

Державна установа
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ГІНЖУЛ Ігор Васильович

УДК 616.311.2-002+616-006.66:-008.1

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ЖІНОК
З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ
АНТИНЕОПЛАСТИЧНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса,

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Шнайдер Станіслав Аркадійович**,
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
НАМН України», м. Одеса, директор

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Куцевляк Валентина Федорівна**,
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, кафедра
хірургічної стоматології, щелепно-лицевої хірургії та стоматології, професор
- доктор медичних наук, професор **Лучинський Михайло Антонович**,
Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
кафедра терапевтичної стоматології, завідувач

Захист відбудеться 24 лютого 2020 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та
щелепно-лицевої хірургії НАМН України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул.
Рішельєвська, 11.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут
стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (65026, м. Одеса,
вул. Рішельєвська, 11).

Автореферат розісланий 22 січня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Г.О. Бабеня

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Злоякісні пухлини грудної залози займають перше місце в структурі онкологічної захворюваності та смертності від онкопатології жіночого населення в усьому світі (Рагимзаде С.Э., 2017). Щорічно реєструють понад 1 млн. жінок з вперше виявленим раком молочної залози (РМЗ) і щороку понад 600 тис. хворих гинуть від цього захворювання (Breast Cancer Facts & Figures, American Cancer Society, 2017-2018).

Взаємозв'язок між захворюваннями пародонта і РМЗ показаний багатьма дослідженнями (Sfreddo C.S. et al., 2017; Jun Shao et al., 2018). Доведено, що захворювання пародонту можуть бути потенційним фактором ризику розвитку РМЗ у жінок, а пародонтальна терапія може являти собою ефективну профілактичну міру проти онкологічного захворювання (Corbella S. et al., 2018; Jun Shao et al., 2018; Deniz Can Güven et al., 2019).

В останні роки підходи до лікування РМЗ суттєво змінилися і торкнулися, переважно, ранньої діагностики РМЗ і ширшого використання хіміотерапії (ХТ), яка при поширених стадіях онкопатології є одним з основних методів лікування, дозволяючи не тільки продовжити життя хворого, але і поліпшити його якість (Крячок И.А. с соавт., 2012; Стенина М.Б. с соавт., 2018; Ayala de la Peña F. et al., 2018).

Але проблемою при використанні хіміопрепаратів є їх системна токсичність, пов'язана, в першу чергу, з невибірковою дією на клітини (як на пухлинні, так і на здорові) в фазі мітозу (Орлова Р.В. с соавт., 2015).

Доведено, що при проведенні ХТ виникають порушення адаптації основних функціональних систем, що складають основу для формування супутніх патологічних станів в організмі (Buentzel J. et al., 2014). Наукові досягнення, отримані в експериментальних і клінічних дослідженнях, підтвердили, що при лікуванні онкологічних хворих розвивається ряд метаболічних, судинних порушень і імунологічних реакцій, в результаті яких обтяжується перебіг цілого ряду захворювань, в тому числі і захворювань пародонту. Частота виникнення і поширення захворювань пародонту збільшується, а перебіг їх стає агресивнішим (Иванова О.В., 2016; Jones S. et al., 2009; Chung C.W. et al., 2013).

Розвиток або посилення хвороб пародонта у пацієнток, що піддаються ХТ, обумовлений порушенням рівноваги між захисними механізмами пародонту, ротової рідини і патогенною дією мікробіоти порожнини рота. Зниження захисних властивостей пародонту обумовлено нейтропенією, гіпосалівацією і витонченням слизової оболонки порожнини рота (СОПР). Підвищена чутливість слизової оболонки на тлі зниження значущості для пацієнта підтримки особистої гігієни веде до накопичення зубних відкладень і зростанню шкідливої дії умовнопатогенної мікрофлори, що значно обтяжує перебіг захворювань пародонту (Третьякович А.Г. с соавт., 2013).

Посилює тяжкість перебігу захворювань пародонту у жінок даної категорії те, що патологічні процеси поєднуються з порушеннями в системі

мікроциркуляції (Sartaj Singh Wazir et al., 2014). На формування клінічної картини при захворюваннях пародонту послідовно впливають мікроорганізми зубного нальоту, порушення мікроциркуляторного гомеостазу, дисбаланс системи перекисного окислення ліпідів, порушення регіонарної гемодинаміки, ксеростомія (Окрут І.Е. с соавт., 2012; Pouloupoulos A. et al., 2017).

Таким чином, все вищевикладене в значній мірі ускладнює перебіг захворювань пародонту у жінок з РМЗ після хіміотерапії, а проведене стандартне їх лікування часто не дає очікуваного позитивного результату. Недостатньо ефективні лікувальні заходи, тривалість лікування і зниження працездатності таких пацієнтів визначають актуальність проблеми, її медичну, економічну та соціальну значимість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»): «Дисбіотичні аспекти патогенеза і профілактики стоматологічних ускладнень за умов імунодефіциту» (№ ДР 0114U000379). Автор був співвиконавцем вищевказаної науково-дослідної роботи.

Мета дослідження – підвищення ефективності комплексного лікування та профілактики загострень генералізованого пародонтиту у жінок, що перенесли хіміотерапію з приводу раку молочної залози, шляхом вивчення клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та обґрунтування використання комплексної терапії, що включає протизапальні, імуностимулюючі, мукозо- й гепатопротекторні засоби.

Для реалізації мети дослідження були поставлені наступні **завдання**:

1. Встановити клінічні особливості перебігу генералізованого пародонтиту та гомеостазу ротової рідини у жінок з раком молочної залози після проведення хіміотерапії.

2. Оцінити стан імунологічної реактивності організму жінок з генералізованим пародонтитом в залежності від наявності раку молочної залози та проведення хіміотерапії.

3. Оцінити вплив цитостатику циклофосфану на регенеративні властивості слизової оболонки порожнини рота та неспецифічну імунологічну резистентність експериментальних тварин.

4. Обґрунтувати та експериментально оцінити ефективність використання гепатопротектору з вмістом розторопші для нівелювання токсичного впливу патогенів на тканини порожнини рота.

5. Обґрунтувати, розробити та дослідити ефективність застосування запропонованого комплексу засобів для лікування і профілактики загострень генералізованого пародонтиту I-II ст. у жінок з раком молочної залози після проведеної хіміотерапії у найближчі та віддалені терміни спостереження.

Об'єкт дослідження – генералізований пародонтит у жінок з раком молочної залози після проведеної антинеопластичної хіміотерапії.

Предмет дослідження – оцінка ефективності застосування лікувально-профілактичних комплексів для жінок з генералізованим пародонтитом після проведеної хіміотерапії з приводу раку молочної залози.

Методи дослідження: експериментальні – для оцінки впливу цитостатиків на неспецифічну імунологічну резистентність й оцінки ефективності використання гепатопротектору в умовах токсичного гепатиту; морфологічні – для оцінки впливу цитостатиків на регенеративні властивості слизової оболонки порожнини рота щурів; клінічні, клініко-лабораторні (імунологічні, біохімічні) – для оцінки стану тканин пародонту та рівня гігієни порожнини рота, гомеостазу ротової рідини й стану імунологічної реактивності організму у пацієнок після проведеної хіміотерапії з приводу раку молочної залози та оцінки ефективності використання лікувально-профілактичних комплексів, статистичні – для визначення значущості виявлених відмінностей в групах порівняння.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено особливості клінічного перебігу генералізованого пародонтиту та гомеостазу ротової рідини у жінок з раком молочної залози після проведеної хіміотерапії й показано 100 % поширеність пародонтиту з превалюванням дистрофічних змін в пародонті у поєднанні з поганим гігієнічним рівнем, гіпосалівацією та значним зниженням неспецифічного захисту порожнини рота.

Доповнено наукові дані про те, що генералізований пародонтит у жінок з раком молочної залози після проведеної хіміотерапії перебігає на тлі вираженого імунодефіциту: лейкопенія, лімфопенія, зниження відсоткового і абсолютного вмісту практично усіх показників імунологічної реактивності організму, що є несприятливою прогностичною ознакою у прогресуванні захворювань пародонту.

За результатами експериментальних досліджень доведено, що введення протипухлинного засобу циклофосфану знижує неспецифічну імунологічну реактивність, причому в тканинах ясен спостерігається більш виражене зниження неспецифічного імунітету (на 39,9 %), ніж в сироватці крові (на 32,9 %).

Встановлено, що циклофосфан оказує виражену негативну дію на регенеративні властивості слизової оболонки порожнини рота, про що свідчить гіперактивація запального процесу і, як наслідок, утворення великих за площею некротів в слизовій оболонці щоки експериментальних тварин.

Доведено високу лікувально-профілактичну ефективність нового гепатопротектору, що містить лецитин, макуху розторопші та цитрат кальцію, та показано його здатність гальмувати розвиток запалення, нормалізувати мікробіоценоз, збільшувати неспецифічний і антиоксидантний захист в порожнині рота експериментальних тварин в умовах моделювання токсичного гепатиту.

Показано, що запропоноване комплексне лікування генералізованого пародонтиту у жінок з раком молочної залози після хіміотерапії дозволило нормалізувати стан тканин пародонта, біохімічні показники ротової рідини та

імунологічний статус хворих.

Практичне значення отриманих результатів. Для лікування і профілактики загострень генералізованого пародонтиту у жінок з раком молочної залози після проведеної хіміотерапії запропоновано використання комплексу засобів місцевої (мукозальні гелі з протизапальним, антиоксидантним, імуностимулюючим, антидисбіотичним ефектом та здатністю стимулювати слиновиділення) і загальної дії (засоби з імуномодулюючим гепатопротекторним та заспокійливим ефектом) та схема індивідуальної гігієни порожнини рота для використання у період ремісії генералізованого пародонтиту.

Доведено, що використання запропонованої комплексної терапії значно зменшує кількість скарг хворих, сприяє покращенню гігієнічного стану порожнини рота, зменшенню запального процесу в пародонті, стимуляції слиновиділення, що дало можливість отримати протизапальну ефективність 86,3 % через 1 місяць після лікування (36,4 % в контрольній групі, 53,3 % в групі порівняння при використанні комплексу засобів тільки місцевої дії), пародонтопротекторну ефективність 23,6 % через 6 місяців (14,6 % у групі порівняння).

Оцінка проведеного лікування у віддалений термін спостереження показала високу ефективність запропонованої комплексної терапії та схеми індивідуальної гігієни порожнини рота щодо профілактики загострень генералізованого пародонтиту у спостережуваних (кількість жінок із загостреним перебігом ГП в основній групі склала 13,3 % проти 35,7 % у групі порівняння та 50,0 % у контрольній групі).

Показано, що у жінок з онкопатологією після хіміотерапії застосування для лікування генералізованого пародонтиту тільки базової терапії або засобів місцевої дії недостатньо для досягнення позитивного результату, що підтверджується клініко-лабораторними показниками, отриманими через 6 місяців після лікування.

Показано зниження у жінок з раком молочної залози мотивації до догляду за порожниною рота й збереження стоматологічного здоров'я в цілому внаслідок психологічного стресу, викликаного діагностуванням онкологічного захворювання, що потребує тривалого диспансерного спостереження жінок даної категорії, постійного підвищення мотивації та інструктажу пацієнта.

Результати роботи впроваджені в лікувально-профілактичну роботу ДУ «ІСЦЛХ НАМН України», у клінічну та навчальну роботу кафедри загальної стоматології та університетської клініки «Центр реконструктивної та відновної медицини» Одеського національного медичного університету МОЗ України, медичного центру «Headline», стоматологічних клінік м. Одеси.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено планування роботи, разом з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження, методичні підходи. Автором проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх оформлення у вигляді таблиць і рисунків, здійснено аналіз та узагальнення результатів, сформульовано висновки, опубліковано й апробовано

основні положення, написано й оформлено дисертаційну роботу.

Клінічні, експериментальні, біохімічні, морфологічні, імунологічні дослідження виконані автором спільно зі співробітниками консультативно-поліклінічного відділу, лабораторії біохімії, віварію ДУ «ІСЦЛХ НАМН України», Одеського обласного онкологічного диспансеру, лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», лабораторії кафедри гістології, цитології та ембріології Одеського національного медичного університету МОЗ України.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися й обговорювалися на науково-практичній конференції «XIV читання ім. В.В. Подвысоцкого» (Одеса, 2015); VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (Вінниця, 2015); на VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в стоматології» (Тернопіль, 2015); на науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю Національної академії медичних наук України (Київ, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, з яких 2 статті у наукових фахових виданнях України, 3 статті у наукових виданнях інших країн, 2 монографії (у співавторстві), 3 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 173 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури (203 джерела, з яких 97 написано латиницею) і додатку. Робота ілюстрована 21 рисунком та містить 25 таблиць.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення мети і реалізації завдань дослідження проведено комплекс клініко-експериментальних досліджень.

Експериментальні дослідження проведені згідно вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах з дотриманням біоетичних норм.

Всього було проведено 3 серії експериментальних досліджень з використанням 96 білих щурів стадного розведення.

Перший експеримент проведено з метою оцінки впливу протипухлинного препарату циклофосфану на стан неспецифічного імунітету в порожнині рота й в організмі в цілому. У досліді використано 20 білих щурів, поділених на 2 групи по 10 щурів у кожній: 1 група – контрольна (інтактні щури); 2 група – основна, щурам якої вводили циклофосфан (ОАО «Киевмедпрепарат»,

Україна), внутрішньоочередно у дозі 45 мг/кг 2 рази.

Умертвіння тварин здійснювали на 14-й день експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Виділяли фрагменти ясен й збирали сироватку крові. В гомогенатах ясен й сироватці крові визначали активність лізоциму (Левицкий А.П. с соавт., 2007).

Метою другого експерименту була оцінка впливу імунодефіцитного стану експериментальних тварин на регенеративні можливості СОПР. Було використано 48 білих щурів, яким був змодельований травматичний стоматит шляхом нанесення під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) дозованої травми на слизову оболонку щоки очним трепаном діаметром 3 мм шляхом легкого натискання, пошкоджуючи слизову оболонку (Скиба В.Я. із співавт., 2002).

Щури були поділені на 2 групи: 1 група (контрольна) – 16 щурів, яким моделювали тільки травматичний стоматит; 2 група (основна) – 16 щурів, яким за тиждень до моделювання травматичного стоматиту внутрішньом'язово вводили циклофосфан у дозі 0,6 мг через день протягом тижня.

Щурів виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця на 3 або 10 добу по 8 тварин з кожної групи й забирали слизову оболонку щоки для подальших морфологічних досліджень з метою визначення мікроскопічних особливостей будови слизової оболонки, стану судів, набряку, запальних інфільтратів, ділянок дистрофічних змін, некрозу слизової.

Третій експеримент проведено з метою визначення впливу гепатопротектору лекасил (містить лецитин соняшниковий, макуху розторопші, цитрат кальцію; випускається НПА «Одеська біотехнологія» згідно ТУ У 10.8-37420386-004:2016) на стан слизової оболонки щоки щурів з токсичним гепатитом і порівняння його дії із загальновідомим препаратом квертулін.

Експеримент проведено на 28 білих щурах, розподілених в 4 рівні групи: 1-а група – контрольна (інтактні щури), 2-а група – дослідна, щурам якої відтворювали токсичний гепатит (ТГ) за допомогою гідрозин сульфату (50 мг/кг внутрішньоочередно щодня протягом 3 днів: на 8-й, 9-й і 10-й дні дослідження); 3-я група – основна, щурам якої відтворювали ТГ та з першого дня експерименту давали з кормом лекасил в дозі 300 мг/кг; 4-а група – порівняння, щурам якої також відтворювали ТГ та з першого дня експерименту давали з кормом квертулін (300 мг/кг). Умертвіння щурів здійснювали на 15-й день дослідження під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Забирали слизову оболонку щоки (в гомогенатах якої визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), активність еластази, активність уреаз, каталази, лізоциму, антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) та ступінь дисбіозу) і отримували сироватку крові в якій визначали рівень білірубіну, аланінтрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ) (Горячковский А.М., 2005; Левицкий А.П. с соавт., 2005; 2009; 2010).

У клінічних дослідженнях взяло участь 126 жінок віком від 32 до 46 років. Клініко-лабораторні дослідження склалися з трьох етапів.

Метою першого етапу роботи була оцінка рівня гігієни порожнини рота, стану тканин пародонту та аналіз структури захворювань пародонту у жінок після проведення ХТ з приводу РМЗ у порівнянні з жінками аналогічного віку без соматичної патології.

Було обстежено 58 жінок з РМЗ, в яких з моменту оперативного втручання пройшло 1-1,5 роки та які на момент обстеження пройшли 4-6 курсів ХТ за схемою FAS. Всі жінки знаходилися на диспансерному спостереженні в КНП «Одеський обласний онкологічний диспансер».

Групу порівняння склали 24 жінки аналогічного віку (32-44 роки) без РМЗ, які звернулися за стоматологічною допомогою в ДУ «ІСЦЛХ НАМН» або Медичний центр «Headline» (м. Одеса). У дослідження бралися практично здорові пацієнтки без соматичної патології або з патологією у стадії компенсації, без злоякісних пухлин, ті, що не приймають протягом тривалого часу будь-які лікарські засоби.

На другому етапі були вивчені клінічні особливості перебігу ГП I-II ст. у жінок після ХТ з приводу РМЗ у порівнянні з перебігом ГП I-II ст. у жінок без соматичної патології.

На цьому етапі було відібрано 49 жінок з ГП I-II ст., після проведеної ХТ з приводу РМЗ, які склали основну групу. 19 жінок з ГП I-II ст., без соматичної патології, які звернулися за пародонтологічною допомогою або знаходилися на диспансерному спостереженні у лікаря-пародонтолога, склали групу порівняння. Ще 18 жінок склали контрольну групу, до якої увійшли жінки або з інтактним пародонтом (7 жінок, 38,9 %) або з хронічним катаральним гінгівітом (11 жінок, 61,1 %), які вже були проліковані лікарем-пародонтологом, тобто на момент обстеження не мали запального процесу в пародонті.

У всіх жінок було досліджено стан гігієни порожнини рота і тканин пародонту з індексною оцінкою; за допомогою біохімічних досліджень ротової рідини оцінено стан антиоксидантної системи (АОС), перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), неспецифічний захист та ступінь дисбіозу (СД) порожнини рота, а також визначені основні імунологічні показники сироватки крові, які відбивають загальну імунологічну резистентність організму.

На третьому етапі клініко-лабораторних досліджень була проведена оцінка ефективності застосування запропонованого комплексного лікування ГП I-II ст. у жінок з РМЗ/ХТ¹.

Клініко-лабораторні дослідження були проведені до початку лікування жінок з ГП та РМЗ/ХТ, через 1 місяць та через 6 місяців.

Стоматологічне лікування жінок починали через 4-5 місяців після проведення останнього курсу ХТ, тобто після зникнення найближчих та відстрочених (через 1-6 тижнів) ускладнень, пов'язаних з цитотоксичною дією препаратів, в тому числі орального мукозиту.

Перед початком лікування були проведені бесіди зі всіма пацієнтками, що

¹ РМЗ/ХТ – наявність у пацієнтки раку молочної залози та проведення с цього приводу хіміотерапії у минулому (4-6 місяців тому)

прийняли участь у дослідженні, окреслена роль індивідуальної гігієни порожнини рота у підтримці стоматологічного здоров'я.

Всім пацієнткам була проведена санація порожнини рота, що включає лікування карієсу і його ускладнень та професійну гігієну порожнини рота (без використання ультразвукових приборів), аплікації, інстиляції антисептику мірамістин (реєстрація № UA/1804/01/01).

В залежності від призначеного подальшого лікування було сформовано 3 групи пацієнок з ГП I-II ст. та РМЗ/ХТ: 1 група – контрольна, 14 жінок, яким було проведено базове лікування; 2 група – порівняння, 18 жінок, яким додатково був призначений ЛПК місцевої дії, 3 група – основна, 21 жінка, яким були призначені ЛПК місцевої та загальної дії (повний ЛПК) та схема індивідуальної гігієни порожнини рота для використання у період ремісії ГП (табл. 1.).

Таблиця 1

Характеристика комплексу засобів для лікування генералізованого пародонтиту у жінок з РМЗ/ХТ

Засіб, що використовується		Основна дія	Режим застосування
ЛПК місцевої дії	Мукозо-адгезивний гель «Квертулідон»	антиоксидантна, нормалізація мікробіоценозу порожнини рота	вранці
	Мукозо-адгезивний гель «Ехіпозол»	імуномодельюча, стимуляція слиновиділення, проти-запальна, ранозагоююча	ввечері
	Зубна паста «Blend-a-med Pro-Expert Здорова свіжість»	карієспрофілактична, протизапальна, зменшення інтенсивності утворення зубного нальоту/каменю	2 рази на день
ЛПК загальної дії	«Лекасил»	гепатопротекторна, антидисбіотична, ангіопротекторна	по 1-2 табл. 3 р/день, через 1-1,5 години після прийому їжі, протягом 1 міс.
	«Поліоксидоній»	імуномодулююча, детоксикаційна, антиоксидантна	по 6 мг в одній ін'єкції 2 р. на тиждень протягом 1 міс.
	«Адаптол»	седативна, ноотропна, антиоксидантна	по 1 табл. (500 мг) 2 рази на добу протягом 1 міс.
Схема індивідуальної гігієни порожнини рота	Зубна паста «VITIS gingival»	зменшення інтенсивності утворення зубного нальоту і каменю, протизапальна, бактерицидна, протигрибкова, ремінералізація емалі	Вранці
	Зубний еліксир «Лізодент»	антимікробна, ранозагоювальна, імуностимулююча, проти-вірусна, очищувальна, протизапальна	1 ч.л. на 1/4 склянки води, 2-3 рази на добу
	Зубна паста Dentaïd xeros	усунення відчуття сухості в порожнині рота, проти-запальна, захисна,	Ввечері
	Гель Dentaïd xeros	зміцнення емалі, запобігання появи неприємного запаху з рота	Ввечері

Діагноз встановлювали згідно класифікації захворювань пародонту Данилевського М.Ф. (1994).

Перед проведенням клініко-лабораторних досліджень у хворих ретельно збирали анамнез. Визначення стоматологічного статусу проводили за загальноприйнятою методикою.

Стан гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою індексів Гріна-Вермільйона, Silness-Loe і Stallard (Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., 2000).

Для оцінки стану тканин пародонта використовували індекс РМА %, індекс кровоточивості ясен, пародонтальний індекс (РІ) Рассела, визначали глибину зондування пародонтальних кишень (ПК), втрату епітеліального прикріплення (ВЕП) (Куцевляк В.Ф., Лахтін Ю.В., 2002).

Оцінка протизапальної ефективності (ПЗЕ) комплексного лікування ГП проводилася за індексом кровоточивості, оцінка пародонтопротекторної ефективності (ППЕ) – за РІ Рассела.

Для оцінки ступеня і характеру деструкції кісткової тканини альвеолярних відростків і уточнення діагнозу проводили ортопантомографію (ORTHOPHOS XG 3, Sirona, Німеччина, характеристика рентгенівської трубки 80 kV, 10 mA).

Функціональну активність слинних залоз визначали за швидкістю саливації (Леонтьев В.К., Кисельникова Л.П., 2017).

Біохімічні дослідження передбачали визначення активності еластази, каталази, лізоциму, уреазі, вмісту МДА (Левицкий А.П. с соавт., 2002; 2005; 2010). За результатами біохімічних досліджень розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) (Левицкий А.П. із співавт., 2006) та ступінь дисбіозу (СД) (Левицкий А.П. с соавт., 2007).

Імунологічні дослідження. Вивчення особливостей імунологічного статусу у пацієнок з ГП проводилось імуноцитохімічним методом з використанням моноклональних антитіл (ПАП-метод з використанням імунного комплексу пероксидаза-антипероксидаза) (Дегтяренко Т.В. с соавт., 1999; Dellaporta S.L. et al., 1983).

Морфологічні дослідження слизової оболонки щоти експериментальних тварин проведені за методом Автандилова Г.Г. (1990).

Статистичну обробку результатів проводили біостатистичними методами аналізу на персональному комп'ютері IBM PC в пакетах Microsoft Excel 2010 і Statistica 6.1 (StatSoftInc., Серійний № AGAR909E415822FA) в режимі Windows XP. Статистично значущу відмінність оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента (Ланг Т.А., Сесик М., 2011; Трухачева Н.В., 2012).

Результати досліджень та їх обговорення. При проведенні першого етапу клінічних досліджень після збору анамнезу у жінок з РМЗ/ХТ було встановлено, що їх основними скаргами з боку порожнини рота були сухість СОПР (93,1 %), порушення смакової чутливості у вигляді гіпогезії (69,0 %) або дисгезії (24,1 %), набряк бокових поверхонь язика (43,1 %), тріщини губи та ангулярний хейліт (84,5 %). 41 пацієнтка (70,7 %) скаржилися на збільшення

частоти рецидивування хронічного герпесу СОПР та губ, що можна пояснити виникненням вторинного імунодефіциту після проведеної ХТ.

Основними скаргами з боку тканин пародонту були кровоточивість ясен (46,6 %), поява рухливості зубів (39,7 %), наліт або зубний камінь (77,6 %), неприємний запах з рота (37,9 %). Треба відмітити, що, не дивлячись на наявність скарг та неприємні відчуття, тільки 12,1 % осіб зверталися за стоматологічною допомогою протягом останнього року (після початку лікування РМЗ), що можна пояснити психологічними наслідками стресу, викликаного діагностуванням онкологічного захворювання, та зниженням, внаслідок цього, мотивації до збереження стоматологічного здоров'я.

При визначенні структури захворювань пародонту було встановлено, що в групі жінок з РМЗ/ХТ їх поширеність склала 100 %, а в контрольній групі жінок аналогічного віку без соматичної патології – 87,5 %, що було на 12,5 % менше ($p < 0,05$). Всім жінкам з РМЗ/ХТ був поставлений діагноз Генералізований пародонтит, випадків запальних захворювань пародонту не спостерігалось. Що стосується ступеня тяжкості пародонтиту, то ГП поч.-І ст. діагностувався у 12,1 % жінок, ГП І-ІІ ст. – у 56,9 %, ГП ІІ-ІІІ ст. – у 31 % осіб. Що стосується жінок контрольної групи, то в них превалював діагноз ГП поч.-І ступеня (37,5 %) та Хронічний катаральний гінгівіт (29,2 %).

У 14 жінок з РМЗ/ХТ (24,1 %) діагностували локалізований гіпертрофічний гінгівіт, виникнення якого було пов'язано з нераціональним протезуванням (10,3 %) та з нависаючими краями пломб (13,4 %).

Загострений перебіг ГП був діагностований у 46,6 % жінок з РМЗ/ХТ, серед пацієнток аналогічного віку без соматичної патології ГП в стадії загострення діагностували у 20,8 %, що було вдвічі меншим ($p < 0,05$).

Визначення гігієнічних індексів (ГІ) показало поганий рівень гігієнічного догляду за порожниною рота у пацієнток з РМЗ/ХТ (збільшення ГІ в 1,7-2 рази). Незадовільний і поганий рівень гігієни мали 70,7 % жінок проти 12,5 % у контролі ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про збільшення всіх пародонтальних індексів у жінок з РМЗ/ХТ: індекс РМА – в 2,5 рази, проба Шиллера-Писарева – в 1,7 рази, індекс кровоточивості – в 1,4 рази, індекс ПІ та глибина зондування ПК – в 2,9 рази і в 2,1 рази відповідно ($p < 0,05$), з'являється рухомість зубів та ВЕП.

Таким чином, результати клінічного обстеження жінок з РМЗ/ХТ свідчать про поганий рівень гігієни порожнини рота та превалювання в них дистрофічно-запального процесу в пародонті з симптоматичним гінгівітом середнього ступеня важкості у порівнянні з жінками аналогічного віку.

Виконання другого клінічного етапу роботи показало вищі гігієнічні індекси (на 42,6-50,6 %) у жінок з ГП та РМЗ/ХТ проти жінок з ГП без соматичної патології. Показники запалення (індекс РМА, проба Шиллера-Писарева, індекс кровоточивості) у пацієнток з ГП та РМЗ/ХТ збільшені, але достовірно не відрізняються від аналогічних показників у жінок з ГП без соматичної патології. Достовірні міжгрупові відмінності ($p_2 < 0,05$) мали ПІ

(збільшений на 25,9 %), рецесія ясен (збільшена в 1,7 разів), ВЕП (збільшена на 69,7 %). У пацієток з РМЗ/ХТ з'явилася рухомість зубів ($0,48 \pm 0,05$ бали), тоді як в жодній жінки групи порівняння рухомості не було зафіксовано, що свідчить про те, що у жінок з РМЗ/ХТ перебіг ГП характеризується більш вираженими дистрофічними змінами в пародонті.

Функціональна активність слинних залоз на тлі РМЗ/ХТ була зниженою до $0,21 \pm 0,03$ мл/хв., що відповідало гіпосалівації ІІІ ст. (при $0,45 \pm 0,05$ мл/хв. у жінок з ГП без соматичної патології, $p < 0,05$), що корелювало з основною скаргю жінок з РМЗ/ХТ, а саме сухістю СОПР (93,1 %).

При проведенні біохімічних досліджень ротової рідини жінок різних груп спостереження було встановлено, що у жінок з ГП без соматичної патології (група порівняння) та у жінок з ГП та РМЗ/ХТ (основна група), показники системи ПОЛ-АОС були порушені по відношенню до жінок контрольної групи ($p < 0,05$), але майже не відрізнялися між собою.

Що стосується показників запалення і неспецифічного захисту ротової рідини пацієток, то тут була встановлена міжгрупова різниця: активність еластази у жінок з РМЗ/ХТ перевищувала аналогічний показник у жінок без соматичної патології на 23,4 %, активність лізоциму – на 43,7 %, що свідчить про більшу інтенсивність запального процесу та напруження місцевого неспецифічного імунітету порожнини рота ($p_2 < 0,05$).

Активність уреаз та СД у жінок основної групи перевищували аналогічні показники в групі порівняння на 44,8 % та 59,8 % відповідно ($p_2 < 0,05$), що можна пояснити суттєвим порушенням місцевого неспецифічного захисту, а саме зниженою активністю лізоциму внаслідок проведеної ХТ.

При оцінці стану імунологічної реактивності організму у пацієток з ГП та РМЗ/ХТ встановлено серйозні дефекти функціонування імунної системи: лейкопенія, лімфопенія, зниження відсоткового і абсолютного вмісту практично усіх показників імунологічної реактивності організму (Т-лімфоцитів (CD 3), Т-хелперів (CD 4), Т-цитотоксичних-супресорів (CD 8), природних кілерів (CD 16), В-лімфоцитів (CD 19); підвищення процентного і абсолютного рівню лімфоцитів, експресуючих маркери адгезії (CD 54) і апоптозу (CD 95), зниження молекулярного маркера активації інтерлейкіну-2 (CD 25); фагоцитарної активності гранулоцитів; зниження вмісту імуноглобулінів всіх класів – Ig A, Ig M, Ig G).

Виявлені імунологічні порушення у хворих з ГП після РМЗ/ХТ є несприятливою прогностичною ознакою у прогресуванні захворювань пародонту, погіршенні їх перебігу, що потребує додаткової корекції виявлених порушень при лікуванні стоматологічної патології.

При проведенні експериментальних досліджень було встановлено, що внутрішньочеревне введення циклофосфану експериментальним тваринам призводить до зниження активності лізоциму з 76 ± 9 од/л до 51 ± 1 од/л ($p < 0,05$) у сироватці крові щурів, з 326 ± 42 од/кг до 196 ± 37 од/кг ($p < 0,05$) у гомогенатах ясен, що свідчить про зниження неспецифічного імунітету, більш

виражене в тканинах ясен (39,9 %), ніж в сироватці крові (32,9 %), що підтверджує отримані в клініці дані.

Введення циклофосфану щурам призводить до порушення регенерації раневого дефекту щоки. У щурів основної групи через 3 доби після нанесення травми слизової оболонки щоки спостерігалися більш виражені некротичні зміни пошкоджених тканин, потовщення стінки щоки за рахунок набряку і запальної клітинної інфільтрації всіх її шарів. На 10 добу після відтворення травматичного стоматиту, незважаючи на деяке ослаблення запальної реакції, потовщення стінки щоки було все ще значним, відзначався набряк тканин, повнокров'я і розширення дрібних кровоносних і лімфатичних судин. Регенерація покривного епітелію помірно виражена. Отже, утворення грануляційної тканини в порівнянні з контрольною групою тварин помітно відстало по часу. Зазначалося і безліч запально-клітинних інфільтратів в сполучній тканині навколо дрібних слинних залоз та їх вивідних протоків.

Таким чином, було встановлено, що при введенні циклофосфану спостерігається гіперактивація запального процесу і, як наслідок, утворення великих некрозів в слизовій оболонці щоки.

При оцінці лікувально-профілактичної дії гепатопротектору лекасилу в умовах моделювання токсичного гепатиту було доведено його високу ефективність, що підтверджується зниженням інтенсивності запального процесу в слизовій оболонці порожнини рота (зниження активності еластази на 30,7 %), нормалізацією мікробіоценозу (зменшення активності уреазы на 26,8 %, ступеня дисбіозу в 1,9 рази), підвищенням неспецифічного захисту (збільшення активності лізоциму на 44,9 %) в порожнині рота, а також зниженням в сироватці крові експериментальних тварин «печінкових» маркерів (рівень білірубину на 20,4 %, АЛТ на 56,9 %, активність ЛФ на 48,9 %).

Виконання третього етапу клініко-лабораторних досліджень показало значне зменшення кількості скарг хворих, особливо в основній групі. Жінки відмічали нормалізацію смакової чутливості, загоєння тріщин верхньої і нижньої губи та зменшення кількості ангулярного хейліту. Пацієнтки вказували на поліпшення стану тканин пародонту.

Визначення індексів гігієни показало значне покращення гігієнічного рівня порожнини рота жінок всіх груп з достовірними міжгруповими відмінностями тільки за показником зубного каменю ($p_2 < 0,05$), що свідчить про підвищення мотивації до проведення індивідуальної гігієни порожнини рота серед обстежених.

Не дивлячись на майже однакові гігієнічні показники порожнини рота, при проведенні індексної оцінки стану тканин пародонту пацієнток різних груп через 1 місяць були встановлені значні міжгрупові відмінності. Так, індекс РМА % в основній групі був меншим контрольної групи та групи порівняння на 73,7 % та 62,8 % відповідно, проба Шиллера-Писарева – на 62,4 % та 57,8 % відповідно, індекс кровоточивості – на 79,2 % і 71,0 % відповідно ($p_{1-2} < 0,05$).

ПЗЕ через один місяць склала 36,4 % в контрольній групі, 53,3 % в групі порівняння, 86,3 % в основній групі.

Зміни РІ й глибини зондування ПК були достовірними тільки у жінок основної групи, як по відношенню до показника до лікування (на 33,0 % і 40,9% відповідно), так і по відношенню до інших груп дослідження ($p_{1-2} < 0,05$).

Через 1 місяць у жінок контрольної групи швидкість саливації не змінилася ($0,23 \pm 0,01$ мл/хв. проти $0,22 \pm 0,03$ мл/хв. до лікування, $p > 0,05$), у жінок групи порівняння збільшилась на 34,4 %, у жінок основної групи, що приймали повний ЛПК, збільшилась на 56,1 %.

Біохімічні дослідження ротової рідини пацієток, проведені через 1 міс. після початку лікування ГП, показали нормалізацію показників, що вивчаються, у всіх групах хворих, проте динаміка їх змін в контрольній групі була менш вираженою і вірогідно відрізнялася від показників групи порівняння і основної групи (в 1,7-2,1 рази, $p_1 < 0,05$).

При співставленні показників ротової рідини жінок групи порівняння, що застосовували тільки ЛПК місцевої дії, та жінок основної групи, що приймали повний ЛПК, встановлено, що динаміка змін ферментативної активності слини була більш вираженою у жінок основної групи, проте достовірно вони відрізнялися тільки за активністю лізоциму ($p_2 < 0,05$), що можна пояснити включенням у ЛПК загальної дії в основній групі імуномодулятора.

Визначення основних імунологічних показників сироватки крові жінок показали, що застосування запропонованого ЛПК загальної дії, що передбачає використання поліоксидонію, лекасілу та адаптолу, при лікуванні ГП у жінок з РМЗ/ХТ оказує достовірний імуномодулюючий ефект, про що свідчить збільшення кількості лейкоцитів (на 10 %), лімфоцитів (на 16,5 %), Т-лімфоцитів CD3 (на 28,4 %), Т-хелперів CD4 (на 27,5 %), Т-цитотоксичних-супресорів CD8 (на 26,7 %), В-лімфоцитів CD 19 (на 36,8 %), вмісту природних кілерних клітин CD16 (на 15,4 %), підвищення субпопуляцій лімфоцитів, експресуючих маркер активації інтерлейкіну-2 (CD 25) (на 20,0 %), зниження маркерів адгезії (CD54), апоптозу (CD 95) (на 6,6 % та 16,0 % відповідно), збільшення фагоцитарної активності лейкоцитів (на 23,3 %), а також нормалізація гуморальної ланки (збільшення вмісту Ig A і Ig G на 12,2 % та 10,5 % відповідно при співставленні з групою порівняння).

Клінічні дослідження, проведені через 6 місяців, показали, що кількість скарг у жінок контрольної групи не зменшилася і була такою ж, як і на етапі до лікування. Використання ЛПК місцевої дії дозволило знизити кількість скарг хворих, проте через півроку 71,4 % осіб продовжували скаржитися на сухість в порожнині рота, 35,7 % – на змінену смакову чутливість, кровоточивість ясен та неприємний запах з рота. Що стосується жінок основної групи, то на сухість СОПР скаржилися тільки 33,0 % пацієток, інші скарги носили поодинокий характер.

Кількість жінок з загостреним перебігом ГП в контрольній групі склало 50,0 %, в групі порівняння – 35,7 %, в основній групі – 13,3 %. Пацієтки із загостреним перебігом ГП скаржилися на дискомфорт або постійний біль в

яснах, запах з рота, виражену кровоточивість (при прийомі їжі, чищення зубів). Об'єктивно відзначалася набряклість ясен, гіперемія, виражена кровоточивість при зондуванні, наявність грануляційної тканини в ПК, у деяких пацієнтів сформувалися пародонтальні абсцеси. Загострення супроводжувалося погіршенням загального стану (головний біль, нездужання).

Визначення гігієнічних та пародонтальних індексів у жінок всіх груп дослідження показало їх погіршення у порівнянні з показниками, отриманими через 1 місяць після початку лікування ГП, проте динаміка їх змін в групах була різною. Так, в контрольній групі показники, що вивчаються, не відрізнялися від показників до лікування ($p > 0,05$).

При співставленні клінічних показників жінок групи порівняння, що застосовували тільки ЛПК місцевої дії, та жінок основної групи, що приймали повний ЛПК, встановлена ще більша достовірна міжгрупова різниця ніж на терміні спостереження 1 місяць. Так, ГІ в основній групі були нижчими за групу порівняння на 32,7-63,7 %, індекс РМА – в 3,5 рази, проба Шилера-Писарева – в 2,1 рази, індекс кровоточивості – в 2,0 рази. Проведене лікування дозволило отримати ППЕ (за PI Russel) у 23,6 % в основній групі (при 14,6 % у групі порівняння).

Що стосується функціональної активності слинних залоз, то у пацієнок контрольної групи вона погіршилася не тільки по відношенню до показників одразу після лікування, але і по відношенню до вихідних показників. У групі порівняння швидкість саливації була вище вихідних значень на 28,5 %, в основній групі – майже в 1,5 рази, хоча і не досягла нормативного рівня.

Таким чином, отримані результати свідчать про високу ефективність запропонованого лікування ГП у жінок з РМЗ/ХТ, що включає комплекс препаратів місцевої та загальної дії, і недостатність проведення базової терапії ГП або використання ЛПК тільки місцевої дії, що підтверджується тривалістю ремісії захворювання, показниками гігієнічних та пародонтальних індексів, функціональною активністю слинних залоз через 6 місяців.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування та профілактики загострень генералізованого пародонтиту у жінок з раком молочної залози, що перенесли хіміотерапію, на основі вивчення клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання пародонту та обґрунтування й розробки патогенетично спрямованої терапії і профілактики захворювання.

1. У жінок з раком молочної залози, що перенесли хіміотерапію, встановлено 100 % поширеність генералізованого пародонтиту з превалюванням дистрофічних змін в пародонті (PI Russel збільшений на 25,9 % у порівнянні з жінками з ГП без соматичної патології, рецесія ясен – в 1,7 разів, втрата епітеліального прикріплення – на 69,7 %), поганий гігієнічний рівень

(збільшення гігієнічних індексів на 33,9-50,6 %), гіпосалівацію III ступеня та значне зниження неспецифічного захисту порожнини рота (знижена в 4,4 рази активність лізоциму з міжгруповою різницею 43,7 %).

2. Показано, що у жінок з раком молочної залози, що перенесли хіміотерапію, генералізований пародонтит перебігає на тлі значного порушення функціонування імунної системи (лейкопенія, лімфопенія, зниження відсоткового і абсолютного вмісту практично усіх показників імунологічної реактивності організму (зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD 3) на 57,8 %, Т-хелперів (CD 4) на 53,0 %, Т-цитотоксичних-супресорів (CD 8) на 61,9 %, природних кілерів (CD 16) на 50,0 %, В-лімфоцитів (CD 19) на 65,0 %, фагоцитарної активності гранулоцитів на 21,8 %; зниження вмісту імуноглобулінів всіх класів – на 6,4-13,3 %).

3. Доведено здатність протипухлинного препарату циклофосфану знижувати неспецифічну імунологічну реактивність в експериментальних тварин, причому в тканинах ясен спостерігалось більш виражене зниження неспецифічного імунітету (зниження активності лізоциму на 39,9 %), ніж в сироватці крові (на 32,9 %), а також встановлена виражена негативна дія на регенеративні властивості слизової оболонки порожнини рота, про що свідчить гіперактивація запального процесу і, як наслідок, утворення великих за площею некрозів в слизовій оболонці щоки експериментальних тварин.

4. В експерименті в умовах моделювання токсичного гепатиту доведено високу лікувально-профілактичну ефективність нового гепатопротектору, що містить лецитин, макуху розторопші та цитрат кальцію, та показано його здатність гальмувати в слизовій оболонці щоки розвиток запалення (зниження активності еластази на 30,7 %), нормалізувати мікробіоценоз (зменшення активності уреази на 26,8 %, ступеня дисбіозу в 1,9 рази), збільшувати неспецифічний захист (збільшення активності лізоциму на 44,9 %) в порожнині рота, а також знижувати в сироватці крові експериментальних тварин «печінкові» маркери (рівень білірубіну на 20,4 %, АЛТ на 56,9 %, активність ЛФ на 48,9 %).

5. Показано, що запропоноване комплексне лікування генералізованого пародонтиту у жінок з раком молочної залози після хіміотерапії дозволило зменшити кількість скарг хворих (на 38,1 % у віддалений термін), сприяло покращенню гігієнічного стану порожнини рота (на 22,4-31,8 %), зменшенню запального процесу в пародонті (на 57,8-71,0 %), стимуляції слиновиділення (на 21,9 %), що дало можливість отримати протизапальну ефективність 86,3 % через 1 місяць після лікування (36,4 % в контрольній групі, 53,3 % в групі порівняння при використанні комплексу засобів тільки місцевої дії), пародонтопротекторну ефективність 23,6 % через 6 місяців (14,6 % у групі порівняння).

6. За результатами біохімічного дослідження ротової рідини пацієнток з раком молочної залози та проведення хіміотерапії встановлено, що застосування запропонованого лікування генералізованого пародонтиту зменшує активність запального процесу, перекисне окислення ліпідів, підвищує

неспецифічний і антиоксидантний захист, нормалізує мікробіоценоз порожнини рота хворих, про що свідчить зменшення активності еластази на 44,5 %, вмісту МДА на 55,3 %, уреазу на 69,0 %, збільшення активності каталази в 2,2 рази, індексу АПІ в 4,3 рази.

7. Доведено здатність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу засобів чинити достовірну імуномодулюючу дію при лікуванні ГП у жінок з раком молочної залози після хіміотерапії, про що свідчить збільшення кількості лейкоцитів (на 10 %), лімфоцитів (на 16,5 %), Т-лімфоцитів CD3 (на 28,4 %), Т-хелперів CD4 (на 27,5 %), Т-цитотоксичних-супресорів CD8 (на 26,7 %), В-лімфоцитів CD 19 (на 36,8 %), вмісту природних кілерних клітин CD16 (на 15,4 %), підвищення субпопуляцій лімфоцитів, експресуючих маркер активації інтерлейкіну-2 (CD 25) (на 20,0 %), зниження маркерів адгезії (CD54), апоптозу (CD 95) (на 6,6 % та 16,0 % відповідно), збільшення фагоцитарної активності лейкоцитів (на 23,3 %), а також нормалізація гуморальної ланки (збільшення вмісту Ig A і Ig G на 12,2 % та 10,5 % відповідно при співставленні з групою порівняння).

8. Клініко-лабораторними дослідженнями у віддалений термін спостереження встановлена висока ефективність запропонованої комплексної терапії та схеми індивідуальної гігієни порожнини рота щодо профілактики загострень генералізованого пародонтиту у пацієнток з раком молочної залози після хіміотерапії (кількість жінок із загостреним перебігом ГП в основній групі склала 13,3 % проти 35,7 % у групі порівняння та 50,0 % у контрольній групі).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для лікування та профілактики загострення генералізованого пародонтиту у жінок з РМЗ після перенесеної хіміотерапії рекомендовано використання наступного комплексу засобів:

а) місцевої дії:

- мукозо-адгезивний гель «Квертулідон» (вранці)
- мукозо-адгезивний гель «Ехіпозол» (ввечері)
- зубна паста «Blend-a-med Pro-Expert Здорова свіжість»;

б) загальної дії (після консультації з лікарями-інтерністами):

- гепатопротектор «Лекасил» (по 1-2 табл. 3 рази/день, через 1-1,5 години після прийому їжі, протягом 1 міс.)

- імуномодулятор «Поліоксидоній» (по 6 мг в одній ін'єкції 2 рази на тиждень протягом 1 міс.)

- заспокійливе «Адаптол» (по 1 табл. 2 рази на добу протягом 1 міс.)

2. Після стабілізації запально-дистрофічного процесу в пародонті в період ремісії ГП рекомендовано використання наступної схеми гігієнічного догляду за порожниною рота:

- зубна паста «VITIS gingival» (вранці);

- зубний еліксир «Лізодент» (1 ч.л. на 1/4 склянки води, 2-3 рази на добу);

- зубна паста «Dentaid xeros» (ввечері)

- гель «Dentaid xeros» (ввечері)

3. Для лікування захворювань пародонту у жінок з РМЗ/ХТ не рекомендовано використання антисептика хлоргексидину через збільшення явищ гіпогезії та інтенсивності відкладення зубного нальоту.

4. Через зниження мотивації до збереження стоматологічного здоров'я внаслідок психологічного стресу, викликаного діагностуванням онкологічного захворювання, жінки даної категорії потребують тривалого диспансерного спостереження, постійного підвищення мотивації та інструктажу пацієнта.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гінжул І.В. Дослідження стану тканин пародонта у пацієнок з раком молочної залози в умовах проведення антинеопластичної хіміотерапії / І. В. Гінжул // East European Scientific Journal (Польща). – 2019. – № 7 (47). – С. 66-69.

2. Шнайдер С.А. Стан імунологічної реактивності організму у пацієнок з генералізованим пародонтитом і генералізованим пародонтитом на тлі раку молочної залози / С. А. Шнайдер, І. В. Гінжул // Вісник стоматології. – 2019. – № 2, Т. 32. – С. 33-37. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі результатів імунологічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

3. Шнайдер С.А. Клінічна ефективність використання комплексу заходів для лікування генералізованого пародонтиту у жінок після проведеної хіміотерапії х приводу раку молочної залози / С. А. Шнайдер, І. В. Гінжул // Colloquium-Journal (Польща). – 2019. – № 17 (41). – С. 49-54. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні пацієнок, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Гинжул И. В. Влияние гепатопротектора, содержащего жмых расторопши, на состояние слизистой оболочки щеки крыс с токсическим гепатитом / И. В. Гинжул, С. А. Шнайдер, И. А. Селиванская // Вісник стоматології. – 2016. – № 4. – С. 5-8. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, зборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Левицкий А.П. Влияние различных патогенов на активность лизоцима в тканях полости рта крыс / А. П. Левицкий, М. А. Остафийчук, О. Е. Успенский, Г. З. Борис, А. И. Фурдычко, И. В. Гинжул, В. Л. Васюк, В. Т. Степан, М. Ф. Ярынич, Е. П. Ступак // Journal of Education, Health and Sport (Польща). – 2017. – Vol. 7, No 8. – P. 1070-1081. *Участь здобувача полягає у проведенні частини експериментальних досліджень з визначення патогенетичної дії цитостатику циклофосфану, аналізі отриманих даних, підготовці статті до друку.*

6. Гинжул И.В. Исследования влияния различного уровня иммунологической реактивности организма на процессы регенерации слизистой оболочки полости рта и пути их коррекции [в кн. Шнайдер С.А.,

Скиба В.Я. Экспериментальная терапия воспалительно-дистрофических заболеваний тканей полости рта] / И.В. Гинжул, В.В. Лепский, В.В. Лепский, О.И. Скиба. – Одесса: изд-во КП ОГТ, 2019. – С. 34-57. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних і гістологічних досліджень щодо вивчення дії циклофосфану на регенеративну здатність слизової оболонки порожнини рота, аналізі отриманих даних, написанні розділу монографії.*

7. Левицкий А.П. Экспериментальные модели стоматита [в кн. Шнайдер С. А. Левицкий А. П. Экспериментальная стоматология. Часть 1: экспериментальные модели стоматологических заболеваний] / А. П. Левицкий, В. Я. Скиба, В. Н. Почтарь, С. А. Демьяненко, О. Е. Успенский, И. В. Гинжул, М. А. Остафийчук, А. В. Скиба. – Одесса: изд-во КП ОГТ, 2017. – С. 103-119. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень щодо відтворення токсичних гепатогенних стоматитів, написанні розділу монографії.*

8. Гинжул И. В. Применение антидисбиотических препаратов при экспериментальном иммунодефицитном стоматите / И. В. Гинжул, О. Е. Успенский // Бюллетень XIV чтений им. В.В. Подвысоцкого, 27-28 мая 2015 г.: тезисы докл. – Одеса, Фенікс, 2015. – С. 40-41. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

9. Макаренко О. А. Применение биофлавоноидов для профилактики стоматологических заболеваний / О. А. Макаренко, А. И Фурдычко, В. Н. Почтарь, И. В. Гинжул // Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини : VIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародн. участю, М. Вінниця, 9-10 листопада 2015 р.: тези допов. – Вінниця, 2015. – С. 175-176. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

10. Левицкий А.П. Аліментарні та дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних захворювань / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. П. Ступак, І. В. Гінжул, Т. В. Томіліна // Клінічна стоматологія (Інноваційні технології в стоматології : VII наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 25 вересня 2015 р.: тези допов.). – 2015. – № 3-4 (12-13). – С. 94. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень з використання цитостатику, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

АНОТАЦІЯ

Гінжул І.В. Оптимізація лікування генералізованного пародонтиту у жінок з раком молочної залози після проведення антинеопластичної хіміотерапії. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», Одеса, 2020.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування та подовженню ремісії генералізованого пародонтита у жінок, що перенесли хіміотерапію з приводу раку молочної залози на основі вивчення клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та обґрунтування й розробки патогенетично спрямованої терапії і профілактики захворювання.

Виявлено основні скарги хворих, низку особливостей перебігу ГП у жінок з РМЗ, що перенесли ХТ, показників гуморальної та клітинної ланок імунітету, факторів неспецифічної резистентності ротової порожнини.

Запропоновано комплекси засобів місцевої і загальної дії для лікування й профілактики загострень генералізованого пародонтиту у жінок з РМЗ/ХТ, які включають протизапальні, імуностимулюючі, мукозо- й гепатопротекторні засоби, а також схема гігієнічного догляду за порожниною рота, та доведена ефективність їх використання за допомогою клінічних, біохімічних, імунологічних досліджень у найближчі та віддалені терміни спостереження.

Ключові слова: рак молочної залози, хіміотерапія, генералізований пародонтит, лікування, профілактика.

АННОТАЦІЯ

Гинжол І.В. Оптимізація лікування генералізованого пародонтита у жінок з раком молочної залози після проведення антинеопластическої хіміотерапії. – Рукопись.

Дисертація на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.22 – Стоматология. – Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины», Одесса, 2018.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности лечения и продлению ремиссии генерализованного пародонтита у женщин с раком молочной железы после химиотерапии на основе изучения клинико-иммунологических особенностей течения заболевания и разработки патогенетически направленной терапии и профилактики заболевания.

Установлены особенности клинического течения генерализованного пародонтита и гомеостаза ротовой жидкости у женщин с раком молочной железы после проведенной химиотерапии и показана 100% распространенность пародонтита с превалированием дистрофических изменений в пародонте в сочетании с плохим гигиеническим уровнем, гипосаливацией и значительным снижением неспецифической защиты полости рта. Показано, что генерализованный пародонтит у женщин с раком молочной железы после проведенной химиотерапии протекает на фоне выраженного иммунодефицита, что является неблагоприятным прогностическим признаком в прогрессировании заболеваний пародонта.

По результатам экспериментальных исследований доказано, что введение циклофосфана снижает неспецифическую иммунологическую реактивность, причем в тканях десны наблюдалось более выраженное снижение неспецифического иммунитета (на 39,9 %), чем в сыворотке крови (на 32,9 %),

а также оказывает выраженное негативное воздействие на регенеративные свойства слизистой оболочки полости рта.

В эксперименте доказана высокая лечебно-профилактическая эффективность нового гепатопротектора, содержащий лецитин, жмых расторопши и цитрат кальция, в условиях моделирования токсического гепатита.

Для лечения и профилактики обострений генерализованного пародонтита у женщин с раком молочной железы после проведенной химиотерапии предложено использование комплекса средств местного и общего действия и схема индивидуальной гигиены полости рта для использования в период ремиссии генерализованного пародонтита.

Установлено, что использование предложенной комплексной терапии позволило получить противовоспалительную эффективность 86,3% через 1 месяц после лечения (36,4 % в контрольной группе, 53,3 % в группе сравнения при использовании комплекса средств только местного действия), пародонтопротекторную эффективность 23,6 % через 6 месяцев (14,6 % в группе сравнения), уменьшить на 20,3 % количество лиц с обострившимся течением ГП через полгода, нормализовать биохимические показатели ротовой жидкости и иммунологический статус больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, генерализованный пародонтит, лечение, профилактика.

ANNOTATION

Ginzul I.V. Optimization of the treatment of generalized periodontitis in women with breast cancer after antineoplastic chemotherapy. – As a manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences (PhD) in the specialty 14.01.22 – Stomatology. – State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2020.

The dissertation is devoted to increase of efficiency of treatment and prolongation of remission of generalized periodontitis in women who have undergone chemotherapy for breast cancer on the basis of studying clinical and immunological features of the course of the disease and substantiation and development of pathogenetically directed therapy and prevention.

The main complaints of patients, a number of features of the course of GP in women with breast cancer who underwent HT, indicators of humoral and cellular immunity, factors of nonspecific resistance of the oral cavity were revealed.

Complexes of local and general action for the treatment and prevention of exacerbations of generalized periodontitis in women with breast cancer, including anti-inflammatory, immunostimulatory, mucosal and hepatoprotective agents, as well as the scheme of oral hygienic care, and clinical efficacy have been proposed biochemical, immunological studies in the near and far terms of observation.

Key words: breast cancer, chemotherapy, generalized periodontitis, treatment, prophylaxis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

СОПР – слизова оболонка порожнини рота

РМЗ – рак молочної залози

ХТ – хіміотерапія

МДА – малоновий діальдегід

ГП – генералізований пародонтит

ВЕП – втрата епітеліального прикріплення

СД – ступінь дисбіозу

АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс

ГІ – гігієнічний індекс

ПЗЕ – протизапальна ефективність

ППЕ – пародонтопротекторна ефективність