelor și a cauzelor posibile, și poate implica o colaborare între medicul de familie, medicul stomatolog, medicul specialist în boli autoimune sau medici de alte specialități relevante. Criteriile de diagnostic și etapele evaluării sindromului gurii arzânde [16, 182]:

1. Evaluarea simptomelor:

- Senzație de arsură sau amorțeală în mucoasa orală, care persistă circa 2 ore pe zi timp de 3 luni și mai mult.
- Uscăciunea gurii: pacientul raportează senzația persistentă de xerostomie, care poate fi mai gravă dimineața sau în timpul nopții.
- Disconfort bucal: pacientul poate prezenta senzația de arsură sau furnicăături în cavitatea orală.
- Probleme cu alimentația: dificultate la masticăție și înghițirea alimentelor uscate sau tari.
- Afecțiuni dentare: creșterea riscului de carii dentare și a bolilor parodontale.

2. Identificarea cauzelor posibile:

- Medicamente: identificarea medicamentelor care pot cauza uscăciunea gurii ca efect secundar.
- Afecțiuni medicale: evaluarea pentru boli autoimune (sindromul Sjögren), diabet zaharat, hipertensiune arterială, maladii renale sau afecțiuni endocrine care pot contribui la uscăciunea gurii.
- Obiceiuri și factori de mediu: discuția cu pacientul pentru a identifica viciile sau factorii de mediu care pot contribui la uscăciunea gurii, cum ar fi fumatul, consumul excesiv de alcool sau respirația orală.

3. Examenul clinic și evaluarea funcției glandelor salivare:

- Se efectuează examenul clinic a cavității orale și a glandelor salivare pentru a observa semne de inflamație, infecție sau alte probleme.

4. Investigații suplimentare:

- În funcție de caz, se solicită efectuarea testor de laborator, cum ar fi examenul biochimic sangvin pentru a evalua funcția glandei tiroide sau pentru a detecta autoanticorpi în cazul suspectării sindromului Sjögren.

Diagnosticul stomatitei aftoase cronice recidivante se bazează pe criterii clinice și poate necesita excluderea altor afecțiuni similare. Criteriile de diagnostic pentru stomatita cronică aftoasă recidivantă [141, 170, 188, 223]:

1. Prezența ulcerelor sau aftelor:

- Ulcerațiile sau afta sunt prezente pe MCO, de obicei, pe mucoasa gingivală, pe buze, pe limbă sau pe partea internă a obrazilor.
- Ulcerațiile sunt, de obicei, rotunde sau ovale, înconjurate de o zonă roșie de inflamație și pot varia în dimensiune de la câțiva milimetri până la câțiva centimetri în diametru.

2. Recurența:

- Pentru a se pune diagnosticul de stomatită cronică aftoasă recidivantă, trebuie să existe cel puțin trei episoade separate de ulcerații orale într-un an sau patru în doi ani.

3. Durata simptomelor:

- Ulcerațiile durează de obicei între 7 și 14 zile și se epitelizează spontan, fără a lăsa cicatrici permanente.

4. Excluderea altor cauze:

- Se exclud alte afecțiuni care pot provoca simptome similare, cum ar fi herpesul bucal, candidoza orală, bolile inflamatorii intestinale sau afecțiuni autoimune.

5. Evaluare medicală și istoricul medical:

- Se examinează istoricul medical detaliat pentru a identifica factorii de declanșare sau agravanți, precum și pentru a exclude alte afecțiuni medicale.
- Uneori, se pot realiza teste de laborator sau biopsii pentru a exclude alte afecțiuni și a confirma diagnosticul stomatitei aftoase cronice recidivante.

Diagnosticul de stomatită herpetică se bazează, în primul rând, pe evaluarea clinică a simptomelor caracteristice, dar poate necesita confirmare prin teste de laborator. Criteriile de diagnostic pentru stomatita herpetică [220]:

1. Simptome caracteristice:

- Prezența veziculelor dureroase în cavitatea orală, pe suprafața dorsală sau laterală a limbii, mucoasa buzelor, gingii, palatul dur sau a obrazilor.
- Aceste vezicule pot fi însoțite de simptome: durere, senzație de arsură sau prurit în zona afectată.
- Veziculele se pot rupe, formând ulcerații dureroase.

2. Evoluție clinică:

- Simptomele stomatitei herpetice tind să se dezvolte rapid și pot cauza disconfort semnificativ în primele zile ale infecției.
 - Ulcerațiile și simptomele durează, de obicei, între 7 și 14 zile și se vindecă spontan, fără a lăsa cicatrici permanente.
3. Teste de laborator pentru a confirma infecția cu virusul herpes simplex.
- Testul viral direct (reacția de polimerizare în lanț) sau cultura virală pot fi folosite pentru a identifica virusul herpes simplex în leziunile orale.

Diagnosticul leucoplaziei orale se bazează pe criteriile clinice și poate necesita investigații suplimentare pentru a exclude alte afecțiuni. Criteriile de diagnostic pentru leucoplazia MCO [161]:

1. Aspect clinic caracteristic:
- Prezența unei sau mai multor zone albicioase sau alb-gălbuie pe MCO sau pe limbă.
 - Aceste zone pot avea diferite dimensiuni și forme, pot fi ușor înălțate sau plate și sunt, de obicei, asimptomatice.
 - Leziunile persistă timp de cel puțin două săptămâni și nu se vindecă spontan (figura 2).



A

B

Figura 2. Leucoplazia mucoasei obrazilor pe dreapta (A) și a suprafeței laterale a limbii (B)

2. Biopsie – pentru a confirma diagnosticul și pentru a evalua riscul de transformare malignă.

Hepatita cronică virală B a fost definită ca persistența antigenului de suprafață al hepatitei B (HBsAg) timp de 6 luni sau mai mult. Diagnosticul infecției cu VHB a fost confirmat în baza tabloului clinic recunoscut, criteriilor biochimice și serologice (prezența în serul sangvin a HBsAg prin ELISA și a ADN-VHB prin intermediul reacției de polimerizare în lanț de transcripție inversă) [115, 166, 203, 204, 209].

Hepatita cronică virală C a fost definită ca persistența VHC timp de 6 luni sau mai mult, însoțită de modificări biochimice și histologice, care poate determina complicații severe, precum ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular [94]. Infecția cu VHC a fost diagnosticată în baza tabloului clinic general recunoscut, criteriilor biochimice (Aspartataminotransferaza, Alaninaminotransferaza etc.) și serologice (prezența anticorpilor anti-VHC în serul sangvin și prezența ARN-VHC seric, determinate prin intermediul reacției de polimerizare în lanț de transcripție inversă) [93, 99, 166, 209, 222].

Metode clinice. Toți pacienții din studiu au fost evaluați prin metoda de anchetare. Acumularea datelor primare a fost efectuată prin completarea chestionarului clinic structurat și elaborat special pentru teză, prin extragerea datelor din documentația medicală, înregistrarea rezultatelor vizitei primare și a celor repetate, a rezultatelor investigațiilor clinice, instrumentale și de laborator până și după tratament.

Chestionarul clinic structurat, special elaborat, includea 48 de întrebări cu elemente despre datele socio-demografice, afecțiuni cronice concomitente, evaluarea inițială și în dinamică peste 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament în funcție de prezența sau lipsa HVB și/sau HVC: acuze, regiunea MCO afectate, tipul de leziune orală, epitelizarea și recidivarea leziunilor MCO.

Examenul histopatologic al specimenelor de biopsie, prelevate din MCO, a fost efectuat în cadrul Catedrei de morfopatologie a Facultății de Medicină nr. 2 a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”.

Țesuturile prelevate au fost fixate timp de 24-48 de ore în formalină neutră tamponată 10% și incluse ulterior în ceară de parafină, secțiunile histologice au fost secționare cu o grosime de 3 μm. Au fost utilizate metode uzuale de colorare (hematoxilină și eozină după Carazzi, picrofuxină după metoda van Gieson). Examinarea histopatologică a fost efectuată de specialiști anatomo-patologi.

Metode de tratament. Am aplicat următoarele metode de tratament:

1. Tratament simptomatic

- asanarea cavității orale (îndepărtarea depozitelor dure și moi de pe suprafețele dentare prin metoda de detartraj cu ultrasunet și periaj);
- asanarea MCO cu soluții antiseptice (H₂O₂ de 3%, clorhexidină de 0,06-0,12%);

- geluri și spray-uri topice – pot conține anestezice locale, cum ar fi Lidocaină sau Benzocaină, pentru a ameliora durerea și disconfortul;
- unguente antiinflamatorii pe bază de corticosteroizi pentru reducerea inflamației;
- medicamente analgezice pentru reducerea senzației de durere și simptomelor inflamatorii.

2. Recomandări:

- evitarea alimentelor iritante: pacienților se recomandă să evite alimentele și băuturile care puteau agrava simptomele, cum ar fi alimentele picante, acide sau fierbinți;
- hidratare: menținerea unei hidratări adecvate care ajută la prevenirea uscăciunii MCO și agravarea simptomelor;
- igienă orală adecvată: o igienă orală bună, inclusiv perierea și utilizarea aței dentare, poate ajuta la prevenirea infecțiilor și la menținerea unei cavități orale sănătoase;
- consultația medicilor specialiști în dependență de caz, pentru a monitoriza afecțiunile de ordin general;
- consultația medicului stomatolog oncolog în caz de suspexie la afecțiuni tumorale benigne sau maligne, inclusiv și a celor cu risc sporit de malignizare, precum leucoplazia [16, 141, 161, 170, 188].

Principalele rezultate. Au fost evaluate următoarele rezultate primare: tipul leziunilor și manifestările clinice ale afecțiunilor MCO, determinate inițial și în dinamică (la 2 săptămâni, la 3 și la 6 luni după tratament), ameliorarea tabloului clinic, regiunea afectată a MCO, tipul leziunii orale, epitelizarea leziunilor MCO și recidivarea AMCO.

2.3. Metode de procesare statistică a rezultatelor

În scopul procesării statistice a materialului primar, am elaborat fișe speciale cu codificarea datelor socio-demografice, afecțiunilor cronice concomitente, evaluarea inițială și în dinamică peste 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament în funcție de prezența sau lipsa HVB sau HVC: acuze, regiunea MCO afectate, tipul de leziune orală, epitelizarea și recidivul leziunilor MCO. Datele din chestionare fiind transferate pe suport digital, a fost creată o bază de date pentru procesare statistică și analiză digitală ulterioară.

Materialele primare ale studiului au fost procesate la calculatorul personal cu ajutorul funcțiilor și modulelor programelor „*Statistical Package for the Social Science*” (SPSS) versiunea 16.0 pentru Windows (SPSS Inc., Belmont, CA, USA, 2008) și *Microsoft Office Excel* 2019 prin proceduri statistice descriptive și inferențiale. Pacienții cu leziuni ale MCO din lotul general de studiu au constituit unitățile statistice de analiză.

Pentru analizarea comparativă a valorilor indicatorilor am aplicat tehnici matematico-statistice (indicatori ai seriilor dinamice, indicatori de proporție, valori medii etc.) [205].

Pentru procesarea statistică am aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice [205]:

- sistematizarea materialului prin procedee de centralizare și de grupare statistică, după parametri și niveluri, obținând valorile indicatorilor primari și seriile de date statistice;
- calcularea valorilor indicatorilor derivați în dependență de forma repartizării – indicatorii relativi, ai tendinței centrale, dispersiei, formei de repartiție, variației în timp și spațiu, coeficientul t-Student;
- calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (puncte procentuale) pentru variabilele nominale sau categoriale, valorii medii, erorii standard și deviației standard a mediei a variabilelor cantitative sau continue (de interval sau de raport);
- compararea variabilelor discrete aplicând testul χ^2 după Pearson pentru tabelele de contingență pe eșantioane mari; testul χ^2 după Pearson cu corecția lui Yates pentru tabelele de contingență 2x2 cu un număr mic de observații (40-50) sau cu un număr de observații de 20-50 dacă toate frecvențele așteptate (teoretice) sunt mai mari de 5; metoda exactă după Fisher pentru tabelele de contingență 2x2 care nu satisfac criteriilor descrise anterior;
- analiza parametrilor statisticii descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici – valorile minime și maxime, media, eroarea valorii medii, deviația standard a valorii medii etc.) și inferențiale (estimarea caracteristicilor populației și testarea ipotezelor statistice);
- testarea pentru normalitate a variabilelor cu scală de interval prin utilizarea testului Kolmogorov-Smirnov;
- determinarea diferenței dintre 3 sau mai multe medii utilizând analiza de varianță – ANOVA unifactorială sau One-Way ANOVA (în cazul distribuției normale a valorilor variabilelor dependente pentru fiecare dintre treptele variabilei independente) cu aplicarea metodelor de comparație multiplă: testul post-hoc Bonferroni (în cazul în care varianțele grupurilor sunt egale) sau testul post-hoc Games-Howell (în cazul în care varianțele grupurilor nu sunt egale);
- determinarea diferenței dintre 3 sau mai multe medii utilizând testul non-parametric Kruskal-Wallis (în cazul distribuției anormale a valorilor variabilelor dependente pentru fiecare dintre treptele variabilei independente și existența varianțelor inegale);
- compararea rezultatelor și aprecierea gradului de intensitate a legăturilor statistice și a influenței factorilor asupra variației fenomenelor studiate utilizând procedeul corelației:

coeficientul de corelație r al lui Pearson (în cazul distribuției normale a valorilor variabilelor) și testele neparametrice de corelație a rangurilor – coeficientul ρ Spearman sau testul τ al lui Kendall (în cazul distribuției anormale a valorilor variabilelor);

➤ prezentarea datelor statistice prin procedee tabelare și grafice.

În concluzie, studiul prospectiv, transversal, observațional, de cohortă a inclus un lot general din 150 de pacienți adulți de ambele sexe, cu vârsta de 18 ani sau mai mult, cu AMCO asociate sau neasociate cu HVB sau cu HVC. Pacienții au fost repartizați aleatoriu în 2 loturi: 75 de pacienți cu HVB sau HVC asociată cu AMCO (lotul de bază – LB) și 75 de pacienți cu AMCO care nu prezintă hepatită virală cronică (lotul martor – LM).

Materialele primare ale studiului au fost introduse într-o bază de date electronică și procesate cu ajutorul funcțiilor și modulelor programului *SPSS* versiunea 16.0 pentru Windows (*SPSS Inc.*, Belmont, CA, USA, 2008) și *Microsoft Office Excel 2019* la calculatorul personal prin proceduri statistice descriptive și inferențiale. Am calculat frecvențele absolute și relative pentru variabilele nominale sau categoriale, valorile medii, erorile standard și deviațiile standard ale mediei pentru variabilele cantitative sau continue (de interval sau de raport). Am utilizat metoda χ^2 după Pearson, χ^2 cu corecția lui Yates sau metoda exactă a lui Fisher pentru compararea variabilelor discrete; testul Kolmogorov-Smirnov pentru verificarea normalității variabilelor cu scală de interval; testul „t” sau testele statisticii neparametrice pentru determinarea diferenței statistice a valorilor medii dintre grupuri; analiza de varianță unifactorială cu aplicarea testelor de analiză post-hoc și testul non-parametric Kruskal-Wallis pentru testarea diferențelor multiple dintre valorile medii în loturile de studiu; analiza de corelație (r Pearson, ρ Spearman, τ Kendall) pentru aprecierea gradului de intensitate și direcției legăturilor statistice. Statistic semnificative am considerat diferențele cu valoarea bilaterală $p < 0,05$.

3. ANALIZA CLINICO-EPIDEMIOLOGICĂ A AFECȚIUNILOR MUCOASEI CAVITĂȚII ORALE LA PACIENȚII CU HEPATITE VIRALE CRONICE B ȘI C

3.1. Particularitățile clinice ale afecțiunilor mucoasei cavității orale

Date socio-demografice. În lotul general de studiu au fost incluși 150 de pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mare, diagnosticați cu AMCO, inclusiv 41 (27,3%; 95% ÎÎ: 20,7-34,8) din ei de sex masculin și 109 (72,7%; 95% ÎÎ: 65,2-79,3) feminin.

În funcție de mediul de trai, 79 (52,7%; 95% ÎÎ: 44,7-60,5) pacienți locuiau în mediul urban al Republicii Moldova și 71 (47,3%; 95% ÎÎ: 39,5-55,3) din ei în rural al țării.

Valoarea medie a vârstei pacienților cu AMCO la momentul adresării după asistență medicală stomatologică a constituit $54,68 \pm 12,8$; Md – 56,0, IIQ: 46,8-64,0 ani (de la 18 până la 83 de ani) (figura 3), inclusiv 17 (11,3%; 95% ÎÎ: 7,0-17,1) din ei aveau vârsta în limitele 18-39 de ani, 78 (52,0%; 95% ÎÎ: 44,0-59,9) – în limitele 40-59 de ani și 55 (36,7%; 95% ÎÎ: 29,3-44,6) din ei – 60 de ani și mai mult.

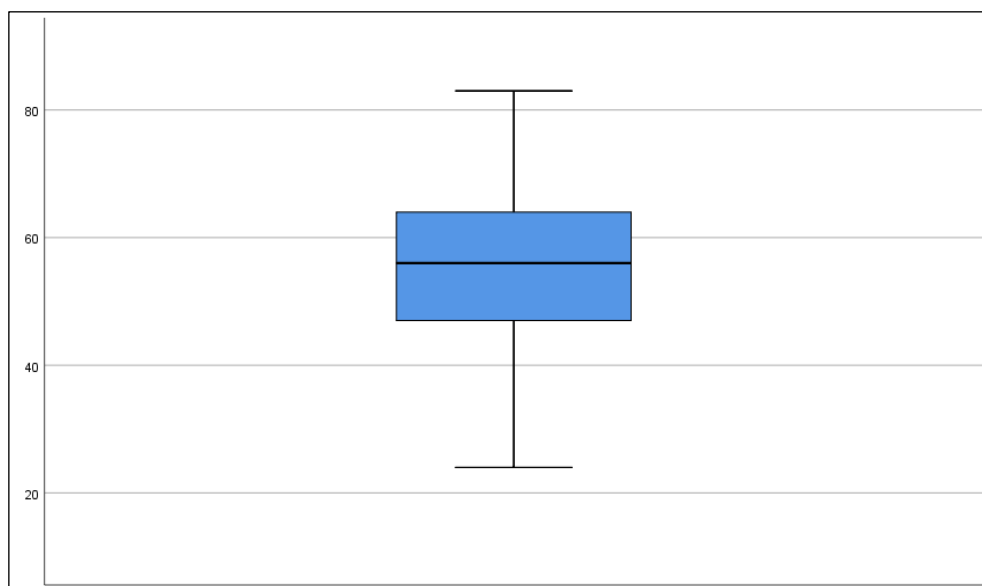


Figura 3. Valoarea medie a vârstei pacienților cu AMCO la momentul adresării după asistență medicală stomatologică (ani)

Acuze și afecțiuni cronice concomitente. Pacienții cu AMCO acuzau cel mai frecvent uscăciune în cavitatea orală – în 108 (72,0%; 95% ÎÎ: 64,4-78,7) cazuri, senzație de arsuri a MCO – în 107 (71,3%; 95% ÎÎ: 63,7-78,1), depuneri albicioase pe MCO – în 90 (60,0%; 95% ÎÎ: 52,0-67,6), dureri a MCO – în 88 (58,7%; 95% ÎÎ: 50,7-66,3), schimbarea culorii MCO – în 56 (37,3%; 95% ÎÎ: 29,9-45,3), ulceratii orale – în 48 (32,0%; 95% ÎÎ: 24,9-39,8) și afte orale – în 44 (29,3%; 95% ÎÎ: 22,5-37,0). Aceste acuze au apărut de câteva zile la 32 (21,3%; 95% ÎÎ: 15,4-

28,4) de pacienți, de o lună – la 42 (28,0%; 95% ÎÎ: 21,3-35,6) și de câteva luni – la 76 (50,7%; 95% ÎÎ: 42,7-58,6) de participanți în studiu.

Printre afecțiunile cronice în antecedente au fost menționate HVB – la 31 (20,7%; 95% ÎÎ: 14,8-27,7) de pacienți cu o durată medie a infecției de $11,84 \pm 8,4$; Md – 10,0, IIQ: 4,0-20,0 ani (de la 1 an până la 30 de ani), HVC – în 44 (29,3%; 95% ÎÎ: 22,5-37,0) de cazuri cu o durată medie a infecției de $9,93 \pm 7,8$; Md – 8,5, IIQ: 4,0-13,8 ani (de la 1 an până la 40 de ani). Hipertensiunea arterială fiind la 69 (46,0%; 95% ÎÎ: 38,2-54,0) de pacienți, afecțiuni hepatice cronice – în 16 (10,7%; 95% ÎÎ: 6,5-16,4) cazuri, afecțiuni renale – în 11 (7,3%; 95% ÎÎ: 4,0-12,3), afecțiuni autoimune – în 35 (23,3%; 95% ÎÎ: 17,1-30,6), inclusiv diabet zaharat – în 20 (57,1%; 95% ÎÎ: 40,7-72,4), tiroidită autoimună – în 10 (28,6%; 95% ÎÎ: 15,7-44,8) și artrită autoimună – în 5 (14,3%; 95% ÎÎ: 5,7-28,5). Afecțiuni tumorale benigne sau maligne au fost menționate în 8 (5,3%; 95% ÎÎ: 2,6-9,8) cazuri, 48 (32,0%; 95% ÎÎ: 24,9-39,8) de pacienți având anxietate și stres în ultima perioadă. Reacții alergice prezentau 15 (10,0%; 95% ÎÎ: 6,0-15,6) participanți în studiu, inclusiv la medicamente – 14 (93,3%; 95% ÎÎ: 72,8-99,3) și la polen – 1 (6,7%; 95% ÎÎ: 0,7-27,2).

Examenul clinic și diagnosticul. Analiza pacienților incluși în studiu a constatat următoarele AMCO în ordine descrescătoare: LPO – în 57 (38,0%; 95% ÎÎ: 30,5-45,9) cazuri, sindromul gurii arzânde – în 32 (21,3%; 95% ÎÎ: 15,4-28,4), stomatită cronică aftoasă recidivantă – în 25 (16,7%; 95% ÎÎ: 11,4-23,2), candidoza orală – în 17 (11,3%; 95% ÎÎ: 7,0-17,1), LLO – în 8 (5,3%; 95% ÎÎ: 2,6-9,8), stomatită herpetică acută sau cronică – în 6 (4,0%; 95% ÎÎ: 1,7-8,1), leucoplazie a MCO – în 6 (4,0%; 95% ÎÎ: 1,7-8,1), eritem exsudativ polimorf – în 5 (3,3%; 95% ÎÎ: 1,3-7,2), afecțiuni tumorale benigne orale – în 5 (3,3%; 95% ÎÎ: 1,3-7,2) și afecțiuni neoplazice orale – în 3 (2,0%; 95% ÎÎ: 0,6-5,2) (figura 4).

În general, 133 (88,7%; 95% ÎÎ: 82,9-93,0) pacienți au prezentat doar o afecțiune și 17 (11,3%; 95% ÎÎ: 7,0-17,1) au avut concomitent 2 maladii.

Leziuni ale MCO au fost constatate la 109 (72,7%; 95% ÎÎ: 65,2-79,3) pacienți, inclusiv strii albicioase la 64 (58,7%; 95% ÎÎ: 50,7-66,3), eroziuni la 43 (39,4%; 95% ÎÎ: 30,6-48,8), ulcerații la 43 (39,4%; 95% ÎÎ: 30,6-48,8), afte la 23 (21,1%; 95% ÎÎ: 14,3-29,5), plachete la 23 (21,1%; 95% ÎÎ: 14,3-29,5) și formațiuni la 6 (5,5%; 95% ÎÎ: 2,3-11,0). Mucoasa se prezenta intactă (fără leziuni) la 41 (27,3%; 95% ÎÎ: 20,7-34,8) pacienți, care au fost diagnosticați doar cu sindromul gurii arzânde.

În funcție de numărul de leziuni prezente concomitent pe MCO, la 43 (39,4%; 95% ÎÎ: 30,6-48,8) de pacienți a fost constatată 1 leziune, la 41 (37,6%; 95% ÎÎ: 28,9-46,9) – 2 leziuni, la 20 (18,4%; 95% ÎÎ: 12,0-26,4) – 3 leziuni și la 5 (4,6%; 95% ÎÎ: 1,8-9,8) – 4 leziuni.

Cele mai frecvente regiuni afectate ale MCO au fost mucoasa obrazilor la 76 (69,7%; 95% ÎÎ: 60,7-77,7) de pacienți, cea a buzelor la 54 (49,5%; 95% ÎÎ: 40,3-58,8), regiunea retromolară

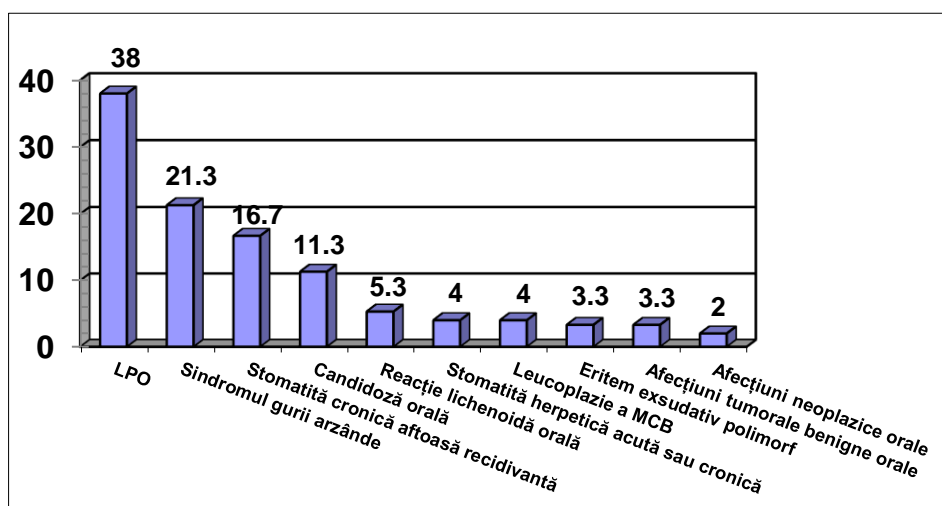


Figura 4. Repartizarea pacienților cu afecțiuni ale mucoasei cavității orale în funcție de diagnostic (%)

la 53 (48,6%; 95% ÎÎ: 39,4-57,9) și mucoasa suprafețelor laterale a limbii la 42 (38,5%; 95% ÎÎ: 29,8-47,9) de cazuri, urmate de cea a suprafeței dorsale a limbii la 20 (18,3%; 95% ÎÎ: 12,0-26,4), gingiile la 18 (16,5%; 95% ÎÎ: 10,5-24,3), palatul dur la 9 (8,3%; 95% ÎÎ: 4,2-14,5) pacienți, mucoasa planșeului bucal la 7 (6,4%; 95% ÎÎ: 2,9-12,2), palatul moale și uvula la 5 (4,6%; 95% ÎÎ: 1,8-9,8) și mucoasa faringelui la 2 (1,8%; 95% ÎÎ: 0,4-5,8) participanți în studiu (figura 5).

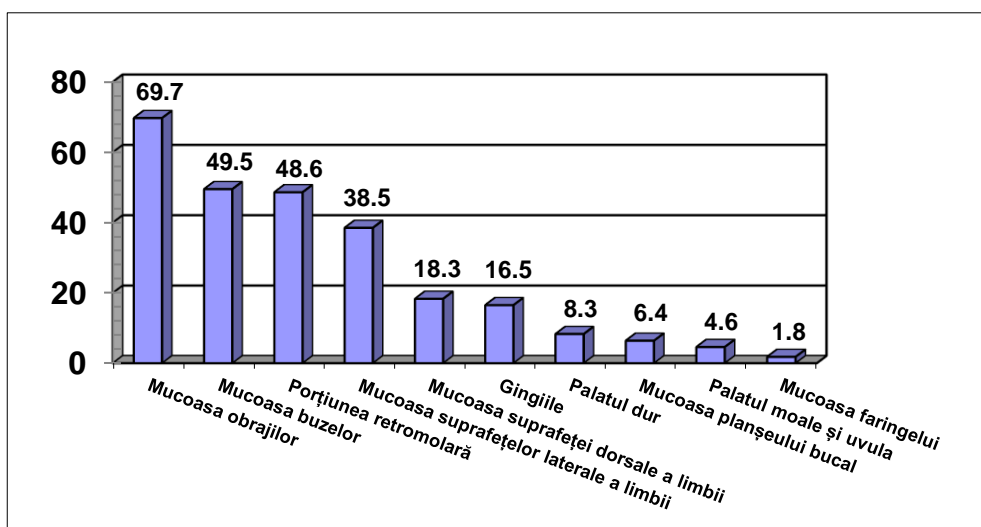


Figura 5. Repartizarea pacienților cu afecțiuni ale mucoasei cavității orale în funcție de zona afectată (%)

În funcție de numărul de regiuni afectate, la 18 (16,5%; 95% ÎÎ: 10,5-24,3) pacienți leziuni ale MCO au fost constatate într-o 1 regiune, la 35 (32,1%; 95% ÎÎ: 23,9-41,3) – în 2 regiuni, la 38 (34,9%; 95% ÎÎ: 26,4-44,1) – în 3 regiuni și la 18 (16,5%; 95% ÎÎ: 10,5-24,3) – în 4 regiuni.

Biopsia leziunilor mucoasei cavității orale a fost efectuată la necesitate în 43 (28,7%; 95% ÎÎ: 21,9-36,3) de cazuri.

Evaluarea în dinamică la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament. Evaluarea în dinamică la 2 săptămâni după tratament a fost realizată la 139 (92,7%; 95% ÎÎ: 87,7-98,0) de pacienți cu

AMCO, la 3 luni – la 80 (53,3%; 95% Î: 45,3-61,2) din ei și la 6 luni – la 68 (45,3%; 95% Î: 37,5-53,3) de cazuri.

Evaluarea în dinamică a tabloului clinic la pacienții cu AMCO a constatat o creștere semnificativă statistic a frecvenței lipsei senzației de durere a MCO (76 - 54,7%; 95% Î: 46,7-62,5 și 63 - 78,8%; 95% Î: 68,9-86,6, respectiv; $p < 0,001$) și a senzației de uscăciune a MCO (93 - 66,9%; 95% Î: 58,8-74,3 și 74 - 92,5%; 95% Î: 85,2-96,8, respectiv; $p < 0,001$) la 3 luni după tratament, comparativ cu 2 săptămâni. Deși, lipsa leziunii a avut o tendință de creștere la 6 luni după tratament, comparativ cu 2 săptămâni și cu 3 luni, aceste diferențe nu au atins certitudine statistică. Cu toate acestea, rata epitelizării semnificative a leziunilor MCO a crescut veridic la 3 luni (84 - 60,4%; 95% Î: 52,2-68,3 și 61 - 76,3%; 95% Î: 66,1-84,5, respectiv; $p < 0,05$) cu o reducere autentică la 6 luni după tratament (84 - 60,4%; 95% Î: 52,2-68,3 și 29 - 42,6%; 95% Î: 31,4-54,5, respectiv; $p < 0,05$), comparativ cu 2 săptămâni. Această reducere poate fi explicată prin creșterea ratei MCO intacte (tabelul 1).

Tabelul 1. Evaluarea în dinamică a tabloului clinic la pacienții cu afecțiuni ale mucoasei cavității orale la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii		La 2 săptămâni după tratament (n=139) (1)		La 3 luni după tratament (n=80) (2)		La 6 luni după tratament (n=68) (3)		χ^2 p	χ^2 p
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3
Senzația de durere a MCO	Ameliorare	61	43,9	12	15,0	7	10,3	18,994 <0,0001	28,540 <0,0001
	Lipsește	76	54,7	63	78,8	40	58,8	12,667 <0,0004	0,310 =0,5776
Senzația de uscăciune a MCO	Lipsește	93	66,9	74	92,5	49	72,1	18,292 <0,0001	0,571 =0,4501
Epitelizarea leziunilor MCO	Nesemnificativă	30	21,6	4	5,0	20	29,4	10,614 <0,001	1,509 =2193
	Semnificativă	84	60,4	61	76,3	29	42,6	5,711 <0,05	5,807 <0,05
	Leziune absentă	25	18,0	15	18,8	19	27,9	0,022 =0,8830	2,661 =0,1028

Frecvența regiunilor MCO afectate se reduce semnificativ și consecutiv la 2 săptămâni și la 3 luni după tratament, comparativ cu etapa inițială de până la el. La 6 luni după tratament, rata acestui parametru crește semnificativ statistic, comparativ cu etapa inițială de instituire a curei medicale (tabelul 2).

Rata de afectare a 1 regiuni a MCO a crescut semnificativ statistic (18 - 16,5%; 95% Î: 10,5-24,3 și 29 - 58,0%; 95% Î: 49,3-76,6, respectiv; $p < 0,001$), iar cea a 3 zone a MCO (38 - 34,9%; 95% Î: 26,4-44,1 și 7 - 14,0%; 95% Î: 6,5-25,5, respectiv; $p < 0,01$) s-a redus semnificativ statistic la 6 luni după tratament, comparativ cu etapa de până la el (tabelul 3).

Evaluarea în dinamică a tipului leziunii MCO la pacienții cu AMCO, a constatat că ratele eroziunilor, aftelor, ulcerățiilor, plachetelor și formațiunilor se reduc semnificativ statistic

Tabelul 2. Evaluarea în dinamică a regiunii mucoasei cavității orale afectate la pacienții cu AMCO la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=109) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=101) (2)		La 3 luni după tratament (n=64) (3)		La 6 luni după tratament (n=59) (4)		χ^2 p	χ^2 p	χ^2 p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3	1-4
Mucoasa buzelor	54	49,5	17	16,8	2	3,1	9	15,3	25.064 <0,001	39.684 <0,001	19.201 <0,001
Mucoasa obrazilor	76	69,7	53	52,5	24	37,5	30	50,8	7.583 <0,01	17.168 <0,001	5.858 <0,05
Porțiunea retromolară	53	48,6	48	47,5	30	46,9	31	52,5	0.311 =0,578	0.049 =0,825	0.235 =0,628
Mucoasa suprafeței dorsale a limbii	20	18,3	6	5,9	1	1,6	7	11,9	7.440 <0,01	10.653 <0,001	1.193 =0,275
Mucoasa suprafețelor laterale a limbii	42	38,5	17	16,8	5	7,8	9	15,3	12.220 <0,001	19.232 <0,001	9.811 <0,001
Mucoasa planșeului bucal	7	6,4	3	3,0	0	0	0	0	1.377 =0,241	4.283 <0,05	3.954 <0,05
Palatul dur	9	8,3	4	4,0	3	4,7	0	0	1.666 =0,197	0.796 =0,373	5.147 <0,05
Palatul moale și uvula	5	4,6	2	2,0	0	0	1	1,7	1.106 =0,294	3.023 =0,083	0.930 =0,335
Gingiile	18	16,5	3	3,0	1	1,6	3	5,1	10.684 <0,01	9.22 <0,01	4.572 <0,05
Mucoasa faringelui	2	1,8	1	1,0	0	0	0	0	0.266 =0,607	1.188 =0,276	1.096 =0,296
Leziunile lipsesc	0	0	23	22,8	14	21,9	9	15,3	27.875 <0,001	25.943 <0,001	17.568 <0,001

și consecutiv la 2 săptămâni și la 3 luni după tratament, comparativ cu etapa de până la el. Ulterior, la 6 luni după tratament, comparativ cu etapa inițială, se constată o creștere semnificativ statistică a acestor leziuni, cu excepția eroziunilor și plachetelor. Frecvența striilor albicioase crește consecutiv cu o stabilizare la 6 luni după tratament, iar rata lipsei leziunilor crește semnificativ statistic la 2 săptămâni și se reduce ulterior la 3 și la 6 luni după tratament (tabelul 4).

Tabelul 3. Evaluarea în dinamică a numărului de regiuni afectate ale mucoasei cavității orale la pacienții cu AMCO la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=109) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=78) (2)		La 3 luni după tratament (n=50) (3)		La 6 luni după tratament (n=50) (4)		χ^2 p	χ^2 p	χ^2 p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3	1-4
Afectată 1 regiune a MCO	18	16,5	24	30,8	35	70,0	29	58,0	5.305 <0,05	44.126 <0,001	28.333 <0,001
Afectate 2 regiuni a MCO	35	32,1	35	44,9	14	28,0	9	18,0	3.162 =0,076	0.272 =0,603	3.410 =0,065
Afectate 3 regiuni a MCO	38	34,9	16	20,5	1	2,0	7	14,0	4.558 <0,05	19.996 <0,001	7.352 <0,01
Afectate 4 regiuni a MCO	18	16,5	3	3,8	0	0	5	10,0	7.319 <0,01	9.311 <0,01	1.175 =0,279

Rata prezenței 1 leziuni a MCO a crescut semnificativ statistic și consecutiv (43 - 39,4%; 95% Î: 30,6-48,8 și 44 - 88,0%; 95% Î: 76,9-94,8, respectiv; p<0,001), iar cea a 2 (41 - 37,6%; 95% Î: 28,9-46,9 și 6 - 12,0%; 95% Î: 5,2-23,1, respectiv; p<0,001) și a 3 leziuni a MCO (20 - 18,3%; 95% Î: 12,0-26,4 și 0 - 0%, respectiv; p<0,001) s-au redus semnificativ statistic la 3 luni,

comparativ cu etapa de până la tratament. Ulterior rata prezenței 1 leziuni a MCO s-a redus, iar cea a 2 leziuni a MCO a crescut la 6 luni, comparativ cu 3 luni post-tratament (tabelul 5).

Tabelul 4. Evaluarea în dinamică a tipului leziunii mucoasei cavității orale la pacienții cu AMCO la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=109) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=101) (2)		La 3 luni după tratament (n=64) (3)		La 6 luni după tratament (n=59) (4)		χ^2 p	χ^2 p	χ^2 p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3	1-4
Eroziune	43	39,4	21	20,8	2	3,1	17	28,8	8.613 <0,01	27.646 <0,001	1.886 =0,170
Strii albicioase	64	58,7	63	62,4	48	75,0	44	74,6	0.294 =0,588	4.684 <0,05	49.125 <0,001
Afte	23	21,1	4	4,0	0	0	2	3,4	13.747 <0,001	15.575 <0,001	9.480 <0,01
Ulcerație	43	39,4	5	5,0	0	0	5	8,5	35.385 <0,001	33.599 <0,001	17.996 <0,001
Plachete	23	21,1	15	14,9	6	9,4	8	13,6	1.381 =0,240	3.974 <0,05	1.447 =230
Formațiune orală	6	5,5	0	0	0	0	0	0	5.723 <0,05	3.650 =0,057	3.368 =0,067
Leziunile lipsesc	4	3,7	25	24,8	14	21,9	10	16,9	19.577 <0,001	14.336 <0,001	8.837 <0,01

Creșterea semnificativă statistic a frecvențelor regiunilor MCO afectate, numărului de zone implicate, tipului și numărului de leziuni ale MCO la 6 luni după tratament poate fi explicată prin creșterea ratei de recidivă a AMCO, care la 3 luni au fost diagnosticate în 4 (5,0%; 95% ÎÎ: 1,9-10,5) cazuri, iar la 6 luni după tratament – în 24 (35,3%; 95% ÎÎ: 24,7-47,1).

În lotul general de studiu au fost incluși 150 de pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mare (vârsta medie 54,68±12,8; Md – 56,0, IIQ: 46,8-64,0 ani), diagnosticați cu AMCO, inclusiv 27,3%;

Tabelul 5. Evaluarea în dinamică a numărului de leziuni ale mucoasei cavității orale la pacienții cu AMCO la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=109) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=101) (2)		La 3 luni după tratament (n=50) (3)		La 6 luni după tratament (n=49) (4)		χ^2 p	χ^2 p	χ^2 p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3	1-4
1 leziune a MCO	43	39,4	73	72,3	44	88,0	31	63,3	22.849 <0,001	32.608 <0,001	7.700 <0,01
2 leziuni a MCO	41	37,6	24	23,8	6	12,0	10	20,4	4.707 <0,05	10.801 <0,01	4.578 <0,05
3 leziuni a MCO	20	18,3	4	4,0	0	0	7	14,3	10.722 <0,01	10.494 <0,01	0.394 =0,531
4 leziuni a MCO	5	4,6	0	0	0	0	1	2,0	4.746 <0,05	2.368 =0,124	0.600 =0,439

95% ÎÎ: 20,7-34,8 de pacienți de sex masculin și 72,7%; 95% ÎÎ: 65,2-79,3 de cel feminin. Cel mai frecvent pacienții au prezentat LPO (38,0%; 95% ÎÎ: 35,0-45,9), sindromul gurii arzânde 21,3%; 95% ÎÎ: 15,4-28,4, stomatită cronică aftoasă recidivantă 16,7%; 95% ÎÎ: 11,4-23,2 și candidoza orală 11,3%; 95% ÎÎ: 7,0-17,1. În general, 88,7%; 95% ÎÎ: 82,9-93,0 pacienți au prezentat doar o afecțiune și 11,3%; 95% ÎÎ: 7,0-17,1 au avut concomitent 2 maladii. În funcție de numărul

leziunilor MCO, la 39,4%; 95% ÎÎ: 30,6-48,8 pacienți a fost constatată 1 leziune, la 37,6%; 95% ÎÎ: 28,9-46,9 – 2, la 18,4%; 95% ÎÎ: 12,0-26,4 – 3 și la 4,6%; 95% ÎÎ: 1,8-9,8 – 4 leziuni.

Evaluarea în dinamică la 2 săptămâni și la 3 luni după tratament a pacienții cu AMCO a constatat rezultate semnificative: ameliorarea tabloului clinic, reducerea regiunilor MCO afectate, epitelizarea și reducerea leziunilor MCO. Cu toate acestea, creșterea ratei de recidivă a AMCO (5,0%; 95% ÎÎ: 1,9-10,5 la 3 luni după tratament și 35,3%; 95% ÎÎ: 24,7-47,1 la 6 luni după tratament) a contribuit la creșterea semnificativă statistic a frecvențelor regiunilor MCO afectate, numărului de zone implicate ale MCO, tipului și numărului de leziuni ale MCO la 6 luni după tratament.

3.2. Particularitățile clinice ale afecțiunilor mucoasei cavității orale la pacienții fără

hepatite virale cronice B și C

Date socio-demografice. În lotul de studiu cu AMCO fără HVB și HVC au fost incluși 75 de pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mare, inclusiv 18 (24,0%; 95% ÎÎ: 15,4-34,5) din ei de sex masculin și 57 (76,0%; 95% ÎÎ: 65,5-84,6) de cel feminin.

În funcție de mediul de trai, 43 (57,3%; 95% ÎÎ: 46,0-68,1) de pacienți locuiau în zona urbană a Republicii Moldova și 32 (42,7%; 95% ÎÎ: 31,9-54,0) în cea rurală a țării.

Valoarea medie a vârstei pacienților cu AMCO fără HVB și HVC la momentul adresării după asistență medicală stomatologică a constituit $52,76 \pm 14,3$; Md – 54,0, IIQ: 44,0-65,0 ani (de la 18 până la 83 de ani), inclusiv 13 (17,3%; 95% ÎÎ: 10,1-27,1) participanți aveau vârsta în limitele 18-39 de ani, 36 (48,0%; 95% ÎÎ: 36,9-59,2) – în limitele 40-59 de ani și 26 (34,7%; 95% ÎÎ: 24,6-45,9) – 60 de ani și mai mult.

Acuze și afecțiuni cronice concomitente. Pacienții cu AMCO fără HVB și HVC acuzau cel mai frecvent senzație de arsuri a MCO – în 52 (69,3%; 95% ÎÎ: 58,3-78,9) de cazuri, uscăciune în cavitatea orală – în 50 (66,7%; 95% ÎÎ: 55,5-76,5), depuneri albicioase pe MCO – în 46 (61,3%; 95% ÎÎ: 50,1-71,8), dureri a MCO – în 42 (56,0%; 95% ÎÎ: 44,7-66,8), schimbarea culorii MCO – în 28 (37,3%; 95% ÎÎ: 27,0-48,6), ulcerății orale – în 23 (30,7%; 95% ÎÎ: 21,1-41,7) și afte orale – la 18 (24,0%; 95% ÎÎ: 15,4-34,5) pacienți. Aceste acuze au apărut de câteva zile la 17 (22,7%; 95% ÎÎ: 14,3-33,1) pacienți, de o lună – la 17 (22,7%; 95% ÎÎ: 14,2-33,1) și de câteva luni – la 41 (54,7%; 95% ÎÎ: 43,4-65,6) de participanți.

Printre afecțiunile cronice în antecedente au fost menționate: hipertensiune arterială – în 31 (41,3%; 95% ÎÎ: 30,7-52,6) de cazuri, afecțiuni hepatice cronice non-virale – în 7 (9,3%; 95% ÎÎ: 4,3-17,5), afecțiuni renale – în 3 (4,0%; 95% ÎÎ: 1,1-10,3), afecțiuni autoimune – în 14 (18,7%; 95% ÎÎ: 11,1-28,6), inclusiv diabet zaharat – în 8 (57,1%; 95% ÎÎ: 36,2-76,3), tiroidită autoimună – în 5 (35,7%; 95% ÎÎ: 15,1-61,5) și artrită autoimună – în 1 (7,1%; 95% ÎÎ: 0,8-28,8)

caz. Afecțiuni tumorale benigne sau maligne fiind menționate în 5 (6,7%; 95% ÎÎ: 2,6-14,0) cazuri, anxietate și stres în ultima perioadă – în 30 (40,0%; 95% ÎÎ: 29,5-51,3), reacții alergice la medicamente – la 8 (10,7%; 95% ÎÎ: 5,2-19,1) pacienți.

Examenul clinic și diagnosticul. Analiza pacienților incluși în studiu a constatat următoarele AMCO în ordine descrescătoare: LPO – în 29 (38,7%; 95% ÎÎ: 28,2-49,9) de cazuri, sindromul gurii arzânde – în 14 (18,7%; 95% ÎÎ: 11,1-28,6), candidoza orală – în 11 (14,7%; 95% ÎÎ: 8,1-23,9), stomatită cronică aftoasă recidivantă – în 10 (13,3%; 95% ÎÎ: 7,1-22,4), leucoplazie a MCO – în 4 (5,3%; 95% ÎÎ: 1,8-12,2), eritem exsudativ polimorf – în 4 (5,3%; 95% ÎÎ: 1,8-12,2), afecțiuni tumorale benigne orale – în 4 (5,3%; 95% ÎÎ: 1,8-12,2), LLO – în 3 (4,0%; 95% ÎÎ: 1,1-10,3), stomatită herpetică acută sau cronică – în 2 (2,7%; 95% ÎÎ: 0,6-8,3) și afecțiuni neoplazice orale – la 1 (1,3%; 95% ÎÎ: 0,1-6,1) pacient (figura 6).

În general, 67 (89,3%; 95% ÎÎ: 80,9-94,8) pacienți au prezentat doar o afecțiune și 8 (10,7%; 95% ÎÎ: 5,2-19,1) din ei au avut concomitent 2 maladii.

Leziuni ale MCO au fost constatate la 56 (74,7%; 95% ÎÎ: 61,5-85,0) pacienți, inclusiv strii albicioase la 31 (55,4%; 95% ÎÎ: 42,3-67,8), eroziuni la 21 (37,5%; 95% ÎÎ: 25,7-50,5), ulcerări la

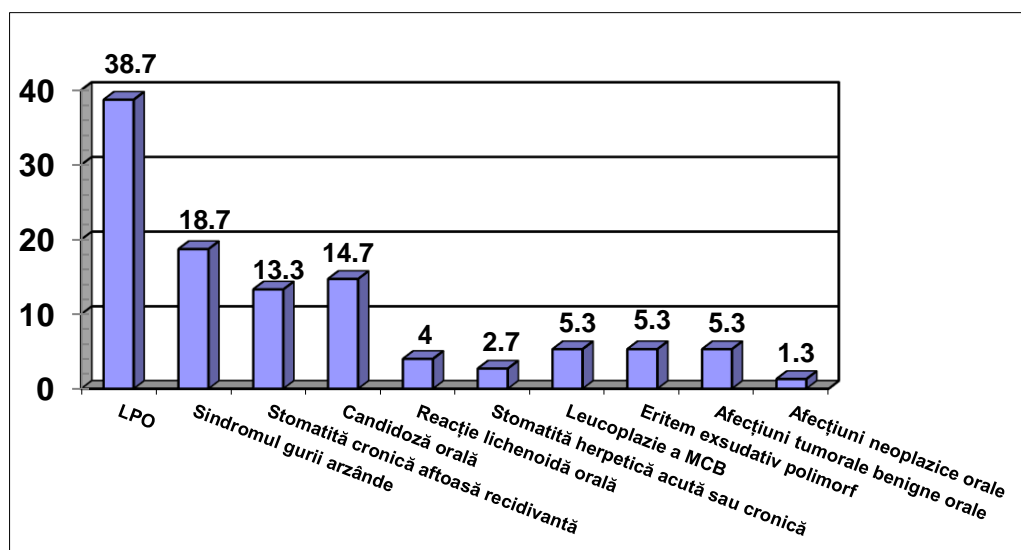


Figura 6. Repartizarea pacienților cu afecțiuni ale mucoasei cavității orale fără hepatite virale cronice B și C în funcție de diagnostic (%)

20 (35,7%; 95% ÎÎ: 25,7-50,5), plachete la 13 (23,2%; 95% ÎÎ: 13,7-35,4), afte la 9 (16,1%; 95% ÎÎ: 8,3-27,3) și formațiuni la 4 (7,1%; 95% ÎÎ: 2,5-16,1) din ei. Mucoasa se prezenta fără leziuni la 19 (25,3%; 95% ÎÎ: 15,3-37,6) pacienți, care au fost diagnosticați doar cu sindromul gurii arzânde.

În funcție de numărul leziunilor MCO, la 26 (46,4%; 95% ÎÎ: 33,8-59,4) de pacienți a fost constatată 1 leziune, la 19 (33,9%; 95% ÎÎ: 22,6-46,9) – 2, la 9 (16,1%; 95% ÎÎ: 8,3-27,3) – 3 și la 2 (3,6%; 95% ÎÎ: 0,7-11,0) din ei – 4 leziuni.

Cele mai frecvente regiuni ale MCO afectate au fost mucoasa obrazilor la 37 (66,1%; 95% ÎÎ: 53,1-77,4) de pacienți, cea a buzelor la 21 (37,5%; 95% ÎÎ: 25,7-50,5), porțiunea retromolară la

21 (37,5%; 95% Î: 25,7-50,5), mucoasa suprafețelor laterale a limbii la 17 (30,4%; 95% Î: 19,5-43,2), urmate de gingii la 8 (14,3%; 95% Î: 7,0-25,2), mucoasa suprafeței dorsale a limbii la 7 (12,5%; 95% Î: 5,8-23,0), cea a planșeului bucal la 6 (10,7%; 95% Î: 4,6-20,8), palatul dur la 3 (5,4%; 95% Î: 1,5-13,6), palatul moale și uvula la 3 (5,4%; 95% Î: 1,5-13,6) și mucoasa faringelui la 1 (1,8%; 95% Î: 0,2-8,0) participant (figura 7).

În funcție de numărul de regiuni afectate, la 14 (25,0%; 95% Î: 15,1-37,4) pacienți leziuni ale MCO au fost constatate într-o 1 regiune, la 24 (42,9%; 95% Î: 30,5-55,9) – în 2 regiuni, la 13 (23,2%; 95% Î: 13,7-35,4) – în 3 regiuni și la 5 (8,9%; 95% Î: 3,5-18,5) din ei – în 4 regiuni.

Biopsia leziunilor mucoasei cavității bucale a fost efectuată la necesitate în 32 (42,7%; 95% Î: 20,7-34,8) de cazuri.

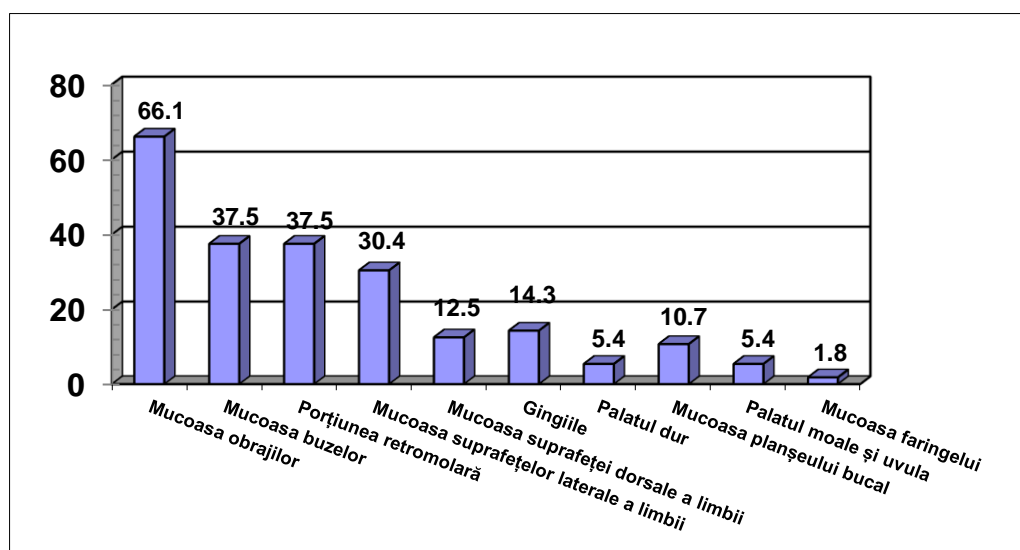


Figura 7. Repartizarea pacienților cu AMCO fără hepatite virale cronice B și C în funcție de regiunea MCO afectate (%)

Evaluarea în dinamică a pacienților cu AMCO fără hepatite virale cronice B și C la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament. Evaluarea în dinamică la 2 săptămâni după tratament a fost realizată la 67 (89,3%; 95% Î: 79,2-95,4) de pacienți cu AMCO, la 3 luni – la 42 (56,0%; 95% Î: 44,7-66,8) și la 6 luni – la 37 (49,3%; 95% Î: 38,2-60,5).

Evaluarea în dinamică a tabloului clinic la pacienții cu AMCO fără hepatite virale cronice B și C a constatat o creștere semnificativă statistic a frecvenței lipsei senzației de durere a MCO (38 - 56,7%; 95% Î: 44,8-68,1 și 35 - 83,3%; 95% Î: 70,0-92,2, respectiv; $p < 0,01$) la 3 luni, comparativ cu 2 săptămâni după tratament, cu o stabilizare ulterioară la 6 luni după tratament. Rata lipsei senzației de uscăciune a MCO a crescut semnificativ statistic la 3 luni (47 - 70,1%; 95% Î: 58,5-80,1 și 42 - 100,0%, respectiv; $p < 0,001$), comparativ cu 2 săptămâni după tratament. Deși rata epitelizării nesemnificative și semnificative a leziunilor MCO aveau o tendință de reducere, iar cea a leziunilor absente – o tendință de creștere la 6 luni, comparativ cu 2 săptămâni după tratament, aceste diferențe nu au atins certitudine statistică (tabelul 6).

Ratele afectării mucoasei buzelor, obrazilor, suprafeței dorsale și laterale a limbii, planșeului bucal și gingiilor s-au redus semnificativ statistic la 2 săptămâni, la 3 și la 6 luni după tratament, comparativ cu prima vizită. Celelalte regiuni au avut doar o tendință de reducere, care nu a atins certitudine statistică. Rata lipsei leziunilor a crescut semnificativ statistic la 2 săptămâni, la 3 și la 6 luni după tratament, comparativ cu examenul primar (tabelul 7).

Rata de afectare a 1 regiuni a MCO a crescut consecutiv și semnificativ statistic (14 - 25,0%; 95% Î: 15,1-37,4 și 19 - 73,1%; 95% Î: 54,3-87,1, respectiv; $p < 0,001$), iar celei a 2 zone a

Tabelul 6. Evaluarea în dinamică a tabloului clinic la pacienții cu AMCO fără hepatite virale cronice B și C la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii		La 2 săptămâni după tratament (n=67) (1)		La 3 luni după tratament (n=42) (2)		La 6 luni după tratament (n=37) (3)		χ^2 p	χ^2 p
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3
Senzația de durere a MCO	Ameliorare	28	41,8	6	14,3	5	13,5	9,100 <0,01	8,799 <0,01
	Lipsește	38	56,7	35	83,3	26	70,3	8,269 <0,01	1,850 =0,174
Senzația de uscăciune a MCO	Lipsește	47	70,1	42	100,0	32	86,5	6,253 <0,05	3,484 =0,062
Epitelizarea leziunilor MCO	Nesemnificativă	11	16,4	1	2,4	6	16,2	5,192 <0,05	0,001 =0,979
	Semnificativă	44	65,7	33	78,6	20	54,1	2,071 =0,151	1,359 =0,244
	Leziune absentă	12	17,9	8	19,0	11	29,7	0,022 =0,882	1,933 =0,165

Tabelul 7. Evaluarea în dinamică a regiunii MCO afectate la pacienții cu AMCO fără hepatite virale cronice B și C la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=56) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=50) (2)		La 3 luni după tratament (n=33) (3)		La 6 luni după tratament (n=33) (4)		χ^2 p	χ^2 p	χ^2 p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3	1-4
Mucoasa buzelor	21	37,5	7	14,0	2	6,1	2	6,1	7,505 <0,01	10,709 <0,01	10,709 <0,01
Mucoasa obrazilor	37	66,1	24	48,0	12	36,4	16	48,5	3,531 =0,061	7,406 <0,01	2,666 =0,103
Porțiunea retromolară	21	37,5	17	34,0	12	36,4	14	42,8	0,141 =0,708	0,011 =0,915	0,211 =0,646
Mucoasa suprafeței dorsale a limbii	7	12,5	0	0	0	0	0	0	6,692 <0,05	4,477 <0,05	4,477 <0,05
Mucoasa suprafețelor laterale a limbii	17	30,4	8	16,0	3	9,1	4	12,1	3,021 =0,083	5,390 <0,05	3,830 =0,051
Mucoasa planșeului bucal	6	10,7	3	6,0	0	0	0	0	0,756 =0,385	4,477 <0,05	4,477 <0,05
Palatul dur	3	5,4	1	2,0	1	3,0	0	0	0,820 =0,366	0,262 =0,609	1,830 =0,177
Palatul moale și uvula	3	5,4	1	2,0	0	0	0	0	0,820 =0,366	1,830 =0,177	1,830 =0,177
Gingiile	8	14,3	1	2,0	0	0	0	0	3,271 =0,071	5,180 <0,05	5,180 <0,05
Mucoasa faringelui	1	1,8	0	0	0	0	0	0	0,901 =0,343	0,596 =0,441	0,596 =0,441
Leziunile lipsesc	0	0	12	24,0	8	24,2	7	21,2	15,156 <0,001	14,917 <0,001	12,893 <0,001

MCO (24 - 42,9%; 95% Î: 30,5-55,9 și 4 - 15,4%; 95% Î: 5,4-32,5, respectiv; $p < 0,01$) s-a redus semnificativ statistic la 6 luni după tratament, comparativ cu vizita primară (tabelul 8).

Evaluarea în dinamică a tipului leziunii MCO la pacienții cu AMCO, a constatat că ratele eroziunilor, aftelor, ulcerațiilor și formațiunilor s-au redus semnificativ statistic și consecutiv, iar cea a lipsei leziunilor a crescut semnificativ statistic și consecutiv la 6 luni după tratament, comparativ cu examenul primar. Rata striilor albicioase a avut o tendință de creștere, iar a

Tabelul 8. Evaluarea în dinamică a numărului de regiuni afectate ale MCO la pacienții cu AMCO fără hepatite virale cronice B și C la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=56) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=38) (2)		La 3 luni după tratament (n=25) (3)		La 6 luni după tratament (n=26) (4)		χ^2 p	χ^2 p	χ^2 p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3	1-4
Afectată 1 regiune a MCO	14	25,0	19	50,0	20	80,0	19	73,1	6,211 <0,05	21,467 <0,001	17,066 <0,001
Afectate 2 regiuni a MCO	24	42,9	15	39,5	5	20,0	4	15,4	0,107 =0,744	3,929 <0,05	5,960 <0,05
Afectate 3 regiuni a MCO	13	23,2	3	7,9	0	0	3	11,5	3,762 =0,053	6,913 <0,01	1,541 =0,215
Afectate 4 regiuni a MCO	5	8,9	1	2,6	0	0	0	0	1,502 =0,221	2,379 =0,123	2,472 =0,116

plachetelor o tendință de reducere la 6 luni după tratament, comparativ cu prima vizită, care nu a atins certitudine statistică (tabelul 9).

Tabelul 9. Evaluarea în dinamică a tipului leziunii MCO la pacienții cu AMCO fără hepatite virale cronice B și C la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=56) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=50) (2)		La 3 luni după tratament (n=33) (3)		La 6 luni după tratament (n=33) (4)		χ^2 p	χ^2 p	χ^2 p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3	1-4
Eroziune	21	37,5	10	20,0	0	0	6	18,2	3,909 <0,05	16,197 <0,001	3,667 =0,056
Strii albicioase	31	55,4	30	60,0	24	72,7	22	66,7	0,233 =0,630	2,654 =0,104	1,103 =0,294
Afte	9	16,1	1	2,0	0	0	1	3,0	6,122 <0,05	5,900 <0,05	3,541 =0,060
Ulcerăție	20	35,7	4	8,0	0	0	2	6,1	11,584 <0,001	15,202 <0,001	9,812 <0,01
Plachete	13	23,2	6	12,0	2	6,1	4	12,1	2,258 =0,133	4,360 <0,05	1,654 =0,199
Formațiune orală	4	7,1	0	0	0	0	0	0	3,711 =0,055	2,468 =0,117	2,468 =0,117
Leziunile lipsesc	1	1,8	12	24,0	8	24,2	7	21,2	12,114 <0,001	11,520 <0,001	9,579 <0,01

Rata prezenței 1 leziuni a MCO a crescut semnificativ statistic și consecutiv (26 - 46,4%; 95% Î: 33,8-59,4 și 19 - 73,1%; 95% Î: 54,3-87,1, respectiv; $p < 0,05$) la 6 luni după tratament, comparativ cu etapa primară. Ratele de prezență a 2 (19 - 33,9%; 95% Î: 22,6-46,9 și 1 - 4,0%; 95% Î: 1,1-10,3, respectiv; $p < 0,001$) și a 3 leziuni a MCO (9 - 16,1%; 95% Î: 8,3-27,3 și

0 - 0%, respectiv; $p < 0,001$) s-au redus semnificativ statistic și consecutiv la 3 luni după tratament, comparativ cu examenul primar, cu o creștere ulterioară ne semnificativă. Rata prezenței a 4 leziuni a MCO a avut o tendință ne semnificativă statistic de reducere (tabelul 10).

Tabelul 10. Evaluarea în dinamică a numărului de leziuni ale MCO la pacienții cu AMCO fără hepatite virale cronice B și C la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=56) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=50) (2)		La 3 luni după tratament (n=25) (3)		La 6 luni după tratament (n=26) (4)		χ^2 p	χ^2 p	χ^2 p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3	1-4
1 leziune a MCO	26	46,4	38	76,0	24	96,0	19	73,1	9,656 <0,01	17,978 <0,001	5,092 <0,05
2 leziuni a MCO	19	33,9	11	22,0	1	4,0	5	19,2	1,852 =0,174	8,326 <0,01	1,853 =0,174
3 leziuni a MCO	9	16,1	1	2,0	0	0	2	7,7	6,122 <0,05	4,520 <0,05	1,073 =0,301
4 leziuni a MCO	2	3,6	0	0	0	0	0	0	1,820 =0,178	0,915 =0,339	0,952 =0,330

Creșterea frecvențelor unor regiuni ale MCO afectate, unor tipuri și număr de leziuni ale MCO la 6 luni poate fi explicată prin sporirea ratei de recidivă a AMCO fără hepatite virale cronice B și C, care la 3 luni au fost diagnosticate la 1 (2,4%; 95% ÎI: 0,3-10,6) pacient, iar la 6 luni după tratament – în 7 (18,9%; 95% ÎI: 8,9-33,6) cazuri.

În lotul de studiu cu AMCO fără hepatite virale cronice B și C au fost incluși 75 de pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mare (vârsta medie $52,76 \pm 14,3$; Md – 54,0, IIQ: 44,0-65,0 ani), inclusiv 24,0%; 95% ÎI: 15,4-34,5 de sex masculin și 76,0%; 95% ÎI: 65,5-84,6 feminin.

Cel mai frecvent pacienții au fost diagnosticați cu LPO (38,7%; 95% ÎI: 23,2-56,2), urmat de sindromul gurii arzânde (18,7%; 95% ÎI: 11,1-28,6), candidoza orală (14,7%; 95% ÎI: 8,1-23,9) și stomatită cronică aftoasă recidivantă (13,3%; 95% ÎI: 7,1-22,4). În general, 89,3%; 95% ÎI: 80,9-94,8 pacienți au prezentat doar o afecțiune și 10,7%; 95% ÎI: 5,2-19,1 au avut concomitent 2 maladii. În funcție de numărul leziunilor MCO, la 46,4%; 95% ÎI: 33,8-59,4 pacienți a fost constatată 1 leziune, la 33,9%; 95% ÎI: 22,6-46,9 – 2 leziuni, la 16,1%; 95% ÎI: 8,3-27,3 – 3 leziuni și la 3,6%; 95% ÎI: 0,7-11,0 – 4 leziuni.

Evaluarea în dinamică la 2 săptămâni și la 3 luni după tratament al pacienților cu AMCO a constatat rezultate semnificative: ameliorarea tabloului clinic, reducerea regiunilor MCO afectate, scăderea ratelor leziunilor MCO, creșterea celei de MCO sănătoase.

Cu toate acestea, creșterea ratei de recidivă a AMCO (2,4%; 95% ÎI: 0,3-10,6 la 3 luni după tratament și 18,9%; 95% ÎI: 8,9-33,6 la 6 luni) a contribuit la creșterea ne semnificativă statistic a frecvențelor unor regiuni ale MCO afectate (mucoasa obrazilor și porțiunea retromolară), a 3 zone implicate a MCO, a unor tipului de leziuni ale MCO (afte, ulcerații, plachete), a 2 leziuni a

MCO, a 3 leziuni a MCO și creșterea semnificativă statistic a ratei eroziunilor la 6 luni după tratament, comparativ cu cele 3 anticipate perioadei ulterioare.

3.3. Particularitățile clinice ale afecțiunilor mucoasei cavității orale la pacienții cu hepatite virale cronice B și C

Date socio-demografice. În lotul de studiu cu AMCO asociate cu HVB și HVC au fost incluși 75 de pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mare, inclusiv 23 (30,7%; 95% ÎÎ: 21,1-41,7) din ei de sex masculin și 52 (69,3%; 95% ÎÎ: 58,3-78,9) de cel feminin.

În funcție de mediul de trai, 36 (48,0%; 95% ÎÎ: 36,9-59,2) de pacienți locuiau în cel urban al Republicii Moldova și 39 (52,0%; 95% ÎÎ: 40,8-63,1) locuiau în zona rurală a țării.

Valoarea medie a vârstei pacienților cu AMCO asociate cu HVB și HVC la momentul adresării după asistență medicală stomatologică a constituit $56,60 \pm 11,0$; Md – 57,0, IIQ: 50,0-64,0 ani (de la 26 până la 77 de ani), inclusiv 4 (5,3%; 95% ÎÎ: 1,8-12,2) din ei aveau vârsta în limitele 18-39 de ani, 42 (56,0%; 95% ÎÎ: 44,7-66,8) – în limitele 40-59 de ani și 29 (38,7%; 95% ÎÎ: 28,2-49,9) – 60 de ani și mai mult.

Acuze și afecțiuni cronice concomitente. Pacienții cu AMCO asociate cu HVB și HVC acuzau mai frecvent uscăciune în cavitatea orală – în 58 (77,3%; 95% ÎÎ: 66,9-85,7) de cazuri, senzație de arsuri a MCO – în 55 (73,3%; 95% ÎÎ: 62,6-82,3), dureri a MCO – în 46 (61,3%; 95% ÎÎ: 50,1-71,8), depuneri albicioase pe MCO – în 44 (58,7%; 95% ÎÎ: 47,4-69,3), schimbarea culorii MCO – în 28 (37,3%; 95% ÎÎ: 27,0-48,6), afte orale – în 26 (34,7%; 95% ÎÎ: 24,6-45,9) și ulcerații orale – la 25 (33,3%; 95% ÎÎ: 23,5-44,5) de pacienți.

Aceste acuze au apărut de câteva zile la 15 (20,0%; 95% ÎÎ: 12,2-30,1) pacienți, de o lună – la 25 (33,3%; 95% ÎÎ: 23,5-44,5) și de câteva luni – la 35 (46,7%; 95% ÎÎ: 35,7-57,9) din ei.

Printre afecțiunile cronice în antecedente au fost menționate: hipertensiune arterială – în 38 (50,7%; 95% ÎÎ: 39,5-61,8) de cazuri, afecțiuni hepatice cronice non-virale – în 9 (12,0%; 95% ÎÎ: 6,1-20,8), afecțiuni renale – în 8 (10,7%; 95% ÎÎ: 5,2-19,1), boli autoimune – în 21 (28,0%; 95% ÎÎ: 18,8-38,9), inclusiv diabet zaharat – în 12 (57,1%; 95% ÎÎ: 36,2-76,3), tiroidită autoimună – în 5 (23,8%; 95% ÎÎ: 9,7-44,6) și artrită autoimună – în 4 (19,0%; 95% ÎÎ: 6,8-39,2), afecțiuni tumorale benigne sau maligne – în 3 (4,0%; 95% ÎÎ: 1,1-10,3), anxietate și stres în ultima perioadă – în 18 (24,0%; 95% ÎÎ: 15,4-34,5) și reacții alergice la medicamente – la 7 (9,3%; 95% ÎÎ: 4,3-17,5) pacienți.

Examenul clinic și diagnosticul. În urma diagnosticului pacienților incluși în studiu a constatat următoarele AMCO în ordine descrescătoare: LPO – în 28 (37,3%; 95% ÎÎ: 27,0-48,6) de cazuri, sindromul gurii arzânde – în 18 (24,0%; 95% ÎÎ: 15,4-34,5), stomatită cronică aftoasă recidivantă – în 15 (20,0%; 95% ÎÎ: 10,8-32,6), candidoza orală – în 6 (8,0%; 95% ÎÎ: 3,4-15,7),

LLO – în 5 (6,7%; 95% Î: 2,6-14,0), stomatită herpetică acută sau cronică – în 4 (5,3%; 95% Î: 1,8-12,2), leucoplazie a MCO – în 2 (2,7%; 95% Î: 0,6-8,3), afecțiuni neoplazice orale – în 2 (2,7%; 95% Î: 0,6-8,3), eritem exsudativ polimorf – în 1 (1,3%; 95% Î: 0,1-6,1) și afecțiuni tumorale benigne orale – în 1 (1,3%; 95% Î: 0,1-6,1) caz (figura 8).

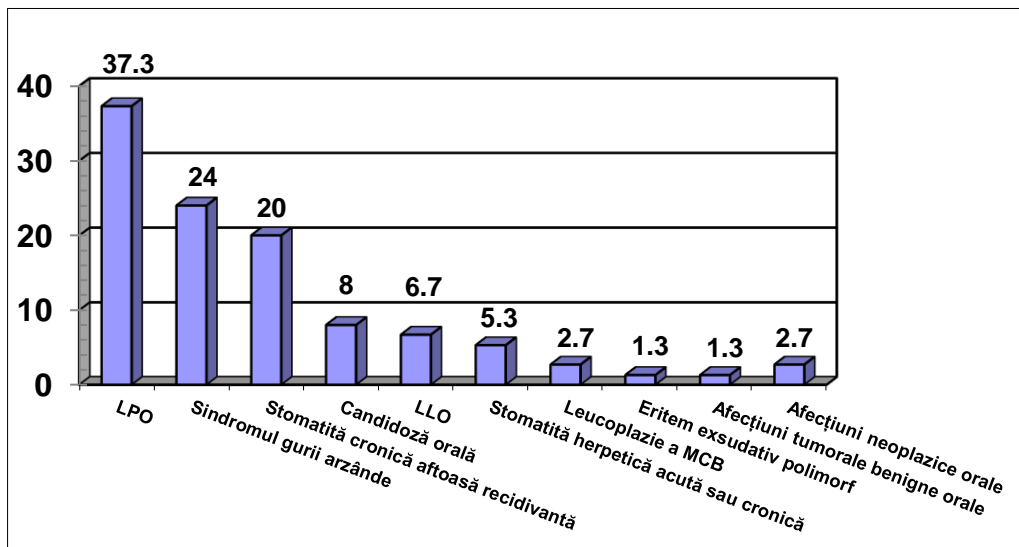


Figura 8. Repartizarea pacienților cu afecțiuni ale mucoasei cavității orale asociate cu hepatite virale cronice B și C în funcție de diagnostic (%)

În general, 66 (88,0%; 95% Î: 79,2-93,9) de pacienți au prezentat doar o afecțiune și 9 (12,0%; 95% Î: 6,1-20,8) au avut concomitent 2 maladii a MCO.

Leziuni ale MCO au fost observate la 53 (70,7%; 95% Î: 63,0-77,5) pacienți, inclusiv strii albicioase la 33 (62,3%; 95% Î: 48,8-74,4), eroziuni la 22 (41,5%; 95% Î: 29,0-54,9), ulceratii la 23 (43,4%; 95% Î: 30,7-56,8), afte la 14 (26,4%; 95% Î: 16,0-39,3), plachete la 10 (18,9%; 95% Î: 10,1-30,9) și formațiuni benigne orale la 2 (3,8%; 95% Î: 0,8-11,6). Mucoasa fiind fără leziuni la 3 (5,7%; 95% Î: 1,6-14,3) pacienți, care au fost diagnosticați doar cu sindromul gurii arzânde.

În funcție de numărul leziunilor MCO, la 17 (32,1%; 95% Î: 20,7-45,3) pacienți a fost constatată 1 leziune, la 22 (41,5%; 95% Î: 29,0-54,9) – 2, la 11 (20,8%; 95% Î: 11,6-33,0) – 3 și la 3 (5,7%; 95% Î: 1,6-14,3) – 4 leziuni.

Cele mai frecvente regiuni afectate ale MCO au fost mucoasa obrazilor la 39 (73,6%; 95% Î: 60,7-84,0) pacienți, cea a buzelor la 33 (62,3%; 95% Î: 48,8-74,4), porțiunea retromolară la 32 (60,4%; 95% Î: 46,9-72,7), mucoasa suprafețelor laterale a limbii la 25 (47,2%; 95% Î: 34,2-60,5), a suprafeței dorsale a limbii la 13 (24,5%; 95% Î: 14,5-37,2), urmate de gingii la 10 (18,9%; 95% Î: 10,1-30,9), palatul dur la 6 (11,3%; 95% Î: 4,9-21,9), palatul moale și uvula la 2 (3,8%; 95% Î: 0,8-11,6), a planșeului bucal la 1 (1,9%; 95% Î: 0,2-8,5) și cea a faringelui la 1 (1,9%; 95% Î: 0,2-8,5) pacient (figura 9).

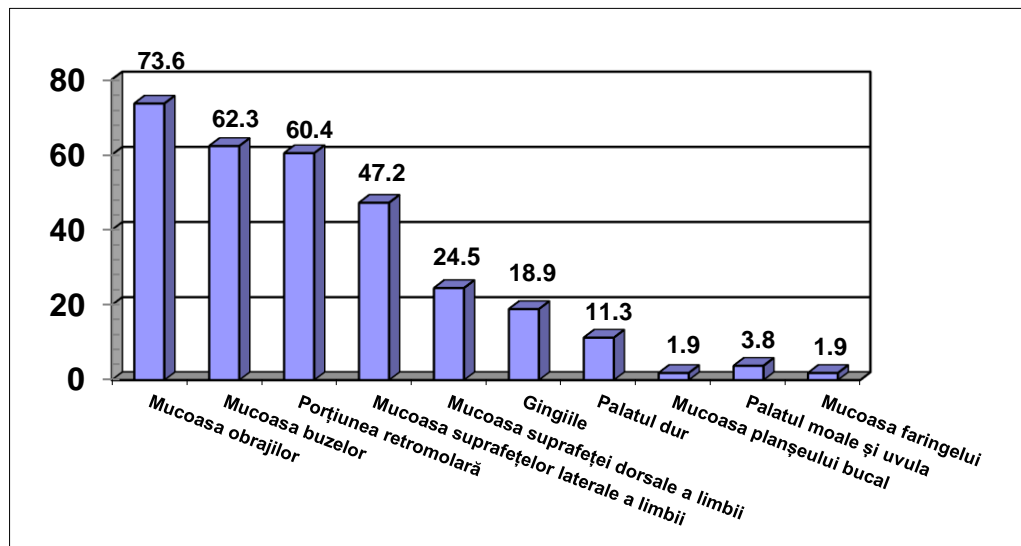


Figura 9. Repartizarea pacienților cu AMCO asociate cu hepatite virale cronice B și C în funcție de regiunea MCO afectate (%)

În funcție de numărul de regiuni afectate, la 4 (7,5%; 95% ÎÎ: 2,6-17,0) pacienți leziuni ale MCO au fost constatate într-o 1 regiune, la 11 (20,8%; 95% ÎÎ: 11,6-33,0) – în 2, la 25 (47,2%; 95% ÎÎ: 34,2-60,5) – în 3 și la 13 (24,5%; 95% ÎÎ: 14,5-37,2) – în 4.

Biopsia leziunilor mucoasei cavității orale a fost efectuată la necesitate în 11 (14,7%; 95% ÎÎ: 8,1-23,9) cazuri.

Evaluarea în dinamică a pacienților cu AMCO asociate cu hepatite virale cronice B și C la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament. Evaluarea în dinamică la 2 săptămâni după tratament a fost realizată la 72 (96,0%; 95% ÎÎ: 89,7-99,9) pacienți cu AMCO asociate cu hepatite virale cronice B și C, la 3 luni – în 38 (50,7%; 95% ÎÎ: 39,5-61,8) de cazuri și la 6 luni – la 31 (41,3%; 95% ÎÎ: 30,7-52,6).

Evaluarea în dinamică a tabloului clinic la pacienții cu AMCO asociate cu hepatite virale cronice B și C a constatat o reducere consecutivă și semnificativă statistic a ratei de ameliorare a senzației de durere a MCO la 3 (6 - 15,8%; 95% ÎÎ: 6,9-29,7 și 33 - 45,8%; 95% ÎÎ: 34,7-57,3, respectiv; $p < 0,01$) și la 6 luni după tratament (2 - 6,5%; 95% ÎÎ: 1,4-19,1 și 33 - 45,8%; 95% ÎÎ: 34,7-57,3, respectiv; $p < 0,001$), comparativ cu 2 săptămâni. A fost relatată o creștere semnificativă statistic a frecvenței lipsei senzației de durere a MCO (38 - 52,8%; 95% ÎÎ: 39,5-65,8 și 28 - 73,7%; 95% ÎÎ: 58,3-85,6, respectiv; $p < 0,05$) la 3 luni, comparativ cu 2 săptămâni, cu o reducere semnificativă statistic ulterioară (28 - 73,7%; 95% ÎÎ: 58,3-85,6 și 14 - 45,2%; 95% ÎÎ: 28,7-62,5, respectiv; $p < 0,05$) la 6 luni după tratament, comparativ cu 3. Rata lipsei senzației de uscăciune a MCO a crescut semnificativ statistic (46 - 63,9%; 95% ÎÎ: 52,4-74,3 și 32 - 84,2%; 95% ÎÎ: 70,3-93,1, respectiv; $p < 0,05$) la 3 luni, comparativ cu 2 săptămâni și s-a redus semnificativ statistic (32 - 84,2%; 95% ÎÎ: 70,3-93,1 și 17 - 54,8%; 95% ÎÎ: 37,5-71,3, respectiv; $p < 0,05$) la 6 luni post-tratament, comparativ cu 3.

Deși rata absenței leziunilor MCO a avut o tendință permanentă de creștere, care însă nu a atins certitudine statistică, cea a epitelizării ne semnificative a leziunilor MCO s-a redus semnificativ (19 - 26,4%; 95% ÎI: 16,0-39,3 și 3 - 7,9%; 95% ÎI: 2,3-19,6, respectiv; $p < 0,05$) la 3 luni, comparativ cu 2 săptămâni, cu o creștere veridică ulterioară (3 - 7,9%; 95% ÎI: 2,3-19,6 și 14 - 45,2%; 95% ÎI: 28,7-62,5, respectiv; $p < 0,001$). Rata epitelizării semnificative a leziunilor MCO a crescut ne semnificativ statistic (40 - 55,6%; 95% ÎI: 44,0-66,6 și 28 - 73,7%; 95% ÎI: 58,3-85,6, respectiv; $p > 0,05$) la 3 luni, comparativ cu 2 săptămâni, cu o reducere semnificativă ulterioară (28 - 73,7%; 95% ÎI: 58,3-85,6 și 9 - 29,0%; 95% ÎI: 15,4-46,3, respectiv; $p < 0,001$) (tabelul 11).

Tabelul 11. Evaluarea în dinamică a tabloului clinic la pacienții cu AMCO asociate cu hepatite virale cronice B și C la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii		La 2 săptămâni după tratament (n=72) (1)		La 3 luni după tratament (n=38) (2)		La 6 luni după tratament (n=31) (3)		χ^2 p	χ^2 p
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3
Senzația de durere a MCO	Ameliorare	33	45,8	6	15,8	2	6,5	9,811 <0,01	14,981 <0,001
	Lipsește	38	52,8	28	73,7	14	45,2	4,530 <0,05	0,503 =0,479
Senzația de uscăciune a MCO	Lipsește	46	63,9	32	84,2	17	54,8	4,979 <0,05	0,747 =0,388
Epitelizarea leziunilor MCO	Nesemnificativă	19	26,4	3	7,9	14	45,2	5,317 <0,05	0,076 =0,783
	Semnificativă	40	55,6	28	73,7	9	29,0	3,463 =0,063	6,112 <0,05
	Leziune absentă	13	18,1	7	18,4	8	25,8	0,002 =0,963	0,802 =0,371

Ratele afectării mucoasei buzelor, obrazilor, suprafeței dorsale și laterale a limbii și gingiilor s-au redus semnificativ statistic la 2 săptămâni și/sau la 3 luni după tratament, comparativ cu medicația instituită, cu o creștere importantă la 6 luni post-tratament. Ratele afectării celorlalte regiuni au avut doar o tendință de reducere, care nu a atins certitudine statistică. Rata lipsei leziunilor a crescut semnificativ statistic la 2 săptămâni și la 3 luni, comparativ cu vizita primară, cu o reducere la 6 luni post-tratament (tabelul 12).

Rata de afectare a 1 regiuni a MCO a crescut semnificativ statistic la 3 (4 - 7,5%; 95% ÎI: 2,6-17,0 și 15 - 60,0%; 95% ÎI: 40,6-77,3, respectiv; $p < 0,001$) și la 6 luni după tratament (4 - 7,5%; 95% ÎI: 2,6-17,0 și 10 - 41,7%; 95% ÎI: 23,8-61,4, respectiv; $p < 0,001$), comparativ cu cura inițială, deși la 6 luni a fost constatată o reducere a acestui parametru. Rata de afectare a 2 regiuni a MCO a crescut semnificativ statistic la 2 săptămâni (11 - 20,8%; 95% ÎI: 8,4-39,8 și 20 - 50,0%; 95% ÎI: 35,0-65,0, respectiv; $p < 0,01$), comparativ cu prima vizită, cu o reducere ulterioară la 3 și la 6 luni după tratament, atingând nivelul indicatorului inițial. Rata de afectare a 3 regiuni a MCO s-a redus

Tabelul 12. Evaluarea în dinamică a regiunii MCO afectate la pacienții cu AMCO asociate cu hepatite virale cronice B și C la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=53) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=51) (2)		La 3 luni după tratament (n=31) (3)		La 6 luni după tratament (n=26) (4)		χ^2 p	χ^2 p	χ^2 p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3	1-4
Mucoasa buzelor	33	62,3	10	19,6	0	0	7	26,9	19,501 <0,001	31,791 <0,001	8,716 <0,01
Mucoasa obrazilor	39	73,6	29	56,9	12	38,7	14	53,8	3,211 =0,074	9,974 <0,01	3,078 =0,080
Porțiunea retromolară	32	60,4	31	60,8	18	58,1	17	65,4	0,002 =0,967	0,043 =0,836	0,186 =0,667
Mucoasa suprafeței dorsale a limbii	13	24,5	6	11,8	1	3,2	7	26,9	2,836 =0,093	6,391 <0,05	0,053 =0,819
Mucoasa suprafețelor laterale a limbii	25	47,2	9	17,6	2	6,5	5	19,2	10,295 <0,01	14,868 <0,001	5,781 <0,05
Mucoasa planșului bucal	1	1,9	0	0	0	0	0	0	0,972 =0,325	0,592 =0,442	0,497 =0,481
Palatul dur	6	11,3	3	5,9	2	6,5	0	0	0,972 =0,325	0,538 =0,464	3,185 =0,075
Palatul moale și uvula	2	3,8	1	2,0	0	0	1	3,8	0,305 =0,581	1,198 =0,274	0,000 =0,988
Gingiile	10	18,9	2	3,9	1	3,2	3	11,5	5,688 <0,05	4,205 <0,05	0,682 =0,410
Mucoasa faringelui	1	1,9	1	2,0	0	0	0	0	0,001 =0,979	0,592 =0,422	0,497 =0,481
Leziunile lipsesc	0	0	11	21,6	6	19,4	2	7,7	12,783 <0,001	11,047 <0,001	4,183 <0,05

consecutiv și semnificativ statistic la 3 (25 - 47,2%; 95% ÎÎ: 34,2-60,5 și 1 - 4,0%; 95% ÎÎ: 1,1-10,3, respectiv; p<0,001) și la 6 luni după tratament (25 - 47,2%; 95% ÎÎ: 34,2-60,5 și 4 - 16,7%; 95% ÎÎ: 5,9-34,9, respectiv; p<0,05), comparativ cu etapa tratamentului primar, deși la 6 luni a fost constatată o creștere a acestui parametru. Rata de afectare a 4 regiuni a MCO s-a redus consecutiv și semnificativ statistic la 2 săptămâni (13 - 24,5%; 95% ÎÎ: 14,5-37,2 și 2 - 5,0%; 95% ÎÎ: 1,1-15,1, respectiv; p<0,01) și la 3 luni (13 - 24,5%; 95% ÎÎ: 14,5-37,2 și 0 - 0%, respectiv; p<0,001), comparativ cu prima vizită, cu o creștere ulterioară la 6 luni post-tratament la nivelul indicatorului inițial (tabelul 13).

Evaluarea în dinamică a tipului leziunii MCO la pacienții cu AMCO asociate cu hepatite virale cronice B și C, a constatat că ratele eroziunilor, aftelor, ulcerațiilor, plachetelor și formațiunilor s-au redus consecutiv la 2 săptămâni și la 3 luni după tratament, comparativ cu etapa

Tabelul 13. Evaluarea în dinamică a numărului de regiuni afectate ale MCO la pacienții cu AMCO asociate cu hepatite virale cronice B și C la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=53) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=40) (2)		La 3 luni după tratament (n=25) (3)		La 6 luni după tratament (n=24) (4)		χ^2 p	χ^2 p	χ^2 p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3	1-4
Afectată 1 regiune a MCO	4	7,5	5	12,5	15	60,0	10	41,7	0,640 =0,424	25,365 <0,001	12,927 <0,001
Afectate 2 regiuni a MCO	11	20,8	20	50,0	9	36,0	5	20,8	8,774 <0,01	2,071 =0,151	0,000 =0,994
Afectate 3 regiuni a MCO	25	47,2	13	32,5	1	4,0	4	16,7	2,030 0,155	14,246 <0,001	6,547 <0,05
Afectate 4 regiuni a MCO	13	24,5	2	5,0	0	0	5	20,8	6,426 <0,05	7,358 <0,01	0,126 =0,723

de până la el, cu o creștere ulterioară a acestui parametru la 6 luni. Rata striilor albicioase a avut o tendință permanentă de creștere. Rata lipsei leziunilor a crescut semnificativ statistic la 2 săptămâni după tratament, comparativ cu etapa de până la el, cu o reducere consecutivă ulterioară la 3 și la 6 luni (tabelul 14).

Tabelul 14. Evaluarea în dinamică a tipului leziunii MCO la pacienții cu AMCO asociate cu hepatite virale cronice B și C la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=53) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=51) (2)		La 3 luni după tratament (n=31) (3)		La 6 luni după tratament (n=26) (4)		χ^2 P	χ^2 P	χ^2 P
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3	1-4
Eroziune	22	41,5	11	21,6	2	6,5	11	42,3	4,771 <0,05	11,779 <0,001	0,005 =0,947
Strii albicioase	33	62,3	33	64,7	24	77,4	22	84,6	0,067 =0,797	2,060 =0,152	4,120 <0,05
Afte	14	26,4	3	5,9	0	0	1	3,8	8,013 <0,01	9,826 <0,01	5,776 <0,05
Ulcerație	23	43,4	1	2,0	0	0	3	11,5	12,900 <0,001	18,525 <0,001	8,018 <0,01
Plachete	10	18,9	9	17,6	4	12,9	4	15,4	0,026 =0,873	0,501 =0,480	0,145 =0,704
Formațiune orală	2	3,8	0	0	0	0	0	0	1,926 =0,166	1,176 =0,279	0,988 =0,321
Leziunile lipsesc	3	5,7	13	25,5	6	19,4	3	11,5	7,851 <0,01	3,834 =0,051	0,859 =0,355

Rata prezenței 1 leziuni a MCO a crescut semnificativ statistic la 2 săptămâni (17 - 32,1%; 95% ÎÎ: 20,7-45,3 și 35 - 68,6%; 95% ÎÎ: 55,1-80,1, respectiv; p<0,001) și la 3 luni după tratament (17 - 32,1%; 95% ÎÎ: 20,7-45,3 și 20 - 80,0%; 95% ÎÎ: 61,6-91,9, respectiv; p<0,001), comparativ cu etapa de până la el, cu o reducere ulterioară la 6 luni. Rata prezenței a 2 leziuni a MCO s-a redus semnificativ statistic la 6 luni (22 - 41,5%; 95% ÎÎ: 29,0-54,9 și 5 - 21,7%; 95% ÎÎ: 8,8-41,3, respectiv; p<0,05), comparativ cu prima vizită. Rata prezenței a 3 leziuni a MCO s-a redus semnificativ statistic la 3 luni după tratament (11 - 20,8%; 95% ÎÎ: 11,6-33,0 și 0 - 0%, respectiv; p<0,05), comparativ cu etapa de până la el, cu o creștere ulterioară la 6 luni până la nivelul inițial.

Tabelul 15. Evaluarea în dinamică a numărului de leziuni ale MCO la pacienții cu AMCO asociate cu hepatite virale cronice B și C la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=53) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=51) (2)		La 3 luni după tratament (n=25) (3)		La 6 luni după tratament (n=33) (4)		χ^2 P	χ^2 P	χ^2 P
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3	1-4
1 leziune a MCO	17	32,1	35	68,6	20	80,0	12	52,2	13,890 <0,001	15,647 <0,001	2,746 =0,098
2 leziuni a MCO	22	41,5	13	25,5	5	20,0	5	21,7	2,987 =0,084	3,472 =0,063	6,560 <0,05
3 leziuni a MCO	11	20,8	3	5,9	0	0	5	21,7	0,328 =0,567	6,041 <0,05	0,422 =0,517
4 leziuni a MCO	3	5,7	0	0	0	0	1	4,3	2,973 =0,085	1,472 =0,226	0,317 =0,574

Deși nu a atins certitudine statistică, rata prezenței a 4 leziuni a MCO a avut o tendință de reducere la 2 săptămâni și la 3 luni post-tratament, comparativ cu etapa de până la el, cu o tendință de creștere ulterioară la 6 luni (tabelul 15).

Creșterea frecvențelor unor regiuni ale MCO afectate, anumitor tipuri și număr de leziuni ale MCO la 6 luni după tratament poate fi explicată prin sporirea ratei de recidivă a AMCO asociate cu hepatite virale cronice B și C, care la 3 luni au fost diagnosticate în 3 (7,9%; 95% ÎÎ: 2,3-19,6) cazuri, iar la 6 – în 17 (54,8%; 95% ÎÎ: 37,5-71,3).

În lotul de studiu cu AMCO asociate cu hepatite virale cronice B și C au fost incluși 75 de pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mare (vârsta medie 56,60±11,0; Md – 57,0, IIQ: 50,0-64,0 ani), inclusiv 30,7%; 95% ÎÎ: 21,1-41,7 de sex masculin și 69,3%; 95% ÎÎ: 258,3-78,9 de cel feminin.

Cel mai frecvent pacienții au prezentat LPO (37,3%; 95% ÎÎ: 27,0-48,6), sindromul gurii arzânde (24,0%; 95% ÎÎ: 15,4-34,5) și stomatită cronică aftoasă recidivantă (20,0%; 95% ÎÎ: 12,2-30,1). În general, 88,0%; 95% ÎÎ: 79,2-93,9 pacienți au prezentat doar o afecțiune și 12,0%; 95% ÎÎ: 6,1-20,8 au avut concomitent 2. În funcție de numărul leziunilor MCO, la 32,1%; 95% ÎÎ: 20,7-45,3 pacienți a fost constatată doar 1 leziune, la 41,5%; 95% ÎÎ: 29,0-54,9 – 2, la 20,8%; 95% ÎÎ: 11,6-33,0 – 3 și la 5,7%; 95% ÎÎ: 1,6-14,3 – 4.

Evaluarea în dinamică la 2 săptămâni și la 3 luni după tratament a pacienții cu AMCO a constatat rezultate negative semnificative: o reducere semnificativă statistic a ratei de ameliorare a senzației de durere a MCO, o creștere semnificativă statistic a frecvențelor lipsei senzației de durere și de uscăciune a MCO la 3 luni după tratament, comparativ cu 2 săptămâni, cu o scădere semnificativă statistică ulterioară la 6 luni, comparativ cu 3 luni. Deși rata absenței leziunilor MCO a avut o tendință permanentă de creștere, care însă nu a atins certitudine statistică, cea a epitelizării ne semnificative a leziunilor MCO s-a redus semnificativ statistic la 3 luni, comparativ cu 2 săptămâni după tratament, cu o creștere veridică ulterioară. Rata epitelizării leziunilor MCO a crescut semnificativ statistic la 3 luni, comparativ cu 2 săptămâni după tratament, cu o reducere semnificativă statistic ulterioară.

Creșterea ratei de recidivă a AMCO (7,9%; 95% ÎÎ: 2,3-19,6 la 3 luni post tratament și 54,8%; 95% ÎÎ: 37,5-71,3 la 6 luni) a contribuit la sporirea a frecvenței majorității regiunilor MCO afectate (mucoasa buzelor, obrazilor, porțiunea retromolară, a suprafeței dorsale și laterale a limbii, gingiile, palatul moale și uvula) și a numărului de regiuni a: 3 și 4 zone afectate ale MCO, a numărului de leziuni ale MCO (eroziune, strii albicioase, afte, ulceratie și plachete): a 2, 3 și 4 leziuni ale MCO.

3.4. Analiza comparativă a rezultatelor tratamentului pacienților cu afecțiuni ale mucoasei cavității orale asociate sau nu cu hepatite virale cronice B și C

Date socio-demografice. În lotul de studiu cu AMCO asociate cu HVB și HVC și în cel cu AMCO fără HVB și HVC au fost incluși câte 75 de pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mare. Pacienții din ambele loturi erau similari în funcție de sex: 23 (30,7%; 95% ÎÎ: 21,1-41,7) de pacienți de sex masculin și 52 (69,3%; 95% ÎÎ: 58,3-78,9) de cel feminin în LB, 18 (24,0%; 95% ÎÎ: 15,4-34,5) pacienți de sex masculin și 57 (76,0%; 95% ÎÎ: 65,5-84,6) de cel feminin în LM.

Vârsta medie a pacienților, de asemenea, era similară în ambele loturi de studiu: $56,60 \pm 11,0$; Md – 57,0, IIQ: 50,0-64,0 ani (de la 26 de ani până la 77) la cei din LB și $52,76 \pm 14,3$; Md – 54,0, IIQ: 44,0-65,0 ani (de la 18 până la 83 de ani) din LM ($p > 0,05$).

În funcție de grupele de vârstă, în LB au fost incluși semnificativ statistic mai puțini pacienți cu vârsta în limitele 18-39 de ani (4 - 5,3%; 95% ÎÎ: 1,8-12,2 și 13 - 17,3%; 95% ÎÎ: 10,1-27,1, respectiv; $p < 0,05$). Numărul pacienților cu vârsta în limitele 40-59 de ani (42 - 56,0%; 95% ÎÎ: 44,7-66,8 în LB și 36 - 48,0%; 95% ÎÎ: 36,9-56,2 în LM; $p > 0,05$) și cu vârsta de 60 de ani și mai mult (29 - 38,7%; 95% ÎÎ: 28,2-49,9 în LB și 26 - 34,7%; 95% ÎÎ: 24,6-45,9 în LM; $p > 0,05$) era similar în ambele loturi de studiu (figura 10).

În funcție de mediul de trai, pacienții din ambele loturi de studiu nu se deosebeau semnificativ statistic ($p > 0,05$): 36 (48,0%; 95% ÎÎ: 36,9-56,2) din LB și 43 (57,3%; 95% ÎÎ: 46,0-68,1) din LM locuiau în mediul urban al Republicii Moldova, 39 (52,0%; 95% ÎÎ: 40,8-63,1) din LB și 32 (42,7%; 95% ÎÎ: 31,9-54,0) din LM locuiau în zona rurală a țării.

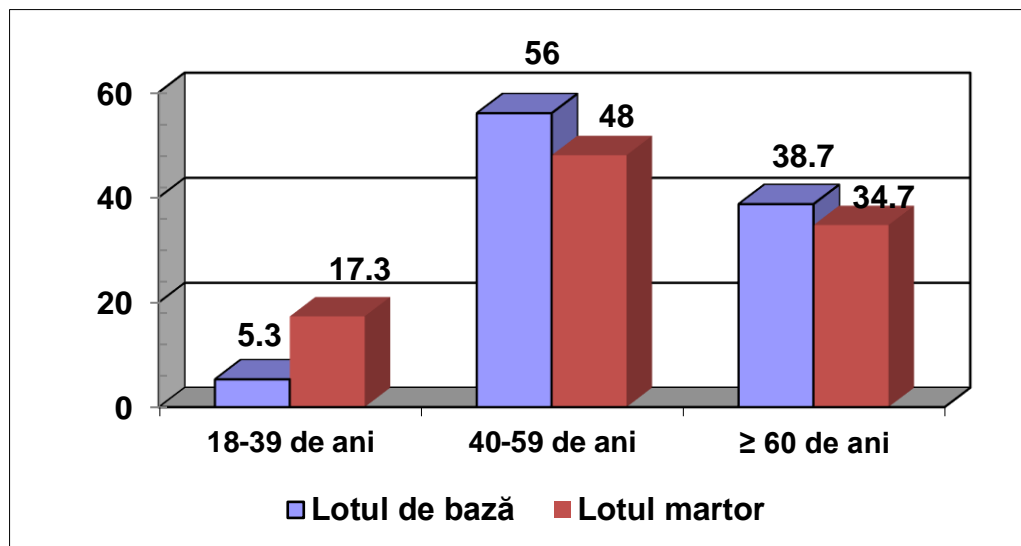


Figura 10. Repartizarea pacienților din loturile de studiu în funcție de grupul de vârstă (%)

Acuze și afecțiuni cronice concomitente. Deși frecvența majorității acuzelor (senzație de uscăciune și de arsuri în cavitatea bucală, dureri a MCO, afte și ulceratii orale) și a afecțiunilor cronice concomitente (hipertensiune arterială, afecțiuni autoimune, maladii hepatice cronice non-

virale și boli renale) erau mai mari la pacienții din LB, aceste diferențe nu au atins certitudine statistică (tabelul 16).

Tabelul 16. Acuza și afecțiunile cronice concomitente la pacienții cu leziuni ale mucoasei cavității orale asociate sau nu cu hepatite virale cronice B și C

Parametrii	Lotul de bază (n=75)		Lotul martor (n=75)		χ^2 ; p
	abs.	%	abs.	%	
Acuze					
Senzație de uscăciune în cavitatea orală	58	77,3	50	66,7	2,116; =0,146
Senzație de arsuri a MCO	55	73,3	52	69,3	0,293; =0,589
Dureri a MCO	46	61,3	42	56,0	0,440; =0,508
Depuneri albicioase pe MCO	44	58,7	46	61,3	0,111; =0,739
Schimbarea culorii MCO	28	37,3	28	37,3	0,000; =1,000
Afte orale	26	34,7	18	24,0	2,058; =0,152
Ulcerații orale	25	33,3	23	30,7	0,123; =0,727
Perioada de apariție a acuzelor:					
- de câteva zile	15	20,0	17	22,7	0,159; =0,691
- de o lună	25	33,3	17	22,7	2,116; =0,146
- de câteva luni	35	46,7	41	54,7	0,960; =0,328
Afecțiunile cronice concomitente					
Hipertensiune arterială	38	50,7	31	41,3	1,315; =0,252
Afecțiuni autoimune, inclusiv	21	28,0	14	18,7	1,826; =0,177
- diabet zaharat	12	57,2	8	57,2	0,923; =0,337
- tiroidită autoimună	5	23,8	5	35,7	0,000; =1,000
- artrită autoimună	4	19,0	1	7,1	1,862; =0,173
Anxietate și stres în ultima perioadă	18	24,0	30	40,0	4,412; =0,056
Afecțiuni hepatice cronice non-virale	9	12,0	7	9,3	0,280; =0,597
Afecțiuni renale	8	10,7	3	4,0	2,453; =0,118
Reacții alergice la medicamente	7	9,3	8	10,7	0,074; =0,786
Afecțiuni tumorale benigne sau maligne	3	4,0	5	6,7	0,528; =0,468

Examenul clinic și diagnosticul. În pofida faptului, că frecvențele sindromului gurii arzânde, stomatitei cronice aftoase recidivante, celei herpetice acute sau cronice, LLO, afecțiunilor neoplazice orale și prezența a 2 maladii concomitent erau mai mari în LB, iar frecvența LPO, candidozei orale, leucoplaziei MCO, eritemului exsudativ polimorf, afecțiunilor tumorale benigne orale și prezența doar a 1 afecțiuni erau mai mari în LM, aceste diferențe nu au atins certitudine statistică (tabelul 17).

Analiza frecvenței AMCO la pacienții cu HVB și HVC a constatat o prevalență semnificativ statistic mai mare a LPO la cei cu HVC (22 - 50,0%; 95% IÎ: 35,0-65,0 și 6 - 19,4%; 95% IÎ: 8,5-35,6, respectiv; $p < 0,01$).

Tabelul 17. Afecțiunile mucoasei cavității orale diagnosticate la pacienții cu sau fără hepatite virale cronice B și C

Parametrii	Lotul de bază (n=75)		Lotul martor (n=75)		χ^2 , p
	abs.	%	abs.	%	
LPO	28	37,3	29	38,7	0,028; =0,867
Sindromul gurii arzânde	18	24,0	14	18,7	0,636; =0,426
Stomatită cronică aftoasă recidivantă	15	20,0	10	13,3	1,200; =0,274
Candidoza orală	6	8,0	11	14,7	1,659; =0,198
LLO	5	6,7	3	4,0	0,528; =0,468
Stomatită herpetică acută sau cronică	4	5,3	2	2,7	0,694; =0,405
Leucoplazie a MCO	2	2,7	4	5,3	0,694; =0,405
Afecțiuni neoplazice orale	2	2,7	1	1,3	0,340; =0,560
Eritem exsudativ polimorf	1	1,3	4	5,3	1,862; =0,173
Afecțiuni tumorale benigne orale	1	1,3	4	5,3	1,862; =0,173
Număr de afecțiuni:					
- 1 maladie	66	88,0	67	89,3	0,066; =0,797
- 2 maladii	9	12,0	8	10,7	0,066; =0,797

Deși frecvențele sindromului gurii arzânde, stomatitei cronice aftoase recidivante, celei herpetice acute sau cronice, candidozei orale, afecțiunilor tumorale benigne orale și prezenței a unei maladii au fost mai mari la pacienții cu HVB, iar frecvența LLO, leucoplaziei MCO, afecțiunilor neoplazice orale, eritemului exsudativ polimorf și prezenței a două maladii concomitent au fost mai mari la pacienții cu HVC, aceste diferențe nu au atins certitudine statistică (tabelul 18).

Tabelul 18. Afecțiunile mucoasei cavității orale diagnosticate la pacienții cu hepatită virală cronică B și cu hepatită virală cronică C

Parametrii	HVB (n=31)		HVC (n=44)		χ^2 , p
	abs.	%	abs.	%	
LPO	6	19,4	22	50,0	7,300; <0,01
Sindromul gurii arzânde	10	32,3	8	18,2	1,976; =0,160
Stomatită cronică aftoasă recidivantă	9	29,0	6	13,6	2,694; =0,101
Candidoza orală	3	9,7	3	6,8	0,202; =0,654
LLO	2	6,5	3	6,8	0,004; =0,951
Stomatită herpetică acută sau cronică	2	6,5	2	4,5	0,131; =0,718
Leucoplazie a MCO	0	0	2	4,5	1,448; =0,229
Afecțiuni neoplazice orale	0	0	2	4,5	1,448; =0,229
Eritem exsudativ polimorf	0	0	1	2,3	0,714; =0,399
Afecțiuni tumorale benigne orale	1	3,2	0	0	1,439; =0,231
Număr de afecțiuni:					
- 1 maladie	28	90,3	38	86,4	0,270; =0,604
- 2 maladii	3	9,7	6	13,6	0,270; =0,604

Cu toate că diferențele tipurilor și numărului de leziuni ale MCO nu au atins certitudine statistică, frecvențele eroziunilor, striilor albicioase, aftelor, ulcerățiilor, lipsei leziunilor, prezenței a 2, 3 și a 4 leziuni a MCO erau mai evidente în lotul de bază. Apariția plachetelor, formațiunilor benigne, prezenței leziunilor în total și a unei leziuni a MCO erau mai evidente în lotul martor (tabelul 19).

Tabelul 19. Tipul leziunilor mucoasei cavității orale diagnosticate la pacienții cu sau fără hepatite virale cronice B și C

Parametrii	Lotul de bază (n=53)		Lotul martor (n=56)		χ^2 , p
	abs.	%	abs.	%	
Eroziune	22	41,5	21	37,5	0,183; =0,669
Strii albicioase	33	62,3	31	55,4	0,536; =0,465
Afte	14	26,4	9	16,1	1,750; =0,186
Ulcerăție	23	43,4	20	35,7	0,673; =0,413
Plachete	10	18,9	13	23,2	0,309; =0,579
Formațiune orală	2	3,8	4	7,1	0,594; =0,441
Total cu leziuni	50	94,3	55	98,2	1,156; =0,283
Leziunile lipsesc	3	5,7	1	1,8	1,595; =0,207
1 leziune a MCO	17	32,0	26	46,4	2,348; =0,126
2 leziuni a MCO	22	41,5	19	33,9	0,667; =0,415
3 leziuni a MCO	11	20,8	9	16,1	0,399; =0,528
4 leziuni a MCO	3	5,7	2	3,6	0,271; =0,603

Analiza regiunilor afectate la pacienții cu AMCO a constatat lezarea mucoasei buzelor (33 - 62,3%; 95% Î: 48,8-74,4 și 21 - 37,5%; 95% Î: 25,7-50,5, respectiv; $p < 0,05$) și a porțiunii retromolare (32 - 60,4%; 95% Î: 46,9-72,7 și 21 - 37,5%; 95% Î: 25,7-50,5, respectiv; $p < 0,05$) semnificativ statistic mai frecvent în LB (tabelul 20). Celelalte regiuni afectate, deși erau mai frecvente în majoritatea cazurilor la pacienții din LB, nu au atins certitudine statistică.

Evaluarea numărului de regiuni afectate la pacienții cu AMCO a constatat lezarea unei regiuni a MCO (14 - 25,0%; 95% Î: 2,6-17,0 LB și 4 - 7,5% ; 95% Î: 15,1-37,4 LM; $p < 0,05$) și afectarea a 2 regiuni a MCO (24 - 42,9%; 95% Î: 30,5-55,9 și 11 - 20,8%; 95% Î: 11,6-33,0, respectiv; $p < 0,05$) semnificativ statistic mai frecvent în LM. Afectarea a 3 regiuni a MCO (25 - 47,2%; 95% Î: 34,2-60,5 LB și 13 - 23,2%; 95% Î: 13,7-35,4 LM; $p < 0,01$) și a 4-6 regiuni a MCO (13 - 24,5%; 95% Î: 14,5-37,2 LB și 5 - 8,9%; 95% Î: 3,5-18,5 LM, respectiv; $p < 0,05$) semnificativ statistic mai frecvent în LB.

Tabelul 20. Regiunile afectate la pacienții cu afecțiuni ale mucoasei cavității orale asociate sau nu cu hepatite virale cronice B și C

Parametrii	Lotul de bază (n=53)		Lotul martor (n=56)		χ^2 , p
	abs.	%	abs.	%	
Mucoasa buzelor	33	62,3	21	37,5	6,680; <0,05
Mucoasa obrazilor	39	73,6	37	66,1	0,728; =0,394
Porțiunea retromolară	32	60,4	21	37,5	5,705; <0,05
Mucoasa suprafeței dorsale a limbii	13	24,5	7	12,5	2,630; =0,105
Mucoasa suprafețelor laterale a limbii	25	47,2	17	30,4	3,250; =0,072
Mucoasa planșeului bucal	1	1,9	6	10,7	3,531; =0,061
Palatul dur	6	11,3	3	5,4	1,278; =0,259
Palatul moale și uvula	2	3,8	3	5,4	0,156; =0,693
Gingiile	10	18,9	8	14,3	0,415; 0,520
Mucoasa faringelui	1	1,9	1	1,8	0,002; =0,969
Afectată 1 regiune a MCO	4	7,5	14	25,0	6,016; <0,05
Afectate 2 regiuni a MCO	11	20,8	24	42,9	6,102; <0,05
Afectate 3 regiuni a MCO	25	47,2	13	23,2	6,881; <0,01
Afectate 4-6 regiuni a MCO	13	24,5	5	8,9	4,806; <0,05

Evaluarea în dinamică a pacienților cu AMCO asociate sau nu cu hepatite virale cronice B și C la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament. Nu au fost constatate diferențe semnificative statistic privind ratele pacienților evaluați în dinamică la 2 săptămâni după tratament (72 - 96,0%; 95% ÎÎ: 89,7-98,9 de pacienți din LB și 67 - 89,3%; 95% ÎÎ: 80,9-94,8 din LM; $p>0,05$), la 3 luni (38 - 50,7%; 95% ÎÎ: 39,5-61,8 de pacienți din LB și 42 - 56,0%; 95% ÎÎ: 44,7-66,8 din LM; $p>0,05$) și la 6 luni (31 - 41,3%; 95% ÎÎ: 30,7-52,6 de pacienți din LB și 37 - 49,3%; 95% ÎÎ: 38,2-60,5 din LM; $p>0,05$).

La pacienții cu AMCO, rata recidivelor la 3 luni după tratament a avut o tendință de creștere în LB, care însă nu a atins certitudine statistică (3 - 7,9%; 95% ÎÎ: 2,3-19,6 LB și 1 - 2,4%; 95% ÎÎ: 0,3-10,6 LM; $p>0,05$). La 6 luni post-tratament acest parametru a fost semnificativ statistic mai mare în LB (17 - 54,8%; 95% ÎÎ: 37,5-71,3 LB și 7 - 18,9%; 95% ÎÎ: 8,9-33,6 LM; $p<0,01$) (figura 11).

Creșterea ratelor de recidive ale AMCO a contribuit la reducerea semnificativ statistică a frecvenței lipsei senzației de durere a MCO la pacienții din LB la 6 luni după tratament, comparativ cu 3 luni (14 - 45,2%; 95% ÎÎ: 28,7-62,5 și 28 - 73,7%; 95% ÎÎ: 58,3-85,6, respectiv; $p<0,05$) și la doar o tendință de reducere a acestui parametru la cei din LM (26 - 70,3%; 95% ÎÎ: 54,4-83,1 și 35 - 83,3%; 95% ÎÎ: 70,0-92,2, respectiv; $p>0,05$).

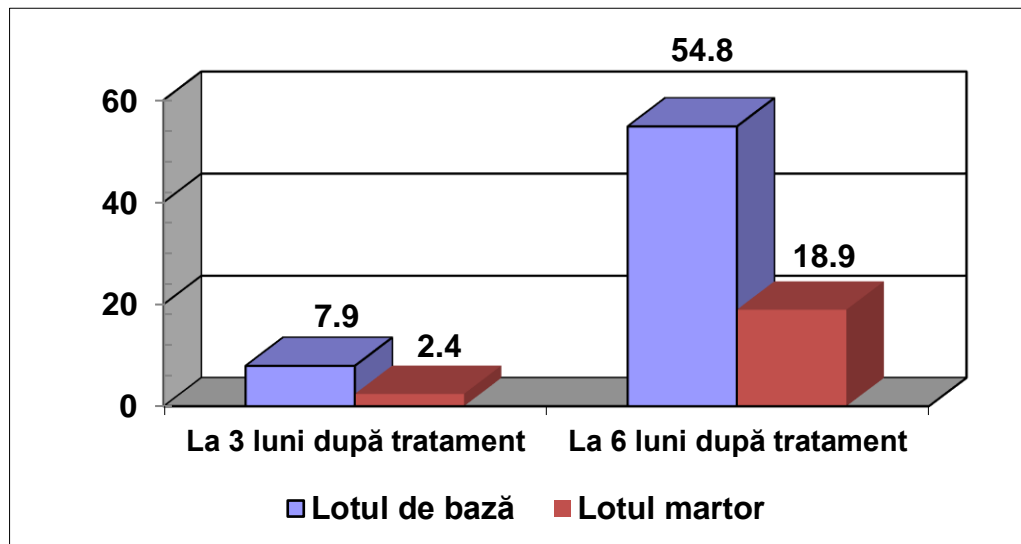


Figura 11. Rata recidivelor la pacienții cu afecțiuni ale mucoasei cavității orale (%)

Deși, reducerea la 6 luni, comparativ cu 3 luni după tratament, a frecvenței senzației de uscăciune a MCO (de la 32 - 84,2%; 95% ÎÎ: 70,3-93,1 până la 17 - 54,8%; 95% ÎÎ: 37,5-71,3, respectiv; $p < 0,01$ pentru LB, de la 42 - 100,0% până la 32 - 86,5%; 95% ÎÎ: 72,9-94,7; $p < 0,05$ pentru LM), a frecvenței epitelizării semnificative a leziunilor MCO (de la 28 - 73,7%; 95% ÎÎ: 58,3-85,6 până la 9 - 29,0%; 95% ÎÎ: 15,4-46,3; $p < 0,001$ pentru LB și de la 33 - 78,6%; 95% ÎÎ: 64,5-88,8 până la 20 - 54,1%; 95% ÎÎ: 38,2-69,3; $p < 0,05$ pentru LM) au fost semnificative statistic la pacienții din ambele loturi de studiu. La cei din LM ratele de reducere au fost mai mici. În pofida faptului, că creșterea frecvenței epitelizării ne semnificative a leziunilor MCO la 6 luni, comparativ cu 3 luni după tratament, a fost semnificativă statistic la pacienții din ambele loturi de studiu. La cei din LM rata de creștere a acestui parametru a fost mai mică: de la 3 (7,9%; 95% ÎÎ: 2,3-19,6) până la 14 (45,2%; 95% ÎÎ: 28,7-62,5), respectiv ($p < 0,001$) pentru LB și de la 1 (2,4%; 95% ÎÎ: 0,3-10,6) până la 6 (16,2%; 95% ÎÎ: 7,1-30,4), respectiv ($p < 0,05$) pentru LM.

În lotul de bază, frecvența afectării mucoasei buzelor, celei a obrazilor, suprafeței dorsale a limbii, suprafețelor laterale a ei și gingiilor, deși s-au redus semnificativ statistic la 2 săptămâni după tratament și/sau la 3 luni, comparativ cu examenul de până la el, au prezentat o creștere importantă la 6 luni după finalizarea lui. În lotul martor, ratele afectării mucoasei buzelor, celei a obrazilor, suprafeței dorsale și laterale a limbii, a planșeului bucal și gingiilor s-au redus semnificativ statistic la 2 săptămâni, la 3 și la 6 luni după tratament. Doar frecvențele afectării mucoasei obrazilor, a porțiunii retromolare și celei a suprafețelor laterale a limbii au prezentat o creștere la 6 luni după tratament și cu rate mai mici, comparativ cu pacienții din LB.

La pacienții din LB, rata lipsei leziunilor a crescut semnificativ statistic la 2 săptămâni după tratament și la 3 luni după el, comparativ cu examenul de până la începerea lui, cu o reducere la

6 luni. În LM, acest parametru a crescut semnificativ statistic la 2 săptămâni, la 3 și 6 luni după tratament, comparativ cu examenul de până la el.

În LB, ratele de afectare a 1 și a 2 regiuni a MCO au crescut la 3 luni după tratament, comparativ cu etapa de până la el, cu o reducere ulterioară la 6 luni. Ratele de afectare a 3 și a 4 regiuni a MCO s-au redus la 3 luni după tratament, comparativ cu etapa de până la el, cu o creștere ulterioară la 6 luni. Pacienții din LM prezentau aceleași tendințe, însă ratele de modificare a parametrilor la 6 luni au fost mult mai mici, iar afectarea concomitentă a 4 regiuni a MCO lipsea la 3 luni și la 6 luni după tratament.

Evaluarea în dinamică a tipului leziunii MCO la pacienții din LB a constatat o reducere semnificativă statistic la 3 luni după tratament, comparativ cu etapa de până la el, cu o creștere ulterioară la 6 luni a frecvențelor eroziunilor, aftelor și ulceratiilor, comparativ cu cele ale eroziunilor, aftelor, ulceratiilor, plachetelor și formațiunilor la pacienții din LM. În plus, ratele de creștere a acestor parametri au fost mai mici la pacienții din LM, iar frecvențele lipsei leziunilor la 3 și 6 luni după tratament au fost mai mici la pacienții din LB.

La pacienții din LB, rata prezenței a unei leziuni a MCO a crescut semnificativ statistic la 3 luni după tratament, comparativ cu etapa de până la el, cu o reducere ulterioară la 6 luni. Ratele de afectare cu 2 și cu 3 leziuni a MCO s-au redus semnificativ statistic la 3 luni după tratament, comparativ cu etapa de până la el, cu o creștere ulterioară la 6 luni. Tendințe similare au fost constatate și la pacienții din LM, însă rata de creștere a frecvenței de afectare cu 3 leziuni a MCO fiind mult mai mică, iar prezența a 4 leziuni concomitente a MCO nu a fost depistată la examinările în dinamică.

În concluzie, în loturile de studiu cu AMCO asociate sau nu cu HVB și HVC au fost incluși câte 75 de pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mare. Pacienții din ambele loturi de studiu erau similari în funcție de vârsta medie ($56,60 \pm 11,0$; Md – 57,0, IIQ: 50,0-64,0 ani la cei din LB și respectiv $52,76 \pm 14,3$; Md – 54,0, IIQ: 44,0-65,0 ani la pacienții din LM) la LM, sex, mediul de trai, frecvențele acuzelor, afecțiunilor cronice concomitente, diagnosticului AMCO, tipului și numărului de leziuni ale MCO, ratelor de pacienți evaluați în dinamică la 2 săptămâni, la 3 și 6 luni după tratament.

Cu toate acestea, în LB au fost incluși semnificativ statistic mai puțini pacienți cu vârsta în limitele 18-39 de ani (5,3%; 95% ÎÎ: 1,8-12,2 și 17,3%; 95% ÎÎ: 10,1-27,1, respectiv; $p < 0,05$). Ratele majorității acuzelor, a afecțiunilor cronice concomitente, prezenței leziunilor MCO, tipurilor mai severe ale lor (eroziuni, strii albicioase, afte, ulceratii) și numărului concomitent mai mare de aceste semne ale MCO (2, 3 și 4) erau mai mari la pacienții din LB. Ratele altor tipuri de leziuni MCO (plachete, formațiuni), numărului mai mic leziuni concomitente ale MCO (1) și lipsei acestora erau mai mari la pacienții din LM, deși aceste diferențe nu au atins certitudine statistică.

Analiza regiunilor lezate la pacienții cu AMCO a constatat afectarea mucoasei buzelor (62,3%; 95% ÎÎ: 48,8-74,4 și 37,5%; 95% ÎÎ: 25,7-50,5, respectiv; $p < 0,05$) și a porțiunii retromolare (60,4%; 95% ÎÎ: 46,9-72,7 și 37,5%; 95% ÎÎ: 25,7-50,5, respectiv; $p < 0,05$) semnificativ statistic mai frecvent în LB. Diferențele celorlalte regiuni afectate, deși erau mai frecvente în majoritatea cazurilor la pacienții din LB, nu au atins certitudine statistică. La pacienții din LB au fost afectate un număr concomitent mai mare de regiuni: ratele lezării 1 regiuni a MCO (25,0%; 95% ÎÎ: 15,1-37,4 și 7,5%; 95% ÎÎ: 2,6-17,0, respectiv; $p < 0,05$) și a 2 (42,9%; 95% ÎÎ: 30,5-55,9 și 20,8%; 95% ÎÎ: 11,6-33,0, respectiv; $p < 0,05$) erau semnificativ statistic mai mari în LM, iar ratele afectării a 3 regiuni a MCO (47,2%; 95% ÎÎ: 34,2-60,5 și 23,2%; 95% ÎÎ: 13,7-35,4, respectiv; $p < 0,01$) și a 4-6 (24,5%; 95% ÎÎ: 14,5-37,2 și 8,9%; 95% ÎÎ: 3,5-18,5, respectiv; $p < 0,05$) – semnificativ statistic mai mari în LB.

La pacienții cu AMCO, rata recidivelor la 3 luni după tratament a avut o tendință de creștere în LB (7,9%; 95% ÎÎ: 2,3-19,6 și 2,4%; 95% ÎÎ: 0,3-10,6; $p > 0,05$), care însă nu a atins certitudine statistică, iar la 6 luni acest parametru a fost semnificativ statistic mai mare în LB (54,8%; 95% ÎÎ: 37,5-71,3 și 18,9%; 95% ÎÎ: 8,9-33,6; $p < 0,01$).

Creșterea ratelor de recidive ale AMCO la pacienții din LB a contribuit la agravarea semnificativ statistică la 6 luni după tratament a tabloului clinic (acuze, epitelizarea MCO). Deși diferențe semnificative statistic între loturile de studiu nu au fost constatate, la finele tratamentului la pacienții din LM, comparativ cu cei din LB, frecvențele afectării diferitor regiuni ale MCO și numărului de regiuni ale MCO afectate concomitent, tipului de leziuni ale MCO și numărului de leziuni concomitente ale MCO au fost mai mici. Rata lipsei leziunilor MCO și frecvențele epitelizării ne semnificative și semnificative a acestora au fost mai mari.

3.5. Particularitățile clinice ale lichenului plan oral

Date socio-demografice. În lotul pacienților cu LPO au fost incluse 57 de persoane cu vârsta de 18 ani sau mai mare, inclusiv 10 (17,5%; 95% ÎÎ: 9,4-28,9) participanți de sex masculin și 47 (82,5%; 95% ÎÎ: 71,1-90,6) de cel feminin, cu un raport de 1:4,7.

În funcție de mediul de trai, 25 (43,9%; 95% ÎÎ: 31,5-56,8) de pacienți locuiau în cel urban al Republicii Moldova și 32 (56,1%; 95% ÎÎ: 43,2-68,5) din ei în zona rurală a țării.

Valoarea medie a vârstei pacienților cu LPO la momentul adresării după asistență medicală stomatologică a constituit $57,04 \pm 11,8$; Md – 58,0, IIQ: 52,0-64,5 ani (de la 24 de ani până la 79), inclusiv 4 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,4-15,8) din ei aveau vârsta 18-39 de ani, 29 (50,9%; 95% ÎÎ: 38,1-63,5) – 40-59 și 24 (42,1%; 95% ÎÎ: 29,9-55,0) – 60 și mai mult.

Nu au fost constatate diferențe semnificative statistic a vârstei în funcție de sex: valoarea medie la bărbați a constituit $58,30 \pm 14,8$; Md – 58,5, IIQ: 54,25-67,50 ani (de la 24 de ani până la 79), iar la femei – $56,77 \pm 11,3$; Md – 58,0, IIQ: 51,0-64,0 ani (de la 26 de ani până la 77).

Acuze și afecțiuni cronice concomitente. Pacienții cu LPO acuzau cel mai frecvent depuneri albicioase pe MCO – în 55 (96,5%; 95% ÎÎ: 89,2-99,3) de cazuri, uscăciune în cavitatea orală – în 49 (86,0%; 95% ÎÎ: 75,3-93,1), senzație de arsuri a MCO – în 38 (66,7%; 95% ÎÎ: 53,8-77,8), schimbarea culorii MCO – în 35 (61,4%; 95% ÎÎ: 48,5-73,2), dureri a MCO – în 26 (45,6%; 95% ÎÎ: 33,2-58,5), ulceratii orale – în 21 (36,8%; 95% ÎÎ: 25,2-49,8), afte orale – în 17 (29,8%; 95% ÎÎ: 19,2-42,5). Aceste acuze au apărut de câteva zile la 2 (3,5%; 95% ÎÎ: 0,7-10,8) pacienți, de o lună – la 16 (28,1%; 95% ÎÎ: 17,7-40,6) și de câteva luni – la 39 (68,4%; 95% ÎÎ: 55,7-79,3).

Printre afecțiunile cronice în antecedente au fost menționate HVB – în 6 (10,5%; 95% ÎÎ: 4,5-20,4) cazuri, HVC – în 22 (38,6%; 95% ÎÎ: 26,8-51,5), hipertensiune arterială – în 32 (56,1%; 95% ÎÎ: 43,2-68,5), afecțiuni hepatice cronice non-virale – în 7 (12,3%; 95% ÎÎ: 5,7-22,6), afecțiuni renale – în 9 (15,8%; 95% ÎÎ: 8,1-26,8), afecțiuni autoimune – în 16 (28,1%; 95% ÎÎ: 17,7-40,6), inclusiv diabet zaharat – în 8 (50,0%; 95% ÎÎ: 27,2-72,8), tiroidită autoimună – în 5 (31,3%; 95% ÎÎ: 13,1-55,6), artrită autoimună – în 3 (18,8%; 95% ÎÎ: 5,6-42,1), afecțiuni tumorale benigne sau maligne – în 2 (3,5%; 95% ÎÎ: 0,7-10,8), anxietate și stres în ultima perioadă – în 27 (47,4%; 95% ÎÎ: 34,8-60,2) și reacții alergice la medicamente – în 5 (8,8%; 95% ÎÎ: 3,4-18,2).

Examenul clinic și diagnosticul. Prevalența LPO a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu HVC, comparativ cu cei cu HVB (22 - 50,0%; 95% ÎÎ: 27,2-72,8 și 6 - 19,4%; 95% ÎÎ: 10,8-31,0, respectiv; $p < 0,01$).

Leziuni ale MCO au fost constatate la toți 57 (100,0%) de pacienți, inclusiv strii albicioase la 55 (96,5%; 95% ÎÎ: 89,2-99,3), eroziuni la 35 (61,4%; 95% ÎÎ: 48,5-73,2), ulceratii la 17 (29,8%; 95% ÎÎ: 19,2-42,5), plachete la 17 (29,8%; 95% ÎÎ: 19,2-42,5) și afte la un singur caz (1,8%; 95% ÎÎ: 0,2-7,9).

În funcție de numărul leziunilor MCO, la 16 (28,1%; 95% ÎÎ: 17,7-40,6) pacienți a fost constatată 1 leziune, la 19 (33,3%; 95% ÎÎ: 22,2-46,2) – 2, la 17 (29,8%; 95% ÎÎ: 19,2-42,5) – 3 și la 5 (8,8%; 95% ÎÎ: 3,4-18,2) – 4 leziuni.

Cele mai frecvente regiuni ale MCO afectate au fost mucoasa obrazilor la 49 (86,0%; 95% ÎÎ: 75,3-93,1) de pacienți, porțiunea retromolară la 47 (82,5%; 95% ÎÎ: 71,1-90,6), mucoasa buzelor la 22 (38,6%; 95% ÎÎ: 26,8-51,5), cea a suprafețelor laterale a limbii la 22 (38,6%; 95% ÎÎ: 26,8-51,5), urmate de gingii la 12 (21,1%; 95% ÎÎ: 12,1-32,9), a suprafeței dorsale a limbii la 11 (19,3%; 95% ÎÎ: 10,7-30,9), palatul dur la 4 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,4-15,8) și cea a planșeului bucal la 2 (3,5%; 95% ÎÎ: 0,7-10,8) (figura 12).

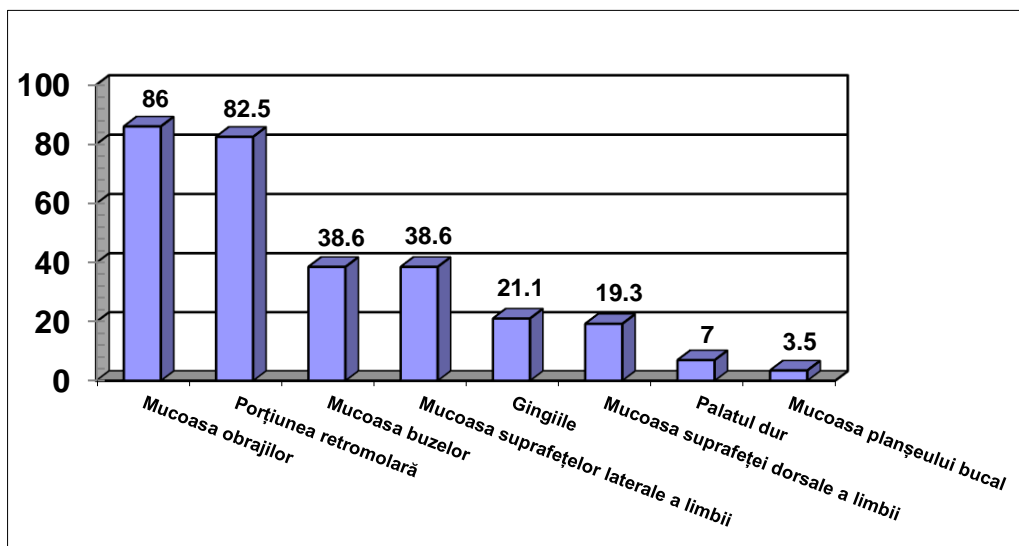


Figura 12. Repartizarea pacienților cu lichen plan oral în funcție de regiunea mucoasei cavității orale afectate (%)

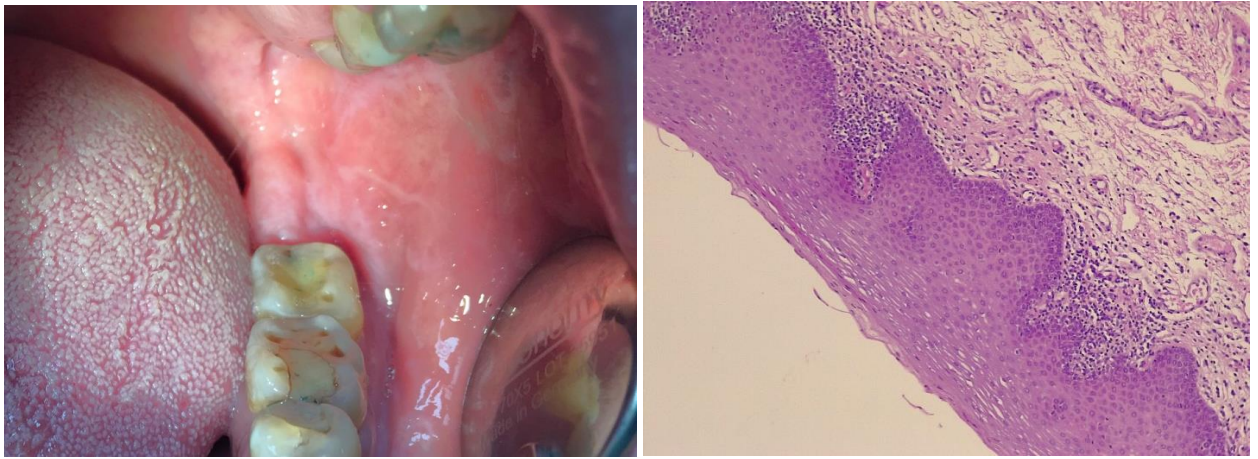
În funcție de numărul de regiuni afectate, la 5 (8,8%; 95% ÎÎ: 3,4-18,2) pacienți leziuni ale MCO au fost constatate într-o regiune, la 16 (28,1%; 95% ÎÎ: 17,7-40,6) – în 2, la 23 (40,4%; 95% ÎÎ: 28,4-53,3) – în 3 și la 13 (22,8%; 95% ÎÎ: 13,4-34,9) – în 4.

În 2 (3,5%; 95% ÎÎ: 0,7-10,8) cazuri LPO a fost asociat cu alte AMCO: în 1 (1,8%; 95% ÎÎ: 0,2-7,9) cu candidoză orală și în 1 (1,8%; 95% ÎÎ: 0,2-7,9) cu sindromul gurii arzânde.

La analiza tipurilor LPO am luat în considerație și toate combinațiile diferitor forme. Analiza în funcție de tipurile clasice de LPO a evidențiat forma reticulară sau tipică keratozică la 44 (77,2%; 95% ÎÎ: 57,1-90,8) de pacienți (figura 13), cea erozivă sau ulcerativă la 30 (52,6%; 95% ÎÎ: 39,8-65,2) (figura 14), plachetară la 18 (31,6%; 95% ÎÎ: 20,7-44,3) (figura 15), atrofică sau eritematoasă la 6 (10,5%; 95% ÎÎ: 4,5-20,4) (figura 16), papulară la 1 (1,8%; 95% ÎÎ: 0,2-7,9), iar cea buloasă nu a fost diagnosticată nici într-un caz.

Pacienții cu LPO frecvent prezentau combinații a diferitor forme clinice: una singură de LPO a fost diagnosticată în 26 (45,6%; 95% ÎÎ: 33,2-58,5) de cazuri, 2 concomitente de LPO în 20 (35,1%; 95% ÎÎ: 23,7-48,0) și 3 concomitente de LPO în 11 (19,3%; 95% ÎÎ: 10,7-30,9).

Pentru a opera cu grupe mai mari de pacienți, am utilizat și alte 2 clasificări ale LPO, descrise în literatura de specialitate. Conform clasificării, care divizează LPO în 3 tipuri (Silverman S, 1985), forma reticulară, care include cele reticulară, papulară și plachetară, a fost constatată la 43 (75,4%; 95% ÎÎ: 57,5-88,5) de pacienți, erozivă, care include tipurile erozivă, ulcerativă și buloasă, la 8 (14,0%; 95% ÎÎ: 6,9-24,7) și cea atrofică, eritematoasă la 6 (10,5%; 95% ÎÎ: 4,5-20,4) persoane. Doar o formă de LPO a fost diagnosticată în 35 (61,4%; 95% ÎÎ: 48,5-73,2) de cazuri, 2 concomitente de LPO în 18 (31,6%; 95% ÎÎ: 20,7-44,3) și 3 concomitente de LPO în 4 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,4-15,8).



A

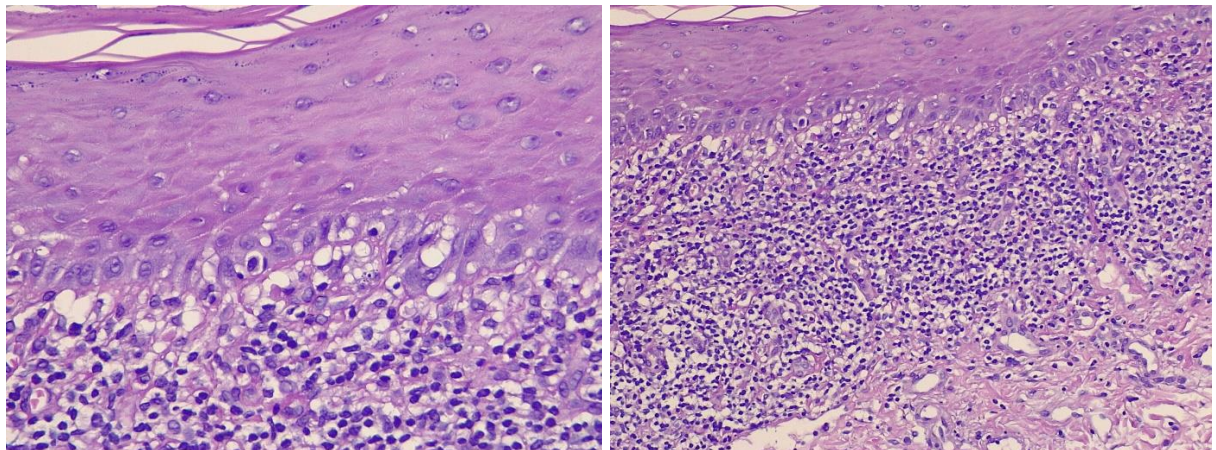
B

Figura 13. A – lichen plan oral, forma reticulară, în zona mucoasei obrazilor și porțiunea retromolară. B – examen histopatologic: fragment biptic de talie mică tapetat de epiteliu scuamocelular benign, cu ortocheratoză, focal celule scuamoase glicogenizate, adiacent membrana bazală a stratului epitelial integru, subepitelial infiltrat inflamator cronic focal-dispers, se determina colonii fungice



A

B



C

D

Figura 14. A, B – lichen plan oral, forma erozivă, în regiunea retromolară bilaterală, forma reticulară pe suprafețele laterale a limbii. C, D – examen histopatologic: fragment biptic de talie mică cu epiteliu scuamocelular benign cu paracheratinizare și hipergranuloză neuniformă, degenerarea stratului bazal cu prezența de unci corpusculi apoptotici de tip „Civatte bodies”, hiperplazia epidermală neuniformă cu contur epitelial dințat

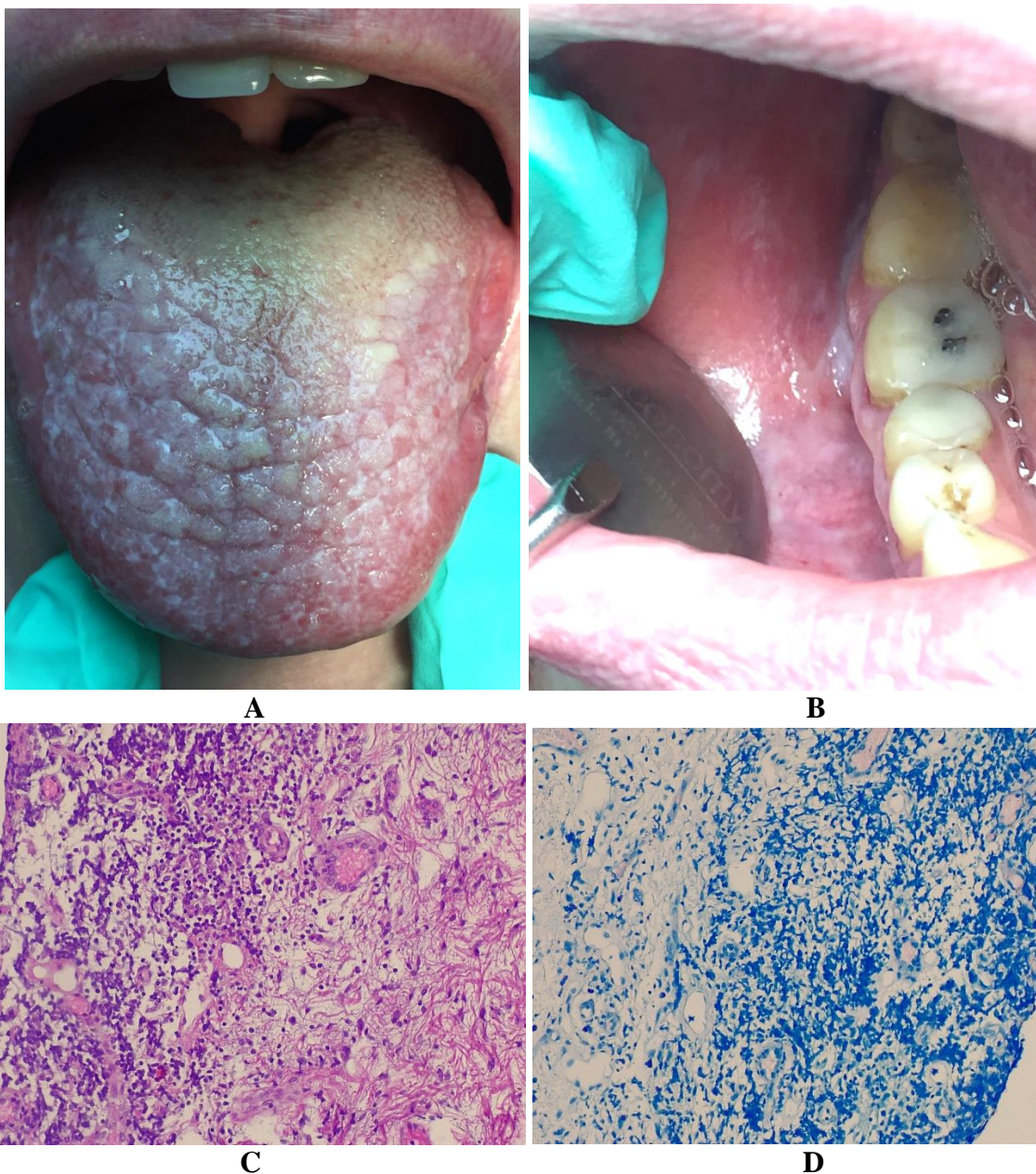


Figura 15. A, B – lichen plan oral, forma plachetară, pe suprafața dorsală a limbii și în zona retromolară bilateral. C, D – examen histopatologic: fragment bioptic de talie mică cu epitelu scuamocelular benign cu hipercheratinizare marcată, focar ulcerativ cu infiltrat limfo-plasmocitar marcat, degenerescența stratului bazal cu prezența de unici corpusculi apoptotici de tip Civatte, contur epitelial dințat, se determina colonii fungice

Conform clasificării, care divizează LPO în 2 tipuri (Pindborg J, 1997), forma „non-erozivă” sau „predominant albă” (include formele reticulară, papulară și plachetară), a fost diagnosticată la 47 (82,5%; 95% ÎÎ: 71,1-90,6) de pacienți și forma „erozivă”, sau „predominant roșie” (formele atrofică, erozivă, ulcerativă și buloasă) la 10 (17,5%; 95% ÎÎ: 9,4-28,9) pacienți. Doar o formă de LPO a fost diagnosticată în 37 (64,9%; 95% ÎÎ: 50,4-77,6) de cazuri și 2 concomitente de LPO în 20 (35,1%; 95% ÎÎ: 23,7-48,0).

Biopsia leziunilor mucoasei cavității orale a fost efectuată la necesitate în 27 (47,4%; 95% ÎÎ: 34,8-60,2) de cazuri (figura 17).

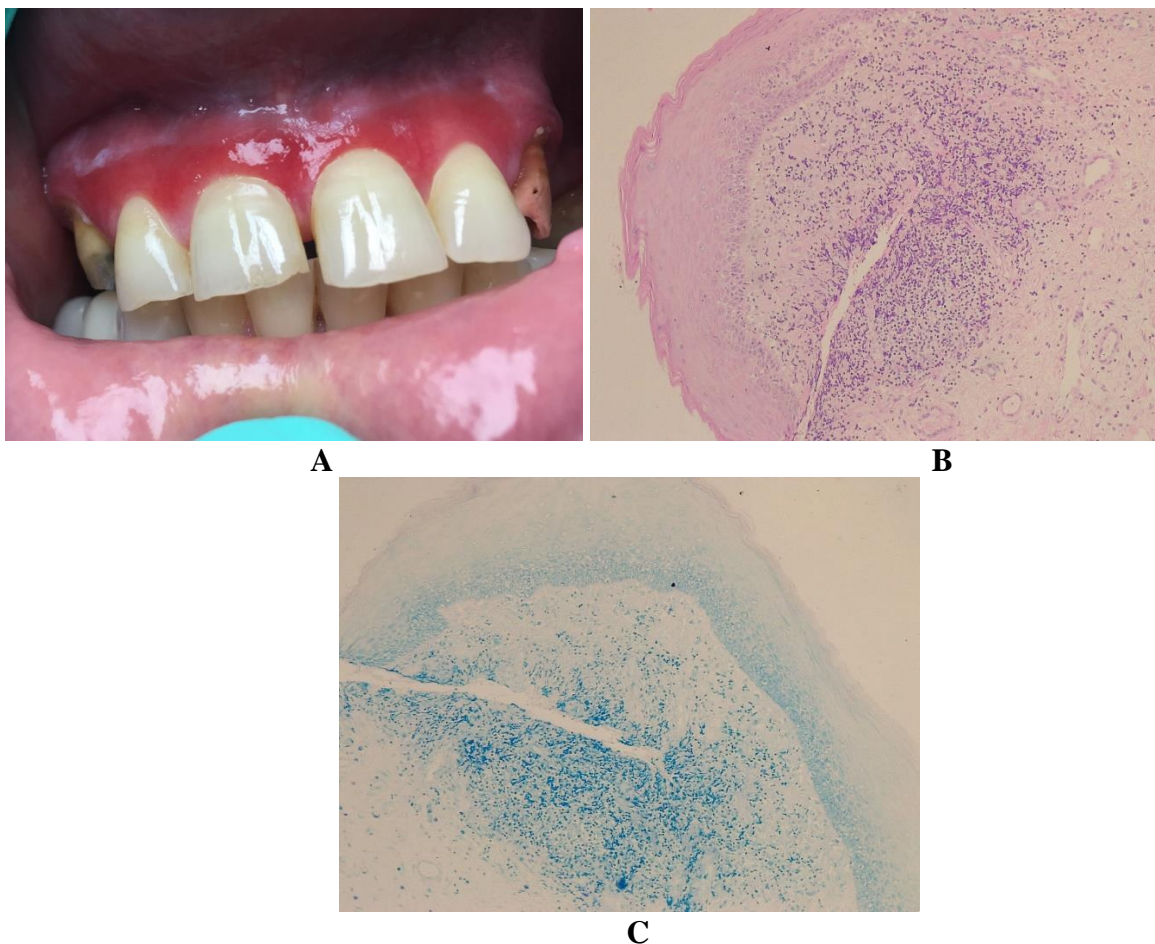


Figura 16. A, B – lichen plan oral, forma eritematoasă, în zona gingivală a maxilarului superior. B, C – examen histopatologic: fragment tisular tapetat de epiteliu scuamocelular benign, reacție stromală nespecifică și hipergranuloză neuniformă, focar ulcerativ cu infiltrat inflamator cronic marcat în zona ulcerativă și în focar în cea cu epiteliu păstrat, agregate de macrofage epitelioid, se determina colonii bacteriene și fungice, degenerescenta neuniforma a stratului bazal, proliferare fibroasă ușoară subepitelial

Evaluarea în dinamică la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament. Evaluarea în dinamică la 2 săptămâni după tratament a fost realizată la toți 57 (100,0%) de pacienți cu LPO, la 3 luni – la 46 (80,7%; 95% ÎÎ: 69,1-89,3) și la 6 luni – la 45 (78,9%; 95% ÎÎ: 67,1-87,9).

Evaluarea în dinamică a tabloului clinic la pacienții cu LPO a constatat o creștere semnificativă statistic a frecvenței lipsei senzației de durere a MCO (33 - 57,9%; 95% ÎÎ: 45,0-70,1 și 42 - 91,3%; 95% ÎÎ: 80,6-97,0, respectiv; $p < 0,001$) și a celei de uscăciune a MCO (30 - 52,6%; 95% ÎÎ: 39,8-65,2 și 44 - 95,7%; 95% ÎÎ: 86,8-99,1, respectiv; $p < 0,001$) la 3 luni după tratament, comparativ cu 2 săptămâni. Ulterior, la 6 luni după tratament, acești parametri s-au redus. Rata epitelizării semnificative a leziunilor MCO a crescut veridic la 3 luni după tratament (33 - 57,8%; 95% ÎÎ: 43,2-71,4 și 41 - 89,1%; 95% ÎÎ: 77,8-95,7, respectiv; $p < 0,001$) cu o reducere ulterioară ne semnificativă, comparativ cu 2 săptămâni. Rata epitelizării ne semnificative a leziunilor MCO, dimpotrivă s-a redus semnificativ statistic la 3 luni după tratament (23 - 40,4%;

95% ÎÎ: 28,4-53,3 și 3 - 6,5%; 95% ÎÎ: 1,9-16,4, respectiv; $p < 0,001$) cu o creștere ulterioară ne semnificativă, comparativ cu 2 săptămâni (tabelul 21).

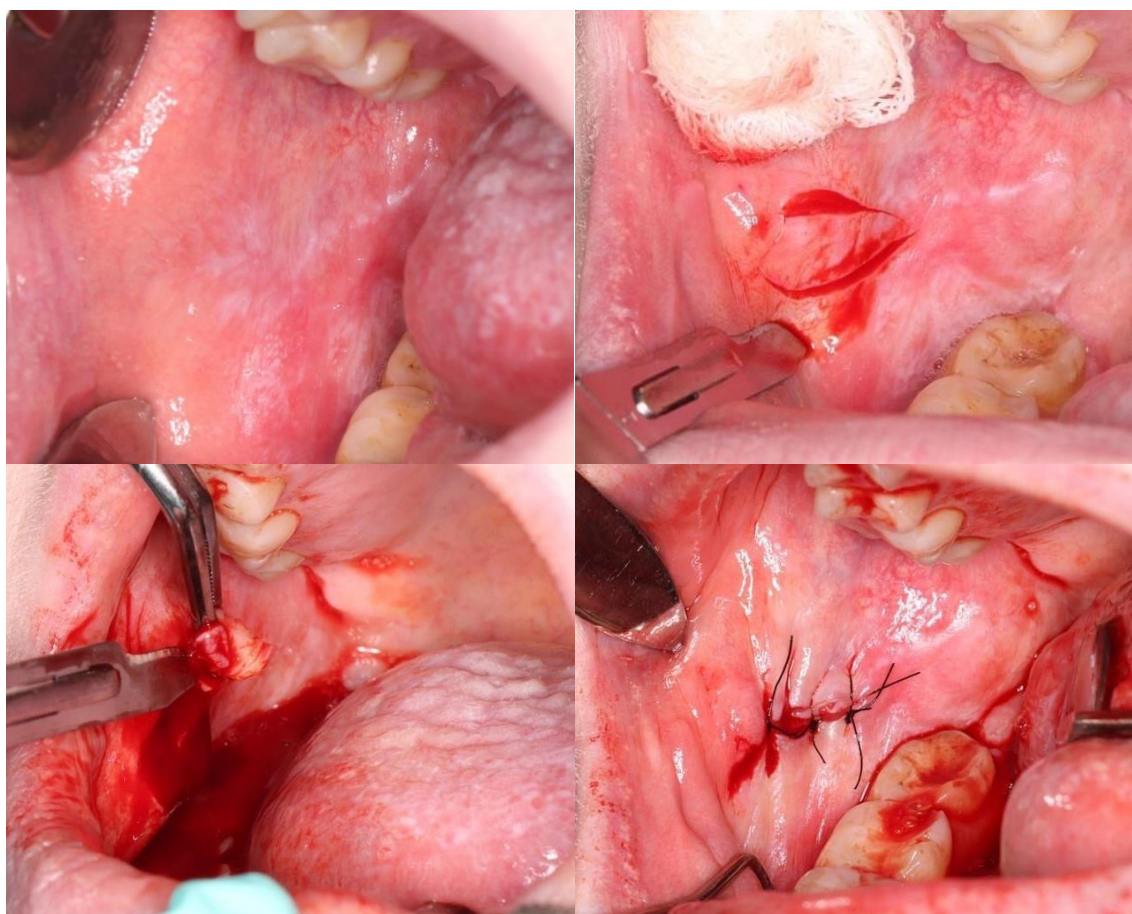


Figura 17. Biopsia prin incizie. A, B, C – leziunea este incizată cu o porțiune de țesut sănătos. Se aplică când nu este posibil de îndepărtat leziunea în totalitate (lichen plan oral); D – aplicarea suturilor

Tabelul 21. Evaluarea în dinamică a tabloului clinic la pacienții cu lichen plan oral la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii		La 2 săptămâni după tratament (n=57) (1)		La 3 luni după tratament (n=46) (2)		La 6 luni după tratament (n=45) (3)		χ^2 p	χ^2 p
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3
Senzația de durere a MCO	Ameliorare	24	42,1	2	4,3	1	2,2	19,231 <0,001	21,619 <0,001
	Lipsește	33	57,9	42	91,3	28	62,2	14,355 <0,001	0,196 =0,659
Senzația de uscăciune a MCO	Lipsește	30	52,6	44	95,7	28	62,2	23,291 <0,001	0,943 =0,332
Epitelizarea leziunilor MCO	Nesemnificativă	23	40,4	3	6,5	19	42,2	15,438 <0,001	0,036 =0,849
	Semnificativă	33	57,8	41	89,1	26	57,8	12,278 <0,001	0,000 =0,991
	Leziune absentă	1	1,8	2	4,3	0	0	0,605 =0,437	0,797 =0,372

Frecvența regiunilor MCO afectate se reduce semnificativ și consecutiv la 2 săptămâni și/sau la 3 luni după tratament, comparativ cu etapa inițială de până la el. La 6 luni după tratament, rata acestui parametru crește, dar rămâne mai mic, comparativ cu etapa de până la el (tabelul 22).

Tabelul 22. Evaluarea în dinamică a regiunii mucoasei cavității orale afectate la pacienții cu LPO la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=57) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=57) (2)		La 3 luni după tratament (n=46) (3)		La 6 luni după tratament (n=45) (4)		χ^2 p	χ^2 p	χ^2 p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%			
Mucoasa buzelor	22	38,6	8	14,0	1	2,2	7	15,6	8,867 <0,01	19,471 <0,001	6,561 <0,05
Mucoasa obrazilor	49	86,0	45	78,9	22	47,8	29	64,4	0,970 =0,325	17,290 <0,001	6,473 <0,05
Porțiunea retromolară	47	82,5	42	73,7	29	63,0	30	66,7	1,281 =0,258	4,960 <0,05	3,388 =0,066
Mucoasa suprafeței dorsale a limbii	11	19,3	4	7,0	1	2,2	6	13,3	3,762 =0,053	7,252 <0,01	0,644 =0,423
Mucoasa suprafețelor laterale a limbii	22	38,6	11	19,3	4	8,7	7	15,6	5,160 <0,05	12,061 <0,001	6,561 <0,05
Mucoasa planșeului bucal	2	3,5	0	0	0	0	0	0	2,036 =0,154	1,646 =0,200	1,611 =0,205
Palatul dur	4	7,0	3	5,3	2	4,3	0	0	0,152 =0,697	0,331 =0,566	3,287 =0,070
Palatul moale și uvula	0	0	0	0	0	0	1	2,2	-	-	1,279 =0,259
Gingiile	12	21,1	1	1,8	0	0	3	6,7	10,506 <0,01	10,961 <0,001	4,149 <0,05
Mucoasa faringelui	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
Leziunile lipsesc	0	0	1	1,8	1	2,2	0	0	1,009 =0,316	1,251 =0,264	-

Rata de afectare a 1 regiuni a MCO a crescut semnificativ statistic (5 - 8,8%; 95% ÎI: 3,4-18,2 și 26 - 57,8%; 95% ÎI: 43,2-71,4, respectiv; p<0,001), iar cea ce cuprinde 3 zone a MCO (23 - 40,4%; 95% ÎI: 28,4-53,3 și 7 - 15,6%; 95% ÎI: 7,2-28,1, respectiv; p<0,01) s-au redus semnificativ statistic la 6 luni după tratament, comparativ cu etapa de până la el. Ratele de afectare a 2 și a 3 regiuni ale MCO s-au redus în aceeași perioadă, însă aceste diferențe nu au atins certitudine statistică (tabelul 23).

Tabelul 23. Evaluarea în dinamică a numărului de regiuni afectate ale mucoasei cavității orale la pacienții cu LPO la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=57) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=57) (2)		La 3 luni după tratament (n=46) (3)		La 6 luni după tratament (n=45) (4)		χ^2 p	χ^2 p	χ^2 p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%			
Afectată 1 regiune a MCO	5	8,8	15	26,8	32	71,1	26	57,8	6,064 <0,05	40,873 <0,001	28,547 <0,001
Afectate 2 regiuni a MCO	16	28,1	26	46,4	12	26,7	7	15,6	3,770 =0,053	0,051 =0,823	2,255 =0,134
Afectate 3 regiuni a MCO	23	40,4	13	23,2	1	2,2	7	15,6	4,060 <0,05	5,759 <0,05	7,447 <0,01
Afectate 4 regiuni a MCO	13	22,8	2	3,6	0	0	5	11,1	9,289 <0,01	12,007 <0,001	2,367 =0,124

Evaluarea în dinamică a tipului leziunii MCO la pacienții cu LPO, a constatat că ratele eroziunilor, ulcerățiilor și plachetelor se reduc semnificativ statistic și consecutiv la 2 săptămâni și la 3 luni după tratament, comparativ cu etapa de până la el. Ulterior, la 6 luni după tratament comparativ cu etapa de până la el, se constată o creștere semnificativ statistică a acestor leziuni. Frecvențele striilor albicioase, aftelor și lipsei leziunilor variază neesențial pe toată perioada de supraveghere (tabelul 24).

Tabelul 24. Evaluarea în dinamică a tipului leziunii mucoasei cavității orale la pacienții cu LPO la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=57) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=57) (2)		La 3 luni după tratament (n=46) (3)		La 6 luni după tratament (n=45) (4)		χ^2 p	χ^2 p	χ^2 p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3	1-4
Eroziune	35	61,4	18	31,6	2	4,3	16	35,6	10,191 <0,01	36,002 <0,001	6,720 <0,05
Strii albicioase	55	96,5	55	96,5	45	97,8	43	95,6	0,000 =1,000	0,160 =0,689	0,058 =0,809
Afte	1	1,8	0	0	0	0	1	2,2	1,009 =0,316	0,815 =0,367	0,029 =0,866
Ulcerăție	17	29,8	0	0	0	0	4	8,9	19,979 <0,001	16,431 <0,001	6,742 <0,05
Plachete	17	29,8	11	19,3	4	8,7	7	15,6	1,704 =0,192	7,001 <0,01	2,846 =0,092
Leziunile lipsesc	0	0	1	1,8	1	2,2	0	0	1,009 =0,316	1,251 =0,264	-

Rata prezenței 1 leziuni a MCO a crescut semnificativ statistic și consecutiv (16 - 28,1%; 95% ÎÎ: 17,7-40,6 și 39 - 86,7%; 95% ÎÎ: 74,6-94,2, respectiv; p<0,001), iar cele de prezență a 2 leziuni a MCO (19 - 33,3%; 95% ÎÎ: 20,9-47,8 și 6 - 13,3%; 95% ÎÎ: 5,8-25,4; p<0,05), a 3 leziuni a MCO (17 - 29,8%; 95% ÎÎ: 19,2-42,5 și 0 - 0%; p<0,001) și a 4 (5 - 8,8%; 95% ÎÎ: 5,6-42,1 și 0 - 0%; p<0,05) s-au redus semnificativ statistic și consecutiv la 3 luni după tratament, comparativ cu etapa de până la tratament. Ulterior rata prezenței 1 leziuni a MCO s-a redus, iar cele de prezență a 2, 3 și a 4 leziuni a MCO au crescut la 6 luni după tratament, comparativ cu 3 luni, deși indicatorii nu au crescut sau nu s-au redus mai mult decât cei de până la tratament (tabelul 25).

Tabelul 25. Evaluarea în dinamică a numărului de leziuni ale mucoasei cavității orale la pacienții cu LPO la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament

Parametrii	Până la tratament (n=57) (1)		La 2 săptămâni după tratament (n=57) (2)		La 3 luni după tratament (n=46) (3)		La 6 luni după tratament (n=45) (4)		χ^2 p	χ^2 p	χ^2 p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	1-2	1-3	1-4
1 leziune a MCO	16	28,1	33	57,9	39	86,7	28	62,2	10,344 <0,01	32,902 <0,001	11,957 <0,001
2 leziuni a MCO	19	33,3	20	35,1	6	13,3	9	20,0	1,862 =0,173	5,702 <0,05	2,245 =0,135
3 leziuni a MCO	17	29,8	4	7,0	0	0	7	15,6	9,865 <0,01	16,431 <0,001	2,846 =0,092
4 leziuni a MCO	5	8,8	0	0	0	0	1	2,2	5,229 <0,05	4,241 <0,05	1,949 =0,163

Creșterea frecvențelor regiunilor MCO afectate, numărului de zone afectate ale MCO, tipului și numărului de leziuni ale MCO la 6 luni după tratament poate fi explicată prin majorarea ratei de recidivă a LPO, diagnosticate în 2 (4,3%; 95% ÎÎ: 0,9-13,2) cazuri la 3 luni și în 18 (40,0%; 95% ÎÎ: 26,7-54,6) la 6 luni.

În concluzie, în lotul pacienților cu LPO au fost incluși 57 de persoane cu vârsta de 18 ani sau mai mare (media 57,04±11,8; Md – 58,0, IIQ: 52,0-64,5 ani), inclusiv 10 (17,5%; 95% ÎÎ: 9,4-28,9) pacienți de sex masculin și 47 (82,5%; 95% ÎÎ: 71,1-90,6) de cel feminin. Prevalența LPO a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu HVC, comparativ cu cei cu HVB (22 - 50,0%; 95% ÎÎ: 27,2-72,8 și 6 - 19,4%; 95% ÎÎ: 10,8-31,0, respectiv; p<0,01).

În funcție de numărul leziunilor MCO, la 16 (28,1%; 95% ÎÎ: 17,7-40,6) pacienți a fost constatată 1 leziune, la 19 (33,3%; 95% ÎÎ: 22,2-46,2) – 2, la 17 (29,8%; 95% ÎÎ: 19,2-42,5) – 3 și la 5 (8,8%; 95% ÎÎ: 3,4-18,2) – 4. Cele mai frecvente regiuni ale MCO afectate au fost mucoasa obrazilor la 49 (86,0%; 95% ÎÎ: 75,3-93,1) de pacienți, porțiunea retromolară la 47 (82,5%; 95% ÎÎ: 71,1-90,6), mucoasa buzelor la 22 (38,6%; 95% ÎÎ: 26,8-51,5) și cea a suprafețelor laterale ale limbii la 22 (38,6%; 95% ÎÎ: 26,8-51,5).

Cele mai frecvente forme clinice ale LPO au fost forma reticulară (77,2%; 95% ÎÎ: 57,1-90,8), erozivă (52,6%; 95% ÎÎ: 39,8-65,2) și plachetară (31,6%; 95% ÎÎ: 20,7-44,3). Pacienții cu LPO frecvent prezentau combinații a diferitor forme clinice: doar una de LPO a fost diagnosticată în 45,6%; 95% ÎÎ: 33,2-58,5 cazuri, 2 concomitente de LPO în 35,1%; 95% ÎÎ: 23,7-48,0 și 3 concomitente de LPO în 19,3%; 95% ÎÎ: 10,7-30,9.

Evaluarea în dinamică la 2 săptămâni și la 3 luni după tratament a pacienților cu AMCO a constatat rezultate semnificative: ameliorarea tabloului clinic, reducerea regiunilor MCO afectate, epitelizarea și micșorarea ratelor leziunilor MCO, creșterea celor cu MCO sănătoase. Cu toate acestea, creșterea ratei de recidivă a LPO (4,3%; 95% ÎÎ: 0,9-13,2 la 3 și 40,0%; 95% ÎÎ: 26,7-54,6 la 6 luni după tratament) a contribuit la o creștere a frecvențelor regiunilor MCO afectate, numărului de regiuni lezate ale MCO, tipului și numărului de leziuni ale MCO la 6 luni după tratament.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Afecțiuni ale mucoasei cavității orale. Leziunile mucoasei cavității orale sunt definite ca orice modificare sau anomalie a suprafeței, culorii, tumefierii sau pierderii integrității suprafeței MCO [57, 218]. Aceste afecțiuni sunt un indicator important al sănătății bucale și calității vieții, în special la vârstnici [49, 68, 157, 164, 192, 200, 206].

Leziunile mucoasei orale, pe lângă faptul că apar ca parte a diferitelor maladii specifice cutanate, sunt și un indiciu clinic pentru anumite boli sistemice. *Screening*-ul prompt pentru AMCO contribuie în timp util la diagnostic și tratament [22, 57, 140, 192]. Rezultatele studiilor din ultimul deceniu oferă o actualizare importantă cu privire la prevalența AMCO și indică o gamă largă de modificări patologice ale MCO, care necesită diagnostic complex, tratament și supraveghere de înaltă calitate [87, 112, 113, 135, 179, 200].

AMCO includ diverse leziuni care implică mucoasa orală, prevalența cărora în populația generală la nivel global variază semnificativ de la 4,9% până la 64,7% [57, 67, 111, 119, 178, 179, 236]. Populația în vârstă suferă de numeroase probleme de sănătate dentară și bucală cu o prevalență a AMCO semnificativ mai mare – 40,0-80,0% [68, 87, 157, 164, 206]. Cercetările populaționale de amploare au identificat cele mai frecvente leziuni bucale: candidoză orală, herpes labial recurent, stomatită aftoasă recurentă cronică, mucocel, fibrom, granulom piogen, eritem migrant, limba neagră viloză, LPO și leucoplazia orală [200, 240].

Date socio-demografice. Cercetările structurii AMCO la populația adultă din diferite zone geografice au inclus 24,0-47,3% bărbați și 52,7-76,0% femei cu vârsta medie de 51,5 ani (de la 30,8 până la 65,0 de ani) [57, 135, 175, 179, 180, 236]. Circa ¼ (24,2%) dintre pacienți aveau vârsta 18-34 de ani, 32,4% – 35-54 de ani și 43,4% – 55 de ani sau mai mult [135].

Printre 256 de pacienți cu AMCO, diagnosticate în departamentul de otorinolaringologie, 36 (14,0%) aveau vârsta 1-20 de ani, 114 (44,5%) – 21-40 de ani, 72 (28,1%) – 41-60 de ani și 34 (13,2%) – 61-80 de ani [218]. Un studiu observațional prospectiv, publicat în 2021, a evaluat prevalența AMCO printre pacienții departamentului dermatologic într-un centru de tratament terțiar din India. În lotul de pacienți cu AMCO au fost incluse 100 de persoane, inclusiv 46% bărbați și 54% femei, cu un raport bărbați/femei de 0,85:1. Vârsta medie a pacienților din lotul studiat a fost de 38,44±17,30 ani [140].

În studiul am selectat 150 de pacienți în vârstă de 18 ani sau mai mare, diagnosticați cu AMCO, inclusiv 41 (27,3%) bărbați și 109 (72,7%) femei. Valoarea medie a vârstei acestor pacienți la momentul adresării după asistență medicală stomatologică a constituit 54,68±12,8 ani (de la 18 până la 83 de ani). În funcție de grupa de vârstă, 11,3% din ei aveau vârsta de 18-39 de ani, 52,0% – 40-59 de ani și 36,7% – 60 de ani și mai mult.

Analiza în funcție de locul de reședință a evidențiat că peste 4/5 dintre pacienți cu AMCO (80,1%) erau din mediul rural și 19,9% - din mediul urban [236]. Dimpotrivă, în studiul nostru peste ½ (52,7%) din pacienți locuiau în mediul urban al Republicii Moldova și 47,3% – în mediul rural al țării.

Acuze și afecțiuni cronice concomitente. Leziunile cavității bucale sunt de obicei asimptomatice și majoritatea sunt benigne [112]. Un studiu descriptiv a unui lot din 369 de pacienți cu AMCO din toate grupele de vârstă și ambele sexe (61,78% bărbați și 38,22% femei) a evidențiat cele mai frecvente simptome: durerea, senzația de arsură, durerea bucală și ulcere [105].

Pacienții cu AMCO din lotul de studiu acuzau mai frecvent uscăciune în cavitatea orală (72,0%), senzație de arsuri a MCO (71,3%), depuneri albicioase pe MCO (60,0%), dureri a MCO (58,7%), schimbarea culorii MCO (37,3%), ulceratii (32,0%) și afte orale (29,3%).

Istoricul medical este esențial pentru o imagine completă a stării de sănătate a pacientului. Datele anamnezei relevă că la pacienții cu AMCO cele mai frecvente maladii cronice au fost apneea în somn (24,0%), diabetul zaharat (5,6-21%), hipertensiunea arterială (7,3-15,8%), bronșita cronică (11,0%), boala de reflux gastro-esofagian (8,2%) și artrita (7,5%) [42, 57, 140, 236].

Printre afecțiunile cronice în antecedente, pacienții din lotul de studiu au menționat hipertensiunea arterială (46,0%), anxietate și stres (32,0%), HVC (29,3%), afecțiuni autoimune (23,3%), inclusiv diabet zaharat (57,1%), tiroidită autoimună (28,6%) și artrită autoimună (14,3%), HVB (20,7%), afecțiuni hepatice cronice (10,7%), reacții alergice (10,0%), afecțiuni renale (7,3%), afecțiuni tumorale benigne sau maligne (5,3%).

Examenul clinic și diagnosticul. Cele mai frecvente cauze pentru un examen stomatologic sunt leziunile cu potențial de malignizare și canceroase suspectate, modificările orale veziculo-erozive inflamatorii și candidoza orală. Studiile realizate au raportat prevalențe diferite ale AMCO, fapt determinat de vârstă, etnie, sistemul de asistență medicală, design-ul cercetării și caracteristicile subiecților incluși în studii [112, 113, 135, 179].

Printre 182 de pacienți cu AMCO au fost identificate următoarele maladii: eritem exsudativ multiform (2,7%), stomatită aftoasă recidivantă cronică (6,6%), stomatită herpetică (5,5%), candidoză (18,6%), cheilită (17,0%), leziuni traumatice (ulcer) (8,8%), pemfigus non-acantolitic (0,6%), lichen plan (18,1%), leucoplazie (13,2%), leziuni combinate (7,2%), neoplasme (1,7%) [135].

Analiza unui eșantion din 369 de cazuri de AMCO a constatat că LPO a constituit cel mai mare grup (21,96%), urmat de carcinoamele bucale (20,33%), afecțiuni infecțioase – candidoza orală, gingivo-stomatita herpetică, rujeola (11,92%), maladii veziculoase (10,30%), stomatita aftoasă recidivantă cronică (8,94%), leziuni premaligne (7,05%), leucoplazie (3,80%) și fibroză submucoasă (2,44%) [105].

Un studiu, realizat printre 540 de pacienți tratați cu AMCO, inclusiv 76% femei și 24% bărbați cu vârsta medie de 54,0±15,0 ani, a diagnosticat următoarele AMCO: LPO și LLO în 37,76% din cazuri, sindromul gurii arzânde – în 9,07%, stomatita – în 7,94% și candidoza orală – în 7,13% [180].

Printre 200 de pacienți adulți cu AMCO cu vârsta de 18 ani sau mai mult, fibroza submucoasă orală a fost cea mai frecventă leziune (21,0%), urmată de limba albă (16,0%), ulcerări aftoase (12,5%), leucoedem (9,0%), candidoză (8,0%), leucoplazie (6,0%), limba geografică (5,0%), LPO (4,5%) și mucocel (4,0%) [200].

Alte cercetări, realizate în diferite zone geografice ale lumii și pe diferite eșantioane de pacienți, au evaluat structura AMCO și au diagnosticat: candidoză orală (2,7-17,58%), vitiligo a mucoasei (15,38%), sindromul gurii arzânde (11,0%), ulcer viral (9,6%), COCS (8,9%), ulcer aftos (7,69-28,1%), herpes labial (6,59%), chelită (6,58%), LPO (3,9-12,08%), pemfigus vulgar (5,49%), fibroză orală submucoasă (4,2-26,8%), leucoplazie (3,29-18,3%), necroliză epidermică toxică (3,29%), lupus sistemic eritematos (3,29%) și papilom (1,5-2,1%) [95, 140, 218, 236].

Analiza pacienților incluși în studiu a constatat următoarele AMCO în ordine descrescătoare: LPO – în 38,0% cazuri, sindromul gurii arzânde – în 21,3%, stomatită cronică aftoasă recidivantă – în 16,7%, candidoza orală – în 11,3%, LLO – în 5,3%, stomatită herpetică acută sau cronică – în 4,0%, leucoplazie a MCO – în 4,0%, eritem exsudativ polimorf – în 3,3%, afecțiuni tumorale benigne orale – în 3,3% și maladii neoplazice orale – în 2,0% cazuri.

Conform rezultatelor unor studii, 87-91% dintre pacienții cu AMCO au avut o leziune orală unică și 9-13% pacienți au avut 2 sau mai multe leziuni orale concomitente [140, 180]. Localizarea leziunii a fost mai frecventă la nivelul mucoasei bucale (46,0%), urmată de mucoasa labială (17,5%), regiunea vestibulului bucal (15,0%), limbă (13,0%), gingiile (3,5%), palatul dur (3,0%) și planșeul bucal (2,0%) [200]. Un studiu recent a confirmat aceste date: cel mai frecvent, leziunile au implicat mucoasa orală (50,0%), 2/3 anterioare ale limbii (34,3%), palatul dur (7,0%), trigonul retromolar (3,9%), mucoasa gingivală (2,3%), planșeul bucal (1,5%) și buzele (0,7%) [218].

Aceste rezultate sunt similare cu cele obținute în lotul de studiu: 88,7% pacienți au prezentat doar o afecțiune și 11,3% au avut concomitent 2 afecțiuni. Cele mai afectate regiuni au fost mucoasa obrazilor (69,7%), cea a buzelor (49,5%), regiunea retromolară (48,6%), mucoasa suprafețelor laterale a limbii (38,5%), cea a suprafeței dorsale a limbii (18,3%), gingiile (16,5%), palatul dur (8,3%), mucoasa planșeului bucal (6,4%), palatul moale și uvula (4,6%) și mucoasa faringelui (1,8%).

Asocierea infecției cu VHC cu incidența leziunilor orale. Manifestări extrahepatice (MEH) ale virusului hepatitei C (VHC) poate afecta o varietate de sisteme de organe cu morbiditate și

mortalitate semnificativă. Cea mai frecventă MEH a infecției cu VHC se manifestă în cavitatea orală [40].

Un studiu retrospectiv observațional de caz-control a investigat asocierea infecției cu VHC cu incidența diferitelor leziuni orale într-un eșantion de 100 de persoane în vârstă de 20-70 de ani (valoarea medie $46,44 \pm 14,59$ ani), inclusiv 50 de pacienți cu VHC și 50 de persoane practic sănătoase. Durata medie a infecției cunoscute cu VHC a fost $2,51 \pm 3,71$ ani. Semnele și simptomele mucoasei orale au fost în general mai frecvente în lotul cu VHC, comparativ cu lotul martor (83,33% și 16,67%, respectiv; $p < 0,01$). Au fost constatate frecvențe semnificativ statistic mai mari a xerostomiei (40% și 12,0%, respectiv; $p < 0,01$), ageuziei (24% și 4,0%, respectiv; $p < 0,01$) și LPO (20% și 0%, respectiv; $p < 0,01$), dar ne semnificativ în ceea ce privește glosita atrofică (18% și 4,0%, respectiv; $p > 0,05$), candidoza orală (0% și 2,0%, respectiv; $p > 0,05$), hiperpigmentarea (18% și 4,0%, respectiv; $p > 0,05$) și paloarea MCO (10% și 0%, respectiv; $p > 0,05$) [99].

Afectarea mucoasei buzelor (62,3% și 37,5%, respectiv; $p < 0,05$) și afectarea mucoasei porțiunii retromolare (60,4% și 37,5%, respectiv; $p < 0,05$) au fost constatate semnificativ statistic mai frecvent la pacienții din lotul de bază cu afecțiuni ale mucoasei cavității orale asociate cu hepatite virale cronice B și C.

Cercetarea proprie nu a constatat nicio asociere între incidența cu infecția cu VHC și leziunile orale, rezultate similare cu alte cercetări de caz-control, în special în zonele cu o prevalență scăzută a acestei infecții [2, 99].

Lichenul plan oral. Mai multe investigații epidemiologice și clinice detaliate ale LPO au fost întreprinse în diferite țări din întreaga lume. Deși există o distribuție geografică marcată, o similaritate generală a acestei maladii a fost confirmată în diferite țări. LPO este o afecțiune inflamatorie cronică a epitelului scuamos stratificat cu etiologie necunoscută și frecvent mediată imunologic de celulele T. Maladia afectează frecvent adulții de ambele sexe, în vârstă medie (35-67 de ani), cu o predilecție pentru femei. Leziunile sunt, de obicei, reticulare sau erozive, apar solitar sau în combinație, preponderent pe mucoasa bucală, pe limbă și gingii, iar peste jumătate din cazuri pacienții sunt asimptomatici [33, 114, 123, 142, 161, 197, 226].

Date socio-demografice. Majoritatea pacienților cu LPO au fost diagnosticați în a 4-5 decadă de viață. Mai des sunt afectate femeile în comparație cu bărbații, fiind demonstrat în aproape toate studiile publicate anterior, cu intervale variind de la 61% până la 80% și cu un raport femei-bărbați 1,4-4:1 [33, 52, 155, 158, 177, 197].

Conform rezultatelor multiplelor studii, preponderent retrospective observaționale, realizate pe parcursul multor ani și pe eșantioane cu număr diferit de subiecți, vârstă medie a pacienților cu LPO variind în limitele 42,0-67,0 de ani (de la 16 până la 88 de ani) [13, 33, 123, 197, 235].

Majoritatea pacienților cu LPO (51,6-80,0%) au fost femei și 20,0-48,4% erau bărbați [13, 172, 207, 217].

Rezultatele cercetării sunt în concordanță cu studiile similare din literatura de specialitate și confirmă predominanța feminină de vârstă mijlocie. În lotul pacienților cu LPO am inclus 57 de persoane cu vârsta medie la momentul adresării după asistență medicală stomatologică de 57,04±11,8 ani (de la 24 până la 79 de ani), inclusiv 82,5% pacienți de sex feminin și 17,5% pacienți de sex masculin, cu un raport de 4,7:1.

Pacienții cu LPO prevalează la vârsta de 40-60 de ani: 7,0-13,9% aveau vârsta 20-29 de ani, 15,8-22,4% - 30-39 de ani, 18,8-32,9% - 40-49 de ani, 20,0-32,7% - 50-59 de ani, 13,3-16,9% - ≥60 de ani [52, 130, 197, 207]. În eșantionul de studiu, 7,0% pacienți aveau vârsta în limitele 18-39 de ani, 50,9% – 40-59 de ani și 42,1% – 60 de ani și mai mult.

Analiza în funcție de mediul de trai a constatat că majoritatea pacienților cu LPO (80% și 20%) provin din mediul urban [72]. În studiul efectuat, dimpotrivă, peste ½ (56,1%) dintre pacienți locuiau în mediul rural, iar 43,9% - în mediul urban al Republicii Moldova.

Acuze și afecțiuni cronice concomitente. Cercetările realizate au relevat o rată mare de pacienții cu LPO asimptomatic, care varia de la 16% până la 64% din cazuri [9, 13, 123, 130, 144, 217]. De la 40% până la 95% dintre pacienți prezintă simptome, cele mai frecvente fiind durerea bucală (26,2-43,3%), senzația de arsură și rugozitate a mucoasei (7%), xerostomie (3,0-4,6%), sângerare gingivală (2%) și alterarea gustului (0,5%) [33, 123, 155, 217]. În funcție de gravitate, durerea severă apare la 21,6% pacienți, durere ușoară și moderată la 42,1% din ei [172]. Simptomele sunt mai frecvente la femei, asociindu-se cu leziunile roșii (atrofice, erozive, ulcerative) și cu cele extinse [33, 155, 217].

Pacienții cu LPO din studiu acuzau frecvent depuneri albicioase pe MCO (96,5%), senzație de uscăciune în cavitatea orală (86,0%), senzație de arsură a MCO (66,7%), schimbarea culorii MCO (61,4%), dureri a MCO (45,6%), ulceratii (36,8%) și afte orale (29,8%). În funcție de numărul leziunilor MCO, la 28,1% pacienți a fost constatată 1 leziune, la 33,3% – 2, la 29,8% – 3 și în 8,8% cazuri – 4 leziuni.

Printre cele mai frecvente maladii sistemice concomitente, pacienții cu LPO au raportat hipertensiune arterială (17,8-48,5%), afecțiuni ale glandei tiroide (4,9-19,9%), diabet zaharat (6,1-30,0%), hipercolesterolemie (6,8-12,3%), boli cardiovasculare (7,0-11,94%%), hipotiroidism (6,7-10,5%), anxietate și/sau depresie (9,4-17,6%), boli reumatologice (5,2-15,8%), afecțiuni gastrointestinale (10,3%-20,8%), alergii (5,22-21,1%) și alte boli sistemice (12,9-22,9%). Nu au menționat afecțiuni sistemice în anamneză 40,6% pacienți [33, 52, 115, 123, 172, 173, 197]. Aceste rezultate arată că incidența afecțiunilor sistemice diferă semnificativ în diferite studii, fapt care confirmă ipoteza că bolile sistemice nu au un rol în patogeneza LPO [197].

Pacienții din eșantionul de studiu au menționat următoarele comorbidități concomitente: HVB (10,5%), HVC (38,6%), hipertensiune arterială (56,1%), afecțiuni hepatice cronice non-virale (12,3%), afecțiuni renale (15,8%), maladii autoimune (28,1%), inclusiv diabet zaharat (50,0%), tiroidită autoimună (31,3%) și artrită autoimună (18,8%), afecțiuni tumorale orale benigne sau maligne (3,5%), anxietate și stres (47,4%), reacții alergice la medicamente (8,8%).

Examenul clinic și diagnosticul. Aspectul clinic al LPO este, în mare parte, polimorf. Mai multe studii, indiferent de zona geografică unde au fost realizate, au constatat preponderența tipului reticular de LPO. Deși forma erozivă nu este frecventă, este mai semnificativă pentru pacient, fiind simptomatică și poate varia de la un simplu disconfort până la durere intensivă, cu dificultăți masticatorii [9, 155, 207].

Clinic, există 6 forme de LPO: papular, reticular, plachetar, atrofic, eroziv și bulos [11, 89, 161]. Savanții au raportat o prevalență de 23,0-95,6% pentru forma reticulară a LPO, 4,4-44,3% pentru leziunile atrofice, 23,3-50,2% pentru cele erozive, 6,7-41,0% pentru forma plachetară, 1,2% pentru forma papulară și 0,7-1,2% pentru leziunile buloase [115, 144, 172, 173, 207].

Într-un studiu transversal descriptiv recent, publicat în 2023, realizat pe un eșantion din 369 de pacienți cu AMCO din toate grupele de vârstă de ambele sexe, a diagnosticat LPO a fost diagnosticat în 21,96% cazuri. Forma reticulară a fost depistată în 64,19% cazuri, forma erozivă – în 18,51%, forma atrofică – în 7,40%, forma plachetară – în 3,70% și forma buloasă – în 1,23% cazuri [105].

Alt studiu de caz-control, publicat în 2017, a evaluat un lot din 551 de pacienți diagnosticați cu LPO în baza criteriilor clinice și histologice (OMS, 1978; van der Meij, van der Waal, 2003). Eșantionul examinat a inclus 78,4% femei și 21,6% bărbați cu vârsta medie de 57,06±14,00 ani și raportul între sexe – 3,6:1 preponderent pentru femei. Analiza distribuției tipurilor clinice ale LPO a constatat următoarele forme: reticulară – în 47,55% cazuri, eroziv-ulcerativă – în 30,67%, atrofică – în 20,32% și buloasă – în 1,45% [72].

Budimir V. și coautorii, în studiul său retrospectiv a analizat 563 de pacienți cu LPO, inclusiv 73,5% femei și 26,5% bărbați (raport femei:bărbați 2,8:1), cu vârsta medie de 67,12±23,8 ani (de la 17 până la 94 de ani). Cele mai frecvente forme ale LPO au fost cele reticulare (64,8%) și erozive (22,9%). Mult mai rar fiind constatate formele plachetare (5,7%), atrofice, eritematoase (4,3%) și buloase (2,3%) [33].

Estimarea tipurilor de LPO la pacienții din studiul efectuat a relevat rezultate similare. Am luat în considerație toate combinațiile a diferitor forme, astfel încât suma totală este mai mare de 100%. Am evidențiat forma reticulară la 77,2% pacienți, erozivă sau ulcerativă la 52,6%, plachetară la 31,6%, atrofică sau eritematoasă la 10,5%, papulară la 1,8%, iar cea buloasă nu a fost diagnosticată nici într-un caz.

Conform datelor din literatura de specialitate, 35,0-62,6% dintre pacienți prezintau o formă mixtă cu o combinație a mai multor tipuri de LPO [114, 155, 172]. Pacienții cu LPO din lotul nostru de studiu, de asemenea, frecvent prezentau combinații a diferitor forme clinice: tip solitar de LPO a fost diagnosticată în 45,6% cazuri, 2 forme concomitente – în 35,1% și asociere a 3 tipuri – în 19,3%.

Localizarea leziunilor LPO poate cuprinde toate regiunile MCO, însă cel mai frecvent fiind afectată mucoasa obrazilor urmată de cea a limbii, gingii și buze [17, 33, 52, 155, 177, 197].

Conform analizei rezultatelor multiplelor cercetări științifice, localizarea anatomică a leziunilor LPO a inclus mucoasa jugală (71,0-95,5%), joncțiunea muco-gingivală (51,67%), gingiile (19,7-57,1%), buzele (14,7-31,67%), limba (16,3-56,1%), planșeul bucal (3,0-11,67%) și palatul dur (4,7-13,8%) [13, 33, 150, 155, 172, 173].

Într-un studiu retrospectiv descriptiv-analitic, care a evaluat 187 pacienți cu LPO, cea mai frecventă localizare fiind mucoasa jugală (72,9%), urmată de gingii (11,5%), limbă (10,9%) și buze (6,3%) [17]. Din 78 de pacienți diagnosticați cu LPO, mucoasa obrazilor a fost afectată în 52,5%, suprafața dorsală a limbii – în 21,7%, cele laterale – în 10,2%, gingiile – în 8,9% și buza inferioară – în 6,4% din cazuri [177]. Mucoasa obrazilor a fost cel mai frecvent loc implicat (64,4%) într-un lot de 87 pacienți cu LPO, urmată de suprafața laterală și regiunea dorsală a limbii (35,6%) și gingiile (23%). Localizarea leziunilor LPO pe palatului dur (11,5%) și a mucoasei buzelor (6,9%) a fost mai puțin observată [123].

Rezultatele noastre se încadrează în aceste intervale. Frecvența localizărilor leziunilor LPO au fost: mucoasa obrazilor (86,0%), porțiunea retromolară (82,5%), mucoasa buzelor (38,6%), a suprafețelor laterale a limbii (38,6%), gingiile (21,1%) și a suprafeței dorsale a limbii (19,3%). Mucoasa palatului dur și planșeului bucal este, de obicei, mai puțin afectată [33, 172]. Aceste zone au fost, de asemenea, mai rar afectate în rândul participanților în studiul nostru fiind de 7,0% și respectiv 3,5%.

Implicarea mai multor regiuni în leziunile LPO variază semnificativ de la 9,83% [17] până la 47,6-73,7% [130, 172]. Autorii unui studiu retrospectiv, realizat pe un lot din 518 pacienți cu LPO confirmat histologic, au evidențiat localizarea leziunilor doar într-o zonă la 51,7% pacienți, în 2 sau mai multe regiuni – la 48,3% pacienți [197]. O cercetare retrospectivă descriptivă a identificat printre 119 pacienți cu LPO afectarea unei regiuni în 45% cazuri, a 2 regiuni – în 43%, a 3 regiuni – în 8%, a 4 și mai multe regiuni – în 4% cazuri [155]. Un studiu clinic, care a evaluat un lot din 108 pacienți cu LPO confirmat histologic, a depistat leziuni într-o zonă a MCO în 58,3% cazuri și în 2 sau mai multe regiuni – la 41,7% pacienți [142]. Altă investigație retrospectivă, efectuată pe un eșantion din 50 de pacienți cu LPO, a constatat implicarea unei zone a MCO în 28,0% cazuri, a 2 – în 34,0% și mai mult de 2 regiuni – în 38,0% [13].

La pacienții din eșantionul de studiu am constatat o afectare cu frecvență înaltă a 2 sau mai multe regiuni ale MCO: în 8,8% cazuri leziunile au fost depistate doar într-o zonă, la 28,1% – în 2, la 40,4% – în 3 și la 12,8% – în 4 localizări.

Conform datelor literaturii de specialitate, savanții au simplificat acele 6 subtipuri de LPO și folosesc în studii alte 2 clasificări clinice ale maladiei. O clasificare divizează afecțiunea în 3 tipuri: 1) forma reticulară, care include formele reticulară, papulară și plachetară, 2) forma erozivă, care include formele erozivă, ulcerativă și buloasă, 3) forma atrofică sau eritematoasă [64, 91, 161, 173, 227]. Altă clasificare divizează LPO în 2 tipuri, 1) forma „non-erozivă” sau „predominant albă”, care cuprinde formele reticulară, papulară și plachetară, și 2) forma „erozivă,, sau „predominant roșie” cu formele atrofică, erozivă, ulcerativă și buloasă [23, 44, 64, 161, 185]. Astfel, leziuni roșii prezintă 34,0-64,2% și leziuni albe 34,7-66,0% dintre pacienții cu LPO [123, 172, 197, 217]. Prezența concomitentă a leziunilor albe și roșii se identifică la aproximativ 60% dintre pacienți [155].

Considerațiile practice, dar și pentru a opera cu grupe mai mari de pacienți, ne-au determinat să utilizăm și noi aceste 2 clasificări ale LPO. Conform clasificării, care divizează LPO în 3 tipuri, forma reticulară a fost constatată la 75,4%, erozivă – la 14,0% și atrofică – la 10,5% pacienți. Doar o formă de LPO a fost diagnosticată în 61,4% cazuri, 2 tipuri concomitente – în 31,6% și 3 – în 7,0% cazuri.

Conform clasificării, care divizează LPO în 2 tipuri, forma „predominant albă” am diagnosticat-o la 82,5% și forma „predominant roșie” – 17,5% pacienți. Doar o formă de LPO a fost depistată în 64,9% și 2 tipuri concomitente – în 35,1% cazuri. Astfel, comparativ cu majoritatea cercetărilor anterioare, am constatat o preponderență semnificativă a formelor albe.

Astfel, în studiul efectuat, comparativ cu datele literaturii de specialitate, am depistat semnificativ mai multe forme preponderent „albe” ale LPO. Totuși, rezultatele obținute sunt similare cu datele unui studiu retrospectiv, care a elucidat caracteristicile epidemiologice, demografice și clinice într-o cohortă relativ mică de 128 de pacienți cu LPO din populația rurală din India. LPO preponderent „alb” a fost depistat în 83,59% cazuri și cel „roșu” – în 16,40%. Tipul reticular al LPO a fost cea mai frecventă formă (83,5%), urmată de cea erozivă (15,6%) și atrofică (0,78%) [150].

Într-un studiu retrospectiv, circa 30% dintre pacienții tratați au raportat ameliorarea simptomelor, iar 16% nu au observat rezultate pozitive [13]. În studiul efectuat, tratamentul pacienților cu LPO a contribuit la dispariția senzației de durere a MCO la 6 luni după tratament în 62,2% cazuri și a senzației de uscăciune a MCO – în 62,2% cazuri. Epitelizarea nesemnificativă leziunilor MCO a fost constatată în 42,2% cazuri și epitelizarea semnificativă – în 57,8% cazuri.

Aceste rezultate sunt similare cu ratele de răspuns la tratament raportate în literatura de specialitate (30-100%) [13].

Așadar, datele prezentate în studiul efectuat sunt în concordanță cu rezultatele majorității cercetărilor anterioare ale LPO în ceea ce privește localizarea leziunilor, forma clinică, cronicitatea, simptomele și istoricul medical al maladiei.

În rezultatul analizei literaturii de specialitate și în baza rezultatelor proprii am elaborat un Protocol de diagnostic pentru AMCO la pacienții cu hepatite cronice virale B și C (figura 18).

Ulterior a fost elaborat un **program de monitorizare** pentru identificarea precoce a modificărilor mucoasei cavității bucale asociate hepatitelor cronice virale B și C, evaluarea și monitorizarea evoluției afecțiunilor MCO și prevenirea complicațiilor la acest grup de pacienți ce constă în:

1. Consultație: evaluarea inițială a stării mucoasei cavității bucale după diagnosticul de hepatită cronică virală; documentarea istoricului medical; identificarea factorilor de risc și a altor afecțiuni concomitente.

2. Examinare periodică: evaluarea în timp a mucoasei cavității bucale la intervale stabilite (la 2 săptămâni, 3 și 6 luni după tratament); inspectarea mucoasei cavității bucale pentru identificarea semnelor de inflamație, leziunilor ulcerative sau altor modificări.

3. Investigații complementare: realizarea periodică a testelor de laborator relevante pentru evaluarea funcției hepatice și a stării generale de sănătate; biopsia mucoasei cavității bucale în cazul leziunilor suspecte pentru diagnostic și caracterizare histologică.

4. Educație și consiliere: oferire de informații detaliate pacientului cu privire la afecțiunile mucoasei cavității bucale asociate hepatitelor cronice virale și la importanța unei igiene orale adecvate; consilierea pacientului în ceea ce privește stilul de viață sănătos și evitarea factorilor de risc care pot agrava aceste maladii.

5. Colaborare interdisciplinară: coordonarea cu echipa medicală multidisciplinară pentru evaluarea și managementul adecvat al hepatitelor cronice virale și afecțiunilor mucoasei cavității bucale; consultarea și colaborarea cu specialiști în stomatologie și alte specialități relevante pentru cazuri complexe sau dificile.

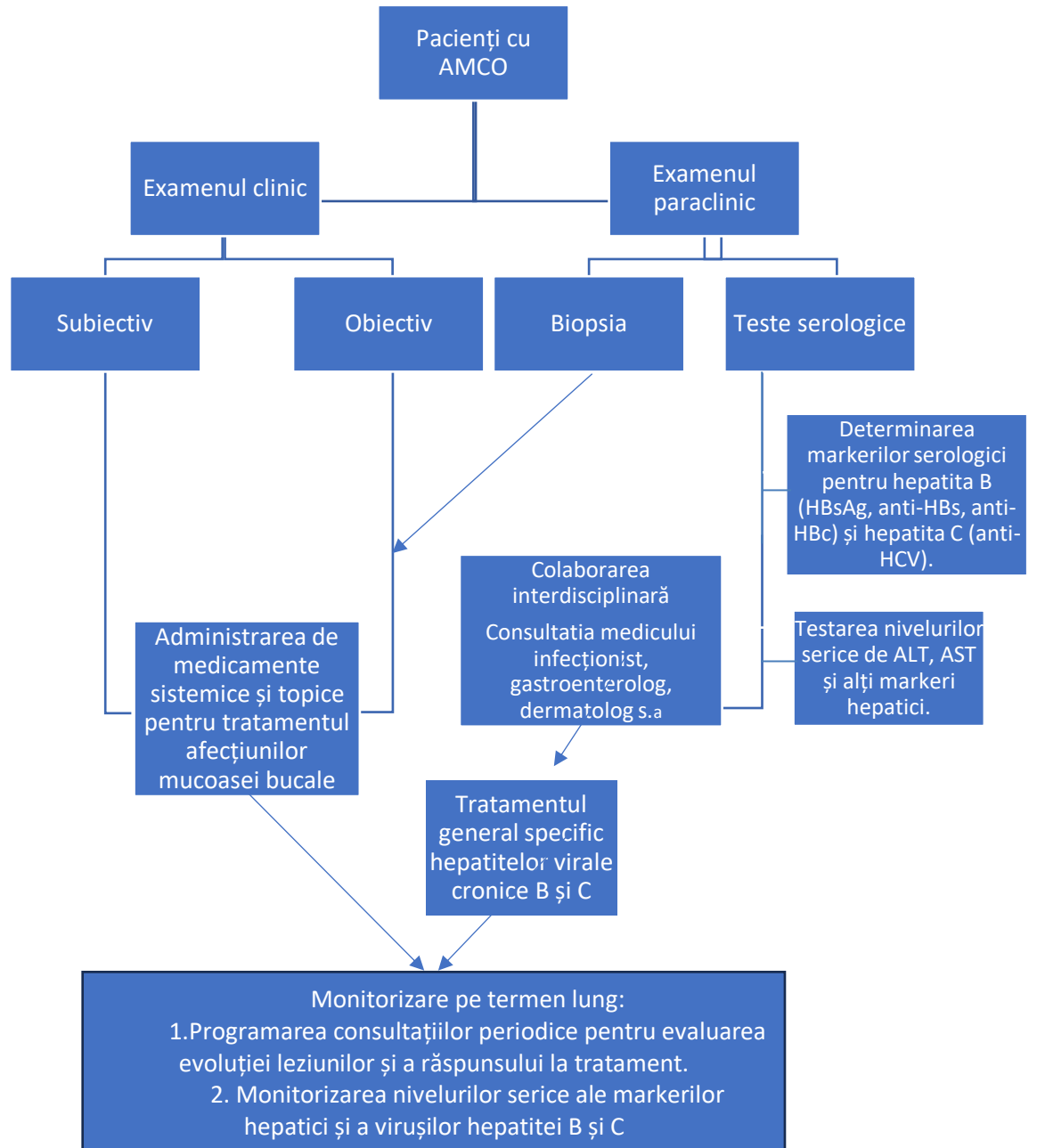


Figura 18. Protocol de diagnostic pentru afecțiunile mucoasei cavității orale la pacienții cu hepatite cronice virale B și C

CONCLUZII GENERALE

1. În urma elucidării implicațiilor afecțiunilor mucoasei cavității orale pe fundal de hepatite virale cronice B și C diferențe semnificative statistic nu au fost constatate la ambele loturi de cercetare ($p > 0,05$).
2. Elaborarea protocolului de diagnostic pentru afecțiunile mucoasei cavității orale la pacienții cu hepatite cronice virale B și C a contribuit semnificativ la gestionarea eficientă a acestor maladii medicale complexe prin colaborarea interdisciplinară.
3. În urma comparării rezultatelor obținute s-a constatat că la pacienții din lotul de bază au fost implicate un număr concomitent mai mare de regiuni afectate: ratele afectării a unei (1) regiuni a mucoasei cavității orale (7,5% și 25,0% respectiv; $p < 0,05$) și a 2 regiuni a mucoasei cavității orale (20,8% și 42,9% respectiv; $p < 0,05$) erau semnificativ statistic mai mari la pacienții din lotul martor cu afecțiuni ale mucoasei cavității orale fără hepatite virale cronice B și C, iar ratele afectării a 3 regiuni a mucoasei cavității orale (47,2% și 23,2%, respectiv; $p < 0,01$) și a 4-6 regiuni a mucoasei cavității orale (24,5% și 8,9%, respectiv; $p < 0,05$) erau semnificativ statistic mai mari la pacienții din lotul de bază cu afecțiuni ale mucoasei cavității orale asociate cu hepatite virale cronice B și C.
4. Stabilirea unei conduite terapeutice adecvate, bazate pe un tratament local și general prin colaborare interdisciplinară, reprezintă un pas esențial în îmbunătățirea calității vieții și a prognosticului clinic al pacienților cu hepatite virale cronice B și C cu afecțiuni ale mucoasei cavității orale.
5. La pacienții cu afecțiuni ale mucoasei cavității orale, rata recidivelor la 3 luni după tratament a avut o tendință de creștere în lotul de bază (7,9% și 2,4%, respectiv; $p > 0,05$), care însă nu a atins certitudine statistică, iar la 6 luni după tratament acest parametru a fost semnificativ statistic mai mare în lotul de bază (54,8% și 18,9%, respectiv; $p < 0,01$) și a contribuit la elaborarea programului de monitorizare și profilaxie a afecțiunilor mucoasei cavității orale la pacienții cu hepatite virale cronice B și C ce constă în: consultație, examinare periodică, investigații complementare, educație și consiliere și colaborare interdisciplinară.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. S-a elaborat un protocol detaliat și standardizat pentru evaluarea afecțiunilor mucoasei orale la pacienți cu hepatite cronice virale B și C.
2. Recomandarea utilizării testelor serologice și moleculare pentru detectarea virusurilor hepatitei B și C.
3. Evaluarea nivelurilor serice de markeri inflamatori și a funcției hepatice pentru a corela afecțiunile mucoasei orale cu starea hepatitelor.
4. Instruirea medicilor stomatologi ce vor efectua o examinare riguroasă a mucoasei orale va conduce la îmbunătățirea identificării maladiilor a mucoasei cavității orale, a monitorizării afecțiunilor bucale, în special a leziunilor orale cu potențial malign.
5. Documentarea și fotografierea leziunilor orale va favoriza urmărirea evoluției maladiilor orale.
6. Programul de monitorizare elaborat a asigurat o supraveghere riguroasă a stării mucoasei cavității orale și va implementa măsuri preventive eficiente pentru a reduce riscul apariției și agravării afecțiunilor orale la această categorie de pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. Aberg F, Helenius-Hietala J. Oral Health and Liver Disease: Bidirectional Associations - A Narrative Review. *Dent J (Basel)*. 2022; 10(2): 16.
2. Abou-bakr A, Khalil E. Oral conditions in hepatitis c virus-infected Egyptian patients: a case-control study. *Egypt Dent J*. 2020; 66(4): 2339-2344.
3. Adnane S, Mahad C, Haitami S, Yahya I. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus: A controversial association. *Adv Oral Maxillofac Surg*. 2022; 6: 100271.
4. Agha-Hosseini F, Moosavi M, Ghaffarpour M. Investigating the factors proposed in oral lichen planus malignant transformation: A literature review. *Health Sci Rep*. 2023; 6(5): e1267.
5. Agha-Hosseini F, Samami M, Tavakol F, Ghasemzadeh Hoseini G. Oral Lichen Planus or Oral Lichenoid Reaction? A Literature Review. *JIDAI*. 2019; 31(1): 40-57.
6. Aguirre-Urizar J, Alberdi-Navarro J, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Marichalar-Mendia X, Martínez-Revilla B, Parra-Pérez C et al. Clinicopathological and prognostic characterization of oral lichenoid disease and its main subtypes: A series of 384 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020; 25(4): e554-e562.
7. Ahmed S, Atif M, Khan M, Shaheen M, Raza S, Memon Z. The Oral Manifestation of Hepatitis Patients Visiting Tertiary Care Clinics of Karachi. *PJMHS*. 2023; 17(3): 445-447.
8. Akhlaq H, Khan M, Nasir M, Sheikh H, Mehmood N, Sajjad I. Prevalence and Risk Factors of Oral Mucosal Lesions: A Retrospective Study of Patients Attending Oral Diagnosis Department of Siohs Karachi, Pakistan. *PJMHS*. 2021; 15(11): 3273-3278.
9. Al Qudsi GH, Al-Essa HS, Aljazaeri SA. Clinical study of Oral Lichen Planus for a selective sample in Basrah City south of Iraq between 2017-2019. *Sys Rev Pharm*. 2020; 11(9): 1082-1090.
10. Alaizari N, Al-Maweri S, Al-Shamiri H, Tarakji B, Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J*. 2016; 61(3): 282-287.
11. Alavian S, Mahboobi N, Mahboobi N, Karayiannis P. Oral conditions associated with hepatitis C virus infection. *Saudi J Gastroenterol*. 2013; 19(6): 245-251.
12. Aleksejuniene J, Rimkevicius A, Puriene A, Rasteniene R. Self-perceived Oral Health, Satisfaction with Overall Health and Quality of Life Comparisons between Patients with Oral Lichen Planus and their Matched Controls. *J Contemp Dent*. 2019; 9(1): 1-7.
13. Alhelo A, Almazrooa S, Mansour G, Alhamed S, Alfarabi S, Akeel S et al. Characterization of oral lichen planus in a subset of patients: A single-center experience. *Saudi J Oral Sci*. 2020; 7: 199-205.
14. Alieva NM, Tolipova MA, Ochilova MU. Aspects of dental diseases in patients with chronic hepatitis B (literature review). *Multidiscip Sci J*. 2022; 1(9): 215-221.
15. Alqahtani SS, Algarni SA. Assessment of the Association between Oral Lichenoid Reactions and Amalgam Restorations and to determine the Salivary Concentrations of Interleukin-6 (IL-6) and IL-8 before and after Replacement of the Amalgam Restorations. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2023; 30(2): e408-e414.
16. Alsabbagh R, Ouanounou A. Burning Mouth Syndrome: Etiology, clinical presentations, and treatment alternatives. *Dent Rev*. 2022; 2: 100036.

17. Aminzadeh A, Jahanshahi G, Ahmadi M. A retrospective comparative study on clinicopathologic features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Dent Res J (Isfahan)*. 2013; 10(2): 168-172.
18. Andabak-Rogulj A, Vindiš E, Aleksijević L, Škrinjar I, Juras D, Aščić A et al. Different Treatment Modalities of Oral Lichen Planus - A Narrative Review. *Dent J (Basel)*. 2023; 11(1): 26.
19. Anwar M, Iqar S, Akram Z, Tayyab M, Afzal N. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection; a symbiotic relationship or a mere co-incidence?. *Int J Res Med Sci*. 2018; 6: 772-775.
20. Araneda S, Castillo C, Venegas B, Kemmerling U. Probable Association Between Oral Lichen Planus and presence of Helicobacter Pylori: A Preliminary Study in a Chilean Population. Chile. *Int. J. Odontostomat*. 2020; 14(1): 131-135.
21. Arroyo G, Lofters A, Clarkson E. Pharmacological Management of Common Soft Tissue Lesions of the Oral Cavity. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2022; 34(1): 99-114.
22. Atkin P, Cowie R. Oral mucosal disease: dilemmas and challenges in general dental practice. *Br Dent J*. 2024; 236(4): 269-273.
23. Aydemir B, Baykal Selcuk L, Aksu Arica D, Metintas A. Oral lichen planus and oral lichenoid reactions: a retrospective evaluation of patch test results with dental series. *Mucosa*. 2021; 4: 17-22.
24. Azatyan V, Yessayan L, Sargsyan A, Khachatryan A, Ghevondyan T, Shmavonyan M et al. Morphological Changes in the Oral Mucous Membrane in Viral Hepatitis C Patients: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(15): 9003.
25. Bagewadi S, Arora M, Mody B, Krishnamoorthy B, Baduni A. Oral manifestations of hepatitis B and C: A case series with review of literature. *J Dent Specialities*. 2015; 3(1): 96-101.
26. Beck P, Goksel M, Kraleti S. Eruptive Lichen Planus Associated With Chronic Hepatitis C Infection Presenting as a Diffuse, Pruritic Rash. *Cureus*. 2020; 12(8): e9732.
27. Belgasem KA, Abdalmawla Alhussin Ali Ali. Oral Lichen Planus - Review on Etiopathogenesis and Management. *StechnoLock J Dent*. 2021; 1: 1-9.
28. Birkenfeld S, Dreiherr J, Weitzman D, Cohen A. A study on the association with hepatitis B and hepatitis C in 1557 patients with lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25(4): 436-440.
29. Boch K, Langan E, Kridin K, Zillikens D, Ludwig R, Bieber K. Lichen Planus. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 737813.
30. Böckle BC, Sepp NT. Hepatitis C virus and autoimmunity. *Auto Immun Highlights*. 2010; 1(1): 23-35.
31. Boñar-Alvarez P, Pérez Sayáns M, Garcia-Garcia A, Chamorro-Petronacci C, Gándara-Vila P, Luces-González R et al. Correlation between clinical and pathological features of oral lichen planus: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(8): e14614.
32. Brînza D, Mărișoi T, **Ivasiuc I**, Mândruța-Stratan R, Uncuța D. Expresia markerilor biologici în leziunile premaligne ale carcinomului de cap și gât. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău. Chișinău: USMF, 2020, p. 695.
33. Budimir V, Richter I, Andabak-Rogulj A, Vučićević-Boras V, Budimir J, Brailo V. Oral lichen planus - retrospective study of 563 Croatian patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014; 19(3): e255-260.

34. Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 2021; 384(11): 1038-1052.
35. Campana F, Lan R, Girard C, Rochefort J, Le Pelletier F, Leroux-Villet C et al. French guidelines for the management of oral lichen planus (excluding pharmacological therapy). *Ann Dermatol Venereol*. 2022; 149(1): 14-27.
36. Capodiferro S, Limongelli L, Favia G. Oral and Maxillo-Facial Manifestations of Systemic Diseases: An Overview. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(3): 271.
37. Carrozzo M. Understanding the Pathobiology of Oral Lichen Planus. 2014. https://www.researchgate.net/publication/264124615_Understanding_the_Pathobiology_of_Oral_Lichen_Planus [accesat la 02.08.2023].
38. Carrozzo M, Gandolfo S. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003; 14(2): 115-127.
39. Carrozzo M, Porter S, Mercadante V, Fedele S. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontol 2000*. 2019; 80(1): 105-125.
40. Carrozzo M, Scally K. Oral manifestations of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(24): 7534-7543.
41. Cassol-Spanemberg J, Blanco-Carrión A, Rodríguez-de Rivera-Campillo M, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, López-López J. Cutaneous, genital and oral lichen planus: A descriptive study of 274 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019; 24(1): e1-e7.
42. Chaitanya N, Chintada S, Priya S, Hashim N, Mohammed R, Rahman M et al. A new scoring system of oral lichen planus. *J Pharm Bioall Sci*. 2024; 16: S1022-1032.
43. Cheng Y, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016; 122(3): 332-354.
44. Chiang C, Yu-Fong Chang J, Wang Y, Wu Y, Lu S, Sun A. Oral lichen planus - Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc*. 2018; 117(9): 756-765.
45. Choi E, Huei PY, Yang S. Erosive oral lichen planus after pegylated-interferon therapy for chronic hepatitis B. *JAAD Case Rep*. 2018; 4(3): 274-276.
46. Cosgarea R, Pollmann R, Sharif J, Schmidt T, Stein R, Bodea A et al. Photodynamic therapy in oral lichen planus: A prospective case-controlled pilot study. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 1667.
47. Das S, Bhuyan L. Oro-dental Changes Associated with Hepatic Disorders and its Clinicopathological Implications. *Int J Sci Study*. 2020; 8(3): 134-137.
48. Daume L, Kreis C, Bohner L, Jung S, Kleinheinz J. Clinical characteristics of oral lichen planus and its causal context with dental restorative materials and oral health-related quality of life. *BMC Oral Health*. 2021; 21(1): 262.
49. De Almeida Lança M, Bagatini A, Moradin Ferrisse T, Fernandes D, de Oliveira Barbeiro C, Sgavioli Massucato E et al. Clinical profile of oral mucosa lesions in elderly patients: a 20-year retrospective study. *Rev Estomatol*. 2023; 31(1): e12400.
50. De Angelis L, Cirillo N, McCullough M. The immunopathogenesis of oral lichen planus - Is there a role for mucosal associated invariant T cells? *J Oral Pathol Med*. 2019; 48(7): 552-559.
51. Deng X, Wang Y, Jiang L, Li J, Chen Q. Updates on immunological mechanistic insights and targeting of the oral lichen planus microenvironment. *Front Immunol*. 2023; 13: 1023213.

52. Devi S, Duraisamy R. Prevalence of Oral Lichen Planus and Assessment of Factors Associated with It- A Retrospective Study. *Ind J Foren Med Toxicol*. 2020; 14(4): 5938-5946.
53. Di Stasio D, Lucchese A, Romano A, Adinolfi L, Serpico R, Marrone A. The clinical impact of direct-acting antiviral treatment on patients affected by hepatitis C virus-related oral lichen planus: a cohort study. *Clin Oral Investig*. 2022; 26(8): 5409-5417.
54. Didona D, Caposiena Caro R, Sequeira Santos A, Solimani F, Hertl M. Therapeutic strategies for oral lichen planus: State of the art and new insights. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 997190.
55. Dvorak G, Rappersberger K, Rausch-Fan X, Bruckmann C, Hofmann E. Effect of personality traits on the oral health-related quality of life in patients with oral lichen planus undergoing treatment. *Clin Oral Investig*. 2021; 25(4): 2381-2389.
56. El-Howati A, Thornhill M, Colley H, Murdoch C. Immune mechanisms in oral lichen planus. *Oral Dis*. 2023; 29(4): 1400-1415.
57. El Toum S, Cassia A, Bouchi N, Kassab I. Prevalence and Distribution of Oral Mucosal Lesions by Sex and Age Categories: A Retrospective Study of Patients Attending Lebanese School of Dentistry. *Int J Dent*. 2018; 2018: 4030134.
58. Elad S, Zadik Y, Caton J, Epstein J. Oral mucosal changes associated with primary diseases in other body systems. *Periodontol 2000*. 2019; 80(1): 28-48.
59. Elenbaas A, Enciso R, Al-Eryani K. Oral Lichen Planus: A review of clinical features, etiologies, and treatments. *Dentistry Review*. 2022; (2): 100007.
60. Erthal A, Lourenço S, Nico M. Oral lichen planus: case series and experience in a tertiary dermatology service in Brazil. *An Bras Dermatol*. 2023; 98(4): 493-497.
61. Feldmeyer L, Suter V, Oeschger C, Cazzaniga S, Bornstein M, Simon D et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions - an analysis of clinical and histopathological features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(2): e104-e107.
62. Fitzpatrick SG, Cohen DM, Clark AN. Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review. *Head Neck Pathol*. 2019; 13(1): 91-102.
63. Friedrich R, Heiland M, El-Moawen A, Dogan A, von Schrenck T, Löning T. Oral lichen planus in patients with chronic liver diseases. *Infection*. 2003; 31(6): 383-386.
64. Gangeshetty N, Kumar B. Oral lichenplanus: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *World J Stomatol*. 2015; 4(1): 12-21.
65. García-Pola M, Rodríguez-Fonseca L, Suárez-Fernández C, Sanjuán-Pardavila R, Seoane-Romero J, Rodríguez-López S. Bidirectional Association between Lichen Planus and Hepatitis C-An Update Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023; 12(18): 5777.
66. Garcovich S, Garcovich M, Capizzi R, Gasbarrini A, Zocco M. Cutaneous manifestations of hepatitis C in the era of new antiviral agents. *World J Hepatol*. 2015; 7(27): 2740-2748.
67. Ge S, Liu L, Zhou Q, Lou B, Zhou Z, Lou J et al. Prevalence of and related risk factors in oral mucosa diseases among residents in the Baoshan District of Shanghai, China. *Peer J*. 2020; 8: e8644.
68. Geetanjali D, Koppera N, Reddy R, Ramesh T, Roja K, Pinni K. Prevalence of Oral Mucosal Lesions in Geriatric Population of Coastal Andhra Pradesh. *Oral Maxillofac Pathol J*. 2023; 14(2): 180-184.
69. Georgakopoulou E, Ahtari M, Ahtaris M, Foukas P, Kotsinas A. Oral lichen planus as a preneoplastic inflammatory model. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 759626.

70. Georgescu S, Tampa M, Mitran M, Mitran C, Sarbu M, Nicolae I et al. Potential pathogenic mechanisms involved in the association between lichen planus and hepatitis C virus infection. *Exp Ther Med*. 2019; 17(2): 1045-1051.
71. Georgieva I. Oral lichen planus - clinical characteristics and diagnosis. A review. *Scripta Scientifica Medicinae Dentalis*. 2021; 7(2): 39-44.
72. Gheorghe C, Coculescu B, Țovaru S, Coculescu E, Părlătescu I, Manole G et al. Association of oral lichen planus with chronic hepatitis B and C virus infection: a case-control study. *Proc. Rom. Acad.* 2017; 19(3): 183-190.
73. Gheorghe D, Foia L, Toma V, Surdu A, Herascu E, Popescu D et al. Hepatitis C Infection and Periodontal Disease: Is there a Common Immunological Link? *J Immunol Res*. 2018; 2018: 8720101.
74. Ghodsi S, Daneshpazhooh M, Shahi M, Nikfarjam A. Lichen planus and Hepatitis C: a case-control study. *BMC Dermatol*. 2004; 4: 6.
75. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, Corsalini M, Gioco G, Lo Muzio L et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis*. 2019; 25(3): 693-709.
76. Givony S. Oral squamous cell carcinoma (OSCC) an overview. *Medical Sciences*. 2020; 8(13): 67-74.
77. Głowacka B, Konopka T. Prevalence of oral mucosal lesions in young seniors in the Wrocław region. *Dent Med Probl*. 2018; 55(4): 405-410.
78. Golburean O, Hagen M, Uncuta D, Tighineanu M, Manrikyan G, Vardanian I, Andresen C, Singh B, Porosencova T, **Ivasiuc I** et al. Knowledge, opinions, and practices related to oral cancer prevention and oral mucosal examination among dentists in Moldova, Belarus and Armenia: a multi-country cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2021; 21(1): 652.
79. González-Moles M, Porrás-Carrique T, Ramos-García P. Association of oral lichen planus with hepatic disorders and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2023; 28(3): e229-e237.
80. González-Moles M, Ramos-García P. Oral lichen planus and related lesions. What should we accept based on the available evidence? *Oral Dis*. 2023; 29(7): 2624-2637.
81. González-Moles M, Ramos-García P, Warnakulasuriya S. An appraisal of highest quality studies reporting malignant transformation of oral lichen planus based on a systematic review. *Oral Dis*. 2021; 27(8): 1908-1918.
82. González-Moles M, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2021; 27(4): 813-828.
83. Gopalakrishnan A, Balan A, Kumar N, Haris P, Bindu P. Malignant potential of oral lichen planus an analysis of literature over the past 20 years. *Int J App Dent Sci*. 2016; 2(2): 01-05.
84. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *Sci World J*. 2014; 2014: 742826.
85. Grossmann S, de Oliveira C, Souto G, Góes C, Mesquita R. Oral lichenoid lesion: A review of the literature. *World J Stomatol*. 2015; 4(2): 103-107.
86. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V., Pantea V., Andronache L. et al. *Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode*. Elaborare metodică. Chișinău: Tipografia „Elena VI”, 2010, 97 p.
87. Guillén-Galarza M, Jiménez-Prado C, GuardiaMéndez G, Arbildo-Vega H. Prevalence of oral mucosal lesions in a Peruvian population. *J Oral Res*. 2023; 12(1): 314-320.

88. Gupta A, Shrestha P, Poudyal S, Kumar S, Lamichhane R, Acharya S et al. Prevalence and Distribution of Oral Mucosal Lesions and Normal Variants among Nepalese Population. *Biomed Res Int.* 2023; 2023: 9375084.
89. Gururaj N, Hasinidevi P, Janani V, Divynadaniel T. Diagnosis and management of oral lichen planus - Review. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2021; 25(3): 383-393.
90. Hakkou F, Chbicheb S., Essaid E, El Wady W. Oral Lichen Planus and Hepatitis C virus Infection: an Epidemiological Study of 149 Cases. *Int. J. Odontostomat.* 2012; 6(2): 163-168.
91. Hasan S, Ahmed S, Kiran R, Panigrahi R, Thachil J, Saeed S. Oral lichen planus and associated comorbidities: An approach to holistic health. *J Family Med Prim Care.* 2019; 8(11): 3504-3517.
92. Hasan S, Mansoori S, Sircar K, Popli D. Isolated Lichen Planus of the Lower Lip: Report of a Rare Case with an Updated Literature Review. *Curr Health Sci J.* 2022; 48(3): 345-352.
93. *Hepatita cronică cu virusul Hepatitei B cu sau fără antigen Delta la adult.* Protocol clinic național. Chișinău, 2021. 70 p.
94. *Hepatita cronică virală C la adult.* Protocol clinic național. Chișinău, 2012. 55 p.
95. Hu L, He C, Zhao C, Chen X, Hua H, Yan Z. Characterization of oral candidiasis and the Candida species profile in patients with oral mucosal diseases. *Microb Pathog.* 2019; 134: 103575.
96. Idrees M, Kujan O, Shearston K, Farah C. Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: A systematic review and meta-analysis using strict diagnostic and inclusion criteria. *J Oral Pathol Med.* 2021; 50(3): 287-298.
97. Iocca O, Sollecito T, Alawi F, Weinstein G, Newman J, De Virgilio A et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck.* 2020; 42(3): 539-555.
98. Iskander S, Samim F. Patient Characteristics Associated with the Development of Oral Lichen Planus in Two Provinces in Canada. *J Can Dent Assoc.* 2022; 88: m5.
99. Ismail R, Elansary A, Ezzatt O, Hamed M, Gamil Y. Hepatitis C associated oral lesions: A hospitalbased retrospective case control study in Egypt. *J Int Oral Health.* 2023; 15: 52-58.
100. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 2007; 49(2): 89-106.
101. **Ivasiuc I.** General aspects of diagnosis of oral mucosal diseases of the patients with chronic viral hepatitis B and C. *MedEspera: the 7th Internat. Medical Congress for Students and Young Doctors: abstract book.* Chișinău, 2018, p. 224-225.
102. **Ivasiuc I,** Markaryan M, Manrikyan G, Levco S, Mărițoi T, Cheptanaru O et al. Aspecte clinico-morfopatologice ale lichenului plan oral. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2022; (3): 212-215.
103. **Ivasiuc I,** Melnic E, Costea D, Uncuța D. Oral lichen planus – an oral potentially malignant disorder (OPMD) of the oral cavity. *Mold J Health Sci.* 2024; 11(1): 58-65.
104. **Ivasiuc I,** Uncuța D, Cheptanaru O, Melnic S. Incidența afecțiunilor mucoasei bucale la pacienții cu hepatite cronice virale pe plan mondial. *Medicina stomatologică.* 2016; (3): 97-98.
105. Jain VR, Mahajan RS, Rathi SS, Biyani VV, Ninama KR, Marfatia YS. Oral Mucosal Lesions - A Study of 369 Cases. *Indian Dermatol Online J.* 2023; 14(2): 213-220.

106. Jin L, Lamster I, Greenspan J, Pitts N, Scully C, Warnakulasuriya S. Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. *Oral Dis.* 2016; 22(7): 609-619.
107. Jyothirmai K, Ravikiran A, Samatha Y, Anand Babu B. Prevalence of Hepatitis C virus infection with oral lichen planus in Andhra Pradesh population. *Ind J Clin Res Dent.* 2020; 1(2): 37-40.
108. Kakoei S, Torabi M, Rad M, Karbasi N, Mafi S. Retrospective Study of Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions: Clinical Profile and Malignant Transformation. *J Dent (Shiraz).* 2022; 23(4): 452-458.
109. Kamal NM, Dahmouh HM, Salem HM, Helmy ES. Hepatitis C Virus Detection In Oral Squamous Cell Carcinoma. *Indian J Public Health Res Devel.* 2021; 12(1): 352-361.
110. Kanno CM, de Castro AL, Crivelini MM. Hepatitis C infection: challenges in dental management and diagnosis of extrahepatic manifestations. *J Oral Diag [online].* 2016; 01:e14.
111. Kansky A, Didanovic V, Dovsak T, Brzak B, Pelivan I, Terlevic D. Epidemiology of oral mucosal lesions in Slovenia. *Radiol Oncol.* 2018; 52(3): 263-266.
112. Katiyar A, Rizvi A, Soni M, Philip G, David S, Priyadarshini S. A cross-sectional prevalence study: To assess the prevalence and site distribution of oral mucosal lesions. *Int J App Dent Sci.* 2021; 7(1): 84-88.
113. Kaur S, Singh A, Singh R. A Retrospective Analysis of the Prevalence of Distribution of Oral Mucosal Lesions (OMLs) among the People of Delhi NCR. *Int Healthc Res J.* 2019; 3(4): 154-158.
114. Keller L, Lombardi T. Gingival lichen planus: A clinical and pathological study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2023; 124(1S): 101354.
115. Khajavi M, Meshkat Z, Pasdar A, Ghazi A, Gerayli S, Banihashemi E et al. Hepatitis B Virus Infection and Oral Lichen Planus: A Report from Northeast of Iran. *J Dent Mater Tech.* 2018; 7(2): 83-88.
116. Khryanin AA, Sokolovskaya AV, Bocharova VK. Lichen Planus Associated with Viral Hepatitis C: A Case Report. *Iran J Colorectal Res.* 2022; 10(3): 110-114.
117. Kumar A. Prevalence of oral lichen planus among north Indian population: a descriptive epidemiological study. *EUREKA: Health Sciences.* 2022; 3: 17-21.
118. Kumar K, Jois H, Hallikerimath S, Kale A. Oral Lichen Planus as an Extra-hepatic Manifestation of Viral Hepatitis-Evaluation in Indian Subpopulation. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7(9): 2068-2069.
119. Kumar S, Narayanan V, Ananda S, Kavitha A, Krupashankar R. Prevalence and risk indicators of oral mucosal lesions in adult population visiting primary health centers and community health centers in Kodagu district. *J Family Med Prim Care.* 2019; 8(7): 2337-2342.
120. Kumar S, Sohu S, Meena M, Nain S, Kothiwala R, Meharada A. Analysis of association between lichen planus with hepatitis B and hepatitis C virus infection in patients attending outpatient department of dermatology at tertiary care hospital in Central Rajasthan. *Int J Med Sci Public Health.* 2020; 9(1): 72-78
121. Kumari P, Debta P, Dixit A. Oral Potentially Malignant Disorders: Etiology, Pathogenesis, and Transformation Into Oral Cancer. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 825266.
122. Laeijendecker R, Van Joost T, Tank B, Neumann H. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol.* 2005; 141(7): 906-907.

- 123.Lauritano D, Arrica M, Lucchese A, Valente M, Pannone G, Lajolo C et al. Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis. *Head Face Med.* 2016; 12: 18.
- 124.Li C, Tang X, Zheng X, Ge S, Wen H, Lin X et al. Global Prevalence and Incidence Estimates of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020; 156(2): 172-181.
- 125.Li JW, Li KY, Chan BW, McGrath CP, Zheng LW. Rate of Malignant Transformation Differs Based on Diagnostic Criteria for Oral Lichenoid Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis of 24,277 Patients. *Cancers (Basel).* 2023; 15(9): 2537.
- 126.Li K, He W, Hua H. Characteristics of the psychopathological status of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J.* 2022; 67(2): 113-124.
- 127.Li Q, Wang F, Shi Y, Zhong L, Duan S, Kuang W et al. Single-cell immune profiling reveals immune responses in oral lichen planus. *Front Immunol.* 2023; 14: 1182732.
- 128.Li S, Zhang Y, Yang Z, Li J, Li Y, Li H et al. Helicobacter pylori infection is correlated with the incidence of erosive oral lichen planus and the alteration of the oral microbiome composition. *BMC Microbiol.* 2021; 21(1): 122.
- 129.Li Y, Zhao L, Geng N, Zhu W, Liu H, Bai H. Prevalence and characteristics of hepatitis C virus infection in Shenyang City, Northeast China, and prediction of HCV RNA positivity according to serum anti-HCV level: retrospective review of hospital data. *Virol J.* 2020; 17(1): 36.
- 130.Lima SL, de Arruda JA, Abreu LG, Mesquita RA, Ribeiro-Rotta RF, Mendonça EF et al. Clinicopathologic data of individuals with oral lichen planus: A Brazilian case series. *J Clin Exp Dent.* 2019; 11(12): e1109-e1119.
- 131.Liu W, Zhang Q, Bao Z, Shen X. A potential reciprocal emergence of regulatory T cells in oral lichen planus and pemphigus vulgaris: A meta-analysis. *J Dent Sci.* 2023; 18(1): 437-442.
- 132.Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis.* 2010; 16(7): 601-612.
- 133.Lu SY, Lin LH, Lu SN, Wang JH, Hung CH. Increased oral lichen planus in a chronic hepatitis patient associated with elevated transaminase levels before and after interferon/ribavirin therapy. *J Dent Sci.* 2009; 4(4): 191-197.
- 134.Lucchese A, Di Stasio D, Romano A, Fiori F, De Felice G, Lajolo C et al. Correlation between Oral Lichen Planus and Viral Infections Other Than HCV: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022; 11(18): 5487.
- 135.Луцкая ИК, Зиновенко ОГ, Черноштан ИВ. Структура заболеваний слизистой оболочки полости рта взрослого населения на стоматологическом приеме. *Современная стоматология.* 2018; (1): 43-46.
- 136.Mahboobi N, Agha-Hosseini F, Lankarani K. Hepatitis C virus and lichen planus: the real association. *Hepat Mon.* 2010; 10(3): 161-164.
- 137.Mahboobi N, Porter S, Karayiannis P, Alavian S. Oral fluid and hepatitis A, B and C: a literature review. *J Oral Pathol Med.* 2012; 41(7): 505-516.
- 138.Maldonado J, Beach M, Wang Y, Perez P, Yin H, Pelayo E et al. HCV Infection Alters Salivary Gland Histology and Saliva Composition. *J Dent Res.* 2022; 101(5): 534-541.

139. Manchanda Y, Rathi S, Joshi A, Das S. Oral lichen planus: An updated review of etiopathogenesis, clinical presentation, and management. *Indian Dermatol Online J.* 2024; 15: 8-23.
140. Mandadi L, Rajendran N, Shakthi P, Vandana S. Clinical study of oral mucosal lesions in patients attending dermatology outpatient department in a tertiary care centre. *Int J Res Dermatol.* 2021; 7: 630-635.
141. Manfredini M, Guida S, Giovani M, Lippolis N, Spinasi E, Farnetani F et al. Recurrent Aphthous Stomatitis: Treatment and Management. *Dermatol Pract Concept.* 2021; 11(4): e2021099.
142. Mankapure PK, Humbe JG, Mandale MS, Bhavthankar JD. Clinical profile of 108 cases of oral lichen planus. *J Oral Sci.* 2016; 58(1): 43-47.
143. Marques L, de Medeiros Nunes da Silva L, Santos P, de Almeida Lima Borba Lopes A, Cunha K, Milagres A et al. Oral lichenoid lesion in association with chemotherapy treatment for non-Hodgkin lymphoma or lichen planus? Review of the literature and report of two challenging cases. *Head Face Med.* 2022; 18(1): 32.
144. Mathur M, Jha A, Thakur N, Das G, Shah S, Jaiswal S et al. Clinicopathological Correlation in Patients with Oral Lichen Planus. *J Dent Pathol Med.* 2023; 7(3): 1000154.
145. McCullough M, Alrashdan M, Cirillo N. Oral Lichen Planus. In: Farah C, Balasubramaniam R, McCullough M (eds) *Contemporary Oral Medicine.* Springer, Cham. 2017 https://doi.org/10.1007/978-3-319-28100-1_14-1 [accessed 02.08.2023].
146. Mester A, Lucaciu O, Ciobanu L, Apostu D, Ilea A, Campian R. Clinical features and management of oral lichen planus (OLP) with emphasis on the management of hepatitis C virus (HCV)-related OLP. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018; 18(3): 217-223.
147. Mohammad S, Chandio B, Soomro A, Lakho S, Ali Z, Shaikat F. The Frequency of Cutaneous Manifestations in Hepatitis C: A Cross-sectional Study in a Tertiary Care Hospital in Pakistan. *Cureus.* 2019; 11(11): e6109.
148. Morgado-Carrasco D, Combalia A, Fustà-Novell X, Mascaró J, Iranzo P. Aggressive erosive lichen planus associated with hepatitis C responding to sofosbuvir/ledipasvir treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019; 85(3): 326-329.
149. Müller S. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol.* 2017; 30(s1): S54-S67.
150. Munde AD, Karle RR, Wankhede PK, Shaikh SS, Kulkarni MM. Demographic and clinical profile of oral lichen planus: A retrospective study. *Contemp Clin Dent.* 2013; 4(2): 181-185.
151. Mutafchieva MZ, Draganova-Filipova MN, Zagorchev PI, Tomov GT. Oral Lichen Planus - Known and Unknown: a Review. *Folia Med (Plovdiv).* 2018; 60(4): 528-535.
152. Nagao Y, Sata M. A retrospective case-control study of hepatitis C virus infection and oral lichen planus in Japan: association study with mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 31.
153. Nagao Y, Tsuji M. Effects of Hepatitis C Virus Elimination by Direct-Acting Antiviral Agents on the Occurrence of Oral Lichen Planus and Periodontal Pathogen Load: A Preliminary Report. *Int J Dent.* 2021; 2021: 8925879.
154. Napeñas J, Brennan M, Elad S. Oral Manifestations of Systemic Diseases. *Dermatol Clin.* 2020; 38(4): 495-505.
155. Netto JN, Pires FR, Costa KH, Fischer RG. Clinical features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: an oral pathologist's perspective. *Braz Dent J.* 2022; 33(3): 67-73.

- 156.Nicolau G. *Aspecte moderne în tratamentul lichenului plan bucal*. Chișinău, 2018. 160 p.
- 157.Nishat R, Jaiswal M, Kumari N, Jha P, Bhuyan L, Vinayam D. A Study on Prevalence of Oral Mucosal Lesions in the Geriatric Population of Eastern India. *Annals R.S.C.B.* 2021; 25(1): 6772-6785.
- 158.Nosratzahi T, Raiesi M, Shahryari B. Lack of Association between Oral Lichen Planus and Hepatitis B and C Virus Infection - a Report from Southeast Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018; 19(6): 1633-1637.
- 159.Oivio U, Pesonen P, Ylipalosaari M, Kullaa A, Salo T. Prevalence of oral mucosal normal variations and lesions in a middle-aged population: a Northern Finland Birth Cohort 1966 study. *BMC Oral Health.* 2020; 20(1): 357.
- 160.Olmo J, Pascual I, Bagán J, Serra M, Escudero A, Rodriguez F et al. Prevalence of hepatitis C virus in patients with lichen planus of the oral cavity and chronic liver disease. *Eur J Oral Sci.* 2000; 108(5): 378-382.
- 161.*Oral Potentially Malignant Disorders: Healthcare Professional Training (1st edition)*. London, 2022. 120 p.
- 162.Owlia F, Tabatabaei S, Motallaei M, Ayatollahi F, Ayatollahi R. Prevalence of Oral Mucosal Lesions in Patients with Hematological Disorders or Cancer: A Cross-sectional Study. *Midd East J Cancer.* 2020; 11(2): 192-197.
- 163.Paraschiv A. *Hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic primar în Republica Moldova: epidemiologie, pronostic și strategii de combatere*. Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2022. 67 p.
- 164.Patel D, Agrawal N. Prevalence of oral mucosal lesions in the geriatric population of Chhattisgarh - A real world evidence. *Int Dent J Stud Res.* 2021; 9(3): 146-150.
- 165.Petti S, Rabiei M, De Luca M, Scully C. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: meta-analysis and case control study. *Odontology.* 2011; 99(2): 168-178.
- 166.Pîntea V. *Hepatitele virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic, tratament, profilaxie)*. Chișinău: Tipografia Sirius, 2014. 260 p.
- 167.Porto SS, Figueiredo PT, dos Anjos NS, Dristig TA, de Melo NS. Oral lichen planus and systemic diseases: casual association or causal? *Concilium.* 2023; 23(8): 134-153.
- 168.Poudel P, Upadhyaya C, Humagain M, Sree R, Chaurasia N, Dulal S. Clinicopathological Analysis of Oral Lesions - A hospital based retrospective study. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2019; 17(68): 311-315.
- 169.Prisacari V. *Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale*. Chișinău, 2008. 248 p.
- 170.Queiroz SI, Silva MV, Medeiros AM, Oliveira PT, Gurgel BC, Silveira ÉJ. Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis. *An Bras Dermatol.* 2018; 93(3): 341-346.
- 171.Rad F, Ghaderi E, Nikkhoo B, Aziz Rasouli M. Lichen Planus and Hepatitis C Virus Infection: A clinical Evaluation of 168 Cases. *Serb J Dermatol Venereol.* 2018; 10(2): 37-41.
- 172.Radochová V, Dřízhal I, Slezák R. A retrospective study of 171 patients with oral lichen planus in the East Bohemia - Czech Republic - single center experience. *J Clin Exp Dent.* 2014; 6(5): e556-561.
- 173.Radochová V, Koberová Ivančáková R, Heneberk O, Slezák R. The Characteristics of Patients with Oral Lichen Planus and Malignant Transformation-A Retrospective Study of 271 Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(12): 6525.

- 174.Radwan-Oczko M, Bandosz K, Rojek Z, Owczarek-Drabińska J. Clinical Study of Oral Mucosal Lesions in the Elderly-Prevalence and Distribution. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(5): 2853.
- 175.Ramli R, Ghani N, Mohd Alwi N, Tng Mohd Salleh T, Wern T, Harun M. Oral Mucosal Lesions in Kelantanese Subpopulation: A One-Year Data Review. *Asian J Med Biomed*. 2021; 5(1): 25-32.
- 176.Ramos-García P, González-Moles M, Warnakulasuriya S. Oral cancer development in lichen planus and related conditions-3.0 evidence level: A systematic review of systematic reviews. *Oral Dis*. 2021; 27(8): 1919-1935.
- 177.Rana Z, Shaikh Q, Shahzad M, Malik A, Malik R, Abro M. Clinical Spectrum of Oral Lichen Planus in Hepatitis C Sero-Positive Patients. *Ann. Pak. Inst. Med. Sci*. 2015; 11(3): 133-136.
- 178.Reddy K, Sridevi K, Buduru K, Nalli P, Masa A, Mallolu V. Prevalence of Oral Mucosal Lesions among East Godavari Sample Population - A Descriptive Study. *Acta Sci Dent Sci*. 2023; 7(3): 84-89.
- 179.Riaz M, Ahmad F, Anwaar A, Gul M, Rana M, Qadeer M. Prevalence of Oral Mucosal Lesions Among the Patients Visiting a Dental Hospital: A cross-sectional study. *PJMHS*. 2021; 15(9): 2457-2459.
- 180.Rodphon M, Sri-in S, Khovidhunkit S. Prevalence of oral lesions and conditions in a group of patients at the Faculty of Dentistry, Mahidol University. *M Dent J*. 2020; 40: 36-43.
- 181.Rohini S, Sherlin H, Jayaraj G. Prevalence of oral mucosal lesions among elderly population in Chennai: a survey. *J Oral Med Oral Surg*. 2020;26:10.
- 182.Rook de Lima G, Faustino S. Burning Mouth Syndrome Treatment. A challenge to Evidence-Based Medicine. *Fam Med Prim Care Rev*. 2022; 24(1): 78-82.
- 183.Rotaru D, Chisnoiu R, Kui A, Bolboacă S, Chisnoiu A. The Influence of Hepatitis C Virus Infection on ORAL Health-Related Quality of Life in Patients with Oral Lichen Planus. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(17): 9382.
- 184.Rotaru D, Chisnoiu R, Picos A, Picos A, Chisnoiu A. Treatment trends in oral lichen planus and oral lichenoid lesions (Review). *Exp Ther Med*. 2020; 20(6): 198.
- 185.Rotaru D, Sofineti D, Bolboacă S, Bulboacă A. Diagnostic Criteria of Oral Lichen Planus: A Narrative Review. *Acta Clin Croat*. 2020; 59(3): 513-522.
- 186.Saccucci M, Di Carlo G, Bossù M, Giovarruscio F, Salucci A, Polimeni A. Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 6061825.
- 187.Saleh W, Youssef J, Ata F, Anees M, Cha S, Katz J. Risk co-factors inducing malignant transformation of oral lichen planus: A literature review of clinical studies. *J Clin Adv Dent*. 2021; 5: 005-011.
- 188.Sánchez J, Conejero C, Conejero R. Aftosis oral recidivante. *Actas Dermosifiliogr*. 2020; 111: 471-480.
- 189.Sandhu S, Klein B, Al-Hadlaq M, Chirravur P, Bajonaid A, Xu Y et al. Oral lichen planus: comparative efficacy and treatment costs-a systematic review. *BMC Oral Health*. 2022; 22(1): 161.
- 190.Santosh A, Muddana K. Viral infections of oral cavity. *J Family Med Prim Care*. 2020; 9(1): 36-42.

- 191.Sardaro N, Della Vella F, Incalza M, DI Stasio D, Lucchese A, Contaldo M et al. Oxidative Stress and Oral Mucosal Diseases: An Overview. *In Vivo*. 2019; 33(2): 289-296.
- 192.Saygın AG, Göze OF, Eğilmez HR. A single center study of oral mucosal lesions in a Turkish population during 12 years period. *Med Sci Discovery*. 2020; 7(9): 625-634.
- 193.Scelza G, Amato A, Pagano A, Matteis G, Caruso R, Scelza A et al. Effect of hepatitis C antiviral therapy on oral lichen planus and hyposalivation in inmates. *Ann Gastroenterol*. 2022; 35(1): 74-79.
- 194.Schifter M, Yeoh S, Coleman H, Georgiou A. Oral mucosal diseases: the inflammatory dermatoses. *Aust Dent J*. 2010; 55 Suppl. 1: 23-38.
- 195.Setia S, Gambhir R, Kapoor V. Hepatitis B and C infection: Clinical implications in dental practice. *Eur J Gen Dent*. 2013; 2: 13-19.
- 196.Shahzadi N, Altaf F, Raffad D, Anjum R, Saeed W, Butt G. Association of hepatitis C virus with various forms of lichen planus. *J Pak Assoc Dermatol [Internet]*. 2019; 29(1): 110-113.
- 197.Shen Z, Liu W, Zhu L, Feng J, Tang G, Zhou Z. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: analysis of 518 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012; 17(6): e943-947.
- 198.Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, Wenjing T, Haitao Z, Binyou W. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2009; 145(9): 1040-1047.
- 199.Shiraiwa S, Kikuti Y, Carreras J, Hara R, Aoyama Y, Ogiya D et al. Clinicopathological evaluation of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders with special focus on Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous lesions. *J Clin Exp Hematop*. 2020; 60(4): 159-168.
- 200.Sidhu S, Katoch V, Sharma P. Prevalence of Oral Mucosal Lesions: A Prospective Study. *Int J Dentistry Oral Sci*. 2021; 8(8): 3682-3685.
- 201.Sivapathasundharam B, Protyusha G. Is oral lichen planus a potentially malignant disorder?: A critical appraisal; a commentary on the letter to the editor. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2023; 27(1): 12-14.
- 202.Song J, Zhang Z, Ji X, Su S, Liu X, Xu S et al. Lack of evidence of hepatitis in patients with oral lichen planus in China: A case control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016; 21(2): e161-168.
- 203.Spânu C, Iarovei P, Holban T, Cijuhari L. *Hepatita virală B (etiologie, epidemiologie, diagnostic, tratament și profilaxie)*. Chișinău: Tipografia Sirius, 2008. 200 p.
- 204.Spânu C, Pînzaru I, Sajin O, Spânu I, Isac M, Miron A, Roșca A, Ivasiuc I et al. Metodă de diagnostic al hepatitei virale B la persoane cu expunere accidentală. Brevet de scurtă durată. *BOPI*. 2018; (4): 1245.
- 205.Spinei L., Lozan O., Badan V. *Biostatistica*. Chișinău: Școala de Menegement în Sănătate Publică, 2009. 186 p.
- 206.Sri K, Supriya A, Manyam R, Pasupuleti S, Ramesh T, Rameshet M. Prevalence of Oral Mucosal Lesions among Geriatric Patients: A Cross-sectional Study. *World J Dent*. 2023; 14(4): 340-345.
- 207.Strada da Silva C, Pecin Jacomacci W, Borges Junior H, Vessoni Iwaki L, Veltrini V, de Souza Tolentino E. Association between oral lichen planus and hepatitis C: retrospective study and case report. *Acta Scientiarum. Health Sciences*. 2017; 39(1): 107-113.

208. Sufiawati I, Megawati A, Al Farisyi M, Putra I. A Case Series of Psychological Stress Evaluation as a Risk Factor for Oral Lichen Planus. *Case Rep Dent*. 2022; 2022: 1915122.
209. Sulka A, Simon K, Piszko P, Kalecińska E, Dominiak M. Oral mucosa alterations in chronic hepatitis and cirrhosis due to HBV or HCV infection. *GIRSO*. https://www.researchgate.net/publication/6167523_Oral_mucosa_alterations_in_chronic_hepatitis_and_cirrhosis_due_to_HBV_or_HCV_infection [accesat la 02.08.2023].
210. *Supravegherea epidemiologică a hepatitelor virale B, C și D, măsurile de control și răspuns, anul 2022*. 2023 <https://ansp.md/wp-content/uploads/2023/05/Supravegherea-epidemiologica-a-hepatitelor-virale.pdf> [accesat la 02.09.2023].
211. Surboyo MD, Ernawati DS, Budi HS. Oral mucosal lesions and oral symptoms of the SARS-CoV-2 infection. *Minerva Dent Oral Sci*. 2021; 70(4): 161-168.
212. Tampa M, Caruntu C, Mitran M, Mitran C, Sarbu I, Rusu L et al. Markers of Oral Lichen Planus Malignant Transformation. *Dis Markers*. 2018; 2018: 1959506.
213. Tan HL. Burning mouth syndrome: An update. *Cephalalgia Reports*. 2020; 3: 1-18.
214. Tenore G, Mohsen A, Rocchetti F, Rossi G, Cassoni A, Battisti A et al. Risk of Oral Squamous Cell Carcinoma in One Hundred Patients with Oral Lichen Planus: A Follow-Up Study of Umberto I University Hospital of Rome. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(11): 3004.
215. Tenório J, de Camargo A, Lemos C, Ortega K. Oral lichen planus and HCV infection. *Autops Case Rep*. 2020; 10(4): e2020210.
216. Tocut S, Mitran M, Mitran C, Tampa M, Sarbu M, Popa G et al. Photodynamic therapy as a new therapeutic approach of oral lichen planus. *J Mind Med Sci*. 2019; 6(1): 64-71.
217. Torrente-Castells E, Figueiredo R, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010; 15(5): e685-690.
218. Tripathy S, Gupta P, Jain A, Chatterji P. Prevalence of oral mucosal lesions in a tertiary care centre: one-year prospective study. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 6: 1704-1708.
219. Tsushima F, Sakurai J, Uesugi A, Oikawa Y, Ohsako T, Mochizuki Y et al. Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 565 Japanese patients. *BMC Oral Health*. 2021; 21(1): 298.
220. Uncuța D. *Optimizarea diagnosticului și tratamentului în stomatita herpetică*. Teză de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2014. 260 p.
221. Uncuța D, **Ivasiuc I**, Baraniuc A, Melnic E, Marițoi T, Costea D. *Aspecte clinico-morfopatologice ale lichenului plan oral*. Chișinău, 2022. 20 p.
222. Venkatesh S. *Technical Guidelines for Diagnosis & management of Hepatitis B*. Chandigarh, India, 2019. 66 p.
223. Verma S, Srikrishna K, Srishti, Shalini K, Sinha G, Srivastava P. Recurrent Oral Ulcers and Its Association With Stress Among Dental Students in the Northeast Indian Population: A Cross-Sectional Questionnaire-Based Survey. *Cureus*. 2023; 15(2): e34947.
224. Vičić M, Hlača N, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Prpić Massari L. Comprehensive Insight into Lichen Planus Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(3): 3038.
225. Vijayan A, Muthukrishnan A. A Clinicohistopathological Characterization of Oral Lichen Planus: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2022; 14(10): e30568.

226. Vijayan A, Muthukrishnan A, Nair A, Baby J. Demographics, Clinicopathological Profile of Oral Lichen Planus of South Kerala Population: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2022; 14(9): e29688.
227. Villa T, Sánchez-Pérez Á, Sieiro C. Oral lichen planus: a microbiologist point of view. *Int Microbiol*. 2021; 24(3): 275-289.
228. Wang G, Duan Z. Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B. *J Clin Transl Hepatol*. 2021; 9(5): 769-791.
229. Wang JH, Hung SJ. Lichen planus associated with hepatitis B, hepatitis C, and liver cirrhosis in a nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 84(4): 1085-1086.
230. Warnakulasuriya S, Ramos-García P, González-Moles M. Malignant Transformation of Oral Lichen Planus - An Umbrella Study of Systematic Reviews. *Oral*. 2023; 3: 295-306.
231. Wiriyakijja P, Porter S, Fedele S, Hodgson T, McMillan R, Shephard M et al. Health-related quality of life and its associated predictors in patients with oral lichen planus: a cross-sectional study. *Int Dent J*. 2020; 71(2): 140-152.
232. Wong T, Yap T, Wiesenfeld D. Common benign and malignant oral mucosal disease. *Aust J Gen Pract*. 2020; 49(9): 568-573.
233. Wu Y, Xu H, Wang Y, Li C, Tang G, Hua H et al. An improved scoring system for monitoring oral lichen planus: A preliminary clinical study. *Oral Dis*. 2023; 29(8): 3337-3345.
234. Xu M, Liu F, Zhao Q, Zhou Y, Zhuang Y, Ji M. Seroprevalence of hepatitis C virus in Jinan, China, 2008-2020. *Eur J Med Res*. 2023; 28(1): 112.
235. Yang C, Liu L, Shi H, Zhang Y. Psychological problems and quality of life of patients with oral mucosal diseases: a preliminary study in Chinese population. *BMC Oral Health*. 2018; 18(1): 226.
236. Yao H, Zhang Q, Song Q, Liu M, Tang G. Characteristics of Oral Mucosal Lesions and Their Association With Socioeconomic Status and Systemic Health: A Cross-Sectional Study of Consecutively Collected Oral Medicine Clinic Data in a Remote Rural Area of China. *Front Public Health*. 2022; 10: 897814.
237. Yiemstan S, Krisdapong S, Piboonratanakit P. Association between Clinical Signs of Oral Lichen Planus and Oral Health-Related Quality of Life: A Preliminary Study. *Dent J (Basel)*. 2020; 8(4): 113.
238. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology*. 2016; 150(7): 1599-1608.
239. Yuwanati M, Gondivkar S, Sarode S, Gadbail A, Sarode G, Patil S et al. Impact of Oral Lichen Planus on Oral Health-Related Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pract*. 2021; 11(2): 272-286.
240. Zahid E, Bhatti O, Zahid M, Stubbs M. Overview of common oral lesions. *Malays Fam Physician*. 2022; 17(3): 9-21.
241. Zhang C, Li B, Zeng X, Hu X, Hua H. The global prevalence of oral leukoplakia: a systematic review and meta-analysis from 1996 to 2022. *BMC Oral Health*. 2023; 23(1): 645.
242. Zhou Y, Jiang L, Liu J, Zeng X, Chen Q. The prevalence of hepatitis C virus infection in oral lichen planus in an ethnic Chinese cohort of 232 patients. *Int J Oral Sci*. 2010; 2(2): 90-97.

ANEXE

Anexa 1. Chestionar clinic structurat de estimare clinico-epidemiologică a afecțiunilor mucoasei cavității orale la pacienții cu hepatite cronice virale B și C

I. Date social-demografice:

0. Numărul de ordine _____
1. Lotul de pacienți:
 1. AMCO cu HVB sau HVC
 2. AMCO fără HVB sau HVC
2. Vârsta _____ (ani)
3. Vârsta grupe:
 1. 18-39 ani
 2. 40-59 ani
 3. ≥60 ani
4. Sexul:
 1. Masculin
 2. Feminin
5. Mediul de trai:
 1. Urban
 2. Rural

II. Acuze:

6. Dureri a MCO
 1. Da
 2. Nu
7. Senzație de arsuri a MCO
 1. Da
 2. Nu
8. Senzație de uscăciune în CB
 1. Da
 2. Nu
9. Afte orale
 1. Da
 2. Nu
10. Ulcerații orale
 1. Da
 2. Nu
11. Depuneri albicioase pe MCO
 1. Da
 2. Nu
12. Schimbarea culorii MCO
 1. Da
 2. Nu
13. Perioada apariției acuzelor
 1. Câteva zile
 2. O lună
 3. Câteva luni

III. Afecțiuni cronice concomitente

14. HVB cronică
 1. Da
 2. Nu
15. Dacă „Da”, durata infecției cu VHB _____ (ani)
16. HVC cronică
 1. Da
 2. Nu

17. Dacă „Da”, durata infecției cu VHC _____ (ani)

18. Hepatită virală cronică
 1. Doar HVB
 2. Doar HVC
 3. HVB și HVC

19. HTA
 1. Da
 2. Nu

20. Afecțiuni hepatice cronice
 1. Da
 2. Nu

21. Afecțiuni renale
 1. Da
 2. Nu

22. Afecțiuni autoimune
 1. Da
 2. Nu

23. Dacă „DA”, care
 1. Tiroidita autoimună
 2. Artrita autoimună
 3. Diabet zaharat

24. Afecțiuni tumorale benigne sau maligne
 1. Da
 2. Nu

25. Anxietate și stres în ultima perioadă
 1. Da
 2. Nu

26. Reacții alergice
 1. Da
 2. Nu

27. Dacă „Da”, numiți alergenul
 1. Medicamente
 2. Polenul
 3. Alimente

28. Regiunea MCO afectate
 0. Mucoasa buzelor
 1. Mucoasa obrazilor
 2. Porțiunea retromolară
 3. Mucoasa suprafeței dorsale a limbii
 4. Mucoasa suprafețelor laterale a limbii
 5. Mucoasa planșeului bucal
 6. Palatul dur
 7. Palatul moale și uvula
 8. Gingiile
 9. Mucoasa faringelui
 10. Leziunile lipsesc

29. Tipul leziunii orale
 1. Eroziune
 2. Strii albicioase
 3. Aftă
 4. Ulcerație
 5. Plachete
 6. Mucoasă sănătoasă (leziuni absente)

7. Formațiune

30. Biopsia la necesitate a leziunii MCO
 1. Da
 2. Nu

31. Diagnosticul afecțiunii MCO
 0. Stomatită cronică aftoasă recidivantă
 1. Stomatită herpetică acută sau cronică
 2. Candidoza orală
 3. Eritem exsudativ polimorf
 4. Lichen plan oral
 5. Reacție lichenoidă orală
 6. Sindromul gurii arzânde
 7. Leucoplazie a mucoasei cavității orale
 8. Afecțiuni tumorale benigne orale
 9. Afecțiuni neoplazice orale

IV. Evaluarea peste 2 săptămâni după tratament

- 31a. Evaluaiți la această etapă
 1. Da
 2. Nu

32. Ameliorarea senzației de durere a MCO
 1. Da
 2. Nu
 3. Lipsesc

33. Senzație de uscăciune a MCO
 1. Da
 2. Nu

34. Regiunea MCO afectate
 0. Mucoasa buzelor
 1. Mucoasa obrazilor
 2. Porțiunea retromolară
 3. Mucoasa suprafeței dorsale a limbii
 4. Mucoasa suprafețelor laterale a limbii
 5. Mucoasa planșeului bucal
 6. Palatul dur
 7. Palatul moale și uvula
 8. Gingiile
 9. Mucoasa faringelui
 10. Leziunile lipsesc

35. Tipul leziunii orale
 1. Eroziune
 2. Strii albicioase
 3. Aftă
 4. Ulcerație
 5. Plachete
 6. Mucoasă sănătoasă (leziuni absente)
 7. Formațiune

36. Epitelizarea leziunilor MCO

1. Un segment restrâns (neseemnificativ)
2. Un segment extins (semnificativ)
3. Leziune absentă

V. Evaluarea peste 3 luni după tratament

- 36a. Evaluați la această etapă
1. Da
 2. Nu
37. Ameliorarea senzației de durere a MCO
1. Da
 2. Nu
 3. Lipsește
38. Senzație de uscăciune a MCO
1. Da
 2. Nu
39. Regiunea MCO afectate
0. Mucoasa buzelor
 1. Mucoasa obrazilor
 2. Porțiunea retromolară
 3. Mucoasa suprafeței dorsale a limbii
 4. Mucoasa suprafețelor laterale a limbii
 5. Mucoasa planșeului bucal
 6. Palatul dur
 7. Palatul moale și uvula
 8. Gingiile
 9. Mucoasa faringelui
 10. Leziunile lipsesc
40. Tipul de leziune orală
1. Eroziune
 2. Strii albicioase
 3. Aftă
 4. Ulcerație
 5. Plachete
 6. Mucoasă sănătoasă (leziuni absente)
 7. Formațiune
41. Epitelizarea leziunilor MCO
1. Un segment restrâns (neseemnificativ)
 2. Un segment extins (semnificativ)
 3. Leziune absentă
42. Recidivarea AMCO

1. Da
2. Nu

VI. Evaluarea peste 6 luni după tratament

- 42a. Evaluați la această etapă
1. Da
 2. Nu
43. Ameliorarea senzației de durere a MCO
1. Da
 2. Nu
 3. Lipsește
44. Senzație de uscăciune a MCO
1. Da
 2. Nu
45. Regiunea MCO afectate
0. Mucoasa buzelor
 1. Mucoasa obrazilor
 2. Porțiunea retromolară
 3. Mucoasa suprafeței dorsale a limbii
 4. Mucoasa suprafețelor laterale a limbii
 5. Mucoasa planșeului bucal
 6. Palatul dur
 7. Palatul moale și uvula
 8. Gingiile
 9. Mucoasa faringelui
 10. Leziunile lipsesc
46. Tipul de leziune orală
1. Eroziune
 2. Strii albicioase
 3. Aftă
 4. Ulcerație
 5. Plachete
 6. Mucoasă sănătoasă (leziuni absente)
 7. Formațiune
47. Epitelizarea leziunilor MCO
1. Pe un segment restrâns (neseemnificativ)
 2. Pe un segment extins (semnificativ)
 3. Leziune absentă
48. Recidivarea afecțiunii MCO
1. Da
 2. Nu

Anexa 2. Caz clinic nr.1 și tabloul morfopatologic



Lichen plan oral, forma reticulată

Femeie, 45 de ani. Din 2018 a observat linii albicioase pe obraji, care se extind până la părțile laterale ale limbii, gingii și buze. Numeroase linii keratotice sau strii. Striile apar de obicei simetric pe mucoasa bucală bilateral.

Stare generală: hepatită cronică virală B, AgHbs pozitiv, gastrită eritematoasă, artrită reactivă, disfuncție nervoasă vegetativă. Pacienta a suferit un stres mare în urmă cu 4 ani. Nefumătoare. Nu consumă alcool. Pacienta administrează tratament medicamentos contra disfuncțiilor nervoase și artritei reactive.

O biopsie a fost preluată din leziunea albicioasă de pe obraz cu diagnostic confirmat cu lichen plan oral forma reticulară.

Anexa 3. Caz clinic nr.2 și tabloul morfopatologic



Hipercheratoză localizată asociată cu stomatită nicotinică a palatului dur și melanoză nicotinică

Bărbat, 46 ani. Fiind fumător de 20 de ani a renunțat la fumat acum 3 ani. Suferă de hepatită cronică virală C, pancreatită cronică, gastrită cronică (H. Pylori pozitiv), colită cronică, disfuncție vegetativă cu sindrom asteno-neurotic asociat cu astmul bronșic încă din copilărie. La examinarea biochimică a sângelui s-a observat un nivel ridicat de colesterol. HIV-negativ.

Investigațiile bacteriologice ale secrețiilor faringiene au constatat pozitive *Klebsiella pneumonia* și *Streptococcus pneumonia*.

Examenul clinic: prezența leziunilor albe a porțiunii de mucoasă masticatorie edentată, pe buze, mucoasa bucală de-a lungul liniei ocluzale legate de trauma în zonele obrazului și a buzei inferioare.

Biopsia a fost prelevată din gingia fixă a zonei edentate a maxilarului superior și mucoasa bucală dreaptă din obraz cu diagnostic de hiperkeratoză.

Anexa 4. Cazuri clinice cu leziuni ale mucoasei cavității bucale



Stomatită cronică aftoasă recidivantă
aftă localizată pe mucoasa buzei inferioare



Stomatită cronică aftoasă recidivantă
aftă localizată pe mucoasa vestibulului bucal



Ulcer traumatic localizat pe mucoasa
buzei inferioare



Ulcer traumatic localizat pe mucoasa
suprafeței laterale a limbii

Anexa 5. Acte de implementare

	<p style="text-align: center;">INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</p> <p style="text-align: center;">Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</p>	<p style="text-align: right;">Pag. 1 / 1</p>
<p style="text-align: right;">APROB Prorector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med. Stanislav GROPPA "08" decembrie 2023</p> <p style="text-align: center;">ACTUL nr. 185 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)</p> <ol style="list-style-type: none">Denumirea ofertei pentru implementare: "TRANSPORTAREA SPECIMENELOR TISULARE BIOPSICE A MUCOASEI CAVITĂȚII BUCALE UTILIZÂND EPRUBETE A-PRF DIN STICLĂ, VIDATE, STERILIZATE"Autori: IVASIUC Irina doctorand, UNCUȚA Diana dr. hab. șt. med., conf. univ.Numărul inovației: Nr. 6185 din 01 decembrie 2023Unde și când a fost implementată: Catedra de propedeutică stomatologică "Pavel Godoroja", Chișinău, anii 2020-2023Eficacitatea implementării: Implementarea acestei inovații ar putea aduce următoarele beneficii în domeniul stomatologic: eprubetele vidate și sterilizate ar asigura integritatea mostrelor biologice, menținând calitatea acestora pe durata transportului; utilizarea acestor eprubete ar diminua riscul de contaminare și erorile umane în manipularea mostrelor, asigurând acuratețea diagnosticului; implementarea acestui sistem ar contribui la uniformizarea și eficientizarea procesului de transport al mostrelor biologice; păstrarea integrității mostrelor ar putea conduce la diagnosticări mai precise și tratamente mai adecvate pentru afecțiunile mucoasei cavității bucale.Rezultatele: Această inovație are potențialul de a revoluționa modul în care speciimenelor tisulare biopsice sunt transportate și gestionate, oferind profesioniștilor din domeniul medical obținerea rezultatelor precise și fiabile în examinările histopatologice ulterioare.. <p style="text-align: center;"><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i></p> <p>Departament Cercetare, Șef Departament, dr. hab. șt. med., conf. univ Elena RAEVSCHI</p> <p>Șef Centrul Stomatologic Universitar Anatol TIMUȘ</p> <p style="text-align: right;">5</p> <p><i>Godoroja.</i></p>		



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
prof. univ., dr. hab. șt. med.,
academician al ASM

Stanislav GROPPA

“28” decembrie

ACTUL nr. 29
DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI
(în procesul științifico – practic)

1. Denunțarea ofertei pentru implementare: Metodă de diagnostic al hepatite virale B la persoane cu expunere accidentală.
2. Autori: SPÎNU Constantin; PÎNZARU Iurie; SAJIN Octavian; SPÎNU Igor; ISAC Maria; MIROŢ Aliona; ROȘCA Angela; IVASIUC Irina; PÂNTEA Victor.
3. Numărul invenției: MD 1245.
4. Unde și când a fost implementată invenția: Centrul Național de Sănătate Publică al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, Catedra de propedeutică stomatologică “Pavel Godoroja”.
5. Eficacitatea implementării: Problema pe care o rezolvă invenția propusă este reducerea maximă a riscului de transmitere a hepatitei virale B prin reducerea timpului de 2 ori (de la 6,5 ore la 3,5 ore), în special în situații de expunere accidentală, întru elaborarea măsurilor de urgență pentru a reduce riscul de infectare a persoanelor implicate.
6. Rezultatul implementării: Rezultatul obținut constă în elaborarea unui algoritm nou de testare la markerii AgHBs și AgHBs confirmator la persoanele cu expunere accidentală, reducerea riscului de infectare cu virusul hepatitei B având o importanță majoră în profilaxia afecțiunilor mucoasei cavității bucale.

Prezenta invenție este implementată conform revendicărilor descrise în brevet.

Șef de departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Raevschi Elena

Director
Centrului Stomatologic Universitar

Timuș Anatol

Șef Catedră de propedeutică
stomatologică “Pavel Godoroja”
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Uncuța Diana

Coordonat:
 E. Groza

Anexa 6. Brevete de invenții


REPUBLICA MOLDOVA
Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

BREVET
DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. **1245**


Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: Metodă de diagnostic al hepatitei virale B la persoane cu expunere accidentală

Titular: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD

Data depozit: 2017.09.06
Durata brevetului : 6 ani

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată

 **Director General**


CHIȘINĂU



MD 1245 Z 2018.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 1245 (13) Z
(51) Int.Cl: A61B 10/00 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/576 (2006.01)
G01N 33/577 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2017 0096 (22) Data depozit: 2017.09.06	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2018.04.30, BOP1 nr. 4/2018
(71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: SPĂNU Constantin, MD; PÎNZARU Iurie, MD; SAJIN Octavian, MD; SPĂNU Igor, MD; ISAC Maria, MD; MIRON Aliona, MD; ROȘCA Angela, MD; IVASIUC Irina, MD; PÂNTEA Victor, MD	
(73) Titular: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD	

(54) Metodă de diagnostic al hepatitei virale B la persoane cu expunere
accidentală

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, și anume la o metodă de diagnostic al hepatitei virale B cu determinarea AgHBs și confirmarea lui ulterioară la persoanele cu expunere accidentală, cum sunt personalul medical, utilizatorii de droguri, pacienții aflați în tratament de hemodializă etc.

Esența invenției constă în aceea că în două stripuri cu godeuri se utilizează ser uman ce nu conține AgHBs, ser uman negativ la anticorpii AgHBs, ser cu anticorpi la AgHBs cu un titru mai mare de 100 UI/ml și ser de la persoana investigată în primul strip, iar în al doilea strip se utilizează ser uman ce nu conține AgHBs, ser fetal de bovine pentru calibrare, ser uman inactivat, care conține AgHBs calibrați și ser

2
de la persoana investigată. După incubare la temperatura de 18...24°C, timp de 30 min, în toate probele se adaugă conjugat diluat 1:20 de globulină antispecie de iepure sau șoarece și peroxidază din hrean, apoi probele se incubează la temperatura de 37°C, timp de 120 min. Ulterior se adaugă soluție cromogenă ce include soluție de 0,02% de peroxid de hidrogen, soluție de 4% de dimetilsulfoxid și soluție de 0,03% de tetrametilbenzidină, se incubează la temperatura de 18...24°C, timp de 30 min, după care se determină valorile densității optice prin metoda fotometrică la lungimea de undă de 450...620 nm.

Revendicări: 1

IC: 71.8107 7 471 011

Anexa 7. Certificate de inovator



LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

a dnei **Ivasiuc Irina**, absolventa doctoratului, Școala doctorală în domeniul Științe medicale, realizate la teza de doctor în științe medicale, cu tema „**Evaluarea afecțiunilor mucoasei cavității bucale la pacienții cu hepatite cronice virale B și C**“, realizată la Catedra de propedeutică stomatologică „Pavel Godoroja“, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, 323 - Stomatologie

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale**

1. Golburean O, Hagen M. H., Uncuta D., Tighineanu M., Manrikyan G., Vardanian I., Andresen C., Singh B., Porosencova T., **Ivasiuc I.**, Cheptanaru O., Markaryan M., Shakavets N., Sapkota D., Sølrand T. M., Costea D. E., Özkaya F. Knowledge, opinions, and practices related to oral cancer prevention and oral mucosal examination among dentists in Moldova, Belarus and Armenia: a multi-country cross-sectional study. In: *BMC Oral Health*. 2021, nr. 1(21), pp. 1-10. ISSN 1472-6831. DOI: 10.1186/s12903-021-02011-2 (**IF: 3.747**)
2. **Ivasiuc I.**, Moritoi T., Brinza D., Melnic E., Unčuța D. Common oral mucosal lesions in patients with or without chronic viral hepatitis. In: *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. Volume 132, Issue 1, July 2021, Page e22, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.03.090> (**IF: 2.538**)

- **Articole în reviste științifice naționale:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

3. **Ivasiuc I.**, Markaryan M., Markaryan G., Shacavets N., Levco S., Markaryan M., Vardanyan I., Marițoi T., Cheptanaru O., Costea D. E., Unčuța D. Aspecte clinico-morfopatologice ale lichenului plan oral. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2022, nr. 3(74), pp. 212-215. ISSN 1857-0011. DOI: 10.52692/1857-0011.2022.3-74.42
4. **Ivasiuc I.**, Melnic E., Costea D.E., Unčuța D., Oral lichen planus – an oral potentially malignant disorder (OPMD) of the oral cavity. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2024, 11(1), pp. 58-65. ISSN 2345-1467. DOI: 10.52645/MJHS.2024.1.09

- ✓ **articole în reviste de categoria C**

5. Buiuc E., Uncuta D., **Ivasiuc I.** Tratatamentul fluorozeei dentare cu tehnici miniinvazive. In: *Medicina Stomatologică*, 2021, nr. 3(59), pp. 91-95. ISSN 1857-1328. DOI: 10.53530/1857-1328.21.59.13

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

6. **Ivasiuc I.**, Unčuța D., Cheptanaru O., Melnic S. Incidența afecțiunilor mucoasei bucale la pacienții cu hepatite cronice virale pe plan mondial. In: *Medicina Stomatologică*, 2016, nr. 3(40), pp. 97-98. ISSN 1857-1328.0
7. **Ivasiuc I.** General aspects of diagnosis of oral mucosal diseases of the patients with chronic viral hepatitis B and C. In: *Abstract book The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. Chișinău, 2018, pp. 224-225. ISBN 978-9975-47-174-9.

8. Maniuc O., **Ivasiuc I.** Fordyce granules in oral medicine. In: *MedEspera: International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chişinău. 2020, p. 339. ISBN 978-9975-151-11-5.
9. Brînză D., Măriţoi T., **Ivasiuc I.**, Mândruţa-Stratan R., Uncuţa D. Expresia markerilor biologici în leziunile premaligne ale carcinomului de cap şi gât. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”*. Chişinău, 2020, p. 695.
10. **Ivasiuc I.**, Uncuţa D., Cernega V. Eficiency of photodynamic therapy in periodontal disease. In: *International Student Medical Congress*, Ed. 8th edition, Koşice, Slovacia. 2016, p. 203.
11. Cernega V., **Ivasiuc I.**, Bujor N., Hîncu S. Photodynamic therapy in periodontal disease. In: *International Congress of Medical Sciences*, Ed. 15th edition, Sofia, Bulgaria. 2017, p. 299.
12. Cheptanaru O., Bajurea N., Uncuţa D., Melnic S., Poştaru C., **Ivasiuc I.**, Chele N. Reabilitarea implanto-protetică a edentaţiei unidentare în zona frontală. In: *Medicina Stomatologică*. Chişinău, 2016, pp. 92-93. ISSN 1857-1328.
13. Maniuc, O., **Ivasiuc I.**, Trifan D., Uncuta D. Diagnosis and treatment of moderate decay in permanent teeth. *Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova*, 2022, nr. 3 An.1(29), p. 537. ISSN 2345-1467.
14. Melnic S., Motelica G., Cheptanaru O., Poştaru C., **Ivasiuc I.**, Chele N. Conceptele încărcării implantelor dentare. In: *Medicina Stomatologică*, 2016, nr. 3(40), pp. 91-92. ISSN 1857-1328.
15. Nistreanu D., Cheptanaru O., Trifan D., Calitca M., **Ivasiuc I.**, Uncuţa D. Treatment of dental caries with light cure composite materials. In: *The 37th Balkan Medical Week: “Perspectives Of The Balkan Medicine In The Post-COVID-19 Era” & The 8th Congress Of Urology, Dialysis And Kidney Transplant From The Republic Of Moldova With International Participation: “New Horizons In Urology”*. Chişinău, 2023, p. 295.
16. Trifan D., **Ivasiuc I.**, Calitca M., Uncuţa D. Use of calcium silicate Materials in direct pulp capping in permanent teeth. In: *The 37th Balkan Medical Week: “Perspectives Of The Balkan Medicine In The Post-COVID-19 Era” & The 8th Congress Of Urology, Dialysis And Kidney Transplant From The Republic Of Moldova With International Participation: “New Horizons In Urology”*. Chişinău, 2023, p. 292.

- **Brevete de invenţii, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenţii**

17. Spînu C., Pînzaru I., Sajin O., Spînu I., Isac M., Miron A., Roşca A., **Ivasiuc I.**, Pântea V. Metodă de diagnostic al hepatitei virale B la persoane cu expunere accidentală. Brevet de invenţie de scurtă durată MD 1245 Z 2018.12.31

- **Participări cu comunicări la forumuri ştiinţifice:**

- ✓ **internaţionale**

18. Uncuţa D., Costea D. E., **Ivasiuc I.** Заболевания слизистой оболочки полости рта. Диагноз и биопсия. *XXIX Международный онлайн симпозиум «Инновационные технологии в стоматологии»*, г. Омск, 3-4 марта 2021.

- ✓ **naţionale**

19. **Ivasiuc I.**, Uncuţa D., Markaryan M., Markaryan G., Shacavets N., Costea D. E. Aspecte clinico-morfopatologice ale lichenului plan oral. *Conferinţa ştiinţifică naţională cu participare internaţională dedicată membrului de onoare al AÇM, profesorului universitar, Ilustru chirurg Constantin ŢÎBÎRNĂ, fondator al chirurgiei naţionale*

“Chirurgia personalizată la adulți și copii – chirurgia viitorului”, Chișinău, 24-25 martie 2022.

20. **Ivasiuc I.**, Uncuța D., Zănoagă O., Levco S., Cheptanaru O., Manrikyan M., Costea D. E. Diagnosticul și tratamentul granulomului piogen. Cazuri clinice. *Conferința științifică națională cu participare internațională dedicată membrului de onoare al AÇM, profesorului universitar, Ilustru chirurg Constantin ȚÎBÎRNĂ, fondator al chirurgiei naționale “Chirurgia personalizată la adulți și copii – chirurgia viitorului”, Chișinău, 24-25 martie 2022.*
21. Uncuța D., Porosencova T., Cheptanaru O., Melnic S., **Ivasiuc I.** Ultrasunetul în afecțiunile parodontiului. *Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu*, Chișinău, 16-20 octombrie 2017.
22. Uncuța D., **Ivasiuc I.**, Stepco E. Unele afecțiuni ale mucoasei cavității bucale. *Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu*, Chișinău, 16-20 octombrie 2017.
23. Uncuța D., Porosencova T., **Ivasiuc I.**, Trifan D. Utilizarea tehnologiilor digitale în parodontologie, odontologie, endodonție și medicină orală. *Conferința științifică ”Tehnologii Digitale în Stomatologia Multidisciplinară”, Chișinău, 09-10 Septembrie 2023.*
24. Uncuța D. Porosencova T., Cheptanaru O., Melnic S., **Ivasiuc I.**, Poștaru C., Trifan D. Remedii în igienă orală în stomatologie. *Conferința Consacrată Zilei Stomatologului Sfintei Apolonia și Comemorarea Academicianului, Profesor universitar, Doctor habilitat, Ion Lupan*, Chișinău, 9 februarie 2018.

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

- ✓ **internaționale**

25. **Ivasiuc I.**, Uncuța D., Cernega V. Eficiency of photodynamic therapy in periodontal disease, *International Student Medical Congress*, Ed. 8th edition, Košice, Slovacia. 2016.
26. Cernega V., **Ivasiuc I.**, Bujor N., Hîncu S. Photodynamic therapy in periodontal disease, *International Congress of Medical Sciences*, Ed. 15th edition, Sofia, Bulgaria. 2017.
27. Trifan D., **Ivasiuc I.**, Calitca M., Uncuța D. Single visit direct pulp capping with mineral trioxide aggregate, *XII International Scientific and Practical Conference «Priorities of pharmacy and dentistry: from theory to practice» is dedicated to the 70th anniversary of professor Omarova Roza Amirzhanovna*, Almaty, Kazakstan, 16 noiembrie 2023.

- ✓ **naționale**

28. **Ivasiuc I.**, Uncuța D., Cheptanaru O., Melnic S. Incidența afecțiunilor mucoasei bucale la pacienții cu hepatite cronice virale pe plan mondial. *XVIII-lea congres Național cu participare Internațională al Asociației Stomatologilor din Republica Moldova*. Chișinău, 20-21 octombrie 2016.
29. **Ivasiuc I.**, Uncuța D., Cheptanaru O., Melnic S. Incidența afecțiunilor mucoasei bucale la pacienții cu hepatite cronice virale pe plan mondial. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 18-21 octombrie 2016.
30. **Ivasiuc I.**, Cheptanaru O., Melnic S., Uncuța D. Biopsia în afecțiunile mucoasei bucale. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 18-19 octombrie 2018.
31. Maniuc O., **Ivasiuc I.**, Uncuța D. Fordyce granules in oral medicine. *MedEspera 2020, the 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chisinau, september 24-26, 2020.

32. Costea D. E., Merete Søland T., Uncuța D., Melnic E., Spinei A., **Ivasiuc I.**, Brînza D., Măriței T. Afecțiunile mucoasei cavității bucale – biopsie, diagnostic și supraveghere, workshop, *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF “Nicolae Testemițanu”*, 21-23 octombrie 2020, p.95.

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

IVASIUC Irina

15.05.2024

CURRICULUM VITAE

	
Informații personale	
Nume / Prenume	Ivasiuc Irina
Adresă	or. Durlești, str. Decebal 73
Telefon	(+373)69235069
E-mail	irina.ivasiuc@usmf.md
Naționalitate	Republica Moldova
Data nașterii	30.01.1987
Sex	Feminin
Experiența profesională	
Perioada	2010 – 2013
Funcția sau postul ocupat	Medic rezident
Tipul activității sau sectorul de activitate	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Activitate de laborant la USMF “N. Testemițanu” ▪ Activitate curativă
Perioada	2013 – prezent
Funcția sau postul ocupat	Asistent universitar Catedra de propedeutică stomatologică „Pavel Godoroja”
Activități și responsabilități principale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Activitate pedagogică ▪ Activitate științifică ▪ Activitate curativă
Perioada	2019 - prezent
Funcția sau postul ocupat	Șef de Secție în cadrul Centrului Stomatologic Universitar
Activități și responsabilități principale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Activitate de administrare ▪ Activitate curativă
Numele și adresa angajatorului	USMF “N. Testemițanu” , str. bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165 MD-2004, Chișinău, Republica Moldova
Tipul activității sau sectorul de activitate	Studii superioare medicale
Educație și formare	
Perioada	1994 – 2005
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Liceul Teoretic „Mihai Eminescu”, or. Edineț

Perioada	2005 – 2010				
Calificarea / diploma obținută	Diploma de studii superioare de medic stomatolog				
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stomatologie terapeutică ▪ Stomatologie ortopedică ▪ Chirigie OMF ▪ Pedodonție 				
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”				
Perioada	2010-2013				
Calificarea / diploma obținută	Diplomă de licență de studii postuniversitare prin rezidențiat				
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stomatologie terapeutică ▪ Stomatologie ortopedică ▪ Chirigie OMF ▪ Pedodonție 				
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”				
Perioada	2016 – 2020				
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Școala doctorală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova				
Alte formări / instruirii:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2016 „Psihopedagogia învățământului superior”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova. ▪ 2010 – prezent – numeroase cursuri naționale și internaționale 				
Aptitudini și competențe personale					
Limba(i) maternă(e)	Română				
Limba(i) străină(e) cunoscută(e)	rusa, engleza				
Autoevaluare	Înțelegere		Vorbire		Sciere
<i>Nivel european (*)</i>	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
Rusa	C2	C2	C1	C1	C1
Engleza	B2	C1	B2	B2	C1
Competențe și aptitudini organizatorice	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Punctualitate ▪ Luru în echipă ▪ Planificare ▪ Coordonare 				

Competențe și aptitudini PC	Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point
Informații suplimentare	
2016 – 2024	<p>32 publicații dintre care:</p> <p>2 articole științifice internaționale cu impact factor</p> <p>3 articole științifice naționale recenzate și indexate</p> <p>1 brevet de invenție</p> <p>1 certificat de inovator</p> <p>2 acte de implementare</p> <p>11 rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale</p> <p>15 participări active prin comunicări orale și postere naționale și internaționale</p>