

Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет

СУХІНА ІРИНА СЕРГІЇВНА

УДК 618.19 – 006. + 616.31.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ МУКОЗИТУ
ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

14.01.22 – стоматологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Харківському національному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Соколова Ірина Іванівна**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри стоматології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Борисенко Анатолій Васильович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, завідувач кафедри терапевтичної стоматології.

доктор медичних наук, професор **Деньга Оксана Василівна**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри стоматології дитячого віку.

Захист дисертації відбудеться «27» червня 2015 р. о 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України, за адресою: 61022, м. Харків, пр. Леніна, 4; тел. (057) 7077307.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України, за адресою: 61022, м. Харків, пр. Леніна, 4

Автореферат розісланий «25» травня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
к. мед. н., доцент

Т.Г. Хмиз

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Захворюваність і смертність від онкологічних захворювань неухильно зростає в усьому світі, незважаючи на впровадження нових методів діагностики та лікування.

Щороку більше 1,15 млн. жінок у всьому світі захворюють на рак молочної залози (РМЗ), який становить майже чверть всіх злоякісних пухлин у жінок (Aapro M. et al., 2014; Seiler S. et al., 2014; Rom J. et al., 2014).

Протипухлинна хіміотерапія є одним з основних методів лікування хворих із злоякісними новоутвореннями та здатна гальмувати проліферацію пухлинних клітин (цитостатична дія) або призводити до їх повної загибелі (Andre F. et al., 2014; Julius J. et al., 2013).

Проведення системного медикаментозного лікування, крім очікуваного терапевтичного ефекту, практично завжди супроводжується розвитком побічних реакцій з боку різних органів і систем організму (Косаковский А. Л. и др., 2013; Yuan A., Sonis S., 2014; Zanolin D. et al., 2014).

Найчастіше побічні реакції проявляються в органах і тканинах, які швидко оновлюються – кістковий мозок, слизова оболонка органів шлунково-кишкового тракту, фолікули волосяних мішечків та ін. (Yamamoto Y., Iwase H., 2012).

Прояви будь-якого виду токсичності внаслідок хіміотерапії матимуть відповідну клінічну картину і на слизовій оболонці порожнини рота (СОПР), частота ураження якої у пацієнтів, які отримують хіміотерапію, становить від 30 до 90 % (Carniero Freitas A. et al., 2014; Gussgard A. et al., 2014; Patussi C. et al., 2014).

У механізмі розвитку ускладнень хіміотерапевтичного лікування в порожнині рота визначальне значення має ряд факторів: порушення бар'єрної функції СОПР і пошкодження судин мікроциркуляторного русла, гіпофункція слинних залоз, нейтропенія, тривале блювання, що супроводжується місцевоподразнюючою і пошкоджуючою дією на СОПР, і наявність осередків хронічної інфекції в порожнині рота. Поєднаний вплив цих факторів і призводить до розвитку основних проявів стоматотоксичності в порожнині рота (Da Cruz Campos M. et al., 2014; Hong B. et al., 2014; Kotya N. et al., 2014; Nishimura N. et al., 2012; Stringer A., Logan R., 2014).

Найбільш виснажливим аспектом лікування є мукозит – один з найбільш значних негативних наслідків сучасної протипухлинної терапії, досі не забезпечений ефективними стандартними протоколами допомоги (Добровольський Н. А. и др., 2013, Нуриева Н. С., 2012; Alvarino-Martin C., Sarrion-Perez M., 2014).

Прояв цієї токсичності в порожнині рота – пошкодження слизової оболонки, розвиток станів і захворювань, які можуть доставляти значний дискомфорт пацієнтам, знижувати ефективність лікування, а в деяких випадках становити загрозу життю пацієнта (Борисенко А.В., 2013).

У вітчизняній і зарубіжній літературі велика увага приділяється даному аспекту під час хіміопроменевої терапії орофарингеального раку і гемобластозів (Косаковский А.Л. и др., 2013; Попруженко Т. В., 2013; Шумилова М. Г. и др., 2013; Wilberg P. et al., 2014), та лише деякі окремі публікації – щодо злоякісних пухлин іншої локалізації, а також прогнозуванню та плануванню профілактики цих серйозних ускладнень, які нерідко призводять до погіршення стану онкологічних хворих (Деньга О. В., 2012). На жаль,

питанню адекватного та диференційованого підходу до профілактики та лікування приділяється недостатня увага клініцистів – як стоматологів, так і онкологів, – що робить актуальною необхідність розробки певного плану стоматологічної супровідної терапії на всіх етапах протипухлинного лікування у пацієнок, хворих на рак молочної залози.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана згідно з договором про науково-творчу співпрацю між кафедрою стоматології Харківського національного медичного університету і ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» та відповідно до наукової тематики кафедри стоматології Харківського національного медичного університету «Удосконалення та розробка нових індивідуалізованих методів діагностики та лікування стоматологічних захворювань у дітей та дорослих» (№ державної реєстрації 0112U002382).

Мета роботи: підвищити ефективність профілактики побічної дії цитостатичної терапії в порожнині рота у пацієнок з раком молочної залози шляхом вивчення патогенетичних механізмів її розвитку та обґрунтування профілактичних заходів на тлі поліхіміотерапії.

Завдання дослідження.

1. Визначити особливості стану органів порожнини рота у хворих на рак молочної залози під час проведення поліхіміотерапії в залежності від її циклу.

2. Вивчити біохімічні показники – рівень дисбіозу, маркерів запалення та антиоксидантного захисту в ротовій рідині пацієнок, що перебувають на етапах проведення поліхіміотерапії.

3. Розробити комплекс профілактично-гігієнічних заходів та вивчити ефективність його впливу на стан органів порожнини рота у хворих на рак молочної залози в залежності від циклу ад'ювантної поліхіміотерапії.

4. Розробити патогенетичнообумовлений комплекс профілактично-лікувальних заходів у даних пацієнок під час проведення циклів ад'ювантної поліхіміотерапії.

5. Оцінити вплив розробленого комплексу профілактично-лікувальних заходів на стан органів порожнини рота у хворих на рак молочної залози, під час проведення ад'ювантної поліхіміотерапії в залежності від її циклу.

Об'єкт дослідження: стан органів порожнини рота у пацієнок, хворих на рак молочної залози, під час проведення циклів ад'ювантної поліхіміотерапії.

Предмет дослідження: вплив профілактично-гігієнічних та профілактично-лікувальних заходів на негативні прояви цитостатичного лікування в порожнині рота у хворих на рак молочної залози під час проведення циклів ад'ювантної поліхіміотерапії.

Методи дослідження: клінічні (огляд, опитування); анкетування пацієнок; лабораторні методи (біохімічні показники ротової рідини) та статистичні методи.

Наукова новизна роботи. В роботі вперше науково обґрунтовано застосування комплексу профілактично-гігієнічних заходів на тлі проведення циклів ПХТ для профілактики ускладнень в порожнині рота, що призвело до вірогідної позитивної динаміки активності лізоциму, еластази і ступеня дисбіозу, а клінічно – зниження проявів побічної дії цитостатичної терапії в порожнині рота в 1,2 рази.

Вперше науково обґрунтовано комплекс профілактично-лікувальних заходів на тлі визначення патогенетичних механізмів розвитку проявів стоматотоксичності, що дозволило ще впродовж курсу ПХТ нормалізувати рівні уреази, лізоциму, еластази, каталази та знизити ступінь дисбіозу порожнини рота у хворих на РМЗ в 5,6 рази та сприяло вірогідному зниженню стоматотоксичності у групі порівняння в 1,5 рази на I циклі ($56,9 \pm 5,9 \%$) і в 4,5 рази на VI циклі ПХТ ($18,1 \pm 4,6 \%$).

Розширені наукові дані про залежність частоти та характеру проявів стоматотоксичності від циклу ПХТ у пацієток з РМЗ, яка сягає свого максимального значення під час проведення III та V циклів – 92,3 та 96,2 % відповідно. Виникнення хейліту превалює на I і III циклах ПХТ, гіпосалівації – на I і II, мукозиту – на III, а проявів захворювань тканин пародонту – на II-IV циклах ПХТ.

Доповнено наукові дані про те, що у пацієток з РМЗ до початку проведення ПХТ спостерігається послаблення неспецифічного антимікробного імунітету та пригнічення захисної антиоксидантної системи порожнини рота: зниження рівня лізоциму в 2 рази на всіх етапах ПХТ, зниження активності еластази в 2,5 рази, підвищення активності уреази в 6 – 8 разів і ступеня дисбіозу в 13 разів вище норми, помірне підвищення вмісту МДА на тлі зниження активності каталази в 2 рази. Після проведення 6 циклів ПХТ активність каталази нормалізується, але індекс АПІ залишається зниженим більш ніж в 3 рази, що свідчить про деструктивний вплив цитостатичних препаратів.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено в практику комплекс профілактично-гігієнічних заходів для зниження проявів побічної дії цитостатичного лікування в порожнині рота у хворих на рак молочної залози. Це сприяло зниженню частоти розвитку хейліту в 4,8 рази, мукозиту – в 1,4 рази, проявів гіпосалівації – в 1,4 рази та захворювань тканин пародонту – в 3,2 рази (Патент України № 90987 від 10.06.2014 р.).

Запропоновано новий спосіб профілактично-лікувальних заходів, який здійснюють шляхом дотримання гігієнічних заходів та прийому місцево пробіотиків та лізоцимвмісних препаратів, а також системного використання пробіотиків та кальційвмісних препаратів. Це сприяє зниженню ризику виникнення проявів побічної дії цитостатичної терапії в порожнині рота на 27,7 % на I циклі та на 66,5 % на VI циклі ПХТ.

За матеріалами дисертаційних досліджень видано інформаційний лист (№296-2014).

Розроблений комплекс впроваджено в лікувальну практику хіміотерапевтичних відділень Національного інституту раку, Харківського обласного клінічного онкологічного центру, ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», КЛПЗ «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка», КЗОЗ «Харківська міська стоматологічна поліклініка №2», КЗОЗ «Міська стоматологічна поліклініка №5».

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно провела патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури за темою дисертації. Автор самостійно розробила анкети, в яких детально відзначалися скарги пацієток протягом всіх 6 циклів ПХТ. Самостійно здійснено відбір тематичних хворих,

розподіл їх за групами, вивчено стоматологічний статус, проведено забір ротової рідини для дослідження, здійснено аналіз ефективності профілактично-лікувальних заходів, проведена статистична обробка отриманих даних, написані всі розділи дисертації. Спільно з науковим керівником визначили актуальність проблеми, що вивчається, сформульовано мету та завдання дослідження.

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи було представлено та обговорено на: II Слобожанському стоматологічному форумі (м. Харків, 2012 р.); конференції студентів та молодих вчених «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 2013 р.); 75-му Міжнародному медичному конгресі молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (м. Донецьк, 2013 р.); конференції «Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики» (м. Харків, 2013 р.); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Сучасні досягнення стоматологічної науки, практики та освіти» (м. Харків, 2013 р.); VI международной научно-практической конференции «Стоматология славянских государств» (м. Белгород, Росія, 2013 р.); Слобожанській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів у рамках III Слобожанського стоматологічного форуму (м. Харків, 2013 р.); 76-му Міжнародному медичному конгресі молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (м. Донецьк, 2014 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукових праць, з яких 12 статей у фахових наукових виданнях, 21 наукову працю опубліковано у матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових конгресів, з'їздів і конференцій, інформаційний лист, 1 деклараційний патент на корисну модель (№ UA 90978 U).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з вступу, розділу огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій, списку джерел, що складається з 212 найменувань (27 сторінок): 73 кирилицею і 139 латиницею. Основну частину роботи викладено на 162 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 47 рисунками (2 сторінки) та 31 таблицею (9 сторінок). Загальний обсяг дисертаційної роботи складає 189 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкти та методи дослідження. Для вирішення поставлених задач нами було обстежено 161 пацієнтку з РМЗ $T_1N_0M_0 - T_2N_1M_0$ стадій, віком від 29 до 74 років, середній вік склав $(54,6 \pm 1,9)$ року. Пацієнтки знаходилися на етапі хіміотерапевтичного лікування в період 2009–2014 рр. і були розподілені на 3 групи.

Групу 1 (група порівняння) склали 26 пацієнток з РМЗ, яких навчили правилам гігієнічного догляду за порожниною рота і поінформували про необхідність його проведення. Перед початком ад'ювантної ПХТ пацієнткам рекомендували відмовитися від носіння повних або часткових знімних протезів, чистити зуби зубною щіткою середньої жорсткості, використовуючи традиційну для себе зубну

пасту; уникати застосування ополіскувачів для порожнини рота на спиртовій основі, не користуватися зубочистками, уникати вживання абразивної їжі.

Група 2 складалася з 63 пацієток з РМЗ, які на фоні проведення ад'ювантної ПХТ застосовували розроблений нами комплекс профілактично-гігієнічних заходів. З пацієнтками проводився деталізований інструктаж щодо правил гігієнічного догляду за порожниною рота в домашніх умовах. Їх було проінформовано про необхідність його проведення: рекомендували чистити зуби 2 рази/добу зубною щіткою середньої жорсткості, використовуючи зубну пасту, яка містить фтор, і гігієнічний ополіскувач для порожнини рота; не користуватися зубочистками, уникати вживання абразивної їжі (Патент України № 90987 від 10.06.2014 р.).

Група 3 включала 72 пацієтки з РМЗ, яких навчили правилам гігієнічного догляду за порожниною рота (як і в групі 2) і проінформували про необхідність прийому препаратів супровідної терапії: чистити зуби 2 рази на день, використовуючи зубну щітку середньої жорсткості та профілактично-лікувальну пасту (Lacalut floga), призначали 4 рази на день з 1 по 14 день циклу ПХТ розсмоктування таблеток, активною речовиною яких є лізоцим (наприклад, Лізак, ВАТ Фармак, м. Київ; Лісобакт, «Bosnalijek d.d.», Боснія и Герцеговина); пробіотики місцево (наприклад, Біогая prodentis, Farmasierra Manufacturing S.L., Іспанія – 2 пастилки на день з 1 по 14 день) та всередину (наприклад, Хілак-forte, Ratiopharm, Германия, – 40 крапель 3 р/добу з 1 по 14 день; Біогая, Farmasierra Manufacturing S.L., Іспанія – по 1 табл. 1 р/добу з 1 по 14 день; Лінекс, Sandoz, Словенія – по 2 капс. 3 р/добу з 1 по 14 день), кальційвмісні препарати (наприклад, Кальцій D3 Нікомед, Нікомед Фарма АС, Норвегія – 2 рази на день розжовувати або розсмоктувати та приймати під час їжі).

Клінічні методи дослідження. Обстеження пацієток проводили перед початком та в кінці кожного циклу ПХТ (1 і 14 день) за традиційною схемою: опитування, огляд, перкусія, пальпація. Прояв стоматотоксичності оцінювали також на підставі суб'єктивних відчуттів пацієток – *анкетування*. Були розроблені і роздані анкети всім пацієнткам, в яких детально відзначалися скарги протягом всіх 6 циклів ПХТ.

Біохімічне дослідження ротової рідини. Для об'єктивної оцінки стану порожнини рота проведено дослідження біохімічних маркерів запалення в нестимульованій ротовій рідині – активність еластази (Левицький А.П., 2010), маркеру мікробного обсіменіння – активність уреаз (Гаврикова Л.М., 1996), показників неспецифічного імунітету – активність лізоцима (Левицький А.П., 2005), зміст МДА (Левицький А.П., 2010) та рівня антиоксидантного захисту – активність каталази (Гирич С.В., 1999) до початку ПХТ, перед II, IV та VI циклами.

По співвідношенню відносних рівнів активності уреаз та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за Левицьким А.П. (Левицький А.П., 2009), а по співвідношенню активності каталази і змісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ (Левицький А.П., 2010).

Статистичний метод дослідження. Результати, одержані в ході дослідження, опрацьовували за допомогою інтегрованої системи для комплексного статистичного аналізу та обробки даних STATISTICA (система STATISTICA), програми обробки

електронних таблиць Microsoft Excel 2003. Для проведення порівняння використовувався критерій Ст'юдента у випадку нормального закону розподілу.

Результати дослідження та їх обговорення. Для вивчення частоти і поширеності проявів побічної дії цитостатичного лікування в порожнині рота нами досліджені скарги і об'єктивний статус 26 пацієнток з РМЗ (група порівняння) на етапах проведення ад'ювантної ПХТ.

Проведення I циклу ПХТ супроводжувалося розвитком стоматотоксичності у $84,6 \pm 7,2$ % пацієнток, що стало найнижчим показником в процесі всього курсу лікування. Із збільшенням кількості циклів даний показник зростає, досягаючи на III циклі $92,3 \pm 5,3$ % і максимального значення на V циклі – $96,2 \pm 3,8$ %, що, швидше за все, пов'язано із збільшенням кумулятивної токсичності. У той же час на VI циклі лікування цей показник дещо знижувався і корелював із значенням I циклу.

Аналізуючи частоту та характер появи скарг у хворих на РМЗ на етапах проведення поліхіміотерапії, можна відзначити наступне: максимальний відсоток усіх скарг спостерігався при проведенні II циклу ПХТ, за винятком наявності виразок і гіперемії СОПР, показники яких були максимальними на VI циклі лікування – $36,4 \pm 10,5$ та $27,3 \pm 9,7$ % відповідно.

Найчастішими скаргами на I циклі ПХТ були: сухість губ, сухість в порожнині рота і обумовлена цим спрага, які розвинулися у $59,1 \pm 10,7$, $45,5 \pm 10,9$ і $50,0 \pm 10,9$ % пацієнток відповідно, та превалювали протягом усіх 6 циклів ПХТ. Можливо, це пов'язано і з тим, що на попередньому етапі лікування – променевої терапії, – сухість в порожнині рота спостерігалася у $57,8$ %. Тоді ж, якщо частота скарг пацієнток на сухість губ залишалася майже незмінною протягом 4 циклів ПХТ, дещо знижуючись на V і VI циклах ($40,0 \pm 10,0$ і $36,4 \pm 10,5$ %), то сухість в порожнині рота і спрага збільшувалися на II циклі ($52,2 \pm 10,7$ % в обох випадках) з подальшим зниженням і становили на VI циклі $18,2 \pm 8,4$ і $13,6 \pm 7,5$ %, відповідно.

Наступними значущими скаргами на I циклі виявилися тріщини в кутах рота ($40,9 \pm 10,7$ %), наліт на язиці ($36,4 \pm 10,5$ %), набряклість тканин порожнини рота ($27,3 \pm 9,7$ %) і наявність піноподібної слини ($27,3 \pm 9,7$ %). Однак, якщо тріщини в кутах рота і набряклість тканин порожнини рота на VI циклі зменшилися до $27,3 \pm 9,7$ і $18,2 \pm 8,4$ % відповідно, то частота виникнення нальоту на язиці і піноподібної слини залишалися без змін – $27,3 \pm 9,7$ % в обох випадках.

Частота скарг під час проведення I циклу ПХТ на печіння кінчика язика ($13,6 \pm 7,5$ %), печіння ясенних сосочків ($13,6 \pm 7,5$ %), набряклість язика ($9,1 \pm 6,3$ %) практично не змінюється протягом всіх циклів лікування і становить на VI циклі – $13,6 \pm 7,5$, $22,7 \pm 9,1$, $22,7 \pm 9,1$ % відповідно.

Запалення і кровоточивість ясен відзначені у $18,2 \pm 8,4$ % пацієнток на I циклі, зростаючи до $30,4 \pm 9,8$ % на II циклі, поступово знижуючись до $9,1 \pm 6,3$ % на VI циклі.

Водночас частота наявності виразок збільшилася на III і VI циклах, склавши відповідно $33,3 \pm 9,8$ і $36,4 \pm 10,5$ проти $27,3 \pm 9,7$ % на I циклі; гіперемія СОПР – тільки на VI – $27,3 \pm 9,7$ проти $13,6 \pm 7,5$ %, і болючість СО щік – $45,5 \pm 10,9$ проти $22,7 \pm 9,1$ % на I циклі відповідно.

Проведення циклів ПХТ супроводжувалось розвитком хейліту, мукозиту, гіпосалівації та захворювань тканин пародонту (рис. 1).

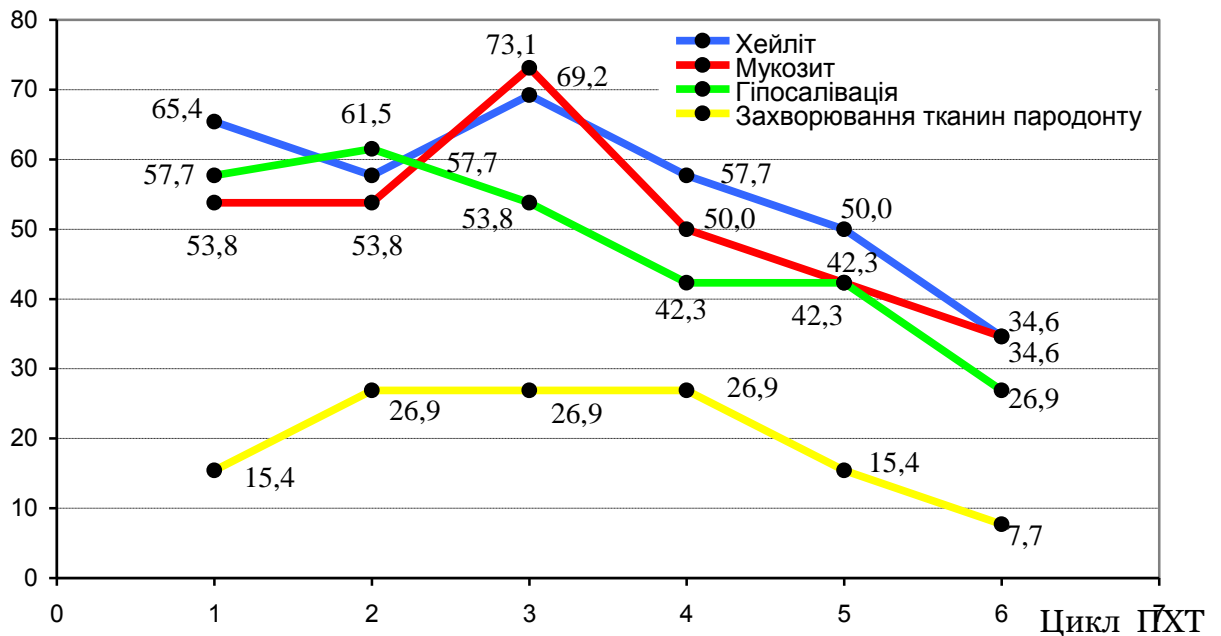


Рис. 1. Динаміка стоматотоксичності на етапах лікування

Проведене дослідження ротової рідини у хворих на РМЗ показало, що для них є характерним значне зниження рівня лізоциму – $0,059 \pm 0,022$ од/л (приблизно в 2 рази відносно норми) на всіх етапах ПХТ, зниження активності еластази – $0,370 \pm 0,091$ мккат/л (в 2,5 рази від норми), різке підвищення активності уреаз – $0,782 \pm 0,110$ мккат /л (в 6 – 8 разів вище норми), помірне підвищення вмісту МДА – $0,320 \pm 0,046$ мкмоль/л на тлі зниження активності каталази – $0,174 \pm 0,022$ мкат/л (більш, ніж в 2 рази). Визначено зростання ступеня орального дисбіозу в 13,3 та зниження індексу АПІ в 3 рази до початку проведення ПХТ порівняно з нормою ($p < 0,05$).

Для зниження стоматотоксичності під час проведення ПХТ у пацієток з РМЗ нами розроблено комплекс профілактично-гігієнічних заходів, дотримання якого знизило частоту стоматотоксичності (рис. 2) і частоту всіх скарг на 8,8 – 42,4 % (в залежності від характеру скарг).

Однак, частота проявів сухості в порожнини рота та спраги збільшилася в 1,5 – 2 рази.

Отримані нами результати свідчать про те, що гіпосалівація є патологією, яка зустрічається найчастіше, з максимальним проявом на III циклі ПХТ, склавши $58,7 \pm 6,3$ %, з подальшим зниженням до $41,3 \pm 6,3$ % на VI циклі. Частота прояву даної патології не відрізняється в групах порівняння.

Частота мукозиту максимально проявляється на II та III циклах – $50,8 \pm 6,3$ %, з подальшим зниженням до $11,1 \pm 4,0$ % на VI циклі ПХТ. Вірогідне зниження проти групи порівняння спостерігалось лише на III циклі – $50,8 \pm 6,3$ проти $73,1 \pm 8,9$ %.

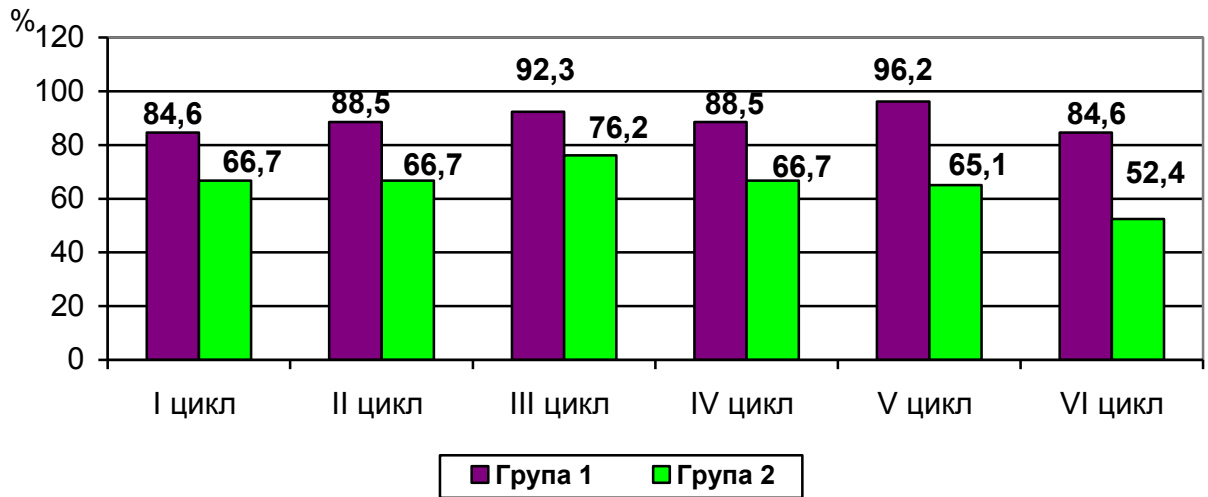


Рис. 2. Частота стоматотоксичності у хворих на РМЗ груп 1 і 2 на різних циклах поліхіміотерапії

Частота захворювань тканин пародонту є максимальною на III та IV циклах – $7,9 \pm 3,4$ % з деяким зниженням до $6,3 \pm 3,1$ % на VI циклі ПХТ. Вірогідне зниження проти групи порівняння спостерігалось на II – IV циклах ПХТ.

А частота хейліту є вірогідно нижчою протягом всіх циклів ПХТ проти групи порівняння та становить на I циклі $15,9 \pm 4,6$ %, поступово знижуючись з кожним наступним циклом. На VI циклі ПХТ проявів даної патології не виявлено в жодної з пацієнток.

Застосування розробленого комплексу вплинуло певним позитивним чином на біохімічні показники ротової рідини.

Активність уреазі вірогідно не змінилася на етапах дослідження, порівняно з вихідним значенням, і залишилася на VI циклі ПХТ в 7 разів вірогідно вище норми ($0,766 \pm 0,108$ мккат/л).

Перед IV циклом ПХТ рівень лізоциму дещо підвищується, проте відновлення до нормального значення спостерігалось лише на VI циклі ПХТ, вірогідно перевищивши вихідні дані в 1,9 рази ($p < 0,05$). Це сприяло зниженню ступеня дисбіозу з 13,4 од. на вихідному етапі до 7,2 од. на VI циклі ПХТ.

Знижена активність еластази зберігалася на II і IV циклах ПХТ ($0,384 \pm 0,058$ мккат/л), однак на VI циклі активність ферменту зросла практично до норми, при цьому була вірогідно вище вихідного рівня в 1,8 рази ($p < 0,05$).

До початку ПХТ рівень МДА відповідав нормальному, підвищувався перед IV циклом ПХТ, причому був вище як за вихідні значення, так і за показники норми – $0,408 \pm 0,048$ мкмоль/л ($p < 0,05$), що зберігалось і на VI циклі ПХТ.

Динаміка активності каталази є аналогічною змінам в групі порівняння: залишалася на вихідному рівні, тобто нижче норми, весь період проведення ПХТ. Мінімальні значення активності даного ферменту ($0,095 \pm 0,020$ мкат/л) відзначалися на IV циклі ПХТ, коли цей показник був навіть нижче початкового ($p < 0,05$). На VI циклі ПХТ вихідні значення активності каталази відновлювалися, залишаючись нижче нормальних – $0,157 \pm 0,028$ мкат/л.

Індекс АПІ до початку проведення ПХТ знижений в 3 рази порівняно з нормою – $4,7 \pm 0,5$ од. ($p < 0,05$), що свідчить про значне пригнічення захисної антиоксидантної системи порожнини рота. На IV циклі ПХТ АПІ продовжує знижуватися в 2,4 рази в порівнянні з вихідним рівнем ($p < 0,05$), дещо зростаючи на VI циклі ПХТ – $3,9 \pm 0,4$ од. ($p < 0,05$), залишаючись в 1,4 рази нижче вихідного рівня і в 4,9 рази нижче норми ($p < 0,05$).

Застосування комплексу профілактично-гігієнічних заходів призвело до вірогідної позитивної динаміки активності лізоциму, еластази і ступеня дисбіозу, що корелює з клінічними даними про зниження проявів побічної дії цитостатичної терапії в порожнині рота в даній групі пацієнток. Порівняно невелике підвищення ПОЛ в ротовій рідині, судячи з рівня МДА, не пов'язане з рівнем антиоксидантної активності, так як активність антиоксидантного ферменту каталази значно знижена весь період протипухлинного лікування більш ніж в 2 рази.

Для подальшого зниження стоматотоксичності під час проведення ПХТ у пацієнток з РМЗ нами розроблено комплекс профілактично-лікувальних заходів (група 3), дотримання якого знижує частоту стоматотоксичності (рис. 3).

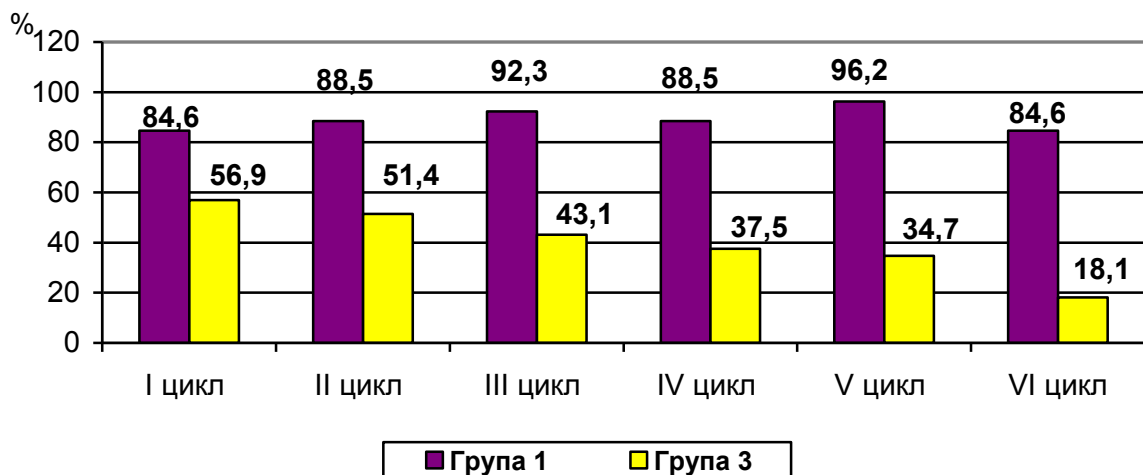


Рис. 3. Наявність стоматотоксичності у хворих на РМЗ груп 1 і 3 на різних циклах поліхіміотерапії

Порівнюючи динаміку скарг на протязі всього курсу ПХТ, необхідно відзначити, що максимальний відсоток скарг на I циклі був на сухість губ – $12,2 \pm 5,2$ %, набряклість тканин порожнини рота – $9,8 \pm 4,7$ %, зниження апетиту – $39,0 \pm 7,7$ %.

У пацієнток з РМЗ, які отримували комплекс профілактично-лікувальних заходів на етапах ПХТ, частота виникнення хейліту вірогідно нижче проти групи порівняння і склала на I циклі $12,5 \pm 3,9$ %, поступово знижуючись до $1,4 \pm 1,4$ % на VI циклі ПХТ.

Частота виникнення мукозиту також вірогідно нижче проти групи порівняння, з максимальним проявом на II циклі – $27,8 \pm 5,3$ % і поступовим зниженням до VI циклу ПХТ – $4,2 \pm 2,4$ %.

Гіпосалівація – патологія, яка зустрічається найчастіше, з максимальним проявом на I-II циклах ПХТ, складає $33,3 \pm 5,6\%$, з подальшим зниженням до $11,1 \pm 3,6\%$ на VI циклі. Вірогідність відмінностей відзначається на I-V циклах ПХТ.

Частота захворювань тканин пародонту є найнижчою серед побічних проявів цитостатичного лікування в порожнині рота.

Дотримання розробленого нами комплексу профілактично-лікувального впливу як терапії супроводу у даного контингенту хворих сприяло зниженню стоматотоксичності проти групи порівняння в 1,5 рази на I циклі (56,9 %), і в 4,5 рази – на VI циклі (18,1 %).

Застосування терапії супроводу сприяє вірогідному зниженню основних проявів токсичності: хейліту – в 5,2 рази та захворювань тканин пародонту – в 13,4 рази на I циклі проти групи порівняння до практично його відсутності на VI циклі (1,4 і 0 % відповідно); мукозиту – в 2,4 рази на I циклі до 8,2 рази на VI циклі; гіпосалівації – в 1,7 рази вірогідно нижче, ніж при I циклі ПХТ, до 2,5 при V циклі проти групи порівняння.

Стоматологічний статус пацієнок з РМЗ відповідав пред'явленим скаргам. Однак, слід зазначити, що при огляді пацієнок, які взагалі не скаржилися, також виявлені різні зміни в порожнині рота, за винятком II і V циклів ПХТ, складаючи до $19,4 \pm 7,2\%$, в залежності від циклу ПХТ. Це диктує необхідність стоматологічного супроводу не тільки для лікування проявів гострого стоматиту, а й для виявлення субклінічних змін і раннього призначення лікування для профілактики їх посилювання. Комплекс профілактично-лікувальних заходів впливає не тільки на частоту, а й на характер прояву побічної дії цитостатичної терапії в порожнині рота. Так, скарги на болючість СО щік, печіння всього язика, печіння ясенних сосочків були відсутні протягом усіх 6 циклів ПХТ, скарги на наявність піноподібної слини були відсутні починаючи з II циклу, а на наявність виразок і тріщини в кутах рота були відсутні починаючи з IV циклу ПХТ. Це свідчить про ефективність застосованого комплексу профілактично-лікувальних заходів у пацієнок з РМЗ на етапах проведення циклів ад'ювантної ПХТ.

Застосування розробленого комплексу профілактично-лікувальних заходів дозволило ще протягом курсу ПХТ нормалізувати біохімічні показники в ротовій рідині у хворих на РМЗ: вірогідне зниження активності уреаз на VI циклі ПХТ ($p < 0,05$), вірогідне збільшення вмісту лізоциму на IV та VI циклах ПХТ ($p < 0,05$) і збільшення активності еластази в ротовій рідині у пацієнок групи 3 на VI циклі ПХТ в порівнянні з вихідним рівнем.

При порівнянні досліджуваних показників між групами 1 і 3 виявлено, що спостерігається зниження активності уреаз в 1,4 рази ($p > 0,05$) на IV циклі ПХТ і в 1,9 рази ($p < 0,05$) на VI циклі ПХТ у хворих групи 3. Вміст лізоциму збільшується в 2,8 і 3,1 рази відповідно на IV і VI циклах ПХТ ($p < 0,05$). Ступінь дисбіозу знижується в 3 рази на IV і VI циклах ПХТ ($p < 0,05$), а активність еластази підвищується в 1,4 і 2,3 рази відповідно циклам ($p < 0,05$). Це свідчить про ефективність розробленого нами комплексу профілактично-лікувальних заходів у пацієнок з РМЗ на етапах проведення ад'ювантної ПХТ.

Аналізуючи дані здійсненого дослідження можна зробити висновок, що проведення ад'ювантних циклів ПХТ у хворих на РМЗ суттєво впливає на стан органів порожнини рота.

Найбільш ефективним для корекції порушень в порожнині рота став комплекс профілактично-лікувальних заходів. Нормалізація рівня лізоциму досягалася вже на IV циклі ПХТ і зберігалася в подальшому, нормалізація активності еластази відбувалася на VI циклі ПХТ. Застосування комплексу профілактично-лікувальних заходів дозволило значно знизити рівень активності уреазу в ротовій рідині, хоча і не до показників норми. Також вдалося домогтися підвищення антиоксидантного потенціалу ротової рідини, про що свідчила позитивна динаміка основного антиоксидантного ферменту каталази, проте індекс АПІ залишається зниженим у порівнянні з нормою. Це свідчить про глибокі порушення в захисній антиоксидантній системі організму.

Враховуючи вищевикладене, можна з упевненістю констатувати, що комплекс профілактичних стоматологічних заходів на підставі розробленого плану супровідної терапії з подальшим проведенням адекватних лікувальних впливів на основне захворювання повинен супроводжувати кожного онкологічного хворого.

ВИСНОВКИ

1. Протипухлинна хіміотерапія є одним з найважливіших розділів сучасної онкології, проведення якої завжди супроводжується розвитком побічних реакцій, у тому числі з боку органів порожнини рота. В літературі велика увага приділяється даному аспекту під час хіміопроменевої терапії орофарингеального раку і гемобластозів, та лише деякі окремі публікації – щодо злоякісних пухлин іншої локалізації. Це робить актуальною необхідність розробки певного плану стоматологічної супровідної терапії на всіх етапах протипухлинного лікування у пацієнок, хворих на рак молочної залози. У дисертаційному дослідженні представлено нове вирішення наукового завдання, що полягає в підвищенні ефективності профілактики виникнення побічної дії цитостатичної терапії в порожнині рота у пацієнок з раком молочної залози шляхом вивчення патогенетичних механізмів її розвитку та обґрунтування профілактичних заходів на тлі поліхіміотерапії.

2. Прояви побічної дії цитостатичної терапії в порожнині рота спостерігаються у $84,6 \pm 7,2$ % пацієнок з РМЗ на I циклі ад'ювантної ПХТ і наростає зі збільшенням їх кількості, досягаючи максимуму на V циклі лікування – $96,2 \pm 3,8$ %.

3. Вивчення біохімічних показників ротової рідини виявило, що ще до початку ПХТ у всіх хворих на РМЗ активність уреазу збільшується в 7,1 рази, рівень лізоциму знижується в 2 рази, ступінь дисбіозу збільшується в 13,4 рази, рівень активності еластази знижений в 2,5 рази відносно норми, підвищення вмісту МДА на 30 – 50% на тлі зниження активності каталази більш, ніж в 2 рази, що свідчить

про зниження бактерицидних властивостей ротової рідини, підвищення бактеріального обсіменіння та розвиток оксидативного стресу в основному за рахунок пригнічення антиоксидантної активності.

4. Застосування комплексу профілактично-гігієнічних заходів на етапах ад'ювантної ПХТ сприяло зниженню стоматотоксичності до $66,7 \pm 6,0$ % на I циклі проти групи порівняння. Спостерігається вірогідне зниження проявів хейліту з $15,9 \pm 4,6$ % на I циклі до повної їх відсутності на VI циклі ПХТ; мукозиту – на III циклі ПХТ – $50,8 \pm 6,3$ проти $73,1 \pm 8,9$ % в групі порівняння. В частоті проявів захворювань тканин пародонту вірогідна різниця спостерігається на II – IV циклах ПХТ – $7,9 \pm 3,4$ проти $26,9 \pm 8,9$ % в групі порівняння. Частота виникнення гіпосалівації вірогідно не змінюється протягом усіх 6 циклів ПХТ.

5. Застосування розробленого комплексу профілактично-лікувальних заходів як терапії супроводу у даного контингенту хворих сприяло вірогідному зниженню стоматотоксичності проти групи порівняння в 1,5 рази на I циклі ($56,9 \pm 5,9$ %) і в 4,5 рази на VI циклі ПХТ ($18,1 \pm 4,6$ %): хейліту в 5,2 рази та захворювань тканин пародонту – в 13,4 рази на I циклі проти групи порівняння до практично відсутності на VI циклі (1,4 і 0 % відповідно); мукозиту – в 2,4 рази на I циклі, до 8,2 раз на VI циклі; гіпосалівації – вірогідно нижче в 1,7 рази, ніж при I циклі ПХТ, до 2,5 разів при V циклі проти групи порівняння.

6. Застосування комплексу профілактично-лікувальних заходів дозволило ще впродовж курсу ПХТ нормалізувати рівні уреаз, лізоциму, еластази, каталази та дисбіозу порожнини рота у хворих на РМЗ, що свідчить про його ефективність.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано ретельне обстеження стоматологом пацієнток з РМЗ, які перебувають на етапах проведення ад'ювантної поліхіміотерапії, на 5 – 14 день кожного циклу з метою раннього діагностування та своєчасного лікування побічних проявів цитостатичної терапії в порожнині рота.

2. Пацієнткам з РМЗ рекомендовано підтримувати раціональну гігієну порожнини рота: чистити зуби 2 рази на день зубною щіткою середньої жорсткості, використовуючи зубну пасту, яка містить фтор і гігієнічний ополіскувач для порожнини рота; не користуватися зубочистками, уникати вживання абразивної їжі.

3. З метою зниження проявів токсичності в порожнині рота під час проведення поліхіміотерапії рекомендовано застосування комплексу профілактично-лікувальних заходів: чищення зубів лікувально-профілактичною зубною пастою 2 рази на добу зубною щіткою середньої жорсткості, прийому місцево пробіотиків та лізоцимвмісних препаратів, а також системного використання пробіотиків та кальційвмісних препаратів.

ПЕРЕЛІК ДРУКОВАНИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сухина И.С. Особенности состояния слизистой оболочки ротовой полости и губ у пациенток с раком молочной железы на этапах адъювантной полихимиотерапии / И.С. Сухина, И.И. Соколова // Вісник проблем біології та медицини. – 2012. – Вип. 2, т. 2 (93). – С. 251–255. *(Здобувач проводила клінічне обстеження хворих, проаналізувала результати дослідження, підготувала статтю до друку)*
2. Сухіна І.С. Вивчення впливу профілактичних гігієнічних заходів на прояв побічної дії цитостатичного лікування в порожнині рота у хворих на рак молочної залози під час проведення I циклу поліхіміотерапії / І.С. Сухіна, І.І. Соколова // Український медичний альманах. – 2014. – Т. 17, № 2 : матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Сучасні можливості стоматології», Луганськ, 17-18 квітня 2014 р. – С. 58–60. *(Здобувач проводила клінічне обстеження хворих, проаналізувала результати дослідження, підготувала статтю до друку)*
3. Сухіна І.С. Моніторинг стану органів порожнини рота у хворих на рак молочної залози, які дотримуються профілактичних гігієнічних заходів під час проведення II циклу поліхіміотерапії / І.С. Сухіна, І.І. Соколова, А.М. Насонова // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 2, т. 3 (109). – С. 365–368. *(Здобувач проводила клінічне обстеження хворих, аналізувала результати дослідження, підготувала статтю до друку)*
4. Сухіна І.С. Частота проявів стоматотоксичності при проведенні III циклу поліхіміотерапії у хворих на рак молочної залози на тлі профілактичних заходів / І.С. Сухіна, І.І. Соколова, Л.Г. Ланько // Світ медицини та біології. – 2014. – № 2 (44) – С. 80–84. *(Здобувач проводила клінічне обстеження хворих, аналізувала результати дослідження, підготувала статтю до друку)*
5. Sukhina I. Dental status in breast cancer patients during the IV cycle of chemotherapy applying preventive measures [Електронний ресурс] / I. Sukhina // Intercolleges. – 2014. 1 (1). – Р. 208-215. – Режим доступу: <http://inter.knmu.edu.ua/pub/issue/view/1/>
6. Сухіна І.С. Вплив превентивних заходів на стоматологічний статус хворих на рак молочної залози під час проведення V циклу поліхіміотерапії / І.С. Сухіна, І.І. Соколова // Український стоматологічний альманах. – 2014. – № 3. – С. 17–20. *(Здобувач проводила клінічне обстеження хворих, проаналізувала результати дослідження, підготувала статтю до друку)*
7. Развитие дисбиоза в полости рта у больных раком молочной железы после облучения и химиотерапии / И.С. Сухина, Т.В. Томилина, Е.Н. Сухина, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 2 (87) – С. 10–12. *(Здобувач проводила клініко-лабораторне обстеження хворих та аналізувала отримані дані)*
8. Сухіна І.С. Вплив комплексу профілактичних заходів на стан порожнини рота у хворих на рак молочної залози під час проведення VI циклу поліхіміотерапії / І.С. Сухіна, І.І. Соколова, О.В. Сплюхина // Вісник проблем біології і медицини. –

2014. – Вип. 3, т. 2 (111). – С. 389–392. *(Здобувач проводила клінічне обстеження хворих, аналізувала результати дослідження, підготувала статтю до друку)*

9. Развитие воспаления в тканях полости рта больных раком молочной железы после адъювантной химиотерапии / И.С. Сухина, Т.В. Томилина, И.И. Соколова, А.Н. Насонова // Вісник стоматології. – 2014. – № 3 (88) – С. 19–21. *(Здобувач проводила клініко-лабораторне обстеження хворих та аналізувала отримані дані)*

10. Sukhina I.S. Dental status of patients during the supportive care at antineoplastic chemotherapy for breast cancer / I.S. Sukhina // Наука и здравоохранение. – Казахстан. – 2014. – № 4. – С. 35–39.

11. Сухина І.С. Ризик виникнення орального мукозиту у онкологічних хворих під час проведення цитостатичної терапії / І.С. Сухина, І.І. Соколова, О.М. Тарасова // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2014. – № 4 (16) – С. 44–48. *(Автором проаналізовано літературу та підготовлено матеріал до публікації)*

12. Сухина И.С. Анализ влияния сопроводительной терапии на стоматологический статус пациенток при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы / И.С. Сухина // Онкологический журнал. – Беларусь. – 2014. – Т. 8, № 4 (32). – С. 44–48.

13. Патент 90978 Україна, МПК А61К 8/69. Спосіб профілактики проявів побічної дії цитостатичного лікування в порожнині рота у хворих на рак молочної залози // Сухина І. С., Соколова І. І.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № u201402129 ; заявл. 03.03.2014 ; опубл. 10.06.2014, Бюл. № 11. *(Здобувач проводила патентний пошук, виконувала діагностичну частину дослідження, автором розроблено спосіб профілактики проявів побічної дії цитостатичного лікування в порожнині рота у хворих на рак молочної залози, аналізувала результати).*

14. Сухина И.С. Частота развития ксеростомии у больных раком молочной железы в процессе проведения полихимиотерапии / И.С. Сухина, О.В. Сплюхина // Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, присвяченої Дню науки, Харків, 17 травня 2012 р. – Харків, 2012. – С. 144–145. *(Здобувач проводила обстеження та аналізувала результати)*

15. Сухина І.С. Вплив вікового фактору на прояви стоматотоксичності під час проведення ад'ювантних циклів поліхіміотерапії / І.С. Сухина, І.І. Соколова // Матеріали XIV конгресу Світової федерації українських лікарських товариств, Донецьк, 4-6 жовтня 2012 р. – Донецьк, 2012. – С. 351. *(Здобувач проводила обстеження та аналізувала результати, підготувала тези до друку)*

16. Сухина І.С. Клінічні прояви стоматотоксичності під час проведення I-го циклу поліхіміотерапії у хворих на рак молочної залози / І.С. Сухина // Мультидисциплінарний підхід у стоматології. Діагностика, сучасні методи лікування та профілактики стоматологічних захворювань : матеріали II слобожанського стоматологічного форуму, Харків, 22-24 листопада 2012 р. – Харків, 2012. – С. 117–118.

17. Сухіна І.С. Особливості клінічних проявів токсичності в ротовій порожнині під час проведення II-го циклу поліхіміотерапії у хворих на рак молочної залози / І.С. Сухіна // Медицина третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 15-16 січня 2013 р.– Харків, 2013.– С. 300–302.

18. Сухіна І.С. Особливості клінічних проявів токсичності в ротовій порожнині під час проведення III-го циклу поліхіміотерапії у хворих на рак молочної залози / І.С. Сухіна // Український медичний альманах. – 2013. – Т. 16, № 1, додаток : III Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Сучасні можливості стоматології», Луганськ, 11-12 квітня 2013 р. – С. 133–134.

19. Сухіна І.С. Особливості клінічних проявів токсичності в ротовій порожнині під час проведення IV-го циклу поліхіміотерапії у хворих на рак молочної залози / І.С. Сухіна // Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації : матеріали 75-го міжнародного медичного конгресу молодих учених, Донецьк, 24-26 квітня, 2013. – Донецьк, 2013. – С. 309–310.

20. Сухіна І.С. Частота виникнення хейліту на етапах проведення поліхіміотерапії у хворих на рак молочної залози / І.С. Сухіна, О.В. Сплюхина // Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики: нові перспективи: матеріали, Харків, 16 травня 2013 р. – Харків, 2013. – С. 174–175. *(Здобувач проводила обстеження та аналізувала результати)*

21. Sukhina I.S. The distinctive clinical toxicity manifestations in the oral cavity during the V cycle of chemotherapy in breast cancer patients / I.S. Sukhina // 6th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young doctors: abstract book. Kharkiv, May 16-17, 2013. – Kharkiv, 2013. – P. 271–272.

22. Сухіна І.С. Клінічні прояви токсичності в ротовій порожнині під час проведення VI-го циклу поліхіміотерапії у хворих на рак молочної залози / І.С. Сухіна // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии : сборник научных трудов, Харків, 18 октября 2013 г. – Харків, 2013 г. – С. 94–95.

23. Сухина И.С. Стоматологические эффекты у больных раком молочной железы на этапах проведения адъювантной полихимиотерапии / И.С. Сухина, И.И. Соколова, А.Н. Насонова // Стоматология славянских государств : материалы VI международной научно-практической конференции. – Белгород, 2013. – С. 340–341. *(Здобувач проводила обстеження та аналізувала результати, підготувала тези до друку)*

24. Сухіна І.С. Зміни функціональної активності слинних залоз у хворих на рак молочної залози під час проведення поліхіміотерапії / І.С. Сухіна // Сучасні досягнення у профілактиці, діагностиці та лікуванні стоматологічних захворювань : III Слобожанський стоматологічний форум : матеріали міжнародного конгресу, Харків, 21-23 листопада 2013 р. – Харків, 2013. – С. 95–96.

25. Сухина И.С. Эффективность применения комплекса профилактических гигиенических мероприятий у больных раком молочной железы во время проведения II цикла полихимиотерапии / И.С. Сухина // 88-я Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых. 17-я Всероссийская

студенческая медико-историческая конференция : сборник тезисов, Казань, 26-27 марта 2014 г. – Казань, 2014. – С. 379.

26. Сухіна І.С. Суб'єктивні дані проявів стоматотоксичності при I циклі поліхіміотерапії у хворих на рак молочної залози на тлі профілактичних гігієнічних заходів / І.С. Сухіна // Інновації в медицині: тези доповідей 83-ої науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 27-28 березня 2014 р. – Івано-Франківськ, 2014. – С. 166.

27. Сухина И.С. Проявление стоматологической патологии у больных раком молочной железы на VI цикле полихимиотерапии / И.С. Сухина // Молодежная наука и современность : материалы 79-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 79-летию КГМУ, 16-17 апреля 2014 г. В 3 ч. – Курск, 2014. – Ч. II. – С. 160.

28. Сухіна І.С. Прояв стоматологічної патології у хворих на рак молочної залози, які дотримувалися профілактичних гігієнічних заходів під час проведення I циклу поліхіміотерапії / І.С. Сухіна // Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації : програма та матеріали 76-го міжнародного медичного конгресу молодих учених. – Донецьк, 2014. – С. 225.

29. Сухіна І.С. Вивчення впливу профілактичних заходів на стоматологічний статус хворих на рак молочної залози під час проведення III циклу поліхіміотерапії / І.С. Сухіна // XVIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 28-30 квітня, 2014 р. The 18th International medical congress of students and young scientists, April 28-30, 2014. – Тернопіль, 2014. – С. 176.

30. Сухіна І.С. Зміни стану органів порожнини рота на тлі превентивних заходів у хворих на рак молочної залози під час проведення IV циклу поліхіміотерапії / І.С. Сухіна, К.В. Немальцова // Медична наука та практика на сучасному історичному етапі : збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції, Київ, 9-10 травня 2014 р. – Київ, 2014. – С. 96–97. *(Здобувач проводила обстеження та аналізувала результати)*

31. Сухіна І.С. Застосування превентивних заходів і стоматологічний статус у хворих на рак молочної залози під час проведення IV циклу поліхіміотерапії / І.С. Сухіна // Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики: матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки, Харків, 15 травня 2014 р. – Харків, 2014. – С. 188.

32. Сухіна І.С. Стоматологічний статус хворих на рак молочної залози на тлі профілактичних заходів залози під час проведення III циклу поліхіміотерапії / І.С. Сухіна // Сучасні аспекти медицини та фармації – 2014 : 74 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки : тези доповідей, Запоріжжя, 15-16 травня 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 143.

33. Сухина И.С. Состояния полости рта у больных раком молочной железы, соблюдающих профилактические гигиенические мероприятия во время проведения II цикла полихимиотерапии / И.С. Сухина // Вестник РГМУ. – 2014. – № 2: материалы IX Международной (XVIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, Москва, 16 мая 2014 г. –

Москва, 2014. – С. 461–462. *(Здобувач проводила обстеження та аналізувала результати, підготувала тези до друку)*

34. Сухіна І.С. Вплив превентивних заходів на частоту проявів побічної дії цитостатичного лікування у хворих на рак молочної залози під час проведення V циклу поліхіміотерапії / І.С. Сухіна, О.В. Сплюхіна // Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання : збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, 16-17 травня 2014 р. – Дніпропетровськ, 2014. – С. 128–129. *(Здобувач проводила обстеження та аналізувала результати)*

АНОТАЦІЯ

Сухіна І.С. Клініко-лабораторне обґрунтування профілактики мукозиту порожнини рота у хворих на рак молочної залози. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2015.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності профілактики побічної дії цитостатичної терапії в порожнині рота у пацієнток з раком молочної залози. На підставі клініко-лабораторних досліджень встановлено, що проведення ад'ювантних циклів ПХТ у пацієнток з РМЗ суттєво впливає на стан органів порожнини рота. Результати біохімічних маркерів ротової рідини свідчать про зниження бактерицидних властивостей ротової рідини, підвищення бактеріального обсіменіння і розвитку оксидативного стресу в основному за рахунок пригнічення антиоксидантної активності внаслідок перенесеної раніше операції і променевої терапії. Розроблено комплекс профілактично-лікувальних заходів для зниження проявів стоматотоксичності під час проведення ПХТ у даних пацієнток. Доведено, що застосування розробленого комплексу профілактично-лікувальних заходів як терапії супроводу у даного контингенту хворих сприяло вірогідному зниженню стоматотоксичності, що дозволило ще впродовж курсу ПХТ нормалізувати рівні уреаз, лізоциму, еластази, каталази та дисбіозу порожнини рота у хворих на РМЗ, що свідчить про його ефективність.

Ключові слова: рак молочної залози, мукозит, поліхіміотерапія, профілактично-гігієнічні заходи, профілактично-лікувальні заходи.

АННОТАЦИЯ

Сухина И.С. Клинико-лабораторное обоснование профилактики мукозита полости рта у больных раком молочной железы. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2015.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности профилактики побочного действия цитостатической терапии в полости рта у больных раком молочной железы.

Проведенное комплексное клиническое обследование больных раком молочной железы на этапах проведения адъювантной полихимиотерапии показало, что она существенно влияет на состояние органов полости рта, наблюдается у 84,6 – 96,2 % пациентов и нарастает с увеличением количества проведенных циклов полихимиотерапии, достигая максимума на V цикле лечения. Это диктует необходимость стоматологического сопровождения не только для лечения проявлений острого стоматита, но и для выявления возможных субклинических изменений и своевременной их коррекции.

Основным проявлением побочного действия цитостатической терапии является хейлит, мукозит, гипосаливация и заболевания тканей пародонта. Частота хейлита достигала максимума на I и III циклах ПХТ, мукозита – на III, гипосаливации – на I и II, а проявления заболеваний тканей пародонта – на II-IV циклах ПХТ.

Установлено, что у больных раком молочной железы перед началом проведения ПХТ характерно снижение уровня лизоцима в 2 раза, снижение активности эластазы в 2,5 раза, уреазы – в 6,8 раз, снижение активности каталазы в 2 раза, умеренное повышение МДА. Это свидетельствует о снижении бактерицидных свойств ротовой жидкости, повышении бактериального обсеменения и развитии оксидативного стресса в основном за счет угнетения антиоксидантной активности вследствие перенесенной ранее операции и лучевой терапии. Однако после проведения 6 циклов ПХТ активность каталазы нормализуется, а индекс АПИ остается сниженным более, чем в 3 раза, что свидетельствует о деструктивном воздействии цитостатических препаратов.

Предложен комплекс профилактических гигиенических мероприятий, который способствовал достоверному снижению проявлений хейлита – к VI циклу его проявления полностью отсутствуют. Частота возникновения мукозита снижается, начиная с V цикла ПХТ. Разница в частоте проявлений заболеваний тканей пародонта наблюдается лишь на II-IV циклах ПХТ, но на VI цикле показатели становятся практически одинаковыми. Однако частота возникновения гипосаливации не изменяется на протяжении всех 6 циклов.

Разработан комплекс профилактических лечебных мероприятий, результаты применения которого свидетельствуют о снижении стоматотоксичности по сравнению с группой контроля в 1,5 раза на I, и в 4,5 раза на VI цикле ПХТ. Применение превентивной терапии способствовало снижению основных проявлений токсичности: хейлита – в 5,2 раза и заболеваний тканей пародонта – в 13,4 раза на I цикле по сравнению с группой сравнения до практически его отсутствия на VI цикле; мукозита – в 2,4 раза на I цикле до 8,2 на VI цикле; гипосаливации – в 1,7 раза ниже при I цикле, до 2,5 раз на V цикле против группы сравнения.

Комплекс профилактических лечебных мероприятий влияет не только на частоту, но и на характер проявлений побочного действия цитостатической терапии в ротовой полости. Так, жалобы на болезненность слизистой оболочки щек, жжение всего языка и десневых сосочков отсутствовали на всех 6 циклах ПХТ, жалобы на наличие пенообразной слюны отсутствовали, начиная со II цикла, а на наличие афт и трещин в углах рта – начиная с IV цикла ПХТ.

Установлено, что применение разработанного комплекса позволило нормализовать биохимические показатели ротовой жидкости у пациенток РМЖ: достоверное снижение активности уреазы, увеличение содержания лизоцима и активности эластазы на VI цикле ПХТ по сравнению с исходным уровнем. Это свидетельствует об эффективности разработанного нами комплекса профилактических лечебных мероприятий у пациенток РМЖ на этапах проведения адьювантной полихимиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, мукозит, полихимиотерапия, комплекс профилактических гигиенических мероприятий, комплекс профилактических лечебных мероприятий.

ANNOTATION

Sukhina I.S. Clinical and laboratory substantiation of oral mucositis prevention in breast cancer patients. – Manuscript.

Dissertation for degree of candidate of medical science in the specialty 14.01.22 — dentistry. – Kharkiv National Medical University, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kharkiv, 2015.

The thesis is dedicated to increasing the effectiveness of preventative measures of the side effects of cytostatic therapy in the oral cavity in breast cancer patients. Based on clinical and laboratory studies it was determined that adjuvant cycles of CTx in breast cancer patients significantly affect the condition of the organs of the oral cavity. The biochemical markers results of oral fluid show a decrease of bactericidal characteristics of oral fluid, an increase of bacterial dissemination and a development of oxidative stress mainly due to the inhibition of antioxidant activity as a result of previously conducted surgery and radiation therapy. The complex of treatment and preventive measures was developed to reduce the manifestation levels of dental toxicity during CTx in these patients. It was proved that the application of the developed complex as a supporting therapy in these patients facilitated the significant decrease of dental toxicity, which in turn allowed normalizing the levels of urease, lysozyme, elastase, catalase and dysbiosis in the oral cavity in breast cancer patients still during chemotherapy, indicating its efficiency.

Key words: breast cancer, mucositis, polychemotherapy, preventative measures.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс

МДА – малоновий діальдегід

ПХТ – поліхіміотерапія

РМЗ – рак молочної залози

СОПР – слизова оболонка порожнини рота

Підписано до друку 22.05.2015 р.
Формат 60x84/16. Папір офсетний. Друк цифровий.
Гарнітура Times. Ум. др. арк. 0,9.
Наклад 100 прим. Зам № 27619

Віддруковано в ТОВ «ДРУКАРНЯ МАДРИД»
61024, м. Харків, вул. Ольмінського, 11
Тел.: (057) 756-53-25
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
Серія ДК, № 4399 от 27.08.2012 р.
www.madrid.in.ua e-mail: info@madrid.in.ua