

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М. І. ПИРОГОВА  
Державна установа  
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**КУШТА АННА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК: 616.716.1/.4:617.52:616.31/.32-006-689.5

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЇ ОРГАНІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА  
ГЛОТКИ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ  
ДІЛЯНКИ З УРАХУВАННЯМ ПАТОГЕНЕЗУ ПОРУШЕНЬ КОВТАНЬ**

(експериментально-клінічне дослідження)

14.01.22 – стоматологія

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів та текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ А.О. Кушта

Науковий консультант – Шувалов Сергій Михайлович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

Вінниця – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Кушта А.О.* Відновлення функції органів ротової порожнини та глотки у хворих з пухлинами щелепно-лицевої ділянки з урахуванням патогенезу порушень ковтання (експериментально-клінічне дослідження). Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – «Стоматологія», в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2023 р.

Дисертацію присвячено комплексному підходу до відновлення функцій органів ротової порожнини у інтра- та післяопераційному періоді, який включає адекватне усунення больового синдрому, об'єктивізацію методів діагностики ступеню функціональних порушень з метою відновлення жування та ковтання, забезпечення раціонального харчування, корекції дисбіозу ротової порожнини, що складають єдиний лікувально-реабілітаційний комплекс у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки. А також з'ясуванню механізмів функціональних порушень при радикальних оперативних втручаннях, починаючи з контакту у передньому відділі та подальшому в ділянці тіла, кореня язика, дна ротової порожнини та ротоглоткового сфінктеру, тобто розгляду даних ділянок, як похідних нейро-м'язових комплексів I-III зябрових дуг. Такий підхід сприяє системному вивченню та оцінці патогенетичних механізмів порушення ковтання, вказує та обґрунтовує шляхи їх вирішення.

Проблема відновлення післяопераційних дефектів, харчування та супортивна терапія хворих залишається не вирішеною, незважаючи на дослідження в окремих напрямках цієї проблеми в Україні та в світі. Так, одні автори розглядають методи відновлення та пластики дефектів, інші приділяють увагу знеболенню, і лише незначна кількість вивчає функціональні порушення та особливості харчування. Таким чином, профілактика та відновлення порушень ковтання у хворих на рак ротової

порожнини та ротоглотки залишаються одним з пріоритетних завдань, яке ще остаточно не вирішене.

На сьогоднішній день фактично відсутні системні уявлення щодо шляхів післяопераційної реабілітації акту ковтання, ускладнена об'єктивізація ступеню порушень ковтання, діагностика функціональної недостатності. Не розроблено методи об'єктивного контролю по оцінці дефекту і ступеню порушення акту ковтання. Методи ультразвукової діагностики використовуються рідко, крім того досі не розроблено методіку ультразвукового дослідження акту ковтання, в зв'язку із складністю анатомічної будови та інтерпретації на ультразвуковому зображенні.

Залишаються неефективними і недостатньо розробленими методи знеболення для безболісного ковтання, в зв'язку з відсутністю комплексу блокад і складністю інервації даної ділянки. Недостатньо вивчено біохімічні чинники, які впливають на регенерацію ранового дефекту на тлі аліментарної недостатності (стан білкового та вуглеводного обміну, стан імунної системи, дисбіоз ротової порожнини). Відсутні обґрунтовані методіки до- та післяопераційного лікувального харчування хворих з дефектами щелепно-лицевої ділянки. Зокрема, не розроблені рекомендації щодо доцільності застосування препаратів-коректорів нутритивного статусу хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки.

Таким чином, для вирішення поставлених проблем був обраний напрямок дисертаційного дослідження у створенні комплексного підходу, який включатиме повне усунення больового синдрому, розробку методів діагностики ступеню функціональних порушень з метою відновлення ковтання, забезпечення раціонального, повноцінного харчування, корекцію дисбіозу ротової порожнини, застосування реконструктивних оперативних втручань з максимально можливим збереженням функції ковтання, що складає єдиний комплекс реабілітації хворих. В роботі наведено експериментально-клінічне обґрунтування та нове вирішення науково-практичного завдання хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

Відповідно до отриманих результатів сформовано новий погляд на варіанти функціональних порушень в залежності від об'єму тканин, які видаляються в межах нейро-м'язових комплексів, що відповідають закладці в ембріогенезі I-III зябрових дуг. В основу анатомо-фізіологічних принципів проведення функціонально-зберігаючих операцій покладений поділ початкових відділів харчового тракту (ротової порожнини та глотки) на три нейро-м'язові комплекси. Досліджуючи рух язика у початковій фазі ковтання було виявлено, сформовано і вперше описано язиково-піднебінний рефлекс, який полягає в здійсненні рефлексорного контакту, похідних I-II зябрових дуг, кінчика язика і слизової оболонки різцевого відділу твердого піднебіння з передачею імпульсу через гілки трійчастого нерву в головний мозок, з наступною командою м'язам язика до напруження, підйому його кореня і здійснення акту ковтання (Свідоцтво про авторське право на твір № 114581 від 1.09.2022 р.). В роботі була виявлена суттєва анатомо-фізіологічна особливість - поняття про фасціальну зв'язковий футляр, який охоплює глотку, утворений похідними I-III зябрових дуг, укріплює її в місці ротоглоткового звуження (Свідоцтво про авторське право на твір № 114582 від 1.09.2022 р.), який допомагає м'язовому апарату проштовхувати харчову грудку в стравохід. Розподіл функції нейро-м'язового апарату I-II та III дуг надзвичайно важливий при плануванні оперативних втручань, передбаченні можливих порушень формування харчової грудки та ковтання.

Не менш важливою проблемою у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки є підтримуюча терапія в післяопераційному періоді. Для підтвердження запропонованої супортивної терапії у хворих з нутритивною недостатністю в післяопераційному періоді було виконано експериментальну частину роботи, яку проведено в науково-дослідній лабораторії з до клінічного вивчення фармакологічних речовин Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Експерименти виконані на 90 щурах лінії Вістар у відповідності до законів та вимог. Етичність експериментальних досліджень підтверджено висновком комісії з біоетики

ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 3 від 25.03.2021 р.)

На першому етапі було розроблено та валідизовано експериментальну модель формування аліментарної дистрофії шляхом часткової харчової депривації зі зменшенням раціону на 70 % протягом 10 діб. В результаті у тварин відмічалась втрата маси тіла та зміни біохімічних показників білкового, вуглеводного та жирового обмінів, які відповідають таким у хворих з нутритивною недостатністю (Патент України № 147539 від 19.05.2021 р.). В подальшому на даній моделі було досліджено особливості регенерації тканин (на моделі шкірних ран) на фоні часткової харчової депривації, з різними схемами підтримуючої терапії (суміш для ентерального харчування «Peptamen» та його комбінація з Глутаргіном (комбіноване клінічне ентеральне харчування)).

В ході експерименту були отримані нові дані, які свідчать, що повне загоєння ран шкіри поперекової ділянки у щурів з модельною патологією без корекції відбувалось на 28 добу експерименту, що на 46,4 % повільніше, ніж в контрольній групі. Корекція нутритивного статусу у вигляді ентерального харчування прискорювала загоєння шкірних дефектів на 32,1 %, а додаткове введення Глутаргіну – на 39,3 % ( $p < 0,05$ ). Динаміка маси тіла, біохімічні, гістологічні та морфологічні дослідження підтвердили якісні позитивні зміни у тварин. Відновлення харчового балансу сприяло підвищенню стресостійкості, позитивним змінам когнітивних та поведінкових показників у щурів, які значно погіршувались за умов часткової харчової депривації. Найкращі результати отримано за застосування ентерального харчування «Peptamen» у комбінації з амінокислотним комплексом Глутаргін. Дані експерименту свідчать про високу ефективність комплексного застосування ентерального харчування «Peptamen» та Глутаргіну на процеси загоєння ран, стресостійкість та поведінкові реакції тварин, нутритивний статус. Це достовірно свідчить про позитивний вплив запропонованої комплексної терапії на загоєння ран через вплив на мікроциркуляцію та білково-вуглеводний обмін, які відіграють важливу роль у процесах регенерації

м'яких тканин. Результати проведених експериментальних досліджень свідчать про ефективність та значну перспективність застосування комбінації ентерального харчування та Глутаргіну в клінічній практиці з метою корекції нутритивного статусу хворих.

Клінічні спостереження були проведено за 76 хворими з гістологічно верифікованими злоякісними пухлинами ротової порожнини та ротоглотки I-IVa стадії, з відсутньою важкою декоменсованою супутньою патологією. Вік хворих складав  $(57,9 \pm 12,3)$  років. Хворі із IVb-c стадією захворювання з наявністю віддалених метастазів у дослідження не були включені. Лікування хворих проводили згідно «Стандартам діагностики і лікування онкологічних хворих», зокрема клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим із раком ротової порожнини і ротоглотки – Наказ МОЗ України № 247 від 28.03.2016 р., а також протоколами надання медичної допомоги хворим на злоякісні новоутворення розробленими Національним інститутом раку від 2011 року. Усі хворі були поділені на дві групи залежно від методу лікувально-реабілітаційних заходів. Основна група складала 39 осіб, яким виконували передопераційний курс променевої терапії, з подальшим оперативним втручанням (видалення пухлини з пластиком місцевими тканинами (56 %) та регіонарними, відділеними артералізованими клаптями (44 %)) та призначенням комплексного клінічного ентерального харчування, з комбінованим знеболенням в післяопераційному періоді і застосуванням місцево (післяопераційна рана) в ротовій порожнині Лізоциму; група порівняння (37 осіб) - передопераційний курс променевої терапії та оперативне втручання (з пластиком місцевими тканинами (74 %) та регіонарними та відділеними клаптями (26 %) після передопераційного курсу променевої терапії з подальшим назоштравохідним харчуванням та післяопераційним знеболенням нестероїдними протизапальними засобами.

Проведено спостереження за відновленням функцій органів ротової порожнини на основі об'єктивних досліджень жування, ковтання у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки після комплексу лікувально-

реабілітаційних заходів, з включенням реконструктивних операцій, корекцією нутритивного статусу, дисбіозу й запальних явищ ротової порожнини з урахуванням больового синдрому та загальноприйнятими методами лікування.

Досліджено можливість ультразвукового вивчення функціональної активності м'язів ротової порожнини та виведені показники нормального акту ковтання на 57 особах без патології ротової порожнини та безболісного ковтання (Патент України № 150521 від 2.03.2022 р.).

При клінічному спостереженні за хворими був також виявлений позитивний ефект застосування ультразвукового дослідження акту ковтання у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки. Проте він був різним в залежності від лікування. Для порівняння показників УЗД акту ковтання у групах хворих запропонований критерій ефективності лікування. З розрахунків якого виходить, що запропонований метод комплексних лікувально-реабілітаційних заходів на 15 % ефективніший, від відомих методів. Розроблено прогностичну модель для УЗД акту ковтання.

Показано, що для відновлення функції та об'ємів органів ротової порожнини необхідно враховувати обсяг післяопераційного дефекту та вибір пластики. Так, при дефектах до втрати 1/3 об'ємів ротової порожнини із незначним порушенням функції можливе закриття місцевими тканинами. При дефектах більше 1/3, необхідно застосовувати пластику регіонарними чи вільним клаптом із судинами, а при об'ємних дефектах, що включають кістки обов'язково і вільний трансплантат кістки та шкірно-м'язовий клапоть на ніжці чи вільний клапоть із судинами.

З метою комплексної оцінки функціонального стану органів ротової порожнини в до- та післяопераційному періоді, окрім ультразвукового дослідження акту ковтання, проводили дослідження жувальної ефективності. Запропонована функціональна проба з застосуванням двокольорових гумок та оцінкою її при формуванні харчової грудки в звичних зонах у хворих з пухлинами ротової порожнини індивідуально

(Свідоцтво про авторське право на твір № 115597 від 2.11.2022 р.).

В результаті дослідження було з'ясовано, що у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки у післяопераційному періоді відмічалось зниження жувальної ефективності на 5-30 %, що пов'язано з наявністю об'ємних післяопераційних дефектів м'яких та твердих тканин. Важкість порушень жування залежала від методики заміщення видалених тканин, закриття дефектів (місцевими тканинами чи віддаленими клаптями), знеболення, корекції неспецифічного місцевого імунітету та нутритивного статусу. При порівнянні жувального показника до оперативного втручання і на 10 добу післяопераційного періоду у хворих основної групи реєстрували меншу різницю показників, ніж у хворих групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Для повного знеболення нижньої третини обличчя і акту ковтання вперше запропонований комплекс провідникових блоkad, який блокує широкі анастомози шийного сплетення, язикоглоткового та нижньощелепного нервів (Патент України № 143135 від 10.07.2020 р.). В першу післяопераційну добу інтенсивність больового синдрому у хворих основної групи за шкалою ВАШ становила в середньому 5-7 балів, що було статистично меншим за аналогічний показник в групі порівняння (6-9 балів,  $p < 0,05$ ). Аналогічні зміни спостерігались на 3, 7 та 10 добу. Також виявлена тенденція до зниження тривалості безболісного періоду при застосуванні препаратів загальної дії, на відміну від тривалого післяопераційного провідникового знеболення, де проміжки безболісного періоду зростали ( $p < 0,05$ ).

Проведені дослідження також показали, що важливу роль в активізації імунної системи ротової порожнини (неспецифічного імунітету) хворих, відіграє використання фітогелю Лізоциму місцево. Він дозволяє покращити результати лікування, достовірно прискорюючи період відновлення та одужання, зменшуючи кількість ускладнень при загоюванні ран ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати проведених досліджень свідчать, що комплексне лікування у хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки з



застосуванням корекції нутритивного статусу та дисбіозу, з усуненням больового синдрому за клінічними, функціональними та лабораторними, експериментальними, морфометричними даними сприяє вірогідному підвищенню ефективності відновлення функцій органів ротової порожнини ( $p < 0,05$ ) та може бути рекомендовано до широкого використання в клініці щелепно-лицевої хірургії та онкології.

Ключові слова: рак ротової порожнини, порушення жування, ковтання, ультразвукова діагностика, знеболення, пластика, реконструкція, регенерація, ентеральне харчування, ротова рідина, місцевий імунітет, язиково-піднебінний рефлекс, фасціально-зв'язковий футляр, тривожність, якість життя.

## ANNOTATION

*Kushta A.O.* Restoration of the function of oral cavity organs and the pharynx in patients with maxillofacial tumors, considering the pathogenesis of swallowing disorders (experimental and clinical study). Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.22 "Dentistry", in the field of knowledge 22 "Public health service" - Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2023.

The dissertation is devoted to integrated approach to restoration of oral cavity functions in intra- and postoperative periods, which includes adequate control of pain syndrome, objectification of methods for diagnosing the severity of functional disorders in order to restore chewing and swallowing, ensuring rational nutrition, correction of oral dysbiosis. All those components are considered to be a single treatment and rehabilitation complex used in patients with oral cavity and oropharyngeal cancer. The thesis also deals with studying the mechanisms of functional disorders in radical surgical interventions, starting with contact in the front portion of the oral cavity and further in the region of the body, the root of the

tongue, the floor of the oral cavity and oropharyngeal sphincter, that is, considering those areas as derivatives of neuromuscular complexes of I- III gill arches. This approach contributes to systematic study and assessment of pathogenetic mechanisms of swallowing disorders, suggests the ways of their management.

Although a number of relevant studies are underway, both in Ukraine and abroad, dealing with some aspects of postoperative management of patients with maxillofacial tumors, the problems related to repair of defects, nutritional and supportive therapy in such patients remain to be solved. Some authors present methods of restoration and plastic surgery, others focus on pain control, but a small number of investigators study functional disorders and specific nutritional support. Thus, prevention and management of swallowing disorders in patients with oral cavity and oropharyngeal cancer remain one of the priority tasks for maxillofacial surgeons requiring further study.

Nowadays, there are actually no systematic ideas as to the ways of postoperative rehabilitation of swallowing process; the objectification of the severity of swallowing disorders as well as the diagnosis of functional insufficiency are difficult. To date, no methods of objective control have been developed to assess the defects and the level of swallowing disorder. Ultrasound diagnostic methods are rarely used, and no ultrasound technique to examine the act of swallowing has been developed because of complex anatomical structure and interpretation of ultrasound image.

Analgesia methods for painless swallowing are considered to be imperfect and thus ineffective, due to the lack of nerve block complexes and because of difficulty to innervate this region. Biochemical factors that influence wound defect regeneration associated with nutritional deficiency (protein and carbohydrate metabolism status, state of the immune system, oral dysbiosis) have not been sufficiently studied as well. There are no substantiated methods of pre- and post-operative medical nutrition for patients with maxillofacial defects. In particular, no recommendations have been developed regarding the use of specific drugs to correct nutritional status of patients with oral cavity and oropharyngeal cancer.

Thus, in order to achieve the goal of the study, the dissertation research was aimed at the development of integrated approach, which would include complete elimination of pain syndrome, the development of methods for diagnosing the severity of functional disorders in order to restore swallowing, ensuring and maintaining an adequate nutritional status, correction of oral dysbiosis, the use of reconstructive surgical interventions with maximum possible preservation of swallowing function, which constitutes a single treatment and rehabilitation complex. The thesis presents experimental and clinical justification of study problems as well as novel methods to solve scientific and practical tasks of surgical stomatology and maxillofacial surgery.

According to the results obtained, a new view was formed as to the types of functional disorders according to the volume of tissues to be removed within the limits of neuromuscular complexes, corresponding to embryogenic development of I-III gill arches. Division of initial portions of the alimentary canal (oral cavity and pharynx) into three neuromuscular complexes were considered the major anatomical and physiological principles in performing function-preserving surgeries. During the study of tongue movements in the initial stage of deglutition, the tongue-palatal reflex was first revealed and described, which involves reflex contact between derivatives of I-II gill arches, the tip of the tongue and the mucous membrane of the incisive part of the hard palate, with transmission of impulse through the branches of trigeminal nerve in the brain, followed by the order to the muscles of the tongue to become tense, lift its root and perform the process of swallowing. (Certificate of copyright for writing № 114581 of September 1, 2022). The study revealed significant anatomical and physiological feature - the concept of a fascial-ligamentous compartment which covers the pharynx, is formed by the derivatives of I-III gill arches, and strengthens it in the region of oropharyngeal narrowing (Certificate of copyright for writing № 114581 of September 1, 2022). It helps oral muscles to propel the food bolus into the esophagus. Function distribution of the neuromuscular apparatus of I-II and III arches is extremely important in surgical planning, predicting possible disturbances in formation of

food bolus and swallowing process.

Supportive therapy in the postoperative period is an equally important problem for patients with oral cavity and oropharyngeal cancer. To prove the efficiency of suggested supportive therapy in patients with nutritional deficiency in the postoperative period, experimental stage of the study was performed in Research laboratory for pre-clinical study of pharmacological substances at Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University. Experiments were carried out on 90 Wistar rats in accordance with laws and requirements. The ethical principles of experimental research were confirmed by the conclusion of Commission for Bioethics of VNMU (record № 3 of March 25, 2021).

At the first stage of the study, an experimental model of alimentary dystrophy was developed and validated through partial food deprivation of animals with 79% reduction in diet during 10 days. This resulted in loss of body weight and changes in biochemical indices of protein, carbohydrate and fat metabolism, corresponding to those in patients with nutritional deficiency (Patent of Ukraine № 147539 of May 5, 2021). Subsequently, this model was used to investigate the peculiarities of tissue regeneration (on the model of skin wounds) associated with partial food deprivation and some supportive therapy patterns (mixture for enteral nutrition "Peptamen" and its combination with Glutargin).

In the course of experiment, complete healing of skin wounds in the lumbar area of rats with model pathology and no correction were found to occur on the 28th day, being 46.4% slower than in the control group. Correction of nutritional status by enteral formula accelerated the process of healing of skin defects by 32.1%, while additional administration of Glutargin - by 39.3% ( $p < 0.05$ ). Body weight gain, biochemical, histological and morphological studies confirmed qualitative positive changes in animals. Restoration of nutritional balance had led to increased stress resistance, positive changes in cognitive and behavioral indices in rats, while those indices were significantly worse under conditions of partial food deprivation. The best results were obtained when using the enteral nutrition mixture "Peptamen" in combination with amino acid complex Glutargin.

Combined use of enteral nutrition mixture "Peptamen" and Glutargin proved to be highly effective in wound healing processes, increasing stress resistance and behavioral reactions of animals as well as their nutritional status. Such study results strongly imply positive impact of suggested complex therapy on wound healing due to the effect on microcirculation and protein-carbohydrate metabolism, being of great significance in the processes of soft tissue regeneration. The results of experimental studies are indicative of the effectiveness and promising prospects in combined use of enteral nutrition and Glutargin in clinical practice to correct the nutritional status of patients.

Clinical study was carried out on 76 patients with histologically verified malignant tumor of the oral cavity and oropharynx, stage I-IV a, with no severe decompensated concomitant pathology. The age of the patients was  $57.9 \pm 12.3$  years. Patients with stage IV b-c cancer having distant metastases were not included in the study. Treatment of patients was carried out in accordance with the "Standards of diagnosis and treatment of cancer patients", the clinical protocol for providing medical care to patients with cancer of the oral cavity and oropharynx in particular - Order of the Ministry of Health of Ukraine No 247 of 03.28.2016, as well as protocols for providing medical care to patients with malignant neoplasms developed by National Cancer Institute in 2011. All patients were divided into two groups depending on the method of treatment and rehabilitation measures. The experimental group consisted of 39 individuals who underwent preoperative of radiation therapy course followed by surgical intervention (removal of the tumor with local tissue plasty (56%) or regional, separated arterialized flaps (44%)) supplemented with medical nutrition (Peptamen) and amino acid complex Glutargin, combined postoperative analgesia and topical use of Lysozyme (postoperative wound) in the oral cavity. The patients of the control group (37 subjects) underwent preoperative course of radiation therapy and surgical intervention (with local tissue plasty (74%) and regional and separated flaps (26%)) after preoperative course of radiation therapy, followed by nasogastric nutrition and postoperative NSAIDs analgesia.

The process of restoration of the functions of oral cavity organs was analyzed on the basis of objective studies of chewing and swallowing in patients with oral cavity and oropharyngeal cancer after medical and rehabilitation measures, including reconstructive operations, correction of nutritional status and dysbiosis and inflammation in the oral cavity, along with pain syndrome control and use of conventional therapy methods.

Potential use of ultrasound in the study of functional activity of oral cavity muscles was investigated, and normal indices of deglutition process were established for 57 individuals with no pathology of oral cavity and painless swallowing. (Patent of Ukraine № 150521 of March 2, 2022).

The results of clinical studies demonstrated ultrasound examination to be helpful in assessment of deglutition process in patients with oral cavity and oropharyngeal cancer. However, it differed depending on the type of treatment chosen. The criterion for treatment efficacy was proposed to compare ultrasound indices of deglutition process in the groups of patients. According to this criterion, the method of complex treatment and rehabilitation proved to be 15% more effective as compared to conventional therapy. Prognostic model for ultrasound of deglutition process has been developed.

Restoration of function and volumes of oral cavity organs was shown to depend on the extent and severity of postoperative defect as well as the type of plastic surgery chosen. For instance, if 1/3 of oral tissues are lost with minor functional impairment, closure with local tissues is possible. In cases when oral tissue defects exceed 1/3, plastic surgery with regional or free flap with vessels is reasonable, and in extensive defects involving bones - bone graft and pedicle skin-muscle flap or free flap with vessels should be used.

In addition to ultrasound examination, the chewing efficiency was studied to evaluate the functional status of oral cavity organs in pre- and postoperative period. Special functional test using two-color gum was suggested to assess chewing efficiency during formation of food bolus in conventional oral cavity regions in patients with tumors (Certificate of copyright for writing № 115597 of November

2, 2022).

Decreased chewing efficiency by 5-30% was noted in patients with oral cavity and oropharyngeal cancer in the postoperative period, being associated with volumetric postoperative defects of soft and hard tissues. The severity of mastication disturbances was influenced by the method of tissue replacement, closure technique (with local tissues or distant flaps), analgesia, correction of nonspecific local immunity and nutritional status. The chewing index before surgery and on the 10th postoperative day was compared, and smaller difference in study indices was recorded between patients of experimental group and those in the control group ( $p<0.05$ ).

Nerve blockade complex was first proposed for complete anesthesia of the lower third of the face and deglutition process, which blocks wide anastomoses of the cervical plexus, glossopharyngeal and mandibular nerves (Patent of Ukraine № 143135 of July 10, 2020). On the first postoperative day, the intensity of pain syndrome in patients of experimental group averaged 5-7 scores by VAS scale, being statistically lower than that in the control group (6-9 scores,  $p<0.05$ ). Similar changes were observed on the 3rd, 7th and 10th postoperative days. There was also a tendency to decreased duration of pain-free period when using drugs of general anesthetic action, in contrast to long-term postoperative nerve block analgesia, when the intervals of pain-free period increased ( $p<0.05$ ).

Lysozyme phyto-gel used postoperatively proved to be helpful in activating the immune system of the oral cavity (non-specific immunity), thus improving the results of treatment, significantly accelerating the period of recovery, decreasing the number of wound healing complications ( $p<0.05$ ).

The results obtained in the study demonstrate that complex treatment of patients with oral cavity and oropharynx tumors including correction of nutritional status and dysbiosis and control of pain syndrome significantly increase the effectiveness of restoring the functions oral cavity organs according to clinical, functional and laboratory, experimental, morphometric data ( $p<0.05$ ), and therefore can be recommended to be widely used in clinical setting of maxillofacial

surgery and oncology.

Keywords: oral cancer, masticatory disturbance, deglutition, ultrasound diagnosis, analgesia, plastic surgery, reconstruction, enteral nutrition, oral fluid, local immunity, tongue-palate reflex, fascial-ligamentous compartment, anxiety, quality of life.

### Список публікацій здобувача за темою дисертації.

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Кушта А.О., Шувалов С.М. Анатомічне обґрунтування удосконалення ультразвукової візуалізації тканин порожнини рота та ротоглотки для вивчення акту ковтання. Вісник проблем біології і медицини. 2020;3(157):192-197.

2. Кушта А.О., Шувалов С.М. Можливості використання методу шкірно-гальванічної реакції у пацієнтів в стоматології та щелепно-лицевій хірургії. Вісник проблем біології і медицини. 2020;4(158):229-235.

3. Кушта А.О., Шувалов С.М. Послеоперационная контролируемая аналгезия у больных с онкопатологией головы и шеи. Georgian Medical News. 2021;2(311):36-40. (*Scopus*)

4. Кушта А.О. Ультразвукове дослідження особливостей порушення акту ковтання в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота. Запорожский медицинский журнал. 2021;2(125):236-241. (*Web of Science*)

5. Кушта А.О., Шувалов С.М., Криничних Г.І. Язиково-піднебінний рефлекс, як суттєвий фактор успішного ковтання у людини. Вісник стоматології. 2021;2(115);26-30.

6. Кушта А.О., Шувалов С.М. Топографо-анатомічне обґрунтування важкості ковтання в залежності від величини післяопераційного дефекту тканин власної порожнини рота. Вісник стоматології. 2021;3(116);22-27.

7. Кушта А.О. Оцінка загального стану хворих при виявленні злоякісних пухлин порожнини рота та ротоглотки до початку лікування та в



післяопераційному періоді. *Art of Medicine*. 2021;3(19):26-30.

8. Kushta A.A., Shuvalov S.M., Shamrai V.A., Misurko O.I. Development and justification of experimental rat model of alimentary dystrophy. *Georgian Medical News*. 2021;7-8(316-317):169-173. (*Scopus*)

9. Кушта А.О. Порівняльна характеристика динамічних жувальних проб. *Сучасна стоматологія*. 2021;4:46-49.

10. Кушта А.О. Оцінка динаміки відновлення акту ковтання в післяопераційному періоді у хворих з онкопатологією порожнини рота. *Вісник Вінницького національного університету*. 2022;1(26):31-34.

11. Кушта А.О., Шувалов С.М. Особливості топографо-анатомічної будови криловидно-нижньощелепного простору, які впливають на ефективність проведення анестезій та хірургічних втручань. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022;2(164):33-45.

12. Кушта А.О., Шувалов С.М. Поняття фасціально-зв'язкового футляру ротоглотки, як анатомічна структура та його обґрунтування. *Вісник стоматології*. 2022;2(119):45-48.

13. Кушта А.О. Вплив комплексної терапії, з застосуванням L-аргініну та глютамінової кислоти на відновні процеси у онкохворих. *Вісник Вінницького національного університету*. 2022;2(26):225-228.

14. Kushta A.A., Shuvalov S.M. Features of the topographic and anatomical structure of the intratemporal fossa occurring during the blockade of the mandibular nerve adjacent to the foramen ovale. *International Journal of Medical Dentistry*. 2022;3(26):499-505. (*Web of Science*)

15. Кушта А.О. Психоемоційний стан пацієнтів з раком порожнини рота та ротоглотки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2022;3(26):486-490.

16. Blesniuk Z.V., Kushta A.A. Efficiency of replacement of tongue defects and restoration of chewing and swallowing functions. *Arch Balk Med Union*. 2022;57(4):402-408. (*Scopus*)

17. Kushta A.A. Bacterial insemination and antimicrobial protection of the

oral cavity and its importance in the genesis of cancer in this area. *International Journal of Medical Dentistry*. 2022;4(26):669-673. (*Web of Science*)

18. Кушта А.О. Нутритивний статус у хворих з раком порожнини рота та ротоглотки в передопераційному періоді. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022;7(6):136-141.

19. Kushta A.A. Evaluation of efficiency of chewing in patients with oncopathology of the oral cavity. *Wiad Lek*. 2022;75(12):3000-3003. (*Scopus*)

20. Кушта А.О. Використання EORTC QLQ - H&N35 в оцінці якості життя хворих з пухлинами порожнини рота та ротоглотки в ході стаціонарного лікування. *Інновації в стоматології*. 2022,2;30-36.

21. Кушта А.О., Шувалов С.М. Експериментальна оцінка впливу додаткового харчування та глутаргіну на регенеративні властивості. *Медичні перспективи*. 2023;28(1):13-21. (*Scopus ma Web of Science*)

22. Kushta A.A., Makarenko O.A. Correction of dysbiosis and elimination of inflammation of the oral cavity in patients with malignant tumors. *International Journal of Medical Dentistry*. 2023;1(27):145-150. (*Web of Science*)

23. Кушта А.О., Мельник А.В., Волощук Н.В. Вплив ентерального харчування в поєднанні з L-аргініном і глутаміновою кислотою на харчовий статус в експерименті. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023;1(81):88-93.

24. Кушта А.О., Пермінов Д.О, Волощук Н.І., Альчук О.І. Дослідження впливу аргініну глутамату на репаративні процеси у щурів із харчовою деривацією. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2023;8(1):94–99.

25. Кушта А.О., Магдебуря С.О. Шкірно-м'язовий клапот великого грудного м'язу в реконструктивній хірургії ротової порожнини. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2023;1(27):54-56.

26. Kushta A.A., Shuvalov S.M. Systematization of degrees of complexity and objectification of clinical assessment of dysphagia of oral and oropharyngeal stages of swallowing. *Acta Balneol*. 2023;1(173):50-54. (*Web of Science*)

27. Blesniuk Z.V., Kushta A.A. Restoration of oral cavity function by combination of reconstruction techniques with COMPUTER-AIDED DESIGN/COMPUTER-AIDED manufacture planning methods. Arch Balk Med Union. 2023; 1(58):11-19. (*Scopus*)

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Кушта А.О. Сучасні методи оцінки важкості больового синдрому у онкологічних хворих з пухлинами голови та шиї. У: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія»; 11 травня 2018; Київ. Київ: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; 2018. с. 59-60.

2. Кушта А.О., Блеснюк Ж.В., Орлов І. В., Глушанець В.А. Хірургічні проблеми після лікування раку дна порожнини рота і альвеолярного паростку нижньої щелепи. У: Матеріали VI зїзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, присвячена 100-річчю з дня створення кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; 10 травня 2019; Київ. Київ: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; 2019. с. 78-82

3. Кушта А.О., Шувалов С.М. Анатомія і ультразвукове дослідження порожнини рота та ротоглотки. У: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології»; 4-5 квітень 2020; Чернівці. Чернівці; Буковинський державний медичний університет; 2020. с. 22-24.

4. Кушта А.О., Шувалов С.М. Післяопераційний біль та удосконалення методів знеболення при операціях в ділянці голови та шиї. У: Збірник матеріалів науково-практичної конференції за міжнародною участю з нагоди 100-річчя стоматологічного факультету НМУ; 12 травня 2020; Київ. Київ: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; 2020. с. 69-71.

5. Кушта А.О. Особливості післяопераційної реабілітації хворих з онкопатологією голови та шиї. У: Журнал Подільських конференцій Т. 4: IV Подільська всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною

участю «Ключові питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології»; 9-10 жовтня 2020; Вінниця. Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова; 2020. с. 44-45.

6. Кушта А.О., Шувалов С.М. Стан білкового обміну у онкологічних хворих щелепно-лицьової ділянки. У: Матеріали VII З'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів; 11 травня 2021; Київ. Київ: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; 2022. с. 100-101.

7. Kushta A.A., Shuvalov S.M. Protein metabolism in oncological patients with tumors oral and pharyngs. Multidisciplinary academic explorations. Abstracts of I International Scientific and Practical Conference. Amsterdam, Netherlands 2022. Pp. 56-58. URL: <https://eu-conf.com>

8. Кушта А.О., Шувалов С.М. Фасціально-зв'язувальний футляр ротоглотки, як опора її м'язевих структур. У: Матеріали науково-практичної конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія»; 13 травня 2022; Київ. Київ: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; 2022. с. 100-101.

**Список публікацій, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Кушта А.О., Шувалов С.М., винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, власник патенту. Спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицьової ділянки. Патент України UA143135 U13. 10 липня 2020. 4 с.

2. Кушта А.О., Шувалов С.М., Таран І.В. , винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, власник патенту. Спосіб експериментального моделювання аліментарної дистрофії. Патент України UA147539 U13. 26 лист. 2020. 4 с.

3. Кушта А.О., Шувалов С.М., Ключковська О.А., винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, власник патенту. Спосіб визначення ефективності акту ковтання. Патент України UA150521 U13. 9 грудня 2019. 4 с.

4. Кушта А.О., Шувалов С.М. Спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Київ. 2022. Реєстр. № 163/8/22.

5. Кушта А.О., Шувалов С.М. Методика об'єктивізації клінічної оцінки дисфагії порожнини рота та рото глотки. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114419 від 23.08.2022.

6. Кушта А.О., Шувалов С.М., Криничних Г.І. Язикомо-піднебінний рефлекс як суттєвий фактор успішного ковтання у людини. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114581 від 01.09.2022.

7. Кушта А.О., Шувалов С.М. Поняття фасціально-зв'язкового футляру рото глотки як анатомічна структура та його обґрунтування. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114582 від 01.09.2022.

8. Кушта А.О., Шувалов С.М. Методика визначення жувальної ефективності у пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 115597 від 02.11.2022.

9. Кушта А.О., Шувалов С.М. Прикладная анатомия шеи. В: Шувалов С.М., редактор Прикладная топографическая анатомия головы и шеи. Винница; ПраО Виноблтипография; 2020:67-72.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	28
ВСТУП.....	29
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПІДТРИМКИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСУ ХВОРИХ ІЗ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА РОТОГЛОТКИ. МЕХАНІЗМ ЖУВАННЯ ТА КОВТАННЯ ЇЖИ У ПЕРЕД- ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	45
1.1. Проблеми оцінки загального та місцевого стану хворих з онкопатологією ротової порожнини та ротоглотки.....	45
1.1.1. Оцінка загального стану хворих при виявленні злоякісних пухлин (до початку лікування) та в післяопераційному періоді.....	45
1.1.2. Оцінка неспецифічного місцевого статусу (дисбіозу) та факторів запалення у хворих із злоякісними пухлинами ротової порожнини та ротоглотки.....	51
1.2. Особливості нутритивного харчування з патологією ротової порожнини.....	52
1.3. Патофізіологія та методи оцінки ефективності жування й формування харчової грудки в умовах ранової поверхні ротової порожнини та ротоглотки.....	55
1.3.1. Етапи фізіологічної обробки їжі у ротовій порожнині.....	55
1.3.2. Методи оцінки ефективності жування у хворих з дефектами м'яких тканин обличчя та щелеп.....	58
1.4. Фізіологія ковтання (анатомічні структури, що фіксують ротоглотковий комплекс та забезпечують акт ковтання).....	66
1.4.1. Методи оцінки акту ковтання.....	69
1.5. Больовий синдром та психоемоційний фактор, як причини порушення ковтання та методи їх корекції.....	74

1.6. Основні види лікування хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, що призводять до порушення ковтання.).....	79
1.6.1. Вплив хірургічного втручання у ротовій порожнини на ковтання.....	79
1.6.2. Вплив хірургічного втручання в ротоглотці на ковтання.....	80
1.6.3. Вплив променевого та хіміопроменевого лікування на акт ковтання (епітеліти, мукозити, біль).....	81
1.6.4. Вплив комбінованого лікування на акт ковтання.....	83
1.7. Сучасні методи відновлення функцій органів ротової порожнини та глотки у хворих з онкопатологією щелепно-лицевої ділянки при різних видах лікування.....	84
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	89
2.1. Експериментальне дослідження.....	89
2.1.1. Групування дослідів.....	89
2.1.2. Моделювання аліментарної дистрофії.....	91
2.1.3. Модель нанесення рани на шкірі.....	92
2.1.4. Планіметричний метод дослідження площі ран.....	92
2.1.5. Гістологічний метод дослідження (фарбування, морфометрія).....	94
2.1.6. Методи оцінки проявів стресових реакцій шляхом спостереження за когнітивною та поведінковою функціями.....	95
2.1.7. Препарати, що вивчали в експерименті.....	96
2.1.8. Лабораторні показники.....	98
2.2. Клінічне дослідження.....	98
2.2.1. Загальна характеристика хворих та видів клінічних спостережень.....	98
2.2.2. Методи дослідження нутритивного статусу хворого.....	105
2.2.3. Методи дослідження вираженості больового синдрому, психоемоційного стану та оцінка якості життя хворого.....	106
2.2.4. Метод дослідження дисбіозу та запальних факторів (ферментативної активності) по показникам у ротовій рідині. Фармакологічні	

властивості препарату Лізоцим.....	109
2.2.5. Функціональні методи дослідження ефективності жування.....	111
2.2.6. Розробка та впровадження об'єктивного методу дослідження акту ковтання за даними ультразвукової візуалізації м'язів язика, дна ротової порожнини.....	113
2.2.7. Особливості методики тривалого післяопераційного провідникового знеболення у хворих із злоякісними пухлинами ротової порожнини та глотки в післяопераційному періоді.....	114
2.3. Статистичний аналіз результатів дослідження.....	115
<b>РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМПЛЕКСНОГО ХАРЧУВАННЯ НА ЗАГОЮВАННЯ РАН У ТВАРИН З АЛІМЕНТАРНОЮ ДИСТРОФІЄЮ.....</b>	<b>117</b>
3.1. Розробка експериментальної моделі аліментарної дистрофії.....	117
3.2. Моделювання ран на тлі часткової харчової депривації у тварин, контроль особливостей ранового процесу та корекція харчування.....	122
3.3. Планіметричні дослідження ран у щурів та динаміка показників маси тварини.....	125
3.4. Морфологічні показники регенерації ран.....	129
3.5. Експериментальне дослідження поведінкової та когнітивної функцій на фоні часткової харчової депривації та її корекції.....	150
3.6. Показники обміну вуглеводів, ліпідів та білків крові у щурів з експериментальними рановими дефектами шкіри на тлі часткової харчової депривації з різними методами корекції.....	155
<b>РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЗАГАЛЬНОГО СТАНУ ХВОРИХ ПРИ ВИЯВЛЕННІ ПУХЛИН РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА РОТОГЛОТКИ ДО ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ ТА В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ (група порівняння).....</b>	<b>164</b>
4.1. Нутритивний статус хворих в перед- та післяопераційному періоді.....	164
4.2. Психоемоційний статус хворих з урахуванням больового синдрому та	



порушення ковтання.....	170
<b>РОЗДІЛ 5. ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ОРГАНІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА РОТОГЛОТКИ.....</b>	<b>176</b>
5.1. Визначення функціональної активності органів ротової порожнини у хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки.....	176
5.2. Функціональна активність органів ротової порожнини у хворих з післяопераційними дефектами ротової порожнини та ротоглотки.....	178
<b>РОЗДІЛ 6. УЛЬТРАЗВУКОВА ОЦІНКА АКТУ КОВТАННЯ В ПЕРЕД- І ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ, ЯК ОБ'ЄКТИВНИЙ МЕТОД ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІЇ.....</b>	<b>182</b>
6.1. Параметри дослідження акту ковтання.....	182
6.2. Порівняння груп спостережень в залежності від локалізації пухлини...	189
<b>РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ВАЖКОСТІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ЖУВАННЯ, КОВТАННЯ ТА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВЕЛИЧИНИ ДЕФЕКТУ НЕЙРО-М'ЯЗОВОГО КОМПЛЕКСУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ГЛОТКИ.....</b>	<b>196</b>
7.1. Аналіз анатомо-фізіологічних особливостей ротового та ротоглоткового комплексів в нормі, при онкологічних захворюваннях і післяопераційних дефектах. Формування поняття нейро-м'язових комплексів, як похідних I-II-III зябрових дуг.....	196
7.1.1. Особливості функціональних порушень при резекції передньої третини язика.....	199
7.1.2. Язиково-піднебінний рефлекс, як суттєвий фактор успішного ковтання.....	202
7.1.3. Особливості функціональних порушень при пухлинах та резекції середньої і задньої третини язика.....	206
7.1.4. Особливості функціональних порушень при раку кореня язика та його резекції.....	207

7.2. Поняття та значення виділеного функціонального елемента глотки – фасціально-зв’язкового футляру ротоглотки, як окремої анатомічної структури та його обґрунтування.....	215
7.3. Розробка оцінки та систематизація важкості анатомо-функціональних порушень тканин та органів ротової порожнини та ротоглотки, які впливають на акт ковтання. Об’єктивізація клінічної оцінки дисфагії.....	219
РОЗДІЛ 8. РОЗРОБКА МЕТОДІВ ТРИВАЛОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПРОВІДНИКОВОГО ЗНЕБОЛЕННЯ НИЖНЬОЇ ТРЕТИНИ ОБЛИЧЧЯ ТА ЗНАЧЕННЯ ЇХ У КЛІНІЦІ.....	223
8.1. Удосконалення знеболення нижньощелепного нерву.....	224
8.2. Розробка знеболення язикоглоткового нерву.....	227
8.3. Удосконалення знеболення поверхневого шийного сплетення.....	228
8.4. Комбіноване знеболення хворих (ТППЗ в поєднанні з НПЗЗ).....	230
РОЗДІЛ 9. УСУНЕННЯ ЯВИЩ ДИСБІОЗУ ТА ЗАПАЛЕННЯ У РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ.....	233
9.1. Біохімічні маркери запалення і дисбіозу ротової порожнини у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки.....	233
9.2. Лікувально-профілактична дія Лізоциму у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки.....	237
РОЗДІЛ 10. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕТОДУ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З УРАХУВАННЯМ ОБ’ЄМІВ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ДЕФЕКТІВ, ЗНЕБОЛЕННЯ ТА КОРЕКЦІЇ НУТРИТИВНОГО СТАТУСУ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТАБОЛІЧНОГО ПРЕПАРАТУ.....	243
10.1. Хірургічний етап комплексного лікування хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки й оцінка ступеня функціональних порушень при різних об’ємах тканин, що видаляються.....	243
10.2. Порівняльна оцінка ефективності різних методів післяопераційного знеболення.....	278
10.3. Оцінка динаміки відновлення акту ковтання в післяопераційному	

періоді у хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки за даними клініки та ультразвукових показників скорочення м'язів.....	283
10.4. Комплексне лікування хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки з корекцією нутритивного статусу.....	291
10.5. Оцінка психоемоційного стану та якості життя хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки.....	294
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	302
ВИСНОВКИ.....	334
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	339
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	341
ДОДАТОК А.....	376
ДОДАТОК Б.....	382
ДОДАТОК В.....	400
ДОДАТОК Г.....	409
ДОДАТОК Д.....	411

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
ВАШ	– візуально-аналогова шкала
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
Г	– глутаргін
ЕХ	– ентеральне харчування
ЖП	– жувальний показник
ІМТ	– індекс маси тіла
МДА	– малоновий діальдегід
МКХ	– Міжнародна класифікація хвороб
НЕЖК	– неестерифікованих жирних кислот кетонових тіл
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби
ОП	– окружність плеча
СД	– ступінь дисбіозу
ТБК	– тіобарбітурова кислота
ТППЗ	– тривале післяопераційне провідникове знеболення
УЗД	– ультразвукова діагностика
УРПУ	– умовний рефлекс пасивного уникнення
ЧХД	– часткова харчова депривація
ШГР	– шкірно-гальванічна реакція
ШЖЗТ	– шкірно-жирова згортка трицепса
ЯЖ	– якість життя
ECOG	– Cooperative Oncology Group
EORTC-QLQ-H&N35	– European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life - Head and Neck Cancer
ERAS	– enhanced recovery after surgery
ESPEN	– European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
HADS	– Hospital Anxiety Depression Scale
MNA	– Mini Nutritional Assessment
NRI	– nutritional risk index

## ВСТУП

**Обґрунтування теми дисертаційного дослідження.** Пухлини голови та шиї є значною групою злоякісних новоутворень, що характеризуються прогресуючим зростанням захворюваності. Згідно із зведеними даними групи Global Burden of Disease Cancer Collaboration в світі за 2013-2017 рік було зареєстровано більше 900 тис. нових випадків захворювання на рак голови і шиї, в той час як смертність тільки при ураженні ротової порожнини і глотки перевищила 300 тис. осіб (яка переважно спостерігалася протягом першого року захворювання) [268, 269]. Світовий моніторинг захворюваності свідчить, що рак ротової порожнини та глотки є одним з найпоширеніших онкологічних захворювань у світі і займає восьме місце серед усіх локалізацій, що відповідає 2,5 на 100000 випадків раку [143, 278]. За оцінками Age-Standardized Rater (USA), рак ротової порожнини склав 5,8 у чоловіків і 2,3 випадків у жінок на 100000 населення в 2015 році. Також існують значні географічні відмінності захворюваності на пухлини цієї локалізації, де Україна займає проміжне місце [266, 268]. Злоякісні пухлини ротової порожнини зазвичай розглядаються у поєднанні з ураженням губ та ротоглотки, але ж враховуючи різну швидкість, інтенсивність розвитку, доцільно розглядати ці патологічні стани окремо.

Згідно Національного канцер-реєстру України за 2018–2019, пухлини голови та шиї займають до 20 % всієї онкопатології. Найчастіше діагностується рак ротової порожнини, який становить 9,6 випадків на 100 тис. населення, рак гортані – 5,7, рак губи – 4,1, рак глотки – 4,2 [116]. Захворюваність на рак голови та шиї стійко зростає та характеризується високою агресивністю. Незважаючи на те, що це пухлини візуальної локалізації, в більш ніж у 70 % хворих з вперше виявленим плоскоклітинним раком голови та шиї діагностуються поширені форми захворювання, які характеризуються значним розміром пухлини з розповсюдженням на суміжні

структури, а 43 % мають регіонарні і 10 % віддалені метастази [220, 253]. Летальність до року, з моменту діагностики становить для раку ротової порожнини 52,2 %, гортані – 38,4 %, глотки – 12,9 %, губи – 6,8 % [252, 277].

Особливостями плоскоклітинного раку ротової порожнини та ротоглотки є висока агресивність, швидке інфільтративне вrostання, із залученням до процесу навколишніх органів і тканин, високий рівень регіонарного метастазування – 45-80 %. Протягом року з моменту встановлення діагнозу, помирає в середньому 34 % хворих [10, 232, 239]. Оперативні втручання при раку даних локалізацій супроводжуються формуванням об'ємних дефектів, що призводить до значних функціональних розладів (неможливістю ковтання та прийому їжі природнім шляхом, вираженим косметичним дефектом). В зв'язку з чим значна частина хворих відмовляється від хірургічного втручання. Основною причиною відмови хворих від хірургічного лікування є важкі наслідки такі, як глибока інвалідизація, ізоляції від суспільства, обмеження спілкування з оточуючими [172].

На даний час при лікуванні пухлин голови та шиї у більшості випадків застосовується мультидисциплінарний підхід із залученням хірургічного лікування, а також променевої та хіміотерапії [200]. Незважаючи на сучасні досягнення та технології променевого та хіміотерапевтичного лікування, пріоритетним залишається хірургічний метод, проте і він має низку проблем, що обмежують його ефективність. По-перше, це пов'язано з відсутністю єдиного міжнародного протоколу лікування новоутворень даної локалізації, високою частотою порушень виконання протоколу надання допомоги в Україні; по-друге – важкодоступним топографо-анатомічним розташуванням пухлин та складністю відновлення дефектів; по-третє – значною частотою місцевих рецидивів, метастазування, появою функціональних порушень, а також супутньої патології, що в подальшому призводить до смертності [223]. Лікування даного виду патології у хворих в залежності від його виду (хірургічне, променеве, хіміотерапія) є досить травматичним, що призводить

до пошкодження оточуючих тканин, порушенню їх функцій [129, 229, 249, 264, 286].

Серед усього комплексу проблем лікування і реабілітації хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, головними слід вважати знеболення зони ураження, об'єктивізація оцінки порушень, удосконалення діагностики функціональних розладів, поглиблення знань в з'ясуванні патофізіологічних порушень акту ковтання, розробка нових хірургічних втручань, спрямованих на збереження функції ротової порожнини та глотки, корекція нутритивного статусу та місцевого імунітету ротової порожнини.

Проблемам знеболення зон ураження в ділянці ротової порожнини та глотки присвячена невелика кількість робіт [106, 108, 109, 178]. Відомі методики знеболення малоефективні і потребують значного покращення. Так, застосування наркотичних та ненаркотичних препаратів внутрішньом'язово чи внутрішньовенно лише частково, у 60-70 %, знижує больовий синдром і потребує постійно збільшення дози й частоти введення препаратів [66]. Методи локального знеболення у даній важкодоступній ділянці наразі не розроблені. Так, відомі методи Столяренка П.Ю., який використовував тривалу провідникову блокаду гілок трійчастого нерву підвилищивим методом, а також метод Соколової Д.С. та співавт., проте вони не включають блокування анестетиком язикоглоткового нерва і анастомозів шийного нервового сплетення з гілками лицьового і трійчастого нервів, що є необхідним для повного знеболення нижньої третини обличчя [105, 107].

Ще однією проблемою, яка далека до свого остаточного розв'язання, є об'єктивне обстеження зони ураження з оцінкою функціональних порушень ротової порожнини та глотки. Використання тільки рентгенологічного та нерентгенологічного методу (навіть застосування МРТ та КТ), є недостатнім в оцінці функціональних порушень [212].

Є підстави вважати перспективним використання ультразвукового дослідження, проте станом на сьогоднішній день цей метод також залишається недостатньо розробленим в силу складнощів анатомічних

структур, їх функціональною взаємодією та важкістю інтерпретації ультразвукового зображення [79, 116, 130, 217].

Потребують поглибленого осмислення та з'ясування нейро-рефлекторні механізми формування харчової грудки та жування, а також деякі фази акту ковтання, наприклад необхідність фіксації кінчика язика до піднебіння, як важливий фактор успішності акту ковтання.

Недостатньо вивченими залишаються питання дисбіозу ротової порожнини у хворих на рак ротової порожнини й ротоглотки та його вплив на процеси регенерації післяопераційних ран.

Особливу увагу в світовій та вітчизняній онкологічній практиці при лікуванні пухлин голови та шиї надають проблемі розвитку дисфагії у хворих в передопераційному та післяопераційному періоді, яка наявна практично у кожного хворого і становить 90-95 % випадків. Від 40 до 67 % хворих з дисфагією мають так звану «тиху аспірацію», що ускладнює її своєчасну діагностику [141]. Порушення ковтання призводить до недостатності харчування, виснаження, порушення метаболізму та водно-електролітного балансу, дегідратації, затримці загоювання ран, розходження швів і, як наслідок, – до пролежнів, закрепів, уроінфекції, що супроводжується розвитком важких депресивних станів [133, 189].

Проблеми з ковтанням при раку голови та шиї можуть бути пов'язані, перш за все, з видом та розміром самої пухлини, яка порушує можливість прийому їжі. Порушення прощтовхування харчової грудки розвивається внаслідок дисфункції уражених м'язів або ураження периферичних нервів. Анатомічні порушення насамперед пов'язані з наслідками хірургічного втручання, при якому у блок з видаленою пухлиною включаються функціонально важливі м'язи, а у ряді випадків і фрагменти щелеп. Крім того, існують ранні та пізні порушення нормального ковтання після проведення променевої та хіміотерапії з приводу злякисних пухлин ротової порожнини, рото- та гортаноглотки, гортані [193].

Серед шляхів покращення стану хворих та їх якості життя є заміщення



дефектів після хірургічних та інших видів лікування та ліквідація небажаних наслідків. Відомі методи заміщення дефектів, з використанням місцевих та віддалених тканин [1, 2, 10, 32, 33, 34, 121, 145], але ж у них практично немає опису порушення функції ковтання. Так, Матякін Є. Г. та співавтори, маючи великий досвід пластичного закриття післяопераційних дефектів ротової порожнини та глотки, обговорюють лише гнійно-запальні ускладнення пластичних операцій та не торкаються питань відновлення функції ковтання, як одного із важких ускладнень. В даній роботі лише наголошується на необхідності постійного зондового харчування у випадку об'ємного дефекту та стійкого порушення акту ковтання [75]. Проте залишається відкритим питання щодо особливостей післяопераційного харчування таких хворих та раціональна суппортивна терапія в післяопераційному періоді, оскільки це є передумовою своєчасного загоювання ранового дефекту та відновлення порушених фізіологічних функцій травлення.

Як правило в науковій медичній літературі обговорюються питання важкості ракової кахексії, яка присутня в пізніх стадіях ракової хвороби. В той же час порушення харчування хворих з пухлинами початкового відділу травного тракту (ротової порожнини та ротоглотки) розвивається достатньо швидко і по причинах, які часто не пов'язані з метаболізмом пухлини. Наявність виразкового, інфільтративного чи екзофітного розміщення пухлини вже є серйозною перешкодою для вживання їжі, що призводить до швидкої втрати маси. В онкології питання зв'язку аліментарної дистрофії з процесами регенерації ран глибоко вивчали Богомолець О.О. та Кавецький Р.Є. (1960-1969), Чехун В.Ф. (1970), які виявили цілу низку біохімічних порушень в обмінних процесах у онкологічних хворих.

Отже, створення умов для нормалізації прийому їжі, ковтання протягом усього терміну лікування є актуальною проблемою.

Не менш важливим моментом, який напряму впливає на післяопераційний стан хворого та реабілітаційний період даної патології є особливості хірургічних підходів до видалення пухлин щелепно-лицевої

ділянки. Пухлини ротової порожнини, що вимагають хірургічного висічення, можуть викликати дефекти та вимагати видалення частини глотки. Важкість порушення ковтання напряму залежить від об'єму висікання тканин, пошкодження основних нейро-м'язових комплексів, що забезпечують акт ковтання. Проте залишається до кінця не відомим, які нейро-м'язові комплекси є в цьому процесі основні та які з них хірургічно можна видалити, розсікти, зберігаючи при цьому компенсаторний механізм. Тобто, проблема об'єму тканин, що видалається, при збереженні функції ковтання, остаточно не вирішена. Згідно до існуючих вимог, необхідним є радикальне видалення пухлини, але це досить часто іде на противагу до органозберігаючого принципу.

Таким чином, створення умов для нормалізації прийому їжі, ковтання протягом усього терміну лікування є актуальною проблемою. Пухлини ротової порожнини, що вимагають хірургічного висічення, призводять до дефектів та потребують видалення частини глотки. Важкість порушення ковтання напряму залежить від об'єму висікання тканин, пошкодження основних нейро-м'язових комплексів, що забезпечують акт ковтання. Які нейро-м'язові комплекси є в цьому процесі основні і які з них хірургічно можна видалити, розсікти, зберігаючи при цьому компенсаторний механізм, до кінця не відомо. Тобто, проблема об'єму тканин, що видалається, при збереженні функції ковтання, остаточно не вирішена. Вимоги онкології полягають в радикальному видаленні пухлини, але досить часто виявляються в протиріччі зі збереженням органу.

Серед не вирішених питань головними є відсутність критеріїв оцінки об'єму дефекту і патофізіологний стан м'яких тканин навколо дефекту.

Потребують удосконалення методи знеболення для безболісного ковтання.

Потребують подальшого вивчення місцеві фактори, які впливають на регенерацію (МДА, ферменти бактерій, дисбіоз)

Недостатньо вивчені питання до- та післяопераційного харчування, у

тому числі не з'ясовані питання консистенції їжі – в'язкість.

Тому, дослідження спрямоване на раціональне поєднання радикальних оперативних втручань з максимально можливим збереженням функції ковтання, одночасним проведенням заміщення дефектів, зняттям больового компоненту та розробки методів діагностики ступеню функціональних порушень для прискорення відновлення ковтання, забезпечення раціонального, повноцінного харчування, що складає єдиний комплекс реабілітації хворих є актуальним.

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

Дисертаційна робота виконувалася відповідно до планів науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова «Розробка методів хірургічного лікування хворих з патологією щелепно-лицевої ділянки з урахуванням корекції супутніх захворювань» номер державної реєстрації 0118U005403, термін виконання 2018-2022 рр. та «Розробка методів хірургічного та комплексного лікування хворих з вродженою та набутою патологією щелепно-лицевої ділянки з відновленням функцій та з урахуванням супутньої патології» номер державної реєстраційний 0123U100745, термін виконання 2023-2028 рр. Здобувач є безпосереднім виконавцем окремих фрагментів вище названих тем.

**Мета дослідження** - розробити та обґрунтувати концепцію комплексного лікування хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, щоб покращити результати відновлення функціональної активності органів даної ділянки на основі розробки комплексу лікувально-реабілітаційних заходів, які включають реконструктивні операції з урахуванням анатомо-фізіологічного аналізу післяопераційних дефектів, застосування нового методу тривалого післяопераційного провідникового знеболення та корекцію нутритивного статусу, дисбіозу й запальних явищ ротової порожнини, з ультразвуковою оцінкою акту ковтання та жувальних показників.

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

1. Провести аналіз анатомо-фізіологічних особливостей ротового, ротоглоткового комплексів у осіб без патології та хворих з онкологічними захворюваннями й післяопераційними дефектами ротової порожнини та ротоглотки.

2. Проаналізувати клінічний стан хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки в перед- та післяопераційному періоді на тлі лікування загальноприйнятими методами.

3. Розробити експериментальну модель часткової харчової депривації у тварин, яка аналогічна до нутритивної недостатності у хворих та придатна для подальших доклінічних досліджень.

4. Провести експериментальне дослідження впливу нутритивної терапії і Глутаргіну на фоні часткової харчової депривації на біохімічний статус організму щурів, процеси регенерації ран та поведінкові реакції тварин.

5. Розробити та оцінити ефективність методу тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки у хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки.

6. Дослідити особливості порушень жування, формування харчової грудки та ковтання у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки в перед- та післяопераційному періоді.

7. Методом ультразвукового дослідження органів ротової порожнини у хворих із злоякісними пухлинами щелепно-лицевої ділянки визначити анатомічні показники функціональних порушень акту ковтання до початку та після лікування.

8. Створити прогностичну модель ультразвукового дослідження відновлення ефективності акту ковтання у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки при лікуванні загальновідомим та запропонованим методом.

9. Розробити систематизацію ступенів дисфагії для хворих із онкопатологією ротової порожнини, ротоглотки та гортаноглотки на основі об'єктивних показників функціональної активності зубо-щелепової системи.

10. Дослідити явища дисбіозу й запальних факторів ротової порожнини та їх корекцію у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки.

11. Провести порівняльний аналіз способів закриття післяопераційних дефектів в залежності від методів пластичного заміщення для відновлення функції органів ротової порожнини.

12. Розробити комплекс лікувально-реабілітаційних заходів на основі відновних оперативних втручань з застосуванням місцевих, регіональних та віддалених артеріалізованих комбінованих клаптів, комбінації ентерального харчування з регулятором метаболізму, корекції запальних явищ та дисбіозу ротової порожнини, комплексу провідникових блоkad у оперованих у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, контролюючи відновлення ковтання, загоювання ран та забезпечуючи профілактику ускладнень та підвищення якості життя.

**Об'єкт дослідження** - порушення функцій жування, ковтання та загоювання ран, біль, нутритивний статус, місцевий неспецифічний імунітет ротової порожнини хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки до та після лікування.

**Предмет дослідження** - ефективність лікувальних заходів при пластиці післяопераційних дефектів, знеболенні, корекції жування, дисфагії, нутритивного статусу та місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини та строків загоювання ран.

**Методи дослідження.** Для вирішення поставленої мети та завдань були використані наступні методи дослідження:

- загальноклінічні методи (загальний соматичний та нутритивний статуси хворих з порушеннями жування та ковтання);
- лабораторні та спеціальні методи обстеження (жувальні проби - з метою підвищення результативності діагностичних заходів та вивчення характеру порушень жування);
- інструментальні (ультразвукова діагностика для оцінки розладів ковтання та встановлення ефективності комплексного лікування, шкірно-

гальванічна реакція для дослідження психоемоційного стану і больового синдрому);

- фармакологічні (експериментальне моделювання часткової харчової депривації, використання нутритивної та суппортивної терапії);
- біохімічні (оцінка оксидантно-антиоксидантного балансу, показників білкового, вуглеводного обміну, біохімічний аналіз крові тощо);
- морфологічні, гістологічні методи оцінки репаративної активності: процесів загоювання ран шкіри на тлі харчової депривації та її корекції);
- метод оцінки ферментативної активності ротової рідини (оцінка діабіозу та запальних факторів слини);
- анкетування (ВАШ – візуально-аналогова шкала для визначення больового синдрому, опитувальник HADS для визначення рівня тривожності і депресії, шкала Карнавського, EGOС, опитувальником EORTC-QLQН&N35 для визначення якості життя);
- методи статистичного аналізу застосовані для підтвердження достовірності отриманих результатів дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Розроблена нова патогенетично обгрунтована концепція впливу на відновлення функції ковтання під час операції та в післяопераційному періоді.

Розроблено новий клініко-діагностичний комплекс, який об'єктивно оцінює у хворих в періопераційному періоді наявність і інтенсивність больового синдрому, функціональну активність і потенційні можливості до відновлення нейро-м'язових комплексів, які приймають участь в переживуванні їжі і акті ковтання, що є новим напрямком в клінічних спостереженнях і діагностиці функціональних порушень в перед- та післяопераційному періоді у хворих зі злоякісними пухлинами ротової порожнини та ротоглотки.

Сформовано новий погляд на варіанти функціональних порушень в залежності від об'єму тканин, які видаляються в межах нейро-м'язових комплексів, що відповідають закладці в ембріогенезі I-III зябрових дуг.

Вперше проведено систематизацію ступенів важкості та об'єктивізації клінічної оцінки дисфагії ротової порожнини та ротоглотки при післяопераційних дефектах (Свідоцтво про авторське право на твір № 114419 від 23.09.2022 р.).

Вперше введено поняття фасціально-зв'язкового футляру ротоглотки, як анатомічної структури, яка сприяє акту ковтання (Свідоцтво про авторське право на твір № 114582 від 1.09.2022 р.).

Виділено новий язиково-піднебінний рефлекс, як суттєвий фактор акту ковтання (Свідоцтво про авторське право на твір № 114581 від 1.09.2022 р.).

Вперше запропонована функціональна проба з застосуванням двокольорових гумок та оцінкою її при формуванні харчової грудки в звичних зонах у хворих з пухлинами ротової порожнини індивідуально (Свідоцтво про авторське право на твір № 115597 від 2.11.2022 р.).

Вперше розроблена і успішно застосована в клініці методика ультразвукової діагностики функціональних порушень нейро-м'язових комплексів ротової порожнини (м'язів язика, дна ротової порожнини, ротоглотки) для функціональних розладів ковтання (Патент України № 150521 від 2.03.2022 р.). Застосування методики ультразвукової діагностики вперше дозволило об'єктивно оцінювати функціональну активність м'язів язика, дна ротової порожнини, що сприяло максимально точному визначенню термінів появи можливості ковтання і завершенню зондового харчування з переходом хворого на нормальне харчування.

Прослідковано прояви психоемоційного стресу, що призводить до зниження якості життя у хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки в до- та післяопераційному періоді від вираженості болю та важкості ковтання.

Розроблено і впроваджено в клініку метод тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лищевої ділянки (нижньоальвеолярного, язикоглоткового нервів та поверхневого шийного сплетення) у хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки в післяопераційному періоді

(Патент України № 143135 від 10.07.2020 р.).

Розроблена модель часткової харчової депривації, яка відповідає нутритивній недостатності хворих в клініці і може слугувати основою для подальших експериментальних досліджень впливу препаратів та різних факторів на фоні аліментарної дистрофії (Патент України № 147539 від 19.05.2021 р.).

Вперше експериментально доведено ефективність запропонованої схеми комбінованого клінічного ентерального харчування на процеси регенерації післяопераційних ран на моделі часткової харчової депривації та підтверджено в клінічних умовах.

Запропоновано та впроваджено метод корекції імунологічних властивостей ротової порожнини (неспецифічний місцевий імунітет) за допомогою фітогелю Лізоциму у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки.

Розроблена нова концепція комплексного лікування та реабілітації хворих із злоякісними пухлинами ротової порожнини та ротоглотки, що включає реконструктивні операції, тривале післяопераційне провідникове знеболення, примінення комбінованого клінічного ентерального харчування та фітогелю Лізоциму у ротовій порожнини, як імунокоректора.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані дані дослідження клінічного відновлення функції органів ротової порожнини та загоєння ран на фоні комплексного лікування хворих зі злоякісними пухлинами з застосуванням відновних оперативних втручань, корекцією нутритивного статусу та дисбіозу з купіруванням больового синдрому є підґрунтям для планування надання ефективною лікувальною та реабілітаційною допомогою хворим в умовах спеціалізованих лікувальних закладів.

Проведені експериментальні дослідження особливостей регенерації ран на тлі аліментарної дистрофії (порушеного нутритивного статусу) є основою для планування надання належної лікувальною та реабілітаційною допомогою



хворим в клініці.

Запропонований спосіб комплексного лікування хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки враховує механізми функціональних порушень жування та ковтання починаючи з контакту піднебіння з переднім відділом язика та його кореня, тканинами дна ротової порожнини та ротоглоткового сфінктеру, тобто пропонує розглядати патогенетичні механізми порушень, як порушення нейро-м'язових комплексів, які відповідають I, II, III зябровим дугам, що систематизує погляди хірургів на можливу важкість функціональних порушень в залежності від об'єму видалюємих тканин.

Комплексне лікування в поєднанні з ентеральним харчуванням та включенням в схему медикаментозної підтримки препарату Глутаргін позитивно впливає на перебіг загоєння ран, а застосування Лізоциму місцево сприяє активізації імунної системи ротової порожнини (неспецифічного імунітету) хворих, що дозволяє покращити результат лікування таких хворих, прискорюючи період відновлення та одужання, зменшуючи кількість ускладнень при загоюванні ран.

Розроблений спосіб діагностики та лікування хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки враховує важливість впливу нутритивного статусу та його комплексну корекцію, тривале післяопераційне провідникове знеболення, що в подальшому призводить до успішного загоювання ран, як важливому етапу в комплексному лікуванні. Використання Лізоциму для корекції дисбіозу та усунення запальних явищ в ротовій порожнині дозволяє значно підвищити ефективність хірургічної допомоги хворим на рак ротової порожнини та ротоглотки в загоюванні ран, зменшуючи тривалість лікування.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дослідження впроваджено в лікувально-діагностичний процес відділення пухлин голови та шийі КНП «Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру» (2.11.2022 р.), підрозділу хірургічної стоматології

ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» (19.10.2022 р.), хірургічне відділення Університетської клініки НМУ імені О.О.Богомольця (22.06.2022р.), відділення пухлин голови та шиї КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр ІФ ОР» (5.12.2022 р.), відділення щелепно-лицевої хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скіфосовського» (26.10.2022 р.), відділення пухлин голови та шиї КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради» (28.01.2023 р.).

Матеріали дисертаційного дослідження включені в цикл лекцій, практичних занять і семінарів студентів та лікарів-інтернів кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (24.11.2022р.), навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету (26.10.2022 р.), кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (21.09.2022 р.), кафедри онкології і радіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (28.10.2022 р.), кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету (14.10.2022 р.), кафедри хірургічної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету (15.11.2022 р.) та кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету (5.12.2022 р.).

**Особистий внесок здобувача.** При виконанні дисертації автором особисто виконаний інформаційний пошук і аналіз наукової літератури, що має відношення до теми дослідження, разом з консультантом сформульовані мета та завдання дослідження. Спланований та виконаний експеримент на щурах, де попередньо створену модель часткової харчової депривації, з подальшим нанесенням ран і корекцією білкового та енергетичного обмінів в динаміці. Проведено обстеження та лікування запропонованими схемами хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки. Автором зібраний та

систематизований клінічний матеріал, проведена статистична обробка і аналіз отриманих результатів, а також їх інтерпретація, сформульовані висновки і практичні рекомендації, які виходять із результатів дослідження. Підготовлені наукові данні до публікацій, оформлена та написана дисертаційна робота. Матеріали дисертаційного дослідження висвітлені у виступах на науково-практичних конференціях.

Клінічні дослідження виконані на базі КНП «Подільський Регіональний центр онкології Вінницької обласної ради» (гол. лікар – д.мед.н., проф. Шамрай В.А. (2014-2022 р.); гол. лікар - Перегончук С.Б. (з 2022 р.)). Експериментальні дослідження проведені на базі науково-дослідної лабораторії з доклінічного вивчення фармакологічних речовин ВНМУ ім. М.І. Пирогова (зав. кафедрою фармакології – д.мед.н., проф. Волощук Н.І.). Лабораторні дослідження проведені на базі науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (зав. кафедрою біологічної та загальної хімії - д.мед.н., проф. Заїчко Н.В.) та ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (директор – член. кор. НАМН України, д.мед.н., проф. Шнайдер С.А.). Патоморфологічні дослідження - на базі КПН «Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної ради» (директор – Гресько М.С.).

Автор висловлює слова подяки за підтримку та консультативну допомогу на усіх етапах дослідження доктору медичних наук, професору Шувалову Сергію Михайловичу.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» (м. Київ, 2018) - тези; всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та ший» (м. Полтава, 2019) - виступ; науково-практичній конференції «Мультидисциплінарний підхід в лікуванні стоматологічних захворювань в практичній діяльності лікаря-

стоматолога» (м. Вінниця, 2019) - виступ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології» (м. Чернівці, 2020) - виступ; науково-прауктична конференція з міжнародною участю з нагоди 100-річчя стоматологічного факультету НМУ (м. Київ, 2020) – тези; IV Подільська всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Ключові питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології» (м. Вінниця, 2020) - тези; VII з'їзд української асоціації черепно-щелепно-лицевий хірургів (м. Київ, 2021) – виступ; першому міжнародному симпозиумі «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» (м. Полтава, 2022) – виступ; науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» (м. Київ, 2022) – виступ.

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 44 наукових праць, з яких 16 статей в наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України та 11 у періодичних наукових виданнях, що включені до наукометричних баз Scopus та Web of Science (Україна, Грузія, Польща, Румунія); один розділ в монографії; 3 патенти на корисну модель, 4 свідоцтва на авторське право, 1 нововведення та за результатами участі в науково-практичних конференціях та з'їздах - 8 тез по тематиці дослідження.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 426 сторінках комп'ютерного тексту. Основний текст дисертації викладений на 340 сторінках і складається з вступу, розділу огляду літератури, десяти розділів власних досліджень, розділу з аналізом та узагальненням отриманих результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури - 305 джерел, з них, 128 написано кирилицею, 177 латинецею. Дисертація ілюстрована 96 рисунками, містить 44 таблиці.

## РОЗДІЛ 1

# СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПІДТРИМКИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСУ ХВОРИХ ІЗ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА РОТОГЛОТКИ. МЕХАНІЗМ ЖУВАННЯ ТА КОВТАННЯ ЇЖИ У ПЕРЕД- ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1. Проблеми оцінки загального та місцевого стану хворих з онкопатологією ротової порожнини та ротоглотки

#### 1.1.1. Оцінка загального стану хворих при виявленні злоякісних пухлин (до початку лікування) та в післяопераційному періоді

Онкологічне захворювання і різні методи лікування хворих на рак можуть в значній мірі впливати на обмін речовин і призводити до виснаження і ослаблення організму [26]. Навіть на ранніх стадіях злоякісна пухлина - це захворювання, яке впливає на організм в цілому [112, 167]. Як клітини самої пухлини, так і клітини організму у відповідь на зміни, що викликаються пухлиною, можуть виділяти токсичні речовини, що порушують обмінні процеси [23, 231]. Такі порушення призводять до ослаблення хворого, знижують його можливості боротися із захворюванням. Під їх впливом у онкологічних хворих можуть розвиватися анорексія (відраза до їжі), інверсія смаку, нудота, запори або проноси, хронічна втома, анемія, депресія, зниження маси тіла [120]. Сукупність цих ознак називається синдромом кахексії-анорексії [26, 192]. Найбільш глибоко дану проблему вивчали О.О. Богомолець та Р.Є. Кавецький (1960-1969 рр.), В.Ф. Чехун (1970 р.), які виявили цілу низку біохімічних порушень в обмінних процесах онкологічних хворих.

Описано механізми розвитку виснаження хворого на рак. В цілому, в організмі присутня перебудова для максимального харчування пухлини з усіх доступних джерел: відбувається розпад жирової і м'язової тканини,

неадекватне використання енергії, яка надходить з продуктами харчування [5]. При цьому виснаження прогресує незалежно від зовнішнього харчування. Ступінь порушення обмінних процесів залежить від стадії пухлинного процесу [192].

Виснаження організму – це не тільки симптом, що впливає на якість життя пацієнта. У пацієнтів з синдромом кахексії-анорексії знижується тривалість життя і погіршуються загальні результати лікування, при цьому зниження виживаності пропорційне ступеню виснаження [141, 168, 179, 276, 287, 300]. При порушенні харчування значно підвищується ризик розвитку ускладнень хіміо- та променевої терапії, а також післяопераційних ускладнень. Некоректне харчування може служити причиною передчасного припинення курсів комбінованого лікування, зниження ефективності проведеної терапії [154, 227, 249].

Але не дивлячись на увагу до вивчення «нутритивного статусу» хворих, немає єдності у використанні єдиного терміну даного стану. В різних публікаціях часто використовують такі поняття, як «метаболічний статус», «харчовий статус», «трофічний статус», «білково-енергетичний статус» [130]. Проте оптимальним терміном, який включає як харчовий, так і метаболічний компоненти стану хворого є – «нутритивний статус» [91, 121, 161].

Порушення балансу між надходженням харчових речовин в організм та його потребами призводить до розвитку нутритивної недостатності, яка характеризується синдромами дефіциту енергії, білка, вітамінів, мікроелементів та електролітів [123, 268, 269, 296].

Виділяють три основні форми нутритивної недостатності в залежності від причин виникнення даного стану: 1) первинна; 2) вторинна; 3) комбінована (первинна-вторинна) [136, 157, 282].

Причинами первинної недостатності є аліментарні фактори: голодування, недоїдання, одноманітність харчування, яка і характерна для хворих із злоякісними пухлинами ротової порожнини і ротоглотки. Вторинна – є наслідком основного захворювання, наприклад захворювання

підшлункової залози. Комбінована – поєднує у собі два попередніх фактори.

В залежності від проявів виділяють легку, середню та важку ступінь нутритивної недостатності. Градація по ступені важкості базується на оцінці показників маси тіла у відсотках, які розраховуються як співвідношення нормальної маси до росту. При легкій ступені важкості – показники маси тіла знаходяться в межах від 85 до 90 %. При середній – в межах від 75 – 85 %. При важкій ступені - показники маси тіла становлять менше 75 % [266].

До загальноприйнятих методів дослідження нутритивної недостатності відносять клінічні, соматометричні, лабораторні та функціональні методи дослідження [268, 269].

При клінічному дослідженні хворих з'ясовують скарги, дієтологічний анамнез та проводиться фізикальний огляд хворого.

Соматометричні (антропологічні) методи дослідження є обов'язковими та інформативними [269]. Ці показники дозволяють судити про стан соматичного пулу білків та енергетичного компоненту. Серед соматометричних показників враховується зріст, маса, окружність середньої третини плеча (ОП) та шкірно-жирова згортка над тріцепсом (ШЖЗТ). На основі отриманих даних вираховується індекс маси тіла (ІМТ) та окружність м'язів плеча. Після чого визначається величина відхилення отриманих показників від стандарту у відповідності з рекомендаціями ВООЗ [174, 266].

В теперішній час для визначення білково-енергетичного дефіциту запропонована велика кількість лабораторних показників (загальний білок, альбумін, трансферин, преальбумін і інші), що характеризують вісцеральний пул білкового статусу, стан якого напряму залежить від білково-синтетичної функції печінки [14, 23, 172].

Таким чином, нутритивний статус являє собою сукупність клінічних, антропометричних та лабораторних показників, що характеризують співвідношення м'язової та жирової маси тіла. Аналіз відхилень цих показників від норми дає можливість оцінити нутритивний ризик. Простий та об'єктивний спосіб обчислення індексу нутритивного ризику (nutritional risk

index - NRI) був запропонований у 1991 році [161, 296].

$$NRI = 1,519 \cdot \text{альбумін плазми (г/л)} + 0,417 \cdot (\text{маса тіла 1 (кг)}/\text{маса тіла 2 (кг)} \cdot 100),$$

де маса тіла 1 - маса тіла в момент обстеження; маса тіла 2 – звичайна маса тіла.

Нутритивний статус хворих класифікують як:

- без нутритивної недостатності (NRI > 97,5);
- помірна нутритивна недостатність (97,5 > NRI > 83,5);
- важка нутритивна недостатність (NRI < 83,5).

З метою первинної та подальшої оцінки нутритивної недостатності рекомендуються шкали NRS-2002, MUST, ESMO [280]. Їх перевагою є можливість визначити показання для початку нутритивної підтримки з використанням простих параметрів. З огляду на те, що багато хворих не можуть повідомити кількість споживаних калорій, білка і який відсоток маси тіла від вихідної вони втратили, ще застосовують шкалу Європейського товариства хімотерапевтів (ESMO, 2008), яка передбачає отримання відповіді на 3 прості запитання і їх оцінку: 1 питання - наявність спонтанного зниження маси тіла останнім часом: «ні» - 0, «так» - 2 бали, 2 питання - наскільки: 1-5 кг - 1 бал, 6-10 кг - 2 бали, 11-15 кг - 3 бали, > 15 кг - 4 бали, «не знаю» - 2 бали, 3 питання - наявність зниження апетиту і пов'язаного з цим зниження обсягу харчування: «ні» - 0, «так» - 1 бал [121].

Дана шкала дозволяє швидко виявити ознаки нутритивної недостатності, так наявність  $\geq 3$  балів є показанням для початку нутритивної підтримки з використанням додаткових препаратів харчування [120, 121]. Проте дану шкалу складно застосувати у хворих на первинному етапі виявлення пухлини, оскільки вона базується лише на втраті маси і не враховує інші показники.

Головним фактором нутритивного ризику є виявлене або прогнозоване споживання пацієнтом < 60 % від необхідних добових енергетичних потреб тривалістю > 12 тижні [95, 96].



Виявлення хворих з можливим порушенням харчування починається, як правило, з процедури скринінгу. Існує значна кількість методик: NRS 2002 (Nutritional Risk Screening), рекомендованого Європейським Товариством Клінічного Харчування і Метаболізму ESPEN, або опитувальник MNA (Mini Nutritional Assessment) [136, 174], скринінг MUST (Malnutrition Universal Screening Tool), суб'єктивна загальна оцінка SGA (Subjective Global Assessment) [157]. При виявленні нутритивного ризику проводять детальний аналіз з використанням різних соматометричних показників та формул: ІМТ, ОП, товщина шкірно-жирової згортки [266]. Вимірювання ОП та товщини шкірно-жирової згортки над тріцепсом характеризує стан м'язової маси (соматичний пул білка) та жирового депо. Зменшення ОП всього на 1 см, як правило, свідчить про зниження маси тіла на 1,5 кг, а коефіцієнт ймовірності летальності збільшується на 0,89,  $p=0,0087$ . Прогностичне значення має дослідження лабораторних показників, що характеризують нутритивний статус. Так, зниження альбуміну менше 25 г/л збільшує небезпеку післяопераційних ускладнень в 4, а смертність в 6 разів [282]. Таким чином, антрометричні дані дозволяють оцінити соматичний пул білка (скелетна мускулатура), а рівень загального білка, альбуміну та трансферину – вісцеральний пул.

Відомо, що наявні у хворих надлишок маси тіла або ожиріння часто маскують значну втрату маси тіла, створюють ілюзію стабільного стану. Комплексна оцінка нутритивного статусу дозволяє виявити "приховані" порушення [156]. Втрата м'язової маси (саркопенія) може переважати над втратою жиру, особливо у хворих з початковою надмірною масою тіла, у яких може формуватися синдром саркопенічного ожиріння [112, 120].

Патогенез нутритивної недостатності в онкології є багатofакторним і включає синдром ракової анорексії - кахексії, обструкцію шлунково-кишкового тракту пухлиною, рецидивні кровотечі, психологічний дистрес, вплив таких симптомів, як біль, розлади жування, ковтання, нудота, блювота, закреп, діарея [26, 192]. Свій внесок може вносити неoad'ювантне лікування -

хіміо- і променева терапія, які теж є вельми агресивними [5, 19, 125, 221].

Найбільша частота нутритивної недостатності спостерігається у хворих з пухлинами голови, ший, верхніх відділів шлунково-кишкового тракту і становить 40-60 % [19, 125]. Крім того, технічні особливості хірургічних втручань, які виконуються при даних захворюваннях, припускають обмеження адекватного харчування в терміни від 7 днів і більше, що само по собі є чинником нутритивного ризику навіть при відсутності вираженої нутритивної недостатності перед операцією [64, 146]. Слід зазначити, що оцінці нутритивного статусу хворих на рак до початку лікування присвячена невелика кількість робіт [120]. Але це є не менш суттєвим фактором у плануванні лікування, ніж клітинні та гуморальні показники гомеостазу організму хворого.

В післяопераційному періоді нутритивна недостатність посилюється за рахунок дисоціації між зростаючими на тлі стресу білково-енергетичними потребами і можливостями їх забезпечення [136, 157]. В цей період хворі особливо уразливі до розвитку ускладнень, пов'язаних з недостатністю харчування, в першу чергу інфекційних [174, 266, 282, 285].

Загалом, серед такої різноманітності методів та методик дослідження нутритивного статусу спостерігається недостатність високочутливих параметрів, які б швидко відображали його стан. Не прослідкована динаміка втрати маси у хворих з онкопатологією ротової порожнини та ротоглотки в до- та післяопераційному періоді. Не розроблені покази для призначення додаткового харчування у хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки з моменту прийняття рішення про проведення хірургічного лікування та в післяопераційному періоді.

Слід зазначити, що відомі експериментальні роботи, які присвячені оцінці аліментарної дистрофії також мають обмежену кількість. Крім того, не існує стандартних моделей дистрофій при повній чи частковій харчовій депривації тварин. Нами не знайдено у літературі також моделей ранових дефектів на тлі харчової депривації (часткової чи повної).

### **1.1.2. Оцінка місцевого статусу (дисбіозу) та факторів запалення у хворих із злоякісними пухлинами ротової порожнини та ротоглотки**

Загальноприйнятими факторами ризику раку ротової порожнини та ротоглотки є табакокуріння і вживання алкоголю [131, 250, 256]. Проте, в останні роки отримано данні про те, що мікробіота ротової порожнини та її зміни можуть грати безпосередню роль у розвитку раку даної локалізації [158, 191, 215, 285, 261, 279].

Вважають, що мікробіота має кілька впливів, які сприяють розвитку раку: 1) стимуляція бактеріями хронічного запалення (запальні медіатори, які продукуються при цьому процесі викликають або полегшують проліферацію клітин, мутагенез, активацію онкогенів і ангиогенез); 2) вплив бактерій на патогенез раку за допомогою впливу на проліферацію клітин (через активацію NF-К $\beta$  та інгібування клітинного апоптозу); 3) продукція бактеріями речовин, які діють як канцероген [203, 232, 239, 251, 264, 298].

Висока частота пухлин ротової порожнини та ротоглотки з втягненням в процес сусідніх анатомічних структур вимагає комплексного підходу виконання розширених і комбінованих оперативних втручань із заміщенням дефектів місцевими та відділеними клаптями, застосування променевої та хіміотерапії, що веде до підвищення частоти місцевих інфекцій, які в свою чергу можуть призводити до неспроможності післяопераційних швів, утворенню оростом та нориць, розвитку флегмон [135, 297]. Розвиток інфекційних ускладнень ускладнює реабілітацію хворих, призводить до погіршення якості життя та затримує початок протипухлинної терапії. По даним літератури частота ранових інфекцій при хірургічному лікуванні пухлин ротової порожнини та ротоглотки знаходиться в значних межах і коливається від 22,7 до 73,0 % [75, 171, 246].

Розвиток гострих та хронічних одонтогенних запальних процесів (карієс, гінгівіт, періодонтити і т.д.) викликає зміни мікробного пейзажу, дисбіозу, що в свою чергу, призводить до ослаблення місцевої імунної відповіді в цій ділянці [3, 25, 193, 230, 261]. На сьогоднішній день є ряд робіт,

в яких наведена доказова база, що підтверджує можливість окремих мікроорганізмів сприяти розвитку пухлинних процесів, зокрема, плоскоклітинного раку слизової оболонки ротової порожнини та глотки [132, 135, 182, 294, 295]. Але серед великої кількості бактерій важливе значення мають їх кінцеві продукти життєдіяльності [27, 62, 197, 203, 281].

Загалом, на процес загоювання післяопераційних ран впливає стан мікробіоти та факторів місцевого імунітету ротової порожнини.

Тому, оцінка антиоксидантно-прооксидантної системи ротової рідини, показники антимікробного захисту та бактеріального обсіменіння ротової порожнини у хворих на рак даної ділянки є актуальним та необхідним в науковій і практичній роботі, що сприяє створенню оптимальних умов для регенерації післяопераційних ран у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки.

## **1.2. Особливості нутритивного харчування з патологією ротової порожнини**

Існують проблеми харчування хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, тому що досі не розроблено рекомендацій по остаточно збалансованому та повноцінному харчуванні та призначення його в до- та післяопераційному періоді. Засновниками «лікувального» харчування можна вважати М.І. Пирогова (1854 р.), який вперше запропонував поїльник для годування хворих з пошкодженнями щелепно-лицевої ділянки та І.С. Рубінова (1958 р.), який запропонував метод оцінки ефективності жування, годування за допомогою градуйованого посуду [79, 98]. Але хворі, навіть, перебуваючи на зондовому харчуванні в післяопераційному періоді продовжують втрачати масу [122, 285]. Тому, Сизранцев Ю.К., Травнікова Ю.І. (1983 р.) запропонували для щелепно-лицевих онохворих, які отримали променеви та хіміотерапію в післяопераційному періоді застосовувати енергетичні замітники їжі «Енпіти», які відіграють суттєву роль у підвищенні опірності організму за рахунок продукції Т- і В-лімфоцитів [120].

В теперішній час у світі існує організація, яка займається питаннями додаткового харчування і носить назву ESPEN (Європейська асоціація парентерального і ентерального харчування). Асоціація ESPEN вважає, що додаткове харчування є важливим компонентом нутритивної підтримки у всіх клінічних групах хворих в онкології, що підлягають специфічному лікуванню (хірургічному, променевою, комбінованому), паліативному і ті, що проліковані на рак [136]. Серед позитивних ефектів даного виду нутритивної підтримки у хворих з недостатністю харчування обговорюється можливість підвищення кількості споживаних енергії і білка, збільшення маси тіла, зниження вираженості дихальних розладів, поліпшення емоційного фону, апетиту і загальної якості життя [157, 174].

В даний час всіх онкологічних хворих, які підлягають радикальному і паліативному хірургічному лікуванню, рекомендується вести з використанням стратегії прискореної реабілітації (enhanced recovery after surgery – ERAS) [188]. Данна стратегія дозволяє в післяопераційному періоді знизити терміни відновлення функції шлунково-кишкового тракту, загальну частоту ускладнень, тривалість госпіталізації та витрати на лікування [224]. З'явилися оптимістичні повідомлення про вплив подібного підходу на віддалені результати лікування раку товстої кишки [252]. Нутритивна підтримка є одним з ключових елементів стратегії ERAS [188, 224, 252].

Загалом, в основу нутритивної підтримки в онкології покладено такі компоненти: оцінка нутритивного статусу; дієтичні рекомендації; додаткове харчування; ентеральне харчування; парентеральне харчування; підтримання фізичної активності; корекція симптомів, які впливають на харчування [266, 282].

Хворі, які перенесли рак (cancer survivors), складають окрему групу, яка потенційно потребує додаткового харчування, оскільки адекватність харчування впливає на якість життя і ймовірність рецидиву захворювання.

У повсякденному житті хворим важко дотримуватися метаболічних орієнтирів рекомендованих нині в онкології (1,0–1,5 г білку і 25–30 ккал

енергії на 1 кг маси тіла в добу) і необхідно всіляко підвищувати вірогідність достатнього споживання основних нутрієнтів [91, 95, 112, 120, 122].

В даний час асоціація ESPEN додаткове пероральне, ентеральне і парентеральне харчування об'єднує єдиним терміном "клінічне харчування" (medical nutrition therapy) [136, 266].

Асоціація ESPEN поділяє всі суміші для додаткового харчування на збалансовані (nutritionally complete) і незбалансовані (nutritionally incomplete) [91, 174]. До першого виду відносять суміші, що містять необхідну кількість макро- і мікронутрієнтів в концентраціях і співвідношенні, прийнятних для більшості здорових людей. Вони можуть бути єдиним джерелом їжі протягом тривалого часу, хоча повідомляється, що теоретично можливий розвиток дефіциту вітамінів В1, В6, С, D, К, заліза, кальцію і магнію при споживанні їх з розрахунку по калорійності  $\leq 2000$  ккал / сут [95, 282]. У складі незбалансованих сумішей для додаткового харчування може бути підвищений вміст певних специфічних нутрієнтів, а концентрація інших, навпаки, знижена [112]. Це робить їх застосування прийнятним тільки у особливих категорій хворих: при захворюваннях печінки, нирок, легенів, цукровому діабеті [122]. Крім того, існують також суміші підвищеної в'язкості (сироп, крем, йогурт), що рекомендуються при розладах акту жування і ковтання [91].

Більшість сумішей для додаткового харчування являються гіперкалорійними, тобто містять  $> 1$  ккал в 1 мл. Якщо зміст білку перевищує 20 % загальної кількості енергії, вони позиціонуються як високобілкові [120]. Ці властивості розглядають, як перевагу у хворих зі швидким насиченням, оскільки дозволяють дати в малому об'ємі велику кількість енергії і білку [64]. Важливо, що максимальне засвоєння пластичного матеріалу можливо тільки при отриманні  $\geq 100$  небілкових ккал на 1 г азоту амінокислот [96, 224]. У багатьох високобілкових сумішах для додаткового харчування це співвідношення або не витримується, або досягається за рахунок додаткового підвищення енергетичної складової (вуглеводи), що призводить до

збільшення осмолярності вище за фізіологічну у  $\geq 2$  рази [122]. Останній показник є дуже важливим з точки зору впливу на частоту і важкість діареї, особливо у хворих із вже компрометованою функцією шлунково-кишкового тракту (синдром короткої кишки) [120, 252].

В теперішній час немає досліджень, що однозначно свідчать про перевагу певного типу сумішей для додаткового харчування, тому при виборі конкретного продукту слід віддавати перевагу формулам з оптимальним співвідношенням азот/небілкові кілокалорії і осмолярністю, найбільш близькою до фізіологічної. Подібні вимоги до ентеральних сумішей були сформульовані ще в 1996 р. А. Л. Костюченко та ін. [91, 95].

Суміши для додаткового харчування доступні у продажі та представлені різними фірмами, а також легкі у застосуванні [95, 96, 190]. Проте, простота їх застосування має і негативну сторону, оскільки неправильне використання може призводити до зворотнього ефекту - зменшення споживання звичайної їжі, збільшенню білково-енергетичної недостатності та розвитку ускладнень. Крім того, що при такому різноманітті доступних продуктів для додаткового харчування необхідний структурований підхід до їх призначення і вибору конкретної суміші.

Хворі з онкопатологією ротової порожнини та ротоглотки складають особливо важку групу хворих. Але для них не розроблено спеціальних дієт. Тому, питання харчування хворих на рак щелепно-лицевої ділянки залишається актуальним і потребує подальшого вивчення та розроблення оптимальних схем харчування.

### **1.3. Патофізіологія та методи оцінки ефективності жування й формування харчової грудки в умовах ранової поверхні ротової порожнини та ротоглотки**

#### **1.3.1. Етапи фізіологічної обробки їжі у ротовій порожнині**

Жування – це складнорефлекторний процес переміщення нижньої щелепи відносно верхньої завдяки скороченню жувальних м'язів, який

призводить до різання і подрібнення їжі, що знаходиться в ротовій порожнині [118]. Жувальні рухи – це піднімання та опускання нижньої щелепи, переміщення її відносно верхньої вбік, вперед, назад та регуляція сили зубного стискання [71].

Регуляція жування здійснюється, як доволіно (розкривання ротової порожнини та введення їжі в роту порожнину), так і завдяки безумовним рефлексам, рефлексорні дуги, яких замикаються на рівні стовбура мозку [71]. Аферентний вхід у рефлексорний центр при здійсненні безумовного рефлексу забезпечують переважно чутливі волокна V пари черепних нервів. Еферентний вихід до жувальних м'язів, що піднімають нижню щелепу (жувальний – *m. masseter*) здійснюється рухливими волокнами V пари. До м'язів, які опускають нижню щелепу (підборідно-під'язиковий – *m. geniohyoideus*, щелепно-під'язиковий – *m. mylohyoideus*, двочервцевий – *m. digastricus*) та кріпляться до щелепи і під'язикової кістки, забезпечується волокнами V і VII пар черепних нервів [92, 185].

Для підняття щелепи необхідно, щоб жувальний м'яз скоротився, а м'язи, які кріпляться до під'язикової кістки, розслабилися. Такий результат досягається завдяки реципрокному (спряженому) гальмуванню між центрами, які іннервують ці групи м'язів [127].

Під час жування язик переміщує їжу між зубами верхньої та нижньої щелепи, що призводить до:

1. подрібнення їжі, формування харчової грудки та ковтання;
2. руйнування оболонки клітковини овочів і фруктів;
3. збільшення поверхні контакту їжі зі слиною та її травними ферментами, що покращує її гідроліз;
4. подрібнення їжі сприяє сенсорній функції - подразненню смакових, тактильних рецепторів, вивільненню речовин, що подразнюють нюхові рецептори;
5. рефлексорного запуску секреції слини та інших травних соків [118].

На сьогодні механізми жування пов'язують з наявністю центрального



генератора жувального центру [71].

Процеси жування здійснюються завдяки жувальним рефлексам, аферентні ланки яких забезпечуються переважно сенсорними волокнами V пари черепних нервів, а еферентні – утворюють нейрони моторного ядра V пари. Функцію м'яких м'язів, м'язів язика, обличчя, губ під час жування забезпечують VII та XII пари черепно-мозкових нервів [92].

Рефлекси язика – характеризуються наявністю в ядрі під'язикового нерва двох груп нейронів: одна – іннервує м'язи-протрузори, інша – ретрактори. Язик забезпечує переміщення харчової грудки в ротовій порожнині при жуванні [92, 118].

Велике значення також має слина, яка приймає участь в першій фазі травлення [291]. Слина людини являє собою секрет трьох пар великих слинних залоз: привушних, піднижньощелепних, під'язикових [71]. Крім цього, до складу секрету входить слиз, який виділяється багатьма дрібними залозами, що розсіяні в слизовій оболонці ротової порожнини [92].

Склад слини значно змінюється в залежності від кількості і якості їжі [118]. Вона містить 98,5-99 % і 1-1,5 % солей та органічних речовин. Реакція слини нейтральна чи слабко лужна (Рн 7-7,4). Слина володіє певною буферністю [71].

Органічні речовини складають переважно білки, серед яких переважає муцин – глюкопротеїд. Він і надає слині в'язкості. Інша частина білків представлена птіаліном (амілаза) та іншими білками (оксидаза, пероксидаза). В слині також міститься сечовина, але менше, ніж в крові [235, 246].

З мінеральних речовин слина містить хлорид, фосфати, карбонати натрію, калію, кальцію та магнію. Ці дані враховуються при формуванні препаратів для ентерального харчування [136, 174, 266].

Слина є першим травним соком, з яким їжа зустрічається при просуванні по травному тракту [119]. Фізіологічне значення слини є в механічній (зволоження, розм'якшення) та частково хімічній обробці їжі. Таким чином полегшуються проковтування харчової грудки і її просування

по стравоходу.

Між актом жування та слиновиділенням існує певний зв'язок. Жування підвищує видільну роботу слинних залоз. Так, в дослідях на собаках слини на білий хліб виділяється в 2 рази більше, ніж на рідку кашу; на великі сухарі – більше, ніж на дрібні. Відповідно, щільність та величина частин харчових речовин є важливими характеристиками, що збуджують секрецію слиновидільного апарату [118]. З іншої сторони, пристосування слинних залоз проявляється не лише в залежності від фізичних властивостей їжі, а й від стану зубної системи. При порушенні її цілісності і ослабленні жувальної функції, слини виділяється більше і вищий відсоток щільного залишку, ніж при інтактному жувальному апараті [133, 230]. Таким чином, підсилене слиновиділення, а відповідно рясне зволоження харчової грудки компенсують недостатність жувальної функції.

В теперішній час сформовано поняття про єдину систему первинного нейросекреторного реагування залоз при контакті з оточуючим середовищем і їжею [126].

Але залишаються не вирішені питання ступеня та якості подрібнення їжі у хворих з пухлинами ротової порожнини в до- та післяопераційному періоді, а особливо після радикального видалення пухлини разом з прилеглими м'язами чи рецекцією щелепи з зубами.

### **1.3.2. Методи оцінки ефективності жування у хворих з дефектами м'яких тканин обличчя та щелеп.**

Аналізуючи дефекти зубних рядів одним з перших на виражені адаптаційні можливості зубо-щелепої системи людини вказав N. Kingsley, 1880. В онкології ротової порожнини найбільш суттєвим є наступні два з декількох принципів: 1) контакт деякої кількості жувальної групи зубів на верхній та нижній щелепах, принаймі на одній стороні є важливим для подрібнення та жування їжі; 2) для ефективності жування і естетичної перспективи немає значної необхідності підтримувати наявність усіх 32 зубів

[253].

У медичних дослідженнях для оцінки якості ступеня пережовування їжі прийнято використовувати поняття «жувальна ефективність», що характеризує ступінь подрібнення їжі [30, 98]. Існує ряд методів статичного і динамічного вимірювання жувальної ефективності [78]. При використанні статичних методів за Агаровим М.І. та Оксманом І.М. застосовуються коефіцієнти функціональної значущості кожного зуба. Динамічні методи передбачають безпосереднє проведення жувальних проб по С.Є. Гельмана, І.С. Рубіновим, жувальний ефект по О.М. Ряховському [79, 98]. Відповідно, застосування таких прямих методів пов'язане з витратами часу, які далеко не завжди виправдані. Незважаючи на різноманіття сучасних методів дослідження, тільки методи визначення жувальної ефективності залишаються максимально інформативними і в повній мірі характеризують якість відновлення функції жування [115]. Навіть незначне непомічене зниження функції жування в подальшому може призвести до серйозних порушень роботи багатьох систем організму [118]. Таким чином, зниження жувальної ефективності безпосередньо впливає на загальний стан здоров'я хворих з частковою або повною втратою зубів.

Жувальну ефективність можна визначити за допомогою різних жувальних проб [16, 98, 114, 115]. Проте застосування традиційних схем визначення жувальної ефективності і багатьох їх модифікацій в теперішній час, а особливо в онкології, обмежено, що пов'язано зі складністю та тривалістю даних маніпуляцій.

Жувальна ефективність хворого складається з рельєфу оклюзійних поверхонь зубів і функції жувальних м'язів. Більшість жувальних проб (динамічні проби) враховують обидва ці компоненти, проте існують проби, які враховують лише роботу жувальних м'язів (статистичні методи, які базуються на визначенні сили, біопотенціалів жувальних м'язів) або вивчають тільки рельєф оклюзійних поверхонь зубів (комп'ютерні програми, що аналізують оклюзіограми пацієнтів) [98, 299].

Тому, велике різноманіття та поява нових жувальних проб, а також мала розповсюдженість їх серед практикуючих лікарів-стоматологів спонукає до пошуку найбільш простої та ефективної методики визначення жувальної ефективності.

До найбільш ранніх динамічних жувальних проб відносять так звані «ситові» методи, які полягали в оцінці жувальної ефективності по масі жувального матеріалу, що залишився в ситі при просіюванні його після пережовування пацієнтом за певний час, або після здійснення певної кількості жувальних рухів. При цьому жувальна ефективність приймалася за 100% при повному просіюванні пережованого матеріалу [78, 114]. Проби подібного типу оцінюються за процентним співвідношенням маси пережованого матеріалу, що залишився в ситі, до загальної початкової масі матеріалу. Для даних методик застосовувалися тверді харчові продукти, такі як кокосовий горіх, фундук [115].

Вперше динамічна жувальна проба була запропонована в 1923 р Г. Хрістенсенем. Дана проба передбачала пережовування пацієнтом 3 циліндрів кокосового горіха за 50 жувальних рухів. С. Є. Гельманом, 1932 р. була запропонована модифікація даної проби, яка полягала в заміні кокосового горіха на мигдаль масою 5 г, який пацієнт повинен був жувати протягом 50 секунд. У зв'язку зі складністю пережовування такого обсягу матеріалу І. С. Рубіновим в 1957 році було запропоновано зменшити масу горіхів до 0,8 г, що в середньому відповідає масі одного ядра лісового горіха. Ним же вперше було висунуто пропозицію пережовувати масу до появи у пацієнта рефлексу ковтання, час якого збільшувався разом зі зниженням ефективності жування [79, 98].

Перераховані «ситові» методи використовуються в даний час досить рідко, що пов'язано з трудомісткістю, тривалістю процесу, використання великої кількості додаткових інструментів - сита або набору сит, ваг, необхідністю і складністю дезінфекції пережованого продукту, втратою частинок матеріалу при жуванні, деякими відмінностями в масі ядер горіхів,

труднощами в збереженні пережованого матеріалу для оцінки змін жувальної ефективності.

Статичні методи використовуються при безпосередньому обстеженні ротової порожнини, при оцінці стану кожного зуба і всіх наявних зубів, участь кожного зуба в функції жування виражається відповідним коефіцієнтом. Так, М. І. Агапов в 1927 р. за одиницю функціональної ефективності прийняв бічний різець верхньої щелепи. В цілому функціональна величина зубних рядів становить 100 одиниць. Втрата одного зуба на одній щелепі прирівнюється до втрати двох одноіменних зубів на обох щелепах [98]. Але М. І. Агапов не враховує треті моляри обох щелеп і функціональний стан решти зубів.

Тому, І. М. Оксман в 1940 р. запропонував для визначення жувальної ефективності зубів коефіцієнти, які базуються на анатомо-фізіологічних даних: площі оклюзійних поверхонь зубів, кількості горбиків, кількості коренів та їх розмірів, ступінь атрофії альвеоли і витривалість зубів до вертикального тиску, стан пародонту і резервні сили непрацюючих зубів. Бічні різці також приймаються за одиницю жувальної сили, треті моляри верхньої щелепи (тригорбкові) оцінюються як 3 одиниці, треті моляри нижньої щелепи (чотиригорбкові) - як 4 одиниці. Всього 100 одиниць. Втрата одного зуба тягне за собою втрату його антагоніста. При відсутності зубів мудрості, враховуються 28 зубів на 100 одиниць [98].

Проте, необхідність об'єктивної оцінки жувальної ефективності в клініці привела до розробки ряду сучасних і спрощених методик її визначення [114, 115, 176, 183, 299]. Цим же пояснюється і підбір інших продуктів, що застосовуються в якості жувального матеріалу. Так, поряд з застосуванням кокосового, мигдального, лісового горіхів, було запропоновано використовувати арахіс, моркву і зерна кави [176]. Крім натуральних продуктів використовують і синтетичні: жувальна гумка, блоки желатину, базової маси силіконових і альгінатних відбиткових матеріалів, суміші карбонату кальцію [183].

Відступом від класичних методик оцінки жувальної ефективності є пропозиція визначення зміни маси жувальної гумки в процесі жування через втрату цукру, що входить до її складу. Оцінка жувальної ефективності проводиться шляхом обчислення процентної зміни маси жувальної гумки, яка вимірюється до і після жування. Дана методика усуває необхідність просіювання пережованого матеріалу, дозволяючи провести експрес-тест оцінки жувальної ефективності [299]. Проте, згідно з даними Е. В. Бикова, справжній зміст цукру в жувальній гумці може відрізнитися від вказаного на упаковці, що заважає об'єктивній інтерпретації жувальної проби [114].

Ще одним прикладом застосування синтетичного жувального матеріалу є проба, запропонована G. Dahlberg в 1949 р. і заснована на вимірі площі жувального матеріалу, в якості якого застосовувався желатин. Ідея вимірювання площі пережованого продукту заснована на тому, що основною функцією жувального апарату є подрібнення їжі і збільшення площі її контакту з ферментами в шлунково-кишковому тракті [176]. Аналогічну пробу запропонували Kayser і Hoyer в 1981 р., але із застосуванням в якості жувального матеріалу моркви [114]. Але морква, як матеріал для пережовування не підходить для пацієнтів з післяопераційними дефектами порожнини рота та ротоглотки.

H.S Gunne в 1985р. модифікував даний метод, запропонувавши вимірювати площу жувального матеріалу зі зміни концентрації розчину водорозчинного барвника. Зміна концентрації барвника відбувалася завдяки проникненню розчину в жувальний матеріал після жування. Оцінка концентрації проводилася із застосуванням фотометра [115].

Жувальний ефект за О.М. Ряховським визначають за допомогою математичних законів роботи подрібнення (Бонда, Ріттенгера, Ніка-Кіппичова). Суть методики полягає в тому, що беруть 2 циліндри 20 % желатину, які затверділи під дією 4 % формаліну, діаметром 16 мм і об'ємом тестового матеріалу 4,2 см<sup>3</sup>. Величину жувального ефекту розраховують за законом Бонда, де спочатку визначають середній діаметр частинок кожного

класу ступеня подрібнення в наслідок жування тктстового матеріалу, який промивають струменем води через систему сит із отворами з модулем класифікації  $\sqrt{2}$  (діаметр найбільшого 14 мм, найменшого – 0,25 мм) [98].

Серед сучасних методів оцінки жувальної ефективності найбільш об'єктивними і значущими, слід відмітити є метод І. В. Токаревіча, Ю. Я. Наумовича і А. Л. Богуша, які запропонували застосовувати для жувальної проби таблетки замішаного С-силіконового відбиткового матеріалу високої в'язкості типу «Zeta plus» розміром 16 мм на 6 мм, що виготовляються в пластиковому трафареті для отримання однакового розміру. Даний жувальний матеріал по 1 таблетці пропонувалося пацієнтові розжовувати за 20 жувальних рухів двічі з проміжком в 1 хвилину. Пережований матеріал промивається через паперові фільтри, висушується і поміщається на чорний екран, фотографується, після чого частки матеріалу аналізуються розробленою авторами комп'ютерною програмою, яка враховує площу кожної з частинок пережованого матеріалу [114, 115]. Перевагами даного методу є застосування в якості жувальної маси штучного силіконового несмачного матеріалу із заданою формою, розміром, що не розчиняється в ротовій рідині, а швидкість і точність проведення проби підвищується за рахунок комп'ютерного аналізу результатів, до того ж з'являється можливість тривалого збереження інформації у вигляді фотографій для відстеження динаміки жувальної ефективності. Проте даний матеріал не можливо застосовувати у пацієнтів в післяопераційному періоді.

Досить простою і ефективною методикою визначення жувальної функції вважається методика, запропонована Nakasima з співав. в 2003 р., для якої була розроблена жувальна капсула, що містить гранули з барвником. Оболонка капсули виготовлена з синтетичного матеріалу нерозчинного в слині. Кожна капсула містить 730-740 гранул розміром 1 мм і масою 1 мг. При жуванні дані гранули розчавлюють з вивільненням фарбувального пігменту, представленого фуксином. Чим більше жувальна ефективність, тим більше число розчавлених гранул і інтенсивніше забарвлення капсули.

Оцінка жувальної ефективності проводиться за ступенем фарбування із застосуванням колориметра [176].

Аналогічно колориметричному методу Nakasima оцінка жувальної ефективності проводиться із застосуванням оригінальної жувальної гумки Xylitol, запропонованої Ishikawa з співав. в 2007 р і створеної спільно з компанією LOTTE Co., Ltd. До складу жувальної гумки входять жувальна база, ксилітол, лимонна кислота, барвники (food red № 3, food yellow № 4, food blue № 1). Один з барвників володіє чутливістю до підвищення кислотності середовища. Лимонна кислота підтримує високу кислотність жувальної гумки, тим самим зберігаючи її жовто-зелений колір. При жуванні жувальної гумки відбувається поступова нейтралізація лимонної кислоти в лужному середовищі порожнини рота, в зв'язку з чим знижується рівень кислотності в жувальній гумці, що призводить до поступової зміни кольору з жовтого на червоний. Пацієнтам пропонується жувати жувальну гумку звичайним чином без яких-небудь інструкцій. Відміряється 100 жувальних рухів, після чого жувальна гумка вилучається з ротової порожнини і стискається двома скляними пластинками до товщини 1,5 мм. Оцінка жувальної ефективності проводиться по зміні кольору жувальної гумки в процесі жування в 5 точках однієї поверхні жувальної гумки із застосуванням колориметра [114]. До переваг методики можна віднести швидкість і об'єктивність проведення жувальної проби завдяки стандартному заводському виробництву даної жувальної гумки. Однак дана жувальна гумка відсутня в відкритому доступі, а проведення маніпуляції вимагає наявності додаткового інструментарію (колориметра).

Інша жувальна проба запропонована Т. Goto з співав. і ґрунтується на оцінці інтенсивності запаху, що виділяється при жуванні жувального матеріалу, що вимірюється датчиком запаху. Згідно з даними дослідження жувальна ефективність може бути оцінена за інтенсивністю запаху протягом 10 секунд після жування. Дана методика була запропонована в зв'язку з тим, що багато жувальних проб, на відміну від даної, вимагають випльовування



жувального матеріалу, що автори дослідження вважають недоліком методик [183]. Як і багато інших дана проба поки не отримала широкого поширення, що пов'язано з необхідністю наявності датчика запаху.

Ще одна жувальна проба за допомогою жувальних гумок Orophys Hue-chek gum (Швейцарія) базується у змішуванні гумок двох кольорів за 20 жувальних рухів. Далі гумка розміщується у поліетиленовий пакет та розрівнюється до товщини 1 мм. В подальшому для оцінки жувальної ефективності застосовують шкалу кольорової градації чи програмне забезпечення, яке виконується протягом 24 годин [300]. До переваг можна віднести швидкість маніпуляції, легкість трактування за допомогою комп'ютерного забезпечення та тривале збереження результатів, що позитивно для порівняння жувальної ефективності в динаміці.

Аналіз даних літератури показує, що є зацікавленість практичних лікарів-стоматологів в застосуванні і розробці об'єктивних експрес-методик жувальних проб, про що свідчить велика кількість публікацій, пов'язаних з визначенням жувальної ефективності. Зростає інтерес до комп'ютерного аналізу жувальної ефективності, що підвищує швидкість і точність методик. Однак серед розглянутих в огляді динамічних жувальних проб все ще зберігається необ'єктивність деяких запропонованих методик, а також складність застосування і недоступність приладів (таких, як датчик запаху). Тому перевага віддається жувальним гумкам.

Таким чином, методик визначення жувальної ефективності існує велика кількість, але жодна із запропонованих проб не використовувалась для оцінки жувальної ефективності у оперованих хворих з пухлинами ротової порожнини. Найбільш зручна та об'єктивна методика дослідження жувальної ефективності при операціях на тканинах ротової порожнини, на наш погляд, є застосування двокольорових жувальних гумок Orophys Hue-chek gum (Швейцарія).

#### **1.4. Фізіологія ковтання (анатомічні структури, що фіксують ротоглотковий комплекс та забезпечують акт ковтання)**

Наступним етапом після пережовування їжі і формування харчової грудки є ковтання. Ковтання - рефлексорний процес поетапного переміщення харчової грудки з ротової порожнини до шлунка. Цей процес вивчений достатньо добре фізіологами [71, 92]. Виділяють два типи ковтання: інфантильний та соматичний. Інфантильний тип ковтання спостерігається від народження до 2-3 років. У цей період дитина не жує, а смокче, тому під час ковтання язик відштовхується від зімкнених губ. З віком акт ковтання вдосконалюється. Соматичний тип ковтання в нормі з'являється у віці від 2,5 до 3 років, тобто після прорізування молочних зубів у прикусі. В цей період дитина переходить від смоктання до жування, тому під час ковтання язик відштовхується від зімкнених зубних рядів і піднебінного склепіння [92, 118]. Ковтання забезпечує переміщення харчової грудки із ротової порожнини через стравохід у шлунок. У ньому умовно виділяють такі фази [71, 127]:

1. Ротова фаза - рефлексорне довільне переміщення харчової грудки на корінь язика, в якому беруть участь кора головного мозку і центри стовбура мозку, на цьому етапі процес ковтання ще можна припинити. Відбувається скорочення щелепно-під'язикової і двочеревцевих м'язів, які піднімають під'язикову кістку з язиком до піднебіння. Шилоглоткові м'язи тягнуть корінь язика назад і проштовхують грудку в ротову частину глотки, після чого гирло зіву закривається скороченням піднебінно-глоткового і піднебінно-язикового м'язів.

2. Глоткова мимовільна фаза - здійснюється рефлексорно завдяки інформації, що надходить у складі IX, X пар черепних нервів до центру довгастого мозку та від нього. Завдяки чому, при скороченні м'язів, що піднімають і напружують м'яке піднебіння, останнім притискається до задньої стінки глотки і ізолює носову частину глотки.

Скорочення шилопід'язикових і двочеревцевих м'язів тягне під'язикову

кістку і гортань вгору, а надгортанник при цьому приймає горизонтальне положення, щоб закрити вхід в гортань. Черпаловидні хрящі зближені, що сприяє ізоляції гортані і може бути достатнім для запобігання попадання їжі в гортань, навіть при відсутності надгортанника. Послідовні скорочення верхнього, середнього і нижнього констрикторів глотки просувають харчову грудку через грушоподібні кишені в стравохід.

3. Стравохідна мимовільна фаза - переміщення харчової грудки в шлунок. У верхній третині стравоходу - завдяки рефлекторному скороченню поперечнопосмугованих м'язів, а далі - перистальтичному скороченню гладких м'язів (рис. 1.1).



**Рис. 1.1. Механізм ковтання (за А. Guyton, D. Holl, 2008).**

Загалом, ковтання є складний фізіологічний механізм. Більшу частину часу глотка виконує інші функції, крім ковтання, і лише на кілька секунд перетворюється в тракт для проковтування їжі. В процесі ковтання особливо важливий нейрорефлекторний контроль за диханням. Питання про механізм ковтання обговорювалось ще в 19 сторіччі. Так, F. Magendie в 1817 р. і більшість авторів того часу вважали ковтання перистальтичним процесом. Пізніше Н. Kronecker, S. Melter, Falk в 1880 р. та в 1883 р. представили акт

ковтання, як поршнеподібний процес [118, 126]. В теперішній час прийнято вважати, що обидва механізми мають місце в різних фазах ковтання [71, 126, 155]. Під час мимовільного етапу їжа готова до ковтання, стиснута і скатана під тиском язика дозадю навпроти піднебіння. Потім силою язика харчова грудка проштовхується в глотку. З цього моменту ковтання стає автоматичним і не може бути зупинено [155]. Під час фарингеального етапу харчова грудка, проштовхнута дозадю, стимулює ділянку тактильних рецепторів по всій відкритій поверхні глотки і особливо тонзиллярних волосин, в наслідок чого імпульси від них проходять по чутливим гілкам трійчастого та язикоглоткового нервів до центру ковтання в довгастому мозку, і по його команді починається серія автоматичних скорочень м'язів глотки. М'яке піднебіння підтягується догори, закриваючи вхід в хоани, тим самим попереджає закидання їжі в порожнину носа. Піднебінні дужки зближуються медіально, формуючи сагітальну щілину, через яку їжа повинна пройти в гортаноглотку. Сформована таким чином щілина затримує проходження великих об'єктів їжі. Ця стадія ковтання триває близько однієї секунди, але великі об'єкти затримуються і не проходять. Голосові зв'язки гортані щільно зближуються і надгортанник здвигається дозадю над верхнім отвором гортані. Обидва цих ефекти запобігають потраплянню їжі в трахею. Особливо важливе зближення голосових згортки, а надгортанник допомагає попередити потраплянню їжі на голосові згортки. Видалення надгортанника не призведе до серйозних порушень ковтання, але пошкодження голосових згортки може призвести до ядухи, тобто без надгортанника збільшується небезпека порушення дихання. Одночасно і гортань, і глотка підтягнуті догори й допереду м'язами, що прикріплюються до під'язикової кістки, які піднімають глотку. В той же час нижньоглотковий сфінктер навколо входу в стравохід, який запобігає проходженню в нього повітря під час вдиху, розслаблений, таким чином дозволяє проходити їжі. Підняття гортані догори уводить її від основного потоку їжі, що є додатковим фактором захисту трахеї [71, 155]. В той час, коли гортань піднята і нижньоглотковий сфінктер

розслаблений – верхній конструктор глотки стиснутий, що сприяє утворенню швидкої перистальтичної хвилі, яка проходить вниз по глотковим м'язам в стравохід.

Таким чином, механізм фарингальної стадії ковтання полягає в двох взаємопов'язаних ефектах: трахея закрита – стравохід відкритий. При оперативних втручаннях в ділянці ротоглотки утворюються об'ємні дефекти глотки, а також зв'язково-м'язового апарату, що забезпечує підйом та закриття гортані. У оперованих хворих при спробі проковтнути їжу гортано-глотковий комплекс різко відхиляється в непошкоджену сторону, в наслідок чого ковтання стає неможливим. При плануванні операції у хворих на рак ротоглотки слід оцінювати можливий післяопераційний дефект з анатомо-фізіологічної позиції.

Отже, анатомічні механізми ковтання досить гарно висвітлені, проте відсутня їх систематизація відносно нейро-м'язових комплексів, що не роз'яснює акт ковтання з урахуванням пошкоджень чи видалення м'язів і нервів з післяопераційними дефектами.

Тому механізм порушення ковтання у хворих на рак ротової порожнини і глотки потребує подальшого вивчення.

#### **1.4.1. Методи оцінки акту ковтання**

Методи дослідження ковтальної функції більшість дослідників поділяє на групи: клініко-анамнестичні, клініко-неврологічні, клініко-інструментальні [155, 175].

*Анамнестичний метод.* Відомості про порушення ковтання можна отримати при опитуванні самого хворого, його родичів, а також з повідомлень медичного персоналу. Необхідно звертати увагу на неконтрольовану слинотечу, витікання рідини з ротової порожнини. У той же час хворий може не пред'являти скарг на розлад ковтання, внаслідок порушення усвідомлення факту дисфагії або зниження чутливості в ротовій порожнині або ротоглотці, що вимагає визначення ризику аспірації за

допомогою об'єктивних тестів [71].

*Клінічне дослідження* полягає у проведенні огляду з метою встановлення клінічного діагнозу в цілому і для визначення стану ковтальної функції зокрема. В той же час збереження глоткового рефлексу не завжди є показником безпечного ковтання. У майже половини хворих аспірація не супроводжується клінічно вираженими проявами — так звана «тиха» аспірація [175].

Клінічне дослідження стану ковтальної функції включає: огляд м'якого піднебіння в спокої та під час фонації, визначення піднебінного та глоткового рефлексів, здійснення ковтального тесту [218].

Описано і застосовується досить багато варіацій проб з оцінкою ковтальної функції. При підозрі на аспірацію проводиться тест пробного ковтання («порожня» ковтальна проба) у вигляді проковтування хворим власної слини. Існують і інші подібні тести, коли хворому дають невелику кількість води в чайній ложці або тест з 3 чайними ложками води, які пропонують випити по черзі і після кожної з них спостерігають за появою ознак аспірації (кашель, зміна звучності голосу) [175].

При успішності виконання зазначених проб проводять *власне ковтальну пробу*, яка існує в 2 варіантах: водна ковтальна проба і провокаційна ковтальна проба.

З метою об'єктивного підтвердження дисфагії також проводиться ковтальний тест з хронометруванням проковтування води [169]. У разі відсутності ковтального рефлексу в повній мірі виконати цей тест, як і діагностувати аспірацію, не представляється можливим.

Але проведення більшості цих проб у оперованих та опромінених хворих обмежено, а в ряді випадків зовсім неможливо, так як різко виражена болючість.

Інструментальні методи для оцінки дисфагії і аспірації у хворих також досить численні, вони включають в себе: відеорентгеноскопію, трансназальну фіброендоскопію, пульсоксиметрію, електроміографію

субментальної групи м'язів [218, 236].

*Відеорентгеноскопія* (відеофлюороскопія, відео-рентгеноскопичне дослідження ковтання з барієм) вважається «золотим стандартом» оцінки ковтання, проводиться зазвичай в бічній проекції, дозволяє візуалізувати всі фази ковтання, показати механізм дисфагії і виявити «тиху» аспірацію. Найчастіше аспірація розвивається внаслідок порушення функції ковтання в фарингеальну фазу, коли відзначається розлад закриття гортані або парез глоткових м'язів. Метою дослідження є визначення консистенції їжі, яка викликає дисфагію, і положення або маневру, які забезпечують безпечно для хворого ковтання [175]. При цьому не існує стандартного протоколу для обсягу і консистенції застосовуваного барію, процедура відеорентгеноскопії дещо складна і трудомістка, неможливо провести обстеження хворим, яким важко підтримувати вертикальне положення. Також недоліком є те, що спостерігаємо лише внутрішню картину ковтання, а що відбувається з м'язами, які прикріплені до нижньої щелепи немає об'єктивізації.

Нерентгенологічним «клінічним стандартом» функціональної діагностики у неоперованих (терапевтичних) хворих порушень ковтання і оцінки морфологічних причин дисфагії протягом вже 25 років вважається *трансназальна фіброендоскопія* (назоендоскопія, волоконно-оптична ендоскопічна оцінка ковтання), що дозволяє проводити відеомоніторинг акту ковтання в режимі реального часу і записувати відеозображення для подальшого аналізу [71, 175]. Дослідження безпечно і може повторюватися так часто, як це необхідно. В результаті оцінюють анатомічні особливості глотки і гортані, фізіологію акта ковтання, проходження їжі з ротової порожнини в глотку, наявність аспірації і відповідь на компенсаторні маневри. Процедура трансназальної фіброендоскопії також дає можливість визначення консистенції їжі, яка викликає дисфагію. Але ж, навіть, цей метод у хірургічних пацієнтів не розкриває справжню проблему порушення ковтання.

Контроль ступеня насичення крові киснем під час проведення

приліжкових ковтальних проб підвищує позитивну прогностичну цінність скринінгу до 95 % і дозволяє виявляти до 86 % випадків аспірації [169]. Але це може бути лише, як додатковий метод дослідження, який не вказує на причину порушення.

При телерентгенокінематографічному вивченні положення язика під час ковтання його спинку покривають контрастною речовиною. При перегляді кінострічки, користуючись стоп-кадром, вимірюють на боковій телерентгенокінематографії голови відстань між різними ділянками язика та твердим піднебінням при різних фізіологічних станах (спокій, ковтання). По графічних методах, запропонованих Т. Rakosi в 1964, проводять сім вимірів. На основі отриманих даних будують графік положення язика [175]. Даний метод виконати у оперованих хворих просто не можливо.

Також відома функціональна ковтальна проба оснований на вивченні здатності досліджуваного ковтати харчову грудку чи рідину за певний час невимушено або по команді [177]. При нормальному ковтанні губи і зуби зімкнені, м'язи обличчя не напружені, помічається перистальтика м'язів під'язикової області. Час нормального ковтання 0,2-0,5 секунди (рідкої їжі - 0,2 с, твердої - 0,5 с). Під час неправильного ковтання зуби не зімкнені, язик контактує з губами і щоками. При утрудненому ковтанні виникає компенсаторне напруження мимічних м'язів в області куточків ротової порожнини, підборіддя, інколи тремтять та змикаються повіки, витягується шия і тремтить голова [169]. Проте, дана проба суб'єктивна і не може бути використана у оперованих хворих.

Для вивчення ковтання використовують також електроміографію, мастикаціографію, міографію, міотонометрію, які дозволяють встановити участь в акті ковтання мимічних та жувальних м'язів [175, 218]. Кожокуру М. П. в 1973 р. зроблені намагання електроміографічного обстеження язика під час ковтання. Але ці методики не вказують об'єктивно на ступінь порушення ковтання.

Таким чином, більшість описаних методик трудомісткі, травматичні і



не дають можливість з'ясувати об'єктивну причину порушення ковтання. Крім того, дані методи оцінки складно провести у хірургічних хворих.

Відомий також метод ультразвукового дослідження (УЗД) ковтання заснований на огляді поверхні язика в В-режимі, яка представляє собою опуклу ехогенну лінію. Піднебіння можливо оглянути, коли язик контактує з ним. Основний рух язика співвідноситься з виштовхуванням харчового болюсу в глотку і з підняттям під'язикової кістки. Тому методика базується на зміщенні та наближенні під'язикової кістки до нерухомої нижньої щелепи, а також на наближенні тиреоїдного хряща до під'язикової кістки. Зображення записували та аналізували кадр за кадром [236]. Недоліком методу є те, що важко прослідкувати і зафіксувати максимальне наближення цих кісток. Тобто всі виміри базуються на показниках зміщення кісток. Найбільш поширене застосування для спостереження за рухом язика, гортані та під'язикової кістки за допомогою УЗД в режимі В. Хоча деякі дослідження і описують методи ультрасонографії, були опубліковані, але її клінічне застосування все ще недостатньо відоме. Інші методи, такі як ультрасонографія М-режиму, доплерівська ультрасонографія, тривимірна реконструкція або піксельний аналіз, були поодинокі описані та без перспективних результатів [202].

Об'єктивна оцінка ступеня порушення ковтання утруднена і проводиться часто суб'єктивно. Існуючі методики не досконалі, у зв'язку з відсутністю статистично опрацьованих даних вимірів рухів та скорочень, а також з недостатнім уявленням ультразвукових дослідників топографо-анатомії ротової порожнини та ротоглотки з ультразвуковим зображенням.

Тому, на наш погляд, найменш травматичний та найбільш доступний позаротовий метод дослідження акту ковтання – методика ультразвукового дослідження. Але методи оцінки результатів ультразвукового дослідження недостатньо розроблені, тому що хірурги-онкологи відділень пухлин голови та шиї не володіють методиками УЗД, а специфіка анатомічних взаємозв'язків приймаючих участь в акті ковтання для лікарів ультразвукової

діагностики являє складне завдання і тому, досі не розроблена методика ультразвукової ідентифікації м'язів щелепно-лицевої ділянки.

Таким чином, найбільш оптимальний варіант в вирішенні даної проблеми на наш погляд є поєднання знань анатомічних утворень і володіння ультразвуковим дослідженням однією особою, тобто щелепно-лицевим хірургом відділень пухлин голови та шиї. Крім того, немає даних ультразвукових досліджень стосовно змін, що відбуваються при проростанні злоякісної пухлини тканин, які приймають участь в акті ковтання.

### **1.5. Больовий синдром та психоемоційний фактор, як причини порушення ковтання та методи їх корекції**

Прояв болю від помірного до сильного має глибокий вплив на психоемоційний стан хворого й відповідно на якість життя [75, 84, 149, 162, 242, 262]. Біль має цілу низку фізичних, психологічних та соціальних наслідків. Він може заважати харчуванню, сну, зосереджувати увагу та призвести до змін імунної системи [82, 83, 149]. Дослідження ВООЗ довело, що люди, які живуть з болем, у чотири рази більше схильні до депресії або тривожних станів [4, 22, 85]. ВООЗ зазначає, що більшість проявів болю, спричинених раком можливо полегшити, якщо застосувати сучасні медичні знання та методи лікування [149].

Особливого значення больовий синдром набуває у хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки в післяопераційному періоді. Дефективність знеболення у післяопераційному періоді досі є серйозною проблемою в щелепно-лицевій хірургії. Післяопераційний біль не завжди піддається усуванню, а іноді переходить у хронічну форму [17, 88, 164]. Від вираженого больового синдрому у післяопераційному періоді страждають від 40 до 75 % хворих, серед них до 50 % скаржаться на біль середньої та високої інтенсивності [67].

На сьогодні існує велика кількість препаратів для знеболення, але водночас адекватність післяопераційної аналгезії за суб'єктивними оцінками

хворих не перевищує 50 % [17]. Тому, найбільш успішне післяопераційне знеболення може бути досягнуто методами провідникового знеболення, безпосередньо поблизу операційної рани [73]. В основу цієї ідеї покладено патофізіологічні механізми гострого больового синдрому. Так, прийнято вважати, що довкола післяопераційної рани розвивається зона гіпералгезії, тобто область підвищеної больової чутливості [17]. Виділяють два види гіпералгезії: первинну та вторинну. Первинна пов'язана з підвищеною чутливістю ноцицепторів та розвивається безпосередньо в зоні ушкодження, тобто в області операційного поля. Трохи згодом формується вторинна гіпералгезія поза зоною ушкодження. Вона розвивається при включенні центральних механізмів сенситизації ноцицептивних нейронів, які розміщені у задніх рогах спинного мозку [17]. В наступні 12-18 годин після операції відбувається «розширення» зони больової чутливості навколо операційної рани і тим самим розвивається посилення інтенсивності післяопераційних больових відчуттів приблизно до другої доби після операції [88]. Тому спроби блокувати гострий біль поблизу рани були завжди і в різних галузях хірургії.

Одним із перспективних шляхів забезпечення хворих на рак ротової порожнини і ротоглотки адекватним знеболенням є застосування методів регіонарної анестезії. Регіонарна анестезія хоча і відносно складний, в той же час найбільш досконалий вид місцевого знеболення, який дозволяє блокувати больові імпульси ще на етапах трансдукції (зародження) і трансмісії (проведення) [6, 7, 18]. Крім того, місцеве знеболення має меншу кількість ускладнень, ніж анальгетики центральної дії, також більш доступна і вигідна з економічної точки зору [107]. До недоліків регіонарної анестезії для її використання в якості методів усунення тривалих больових синдромів можна віднести необхідність кожного разу виконувати укол.

В ділянці голови та шиї відомо кілька методів, проте вони не набули широкого поширення через складність методик.

Так, відомий метод блокади нижньощелепного нерва Г. Брауна (1905),

де точка уколу лежить під серединою вилицевої дуги, голка просувається в напрямку до крилоподібного відростка клиноподібної кістки. Після цього глибина просування голки відзначається, далі висувається до підшкірної клітковини і повертається під невеликим кутом дозад і вводиться на зазначену глибину [6]. Недоліком є неточність точки уколу та складність маніпуляцій, а також одноразовість введення анестетика.

Пізніше Ж. Берше (1922) запропонував блокувати рухові гілки нижньощелепного нерва при рефлексорній контрактурі жувального м'яза з боку вирізки нижньої щелепи. В. М. Уваров (1929), застосовуючи елементи знеболення Ж. Берше, поєднуючи її з методикою Г. Брауна, запропонував занурювати голку на глибину 4-4,5 см, чим досягалася блокада нижньощелепного нерва [7]. Відомо, що методи знеболення визначення точки уколу по середині вилицевої дуги по Г. Брауну і по середині трагоорбітальної лінії по С.Н. Вайсблату не є точними [6, 7]. А також ці методи не забезпечують тривалого післяопераційного знеболювання.

Відомий також спосіб М.Д. Дубова та В.А. Дунаєвського [18], який передбачає комбіноване проведення блокади нижньощелепного нерву біля овального отвору основи черепа (підшкірний шлях) та інфільтраційної анестезії в піднижньощелепній ділянці з підведенням анестетика до заднього краю грудино-ключично-сосцевидного м'яза. Недоліком даної методики є те, що не проводиться блокування анестетиком язикоглоткового нерву. Крім того, знеболення виконується для проведення оперативного втручання, але не враховується післяопераційний період.

Столяренко П.Ю. в 1987р. запропонував метод тривалої провідникової блокади гілок трійчастого нерва біля овального отвору [108]. Метод застосовується для післяопераційного знеболення гілок трійчастого нерву і використовується методика Берше-Дубова, де за основу була взята метрична методика визначення даної точки, що не враховує індивідуальних анатомічних особливостей пацієнтів. Крім того, недоліком є те, що не проводиться блокування анестетиком язикоглоткового нерву та анастомозів

шийного нервового сплетення з гілками лицьового та трійчастого нервів для повного знеболення нижньої третини обличчя.

Відомі декілька методів регіонарного знеболення при злоякісних пухлинах нижньої щелепи. Так, Гафаров Х.О. та Столяренко П.Ю. з метою протибольової терапії у хворих з хронічним больовим синдромом застосовують підведення анестетика через катетер до овального отвору [180]. Недоліком методу, є те що при знеболенні нижньої третини обличчя не враховуються анастомози нервів даної ділянки. Відомий також спосіб регіонарного знеболення Соколової Н.А. та співавторів., який полягає у введенні анестетика за методикою М.М. Вейсбрема. Проте, недолік способу полягає у тому, що методика є внутрішньоротовою і складною для виконання у хворих в післяопераційному періоді, а також за наявності назогастрального зонду. Крім того, лише знеболення нижньощелепної гілки трійчастого нерву для безболісного ковтання не достатньо, так як необхідно враховувати інервацію м'язів, що забезпечують підйом кореня догори і забезпечують проштовхування харчової грудки в гортаноглотку. Без знеболення даного нейро-м'язевого комплексу акт ковтання буде утрудненим, а у ряді випадків неможливим.

Загалом, вибір методу лікування та післяопераційного знеболення повинен забезпечувати не лише протипухлинний вплив, а й покращувати самопочуття хворого, яке включає інтенсивність болю, наявність набряку, можливість їсти, нормально дихати. Все це впливає на психоемоційний стан хворого в післяопераційному періоді.

Проте об'єктивних методів оцінки психоемоційного стану не існує. Усі опитувальники об'ємні і займають тривалий час для відповіді на запитання [4, 22, 75, 82].

Існує безліч тестів і методик для визначення рівня тривожності та психоемоційного стану: емпатичних здібностей, емоційне вигорання, тест Спілбергера-Ханіна, шкала самооцінки тривоги Шихана, особистісна шкала прояву тривоги, госпітальна шкала тривоги і депресії, шкала Цунга для

самооцінки депресії, опитувальник Г. Айзенка для визначення типів вищої нервової діяльності, колірний тест Люшера, тест на самопочуття, активність, настрої, опитувальник Немчина, для оцінки нервово-психічної напруги [4, 82, 84].

Усі наявні на даний момент методики тестування рівнів тривожності та стресу є в певній мірі суб'єктивними, оскільки вони базуються на критеріях самооцінки людиною свого стану, який, як відомо, не завжди буває адекватним. Крім того, усі тести та опитувальники займають тривалий термін часу. У зв'язку з цим необхідний метод об'єктивізації фізіологічних проявів тривожності і стресу.

Загалом, вивчення психоемоційного стану та якості життя хворого в стаціонарі відображає правильність тактики вибору лікування та можливість їх повернення до повсякденного життя [70].

Поняття якість життя (ЯЖ) у медицині почали використовувати з 1977р., а широкого застосування воно знайшло у 90-ті роки. На конференції Національного Інституту Раку США та Американського Товариства Клінічної Онкології, що відбулася у 1990 р., показник ЯЖ був затверджений провідним за значимістю критерієм оцінки результативності протипухлинного лікування після показника виживання [11, 85, 179, 249, 265].

Якість життя - це сукупна оцінка фізичного, психічного, емоційного та соціального функціонування людини, заснована на його суб'єктивному сприйнятті [130, 141, 154, 168, 276, 284]. Тобто, якість життя - це показник впливу на людину факторів зовнішнього і внутрішнього середовища. У медицині широко поширений термін «якість життя, пов'язане зі здоров'ям» [11], він дозволяє диференційовано визначати вплив хвороби та лікування на стан хворого. При цьому ефективність лікувальних та реабілітаційних заходів оцінюється суб'єктивними відчуттями самого хворого, що дає змогу визначити не лише його об'єктивний статус, а й самооцінку цього статусу. ЯЖ є одним із ключових понять у сучасній медицині, яке дозволяє дати

глибокий багатоплановий аналіз фізіологічних, психологічних, емоційних та соціальних проблем хворої людини [90, 195, 257, 300].

Серед відомих способів оцінки болю в післяопераційному періоді та оцінці психоемоційного стану та якості життя оперованих хворих найбільш ефективними і зручними слід вважати візуально-аналогову шкалу (ВАШ) болю, об'єктивний метод оцінки психоемоційного стану та якості життя за допомогою опитувальника Європейської організації з вивчення та лікування раку EORTC-QLQ-H&N35 (head and neck cancer-specific module), який розроблено для спеціальної оцінки найважливіших симптомів при пухлинах голови і шиї [265].

Більшість досліджень пов'язує якість життя хворих зі ступенем та психоемоційними факторами. Проте, досліджень, які вивчали вплив болю на якість життя хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки обмежена кількість [179, 227]. Відсутні дані щодо зв'язку інтенсивності болю на формування психоемоційного стану та якості життя хворих у невіддалені терміни, як показник стаціонарного лікування.

## **1.6. Основні види лікування хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, що призводять до порушення ковтання**

### **1.6.1. Вплив хірургічного втручання у ротовій порожнини на ковтання**

Хірургічне лікування пухлин голови та шиї звичайно призводить до пошкодження одного або декількох нейро-м'язових комплексів ковтання, які забезпечують ротову (підготовчу) або фарингеальну фази. Якщо пухлина розташована в передній ділянці ротової порожнини, і необхідна резекція, але є можливість збереження нервового контролю та реконструкція дефекту, то це дає можливість збільшити рух залишкового язика, що в свою чергу призведе до кращої функції [33, 198, 199]. Чим більше язик припаяний спереду до дна ротової порожнини або обмежений у бічному відділі, тим сильніше буде розлад ковтання. Язик відповідає за контроль над їжею під час

жування та руху болюсу до заднього відділу для ініціювання ковтання. Рух язика є частиною стимулу, щоб викликати глоткову фазу ковтання і грає важливу роль у виникненні тиску в орально-глотковій ділянці. Таким чином, приєднуючись до глоткового ковтання, а також до ротової фази, язик при латеральному русі зменшує потребу в інтенсивному жуванні, контролює їжу в ротовій порожнині і ініціює ковтання хворого [71, 118]. Корінь язика також відіграє важливу роль у просуванні харчового болюсу через ротоглотку, оскільки він сприяє формуванню тиску в ротоглотці.

### **1.6.2. Вплив хірургічного втручання у ротоглотці на ковтання**

Друга фаза ковтання - фарингеальна перистальтична хвиля, яка починається у верхньому констрикторі і послідовно просувається через середній до нижнього констриктора [71, 118]. Коли перистальтика знижена або перервана, спостерігається затримка їжі у валекулах язика або на стінках глотки до грушоподібних синусів [198]. Перистальтична хвиля глотки призначена для видалення глоткою будь-якої залишкової їжі, слідуючи за харчовим болюсом [71]. Хірургічне втручання, що пов'язане зі стінками глотки, зменшує можливості контракції глотки. Чим більше об'єм резекції, тим більшим є залишок їжі у глотці. Коли великі ділянки глотки видалені, перистальтика може бути настільки сильно знижена, що м'язовий апарат не може перемістити їжу [126]. Епіглотичний захист – не є головним захистом дихальних шляхів, але суттєво перешкоджає проникненню їжі у присінок гортані [175]. Існує кілька теорій щодо механізмів, які сприяють епіглотичному закриттю під час ковтання. Перша теорія стверджує, що надгортанник замикається прямим натягом м'язів, особливо в черпалонадгортанних згортках. Друга теорія вказує на те, що харчовий болюс проходить над тілом язика до кореня, далі він перевертається над надгортанником і штовхає його нижче. Третя теорія, яка є найбільш поширеною, вказує на те, що надгортанник закривається силами задньої частини язика при високому підйомі гортані [155]. Корінь надгортанника



фіксується до щитовидного хряща. Тому при згортанні надгортанника язик рухається дозад, а гортань піднімається під час ковтка. Ця гіпотеза підкріплюється тим, що у хворих зі зниженою висотою підйому гортані рух надгортанника значно зменшується [126, 155]. Коли гортань не піднімається достатньо, а надгортанник знаходиться в більш вертикальному положенні під час ковтання, перистальтика глотки не може очистити залишкову їжу навколо надгортанника і присінка гортані. Оскільки в наслідок операційних втручань гортань знаходиться нижче на шії, ніж вона зазвичай має бути під час ковтання, це призводить до затримки та потрапляння їжі у дихальні шляхи [198, 199]. Ця залишкова їжа навколо присінка гортані легко вдихається хворим після ковтання, коли дихальні шляхи відкриваються звичайним анатомо-фізіологічним шляхом. Будь-яке пошкодження стінок глотки або зовнішніх тканин шії, що викликає рубцеві зміни, може обмежувати підйом гортані [155].

Механізм порушення досить не з'ясований та потребує вивчення.

### **1.6.3. Вплив променевого та хіміопроменевого лікування на акт ковтання (епітеліти, мукозити, біль)**

В зв'язку із об'ємністю оперативних втручань і складнощами післяопераційного закриття дефектів важливе значення набуває хіміопроменева терапія. Але ж не дивлячись на те, що цей метод вважається консервативним, ускладнення при застосуванні даних методик не менш важкі [159, 160, 217, 235, 248]. Крім того, при значній поширеності пухлинного процесу опромінення застосовується, як один з ключових етапів комбінованого і комплексного лікування [21, 142, 160, 189, 217, 225]. Вибір методу лікування повинен враховувати, як його ефективність, так і можливі ускладнення. Еволюція сучасних консервативних методів лікування, таких як променева і хіміотерапія, дозволяє значно поліпшити їх безпосередній протипухлинний ефект, але супроводжується підвищенням ризику ускладнень, що призводять до зниження якості життя хворих, а іноді до

глибокої інвалідності і навіть смерті [101, 235, 248, 277].

Невелика кількість досліджень присвячена впливу променевої терапії щодо ротової порожнини, глотки і гортані на функцію ковтання. Чітко задокументовані негайні та довгострокові ефекти променевої терапії на тканини ротової порожнини та слинні залози [133, 198, 235, 255, 280]. Негайні наслідки під час терапії включають подразнення, епітеліт, мукозит і набряк [12, 13, 271, 286, 289]. Довгострокові ефекти включають ксеростомію, тканинну деваскуляризацію і некроз щелеп [93, 169, 216, 235, 244, 270, 273]. Біль в зубах також може впливати на ефективність жування [235]. Спостерігається вплив опромінення такий, як посилення фіброзу язика і жувальних м'язів, а також збільшення частоти карієсу. Вплив змін в тканинах ротової порожнини і слиновиділення на ковтання залишаються не вирішеною проблемою [169, 202, 236], але ймовірно посилений фіброз зменшує діапазон руху язика, що призводить до патології ковтання [71]. Є деякі пізні ознаки того, що променева терапія призводить до тривалого впливу на ковтання, які починаються через шість місяців або більше після променевої терапії. Так, у дослідженні Ekberg O. і Nylander G. приймали участь 125 пацієнтів, які отримували радіотерапію. Вивчали місцевий стан через рік або більше після завершення променевої терапії. У цих хворих спостерігалися значні зміни перистальтики глотки, ймовірно, пов'язані зі зменшенням гнучкості у глоткових констрикторах через посилення фіброзу. Внаслідок зниженої перистальтики у хворих спостерігалася затримка залишків їжі в глотці після ковтка і тенденція вдихати цей залишок у дихальні шляхи після ковтання. Знижена перистальтика глотки була досить серйозною, що не дозволяло вільному проходженню будь-якої їжі, крім рідини, через глотку та у стравохід [248, 277]. Рівень критичної дози, за яким ці постійні і довгострокові наслідки більшою мірою впливають на нервово-м'язові структури, потребує подальшого дослідження.

При променевій терапії звичайно виникає також сухість та стоматити ротової порожнини [86, 133, 160, 248, 289], що є дуже суттєвою проблемою,

остаточно не вирішеною. Відомі методи змочування, знеболення, але вони мало ефективні [160].

В даний час ефективної профілактики мукозитів не існує, так що основну роль грає адекватна супровідна терапія.

#### **1.6.4. Вплив комбінованого лікування на акт ковтання.**

Існує напрямок комбінованого лікування з використанням променевої терапії на перших етапах, який вперше був застосований В.М. Зиковим в 1913 році [126]. Так, за даними Матякіна Є. Г., Уварова А., Р.Р.Kumar et al., J. Bernier et al. при розповсюджених процесах ротової порожнини з виразково-інфільтративною формою росту, яка супроводжується больовим синдромом і порушенням процесу харчування, на першому етапі лікування показане дооперативне опромінення з наступним оперативним втручання [76, 160, 180]. В 1960-70 роках з'явилися повідомлення про можливість і доцільність комбінованого лікування пухлин кореня язика та було зроблено висновок, що при раку ротової порожнини та ротоглотки більш доцільна передопераційна променева терапія [198, 199]. Але практично відсутні рекомендації комбінованого методу лікування з плановим хірургічним втручанням при раку передніх піднебінних дужок [201]. В свою чергу, проведення доопераційної променевої терапії в умовах пухлинної інтоксикації і дисфагії призводить до ранніх променевих реакції з загостренням больового синдрому, і як наслідок, не завжди вдається завершити перший етап лікування [180]. Дворічна безрецидивна виживаність у даної групи хворих складає 65,3 % [277, 283].

Тому, данні стани потребують якісного знеболення і, навіть, зондового харчування.

### **1.7. Сучасні методи відновлення функцій органів ротової порожнини та глотки у хворих з онкопатологією щелепно-лицевої ділянки при різних видах лікування**

Більшість авторів вказують на те, що ефективна допомога хворим з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки є складною, в першу чергу через непросте виконання радикального видалення пухлини в цій зоні [10, 74, 289]. Місцево-розповсюджені пухлини слизової оболонки ротової порожнини та ротоглотки є показом до проведення розширених і комбінованих операцій з широким висіченням прилеглих структур, включаючи язик, ротової порожнини, нижню щелепу [32-35, 170, 294]. Для закриття післяопераційних дефектів, що утворилися потрібно проводити складні реконструктивно-пластичні операції [24, 65, 219]. Розвиток методів пластичного заміщення дефектів ротової порожнини та ротоглотки був одним із складних розділів хірургії. Спочатку хірурги застосовували методики засновані на пластиці місцевими тканинами, що призводило до ускладнень в загоюванні ран і тяжким функціональним порушенням [10, 65, 220]. При невеликих дефектах слизової оболонки ротової порожнини можливим є переміщення шкірно-фасціальних і артеріалізованих клаптів щоки в ротовій порожнині [1, 10, 24]. Були запропоновані варіанти пластики з використанням шкірно-жирових клаптів на ніжці з дельтопекторальної ділянки [124, 260]. Цей метод також не знайшов широкого розповсюдження, оскільки відзначалася низька резистентність жирової тканини клаптя по відношенню до літичних властивостей ферментів слини та інфекції. В зв'язку з цим був запропонований шкірно-м'язевий клапоть на великому грудному м'язі [2, 32, 237, 260, 290]. Цей матеріал виявився більш придатний для пластики дефектів ротової порожнини та ротоглотки, але все таки супроводжується рядом ускладнень. Серед основних недоліків слід відзначити високу частоту утворення норичь, дискомфорт через контакт шкіри, яка містить волосяні фолікули і волосся з слизовою оболонкою та слиною, а також функціональні порушення [246, 263].

В свою чергу хірургічна реконструкція або збереження анатомічних структур може істотно зменшити функціональні розлади [1, 2, 24, 124, 207]. Але методи пластики і відновної хірургії використовуються рідко у зв'язку з їх складністю. Хоча більшість дефектів, що виникають після хірургічного видалення пухлини, потрібно і необхідно усувати одночасно, тобто одразу після видалення пухлини [32-35, 178, 228, 260]. В теперішній час застосовують наступні види реконструктивних операцій: пластика місцевими тканинами, регіональні шкірні, комбіновані шкірно-м'язеві, артеріалізовані клапті з осьовим судинним малюнком – дельтопекторальні, вільні клапті з віддалених ділянок тіла [1, 2, 24, 32-35, 124, 207, 247, 290]. Також можливим є застосування клаптів з тонкої еластичної шкіри передпліччя і плеча з включенням в його склад чутливого шкірного нерва та судин для реконструкції поверхні язика і ротової порожнини [1, 24, 124, 156, 243, 303, 304].

Основними групами оперативних втручань, які використовуються на сучасному етапі лікування хворих з пухлинами органів ротової порожнини та глотки є функціонально-зберігаючі, комбіновані та розширені операції [32-35, 126, 187, 247].

Провести функціонально-зберігаючі операції, як правило, вдається при розповсюдженні пухлини в межах однієї анатомічної області, екзофітному характері росту (папілярна або виразкова), відсутності метастазів в регіональних лімфатичних вузлах і зменшення пухлини більше ніж на 50 % після проведеного в доопераційному періоді хімію і/або променевого лікування [139, 163, 304].

Безумовно, функціонально-зберігаючий напрямок в онкології не може бути головним принципом, але методологічно вірно при плануванні операції цей фактор необхідно враховувати. Функціонально-зберігаючі операції передбачають наявність кісткової структури, здатної служити основою для фіксації м'язів дна ротової порожнини і язика, збереження функції нижньої щелепи, відсутність грубих рубцевих змін на обличчі [156, 233, 243].

Останнім часом покази до проведення органозберігаючих операцій розширено. Виконання їх є можливим перш за все у хворих з розповсюдженістю процесу I-II стадії, а також у деяких хворих III-IV стадії після ефективної доопераційної терапії [258].

Комбіновані операції передбачають видалення в одному блоці 2-3 анатомічних зон з резекцією нижньої щелепи або без неї [151, 166, 293]. Такі операції необхідні при III-IV стадії з інфільтративною або змішаною формами росту [147, 206, 207, 286]. Операції виконуються за рахунок комбінованих доступів, що здійснюються через ротову порожнину, а також в піднижньощелепних і підборідних ділянках, щоки та різними видами остеотомії в залежності від локалізації первинної пухлини [166, 267, 294].

У випадку виконання оперативних втручань при місцево-розповсюдженому пухлинному процесі, з захопленням сусідніх анатомічних ділянок, проводиться розширено-комбінована операція, яка призводить до великих дефектів, закриття яких потребує виконання реконструктивних операцій [32-35, 143, 151, 297]. В теперішній час з розвитком мікрохірургії реконструктивні операції більш складні і потребують спеціального обладнання, навиків, значно більшого операційного часу і зусиль [156, 241, 243].

Одномоментна операція з заміщенням дефекту є важливою на шляху реабілітації хворого, що дозволяє відновити функцію та естетику для покращення рівня соціальної активності і якості життя [69, 140, 166, 168, 179, 249, 302]. Крім того, збереження можливості проходження харчової грудки з ротоглотки в її гортанний відділ є основним завданням планування функціонально-зберігаючих операцій і можливостей збереження гортані. Проте, оцінці післяопераційних функціональних порушень присвячена невелика кількість робіт, в яких, як правило, увага приділяється проблемам загоювання післяопераційних ран, в зв'язку з проведеними реконструктивно-пластичними операціями, а не відновленню функції [32-35, 153, 156, 166, 195, 207, 233, 241, 243].

Таким чином, впровадження різних видів трансплантатів для заміщення дефектів ротової порожнини та ротоглотки дозволяє відновити форму органу, але не завжди є можливість відновити його функцію та зберегти якість життя. В той же час слід зазначити, що при усіх вищеперерахованих видах операцій в ротовій порожнині та ротоглотці значно порушуються функції переробки їжі (формування харчового болюсу) та ковтання, що у більшості випадків потребує довготривалого харчування через зонд, що негативно сприймається хворим та лише частково забезпечує умови для успішного загоювання ран ротової порожнини та глотки.

Отже, аналізуючи дані літератури, можна зробити висновок про те, що в теперішній час основним методом відновлення функції формування харчової грудки і ковтання є хірургічне заміщення післяопераційних дефектів ротової порожнини та глотки. Слід відмітити, що більшість клаптів, які застосовуються, не є функціонально повноцінними і активними, що заміщують лише об'єм видалених тканин. Функціонально-активний потенціал відновлення акту переробки їжі і ковтання полягає перш за все в оточуючих післяопераційний дефект тканинах. В онкології протипоказано застосування будь-яких методів фізіотерапії.

Спосіб харчування хворих через зонд безумовно створює умови для спокою тканин, їх меншої рухомості, але в той же час має ряд недоліків (подразнення, травмування тканин носу, глотки, стравоходу) і психологічно важко переноситься хворими. Тому, завдання більш раннього переведу хворого з зондового харчування на звичайне завжди є актуальним.

### **Резюме до розділу**

Підсумовуючи аналіз даних літератури, можна відзначити, що проблеми харчування та знеболення в до- та післяопераційному періоді, оцінка післяопераційного дефекту з урахуванням можливості збереження функції та їх реконструкція у хворих з онкопатологією ротової порожнини та ротоглотки залишаються актуальними. Не вирішені питання об'єктивної

оцінки больового синдрому. Не існує ефективної методики знеболення у хворих зі злоякісними пухлинами ротової порожнини та ротоглотки в до- та післяопераційному періоді. Питання об'єктивного контролю за відновленням акту ковтання і нормального харчування залишаються складними і практично не вирішені. Сучасні методи дослідження акту ковтання не адаптовані до об'єктивної оцінки функціональних порушень у хворих з патологією ротової порожнини та глотки. Методи оцінки збалансованого харчування у оперованих і опромінених хворих розроблені та висвітлені не достатньо у хворих з онкопатологією ротової порожнини та ротоглотки. Відсутні рекомендації стосовно корекції неспецифічного імунітету ротової порожнини для створення сприятливих умови для регенерації тканин і відповідно більш швидкому переводу хворого з зондового харчування на звичайне.

Тому, дослідження у даному напрямку є досить актуальними та можуть бути предметом наукового дослідження.



## **РОЗДІЛ 2**

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Дослідження складалося з експериментального і клінічного етапів. На експериментальному етапі розробили модель часткової харчової депривації придатної для вивчення дії препаратів, визначали вплив запропонованого лікувального та комбінованого харчування на регенеративні можливості м'яких тканин, корекції вуглеводно-білкового обміну в експерименті на 90 тваринах (щурах). На другому етапі проводили стаціонарне обстеження та лікування (76 хворих), з оцінкою клінічних змін в динаміці даних: важкості больового синдрому та ефективності знеболення, ступеня порушення та динаміки відновлення функції ковтання, дисбіозу, психоемоційного стану та якості життя пацієнтів.

#### **2.1. Експериментальне дослідження**

##### **2.1.1. Групування дослідів**

Дослідження проведено в науково-дослідній лабораторії з доклінічного вивчення фармакологічних речовин Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Експериментальне дослідження виконано на 90 статевозрілих щурах самцях лінії Вістар масою ( $210 \pm 20$ ) грамів, з середнім віком 15 тижнів, отриманих з віварію ДУ "Інституту фармакології та токсикології НАМН України" у дві серії. Перша серія полягала у створенні моделі часткової харчової депривації, яка виконана на 30 щурах, поділених на 3 групи в залежності від способу харчування. Друга серія виконана на 60 щурах з метою дослідження ефективності спеціального лікування. Тварини були поділені на 4 групи по 15 особин в кожній. Перед початком експериментального дослідження регенеративних властивостей тканин тварини перебували на частковій харчовій депривації. Утримання, годування, догляд за тваринами та виведення тварин з дослідів здійснювали за

принципами, викладеними в Законі України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009 р.), з урахуванням правила Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 18 березня 1986 р., ETS № 123) та вимоги «Директива 2010/63/ЄС Європейського парламенту та Ради від 22 вересня 2010 р. охорони тварин, що використовуються в наукових цілях», і у відповідно до Закону України «Про затвердження та порядок проведення дослідів на тваринах» № 249 від 03.01.2012 р. Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова встановлено, що дані дослідження не суперечать основним біоетичним нормам (Протокол № 2 від 13 лютого 2023 р.).

Щурів розподілили на 4 групи: 1 група контрольних тварин, які отримували харчування згідно фізіологічних потреб; 2 група, які протягом усього експериментального дослідження перебували на частковій харчовій депривації; 3 група щури, які 10 діб перебували на частковій харчовій депривації, а з 10 доби проводили компенсаторне ентеральне харчування спеціальною харчовою сумішшю «Рептамен»; 4 група – після часткової харчової депривації отримувала, окрім ентерального харчування ще препарат Глутаргін в дозі 50 мг/кг до повного загоювання ран. Експериментальні шкірні рани наносили щурам на 10 добу після моделювання аліментарної дистрофії.

Оцінку стану операційної експериментальної рани проводили на 3, 7, 9, 12, 15, 17 та 21 добу.

Після завершення експериментів досліджували біохімічні показники крові, тварин виводили із дослідження тотальним кровопусканням із серця під наркозом (тіопентал натрію 40 мг/кг), згідно правил Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових досліджень. Відокремлювали та видаляли тканини післяопераційної рани та рубця, замочували в 10 % формаліні та виготовляли гістологічні препарати.

### 2.1.2. Моделювання аліментарної дистрофії

Часткова харчова депривація відтворювалась за запатентованою власною методикою [56], яка полягала у створенні умов часткового аліментарного голодування зі зменшенням раціону на  $\frac{3}{4}$  (тобто на 70 %) протягом усього експерименту, зі збереженням збалансованості по основним нутрієнтам (білкам, жирам та вуглеводам) та вітамінам, мінералам [12]. Для контролю голодування та запобігання щурами копрофагії покладено на дно спеціальна решітка. Щури контрольної групи отримували добову норму їжі – 50 грам. Щурам дослідної групи індивідуально зважували по 15,0 грам харчової зернової суміші і видавали один раз на добу, з нелімітованим доступом до води та 12 годинним режимом світла/темряви. В таких умовах було виключене потрапляння підстилки (тирси) та випорожнень до харчового раціону щурів (рис. 2.1).



**Рис. 2.1. Індивідуальні бокси для тварин.**

Термін моделювання часткової харчової депривації складав 10 діб. Було виявлено, що протягом цього часу щури втрачали від 18,5 до 23,7 % маси тіла.

### **2.1.3. Модель нанесення рани на шкірі**

Моделювання шкірних ран проводили на 10 добу експерименту, після формування явищ аліментарної дистрофії. Перед нанесенням рани проводили видалення волосяного покриву на бічних поверхнях тулубу. Потім проводили розмітку рани шкіри щура по шаблону в попереко-стегновій ділянці спини [103, 138, 173, 184, 186]. Рану наносили під наркозом розчином кетаміну внутрішньочеревно у дозі 1 мг/кг, що відповідало об'єму 50 мг/мл, з розрахунку 0,2 мл/100 г маси щура. Діаметр круглої рани складав 1 см, що відповідало площі 176,6 мм<sup>2</sup>. Відокремлений шматок шкіри відсікали обережно скалпелем. Після оперативного втручання рану очищали від залишків тканин, крові та залишали відкритою. Всі щури із чотирьох груп були прооперовані одночасно.

Використання даної моделі рани дозволило провести планіметричне дослідження по вивченню особливостей перебігу регенерації під впливом різних експериментальних схем харчування та фармацевтичного препарату у післяопераційному періоді. Дана модель була обрана для дослідження, як найбільш інформативна, доступна та відповідаюча меті та завданням дослідження. Вона дозволяє прослідкувати об'єктивні прояви загоювання ран шкіри на тлі часткової харчової деривації.

### **2.1.4. Планіметричний метод дослідження площі ран**

З наступної доби після нанесення ран (10 доба) проводили оцінку загального стану тварин, динаміки маси тіла, а також оцінювали швидкість контракції ран.

Оцінку регенеративної активності та швидкості контракції ран проводили протягом 21 доби, 1 раз на три дні, тобто на 3, 7, 9, 12, 15, 17 та 21 добу. Для цього тварин фіксували та проводили фотографування на камеру з роздільною здатністю 12 мегапікселів для подальшої обробки спеціальною комп'ютерною програмою для визначення площі (S) Universal desktop ruler, version 11 (UDR v.11) [181].

Методика вимірювання площі ранового процесу проводили в наступній послідовності: на екрані відкривали фотографію з використанням стандартної програми для обробки jpeg файлів, потім відкривали програму UDR v.11 та за допомогою стилуса на графічному планшеті обережно обводили краї рани поверх фотографії. Перед обведенням рани проводили калібрування масштабу, за допомогою лінійки, яка була сфотографована на кожній фотографії поруч з раною (рис. 2.2 А, 2.2 Б). Принцип підрахунку площі рани полягає в створенні віртуальної сітки, яка надалі зафарбовується червоним кольором та автоматично підраховує площу в середині обведеної зони.



А

Б

**Рис. 2.2. (А, Б) Методика вимірювання площини рани за допомогою фотографування та використання програмного забезпечення: А – вимірювання площі рани лінійкою; Б – вимірювання площі рани по фотозображенню опрацьованому комп'ютерною програмою.**

Отримані результати співставляли через кожні 3 доби протягом 21 доби дослідження та оцінювали зменшення площі рани для визначення швидкості контракції (загоювання).

### **2.1.5. Гістологічний метод дослідження (фарбування, морфометрія)**

Досліджені гістологічні зміни та характер тканевих реакцій в ділянці дна та країв експериментальних повношарових «вирізаних» ран шкіри в процесі їх загоєння. Забір матеріалу для морфологічного дослідження було проведено на 1, 3, 7, 15 та 21 добу експерименту, з кожної дослідної групи

У вище зазначені терміни у тварин виконували висічення тканин в ділянці ран – фрагменти шкіри з підлеглими тканинами з місця розташування ранового дефекту. Забраний матеріал фіксувався 10 % водним розчином нейтрального формаліну не менше 48 год, з подальшою обробкою в автоматичному тканинному процесорі Diapath Donatello TM Series 2 (виробництво Італія), заливкою в парафін з використанням заливочної дозуючої консолі Amos scientific TEC 2800-M (виробництво Італія). Виготовлені на автоматичному роторному мікроскопі Diapath Galileo AUTO Series 2 (виробництво Італія) гістологічні зрізи товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином.

Мікроскопію гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 (МОЗ України Свідоцтво про державну реєстрацію № 8120/2008, код 9011800000) із застосуванням збільшень у 40, 100, 200 та 400 разів. Візуалізацію зображення та морфометрію здійснювали за допомогою морфометричної програми Quickphoto micro 2.5 (ліцензійна згода № 925113924).

При мікроскопії проводили оцінку морфологічного стану та складу тканин шкіри у краях і дні ранового дефекту, наявність патологічних і репаративних змін, їх характер.

У процесі дослідження вивчали наступні морфометричні показники тканин в ділянці дна ранового дефекту у тварин різних груп:

- сумарну щільність (кількість в 1 мм<sup>2</sup>) кровоносних судин в тканинах навколо ранового дефекту та в грануляційній тканині;
- щільність (кількість в 1 мм<sup>2</sup>) елементів запального клітинного інфільтрату та його склад;
- щільність (кількість в 1 мм<sup>2</sup>) клітин фібробластичного ряду [69, 165].

### **2.1.6. Методи оцінки проявів стресових реакцій шляхом спостереження за когнітивною та поведінковою функціями**

Протягом усього експерименту, включно з урахуванням періоду лікування ран у всіх 60 щурів визначали поведінкову реакцію та когнітивну функцію у тесті «відкрите поле» та на моделі УРПУ (умовний рефлекс пасивного уникнення) [199].

*Тест «відкрите поле»:* перед проведенням тесту щурів розміщували в темне прохолодне місце та накривали темним щільним полотном. Далі щурів поміщали в спеціальну «стартову» зону квадратної коробки з прозорими стінками та поміченими квадратами на дні розміром 2 см, в центрі яких знаходились отвори округлої форми. Спостереження проводили протягом трьох хвилин під час яких, були оцінені такі показники, як емоційний статус, що включає в себе амбуляції – горизонтальна активність, рерінг - веритикальна активність, грумінг – «вмивання» та частота дефікацій [8].

Також на початку та в кінці терміну експерименту була оцінена когнітивна функція щурів з голодуванням та на фоні замісної терапії на моделі УРПУ (умовний рефлекс пасивного уникнення) [9]. Для цього тварини по черзі розміщували в коробку білого кольору з яскравим світлом розміром 40x40 см, закривали кришкою та засікали час знаходження щура в світлій камері. На одній із стінок коробки знаходився округлий отвір розміром 4 см в діаметрі, імітуючи нірку. За цим отвором знаходилась чорна камера розміром 15x15 см з вбудованим датчиком руху, який вказував на перетинання твариною порогу темної камери час в секундах, який фіксували

на секундомірі, який встановлено зверху темної камери. Зазвичай щури не виходили з темної камери до кінця дослідження (3 хвилини). Перед основним дослідом тварин тренували: по закінченню утримання тварин протягом 3 хвилин в темній камері щурів піддавали дії напруженої потужністю 50 V. Після чого наступні рази термін перебування щурів в світлій камері значно зростає.

Дослідження стійкості до стресу проводили по завершенню терміну моделювання часткової харчової депривації та на 21 добу після компенсаторного лікувального харчування. Когнітивну функцію також досліджували на 3, 7, 14, 21 доби на фоні часткової харчової депривації та з використанням лікувального харчування.

### 2.1.7. Препарати, що вивчали в експерименті

Супровідна терапія 3 групи щурів полягала у ентеральному харчуванні сумішшю «Peptamen», 4 групи – в поєднанні сумішші «Peptamen» та препарату Глутаргін.

Суміш для ентерального харчування «Peptamen» Nestle являє собою повноцінний збалансований ізокалорійний білковий препарат (1ккал/ мл) на основі натуральних пептидів (Швейцарія). Дозування даної суміші для людини наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

#### Рекомендоване дозування суміші «Peptamen» для людини

Загальний об'єм	Енергетичність на ємкість	Еквівалентність Peptamen у грамах	Вода
250 мл	250 ккал*	55 г	210 мл
	375 ккал*	83 г	195 мл
500 мл	900 ккал*	110 г	425 мл
	750 ккал*	165 г	390 мл
1000 мл	1000 ккал*	220 г	850 мл
	1500 ккал*	330 г	780 мл



Розрахунок дози суміші для щурів проводили наступним чином: до уваги бралась належна маса тіла тварини, а не фактична, тому 3,6 грама суміші, що відповідало 16,36 ккал, розводили достатньою кількістю очищеної води та вводили внутрішньошлунково. Перерахунок дози проводили за методом Ю.Р. Риболовлева та згідно рекомендованій схемі виробником препарату [102].

У поєднанні з препаратом «Perptamen» використовували Глутаргін.

Глутаргін - амінокислотний препарат (ООО ФК Здоров'я, Україна, Харків). За хімічною структурою – це сіль L-аргініну та глютамінової кислоти, знижує нейротоксичну дію аміаку на центральну нервову систему, а також володіє гепатопротекторною та антиоксидантними діями [68]. Препарат є донатором оксиду азоту (NO), який має значення в ангиогенезі та регуляції судинного тонуусу [81, 110]. Крім того, NO може мати специфічний імуномодулюючий вплив [111], а також виступати в якості одного з основних ефекторів системи клітинного імунітету, надаючи антимікробну, протипухлинну та антипроліферативну дію [15, 77], а при загоєнні ран бере участь у процесах утворення колагену [103]. Крім того, групою дослідників R. Magullo і співавт. в 2021 р. наведені дані про пригнічуючий вплив аргініну на деякі ланки метаболізму клітин злоякісних пухлин, покращення протипухлинного імунітету, підтверджена його дія, як радіосенсибілізатора при променевої терапії і, навіть, як протипухлинного засобу.

Глутамінова кислота бере участь у процесах переамінування амінокислот в організмі, у білковому і вуглеводному обміні, стимулює окиснювальні процеси, сприяє знешкодженню та виведенню з організму аміаку, підвищує стійкість організму до гіпоксії [81]. Більше 20 % білкового азоту представлено глютаміновою кислотою та її амідом [8]. Вона входить до складу фолієвої кислоти та глутатіону, бере участь в обміні 50 % азоту білкової молекули [104].

В умовах стресового та гіпоксичного енергетичного дефіциту показано додаткове введення в організм глютамінової кислоти, так як це забезпечує

нормалізацію детоксикацій та біосинтетичних реакцій азотистого обміну та більш адекватну перебудову енергетичного апарату, що універсально забезпечує мобілізаційні реакції всіх тканин, органів та організму в цілому.

Таким чином, глютамінова кислота та L-аргінін мають велике значення в обміні речовин і суттєво впливають на фізіологічний стан організму [81]. Глутаргін вводився внутрішньочеревно в дозі 50 мг/кг протягом усього експериментального дослідження до загоювання ран.

### **2.1.8. Лабораторні показники**

Забір крові здійснювали шляхом виведення тварин з експерименту (декапітація). Кров збирали за допомогою вакутейнерів в стерильні пластикові пробірки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія). Сироватку отримували центрифугуванням крові при 1500 g 15 хв при 18-22° С. Для біохімічних досліджень аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf і до проведення досліджень зберігали при -20 °С. Досліджували наступні біохімічні показники: вміст глюкози, загального білка, альбумінів, сечовини, рівень неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК), кетонових тіл, амоніаку та ТБК-реактантів.

Рівень загального білку, альбумінів, глюкози та ТБК-реактантів оцінювали за допомогою стандартних наборів фірми «Філісіт-Діагностика, Україна». Вміст неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) визначали за допомогою набору «NEFA FS» фірми «DiaSys Diagnostic Systems GmbH» (Німеччина). Рівень кетонових тіл визначали дифузійним методом з використанням саліцилового альдегіду. Вміст амоніаку визначали спектрофотометричним методом з використанням реактиву Несслера [20, 28].

## **2.2. Клінічне дослідження**

### **2.2.1. Загальна характеристика хворих та видів клінічних спостережень**

Для досягнення поставленої мети і реалізації завдань в роботі

використаний клінічний матеріал спостереження за 133 особами (57 осіб без патології ротової порожнини та порушення ковтання і 76 хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки) і сучасні методи дослідження, які є об'єктивними, високоінформативними і дають змогу провести не тільки якісний, але і кількісний аналіз матеріалу, що вивчається. В основу роботи покладено аналіз клінічних спостережень за 76 прооперованих хворих, які знаходились на лікуванні у відділенні пухлин голови та шиї КНП «Подільського регіонального центру онкології Вінницької обласної ради» (медичні директори – Шамрай В.А., Перегончук С.Б.) з 2016 по 2022 р.р., яка є базою кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. При проведенні обстеження та лікування хворих ми керувались міжнародними та вітчизняними нормативно-правовими документами з біометричної етики: Женевською декларацією, Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина є їхнім об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1994, 2000, 2008), Міжнародним Кодексом медичної етики, Міжнародним керівництвом з етики біомедичних досліджень за участі людини, CIOMS (Женева, 1993 р.), Декларацією з відстоювання прав пацієнтів у Європі, ВООЗ (1994 р.), Керівництвом з належної клінічної практики, яке підготовлене Міжнародною конференцією з гармонізації, ICH GCP (1996 р.), Конвенцією про захист прав і гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини (Рада Європи 1997 р.) з наступними “Додатковими протоколами”, Наказом МОЗ України № 110 від 14.02.2012 р. “Інформована добровільна згода пацієнта на обробку персональних даних” за позитивним висновком комісії з питань біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (Протокол № 2 від 13 лютого 2023 р.).

Простежено терміни відновлення акту ковтання, стабілізацію нутритивного стану, корекцію неспецифічного імунітету ротової порожнини та післяопераційну контрольовану аналгезію, психоемоційний стан та якість

життя хворих.

В дослідження увійшли хворі з операбельним місцево-поширеним раком слизової ротової порожнини та ротоглотки I-IVa стадії, з можливістю оперативного видалення, без віддалених метастазів. Критерії виключення з дослідження: відмова пацієнта від участі в дослідженні, інше злоякісне новоутворення в анамнезі, тяжка супутня патологія, хворі IVb-c стадією з наявністю віддалених метастазів, які потребували лише паліативного лікування. Вік хворих коливався від 23 до 85, а середній показник –  $57,9 \pm 12,3$  років. Серед пролікованих було 60 чоловіків (79 %) і 16 жінок (21 %). Групи однорідні за віком, статтю.

В усіх випадках діагноз був верифікований гістологічно. Мікроскопічне дослідження пухлин показало наявність плоскоклітинного раку з різним ступенем диференціації (табл. 2.2).

*Таблиця 2.2*

#### **Частота ступеней диференціації пухлин**

Ступінь диференціації пухлини	Кількість хворих	
	абс. кількість	%
Високодиференційований, G1	17	22
Помірnodиференційований, G2	56	74
Низькодиференційований, G3	3	4
Всього	76	100

Ступінь диференціювання пухлини G1 встановлено у 17 хворих (22 %), G2 – у 56 (74 %), G3 – у 3 (4 %) хворих.

Для більш чіткої деталізації анатомічних ділянок ураження, які розглядаються в даній роботі ми використовували Міжнародну класифікацію хвороб (МКХ), десятий перегляд, розроблену під егідою ВООЗ (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

**Розподіл хворих на рак слизової ротової порожнини і ротоглотки  
з I-IV стадією згідно МКХ-10**

Код МКХ	Локалізація пухлини	К-сть хворих	
		абс.	%
С 01.0	Злоякісне новоутворення кореня язика	7	9
С 02.0- С 02.4 С 02.8	Злоякісне новоутворення інших частин язика (дорсальної, бокової, нижньої поверхні язика, передніх 2/3 язика, язикової мигдалини, ураження, яке виходить за межі однієї і більше локалізацій)	19	25
С 04.0 С 04.1 С 04.8	Злоякісне новоутворення дна ротової порожнини (передньої, латеральної частини дна ротової порожнини, ураження, яке виходить за межі однієї і більше локалізацій)	37	48
С 05.0- С 05.2 С 05.8	Злоякісне новоутворення піднебіння (твердого, м'якого піднебіння, язичка, ураження, яке виходить за межі однієї і більше локалізацій)	6	8
С 06.0 С 06.8	Злоякісне новоутворення інших частин рота (слизової оболонки щоки, ураження, яке виходить за межі однієї і більше локалізацій)	5	7
С 09.1 С 09.8	Злоякісні новоутворення мигдалика (передньої, задньої дужки піднебінного мигдалика, ураження, яке виходить за межі однієї і більше локалізацій)	2	3
Всього		76	100

Усім хворим проводили комбіноване лікування, яке включало хірургічне, променеве чи хіміопроменеве лікування. Стандартом лікування хворих з операбельним місцево-поширеним плоскоклітинним раком ротової порожнини залишається хірургічне лікування з променевою терапією або неoad'ювантною та ад'ювантною хіміопроменевою терапією [152, 167, 201].

Місцево-поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини є показанням до виконання комбінованих і розширених операцій, що призводять до значних функціональних порушень мовлення, ковтання, жування, дихання та косметичних дефектів обличчя. Узагальнених підходів у реконструктивній хірургії плоскоклітинного раку ротової порожнини не сформовано.

Лікування хворих проводили згідно «Стандартам діагностики і лікування онкологічних хворих», зокрема клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим із раком ротової порожнини і ротоглотки – Наказ МОЗ України № 247 від 28.03.2016 р. «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 17.09.2007 р. № 554 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія»», а також протоколами надання медичної допомоги хворим на злоякісні новоутворення розробленими Національним інститутом раку, від 2011 року.

Усі хворі були поділені на дві групи залежно від методу лікувально-реабілітаційних заходів (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

**Розподіл хворих на клінічні групи відповідно до методу лікування**

Група хворих	Метод лікування	Кількість хворих	
		абс.	%
Основна	Передопераційний курс променевої терапії + оперативне втручання + комбіноване клінічне ентеральне харчування + комбіноване знеболення (ТППЗ і НПЗЗ) + Лізоцим	39	51
Порівняння	Передопераційний курс променевої терапії + оперативне втручання + назогастральне харчування + НПЗЗ	37	49

Примітка: ТППЗ –тривале післяопераційне провідникове знеболення, а НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби.

В основну групу увійшло 39 хворих, яким виконували передопераційний курс променевої терапії, з подальшим оперативним втручанням (видалення пухлини з пластикою місцевими тканинами (56 %) та регіонарними, відділеними артералізованими клаптями (44 %)) та призначенням комплексного клінічного ентерального харчування (Peptamen і амінокислотного комплексу Глутаргін), з комбінованим знеболенням (ТППЗ і НПЗЗ) в післяопераційному періоді і застосуванням місцево (післяопераційна рана) в ротовій порожнині Лізоцим. Другу групу склали 37 хворих, яким виконували передопераційний курс променевої терапії та оперативне втручання (з пластикою місцевими тканинами (74 %) та регіонарними та відділеними клаптями (26 %)) після передопераційного курсу променевої терапії з подальшим назостравоходним харчуванням та післяопераційним знеболенням НПЗЗ.

Стадію захворювання визначали за класифікацією TNM (7-ме вид., 2014 р.) [278] (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

## Розподіл хворих за стадією захворювання

Стадія	TNM	Групи				p
		Основна		Порівняння		
		абс.	%	абс.	%	
I	T1N0M0	5	13	7	19	$p_1=0,679$
II	T2N0M0	11	28	12	32	$p_1=0,879$
III	T2N1M0	7	18	7	19	$p_1=0,852$
	T2N2M0	2	5	1	3	$p_2=0,870$
	T3N0M0	7	18	6	16	$p_1=0,917$
	T3N1M0	5	13	3	8	$p_2=0,851$
IVa	T3N2M0	2	5	1	3	$p_2=0,870$
Всього		39	100	37	100	

Примітка.  $p_1$  -  $\chi^2$  з поправкою Йетса на безперервність;  $p_2$  - точний двосторонній критерій Фішера.

Як видно з табл. 2.4 у 15,8 % хворих діагностовано рак I-ї стадії (T1N0M0), у 30,3 % – II-ї стадії (T2N0M0), а у 48,7 % – III-ї стадії (T2-3N0-2M0) та IVa стадія у 3,9 %. За критерієм Т розподіл був наступний: T1 встановлено у 12 ( 15,8 %) хворих, T2 - у 40 (52,6 %) хворих, T3 – у 24 (31,6%) випадках. Розподіл за критерієм N: N0 діагностовано у 48 (63,2 %) хворих, N1 – у 22 (28,9 %), N2 – у 6 (7,9 %) випадках. Групи дослідження за стадією захворювання статистично не відрізнялися за критерієм Хі-квадрат з поправкою Йетса на безперервність та двостороннім критерій Фішера.

Не дивлячись на розповсюдження та глибину пухлинного процесу T<sub>1</sub>-T<sub>3</sub>, як правило, хворим проводили оперативне втручання згідно принципів онкології, тому страждання хворих (порушення ковтання, больовий синдром) не мали великих відмінностей і дані хворі були об'єднані по групам в залежності від локалізації пухлини ротової порожнини (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

### Розподіл хворих за локалізацією пухлини, n=76

Групи	Локалізація, кількість хворих (n)			
	Ротоглотка (корінь язика, мигдалик, язичок), n	Інші частини язика (бічна поверхня, передніх 2/3 язика), n	Рак слизової оболонки дна порожнини (передня, середня третина, альвеолярний відросток), n	Рак слизової оболонки ротової порожнини суміжні ділянки (тверде піднебіння, щока), n
Основна, n=39	6	11	19	3
Порівняння, n=37	8	8	18	3
Всього, n=76	14	19	37	6
p	p <sub>1</sub> =0,685	p <sub>1</sub> =0,691	p <sub>1</sub> =0,823	p <sub>2</sub> =0,637

Примітка. p<sub>1</sub> -  $\chi^2$  з поправкою Йетса на безперервність; p<sub>2</sub> - точний двосторонній критерій Фішера.



Найчастіше пухлини локалізувалися на слизовій дна ротової порожнини 49 % випадках (n=37) і на язиці 25 %, (n=19).

Групи дослідження за локалізацією пухлини статистично не відрізнялися за критерієм Хі-квадрат з поправкою Йетса на безперервність та двостороннім критерій Фішера.

Таке узагальнення патологічних станів в ротовій порожнині дає змогу на більшій кількості спостережень оцінити важкість функціональних порушень та ефективність методів їх корекції по розробленій схемі лікування.

### **2.2.2. Методи дослідження нутритивного статусу хворого**

Клінічне обстеження хворих проводили згідно із загальноприйнятою методикою опису історії хвороби (медичної карти хворого), де з'ясовували скарги, анамнез хвороби, оцінювали загальні об'єктивні дані та місцевий статус на основі яких формулювали діагноз.

#### ***Характеристика антропометричних показників***

Вимірювали і розраховували індекс маси тіла (ІМТ), окружність плеча (ОП) і товщину шкірно-жирової згортки тріцепса (ШЖЗТ).

Оцінка стану харчування по ІМТ проводили відповідно до рекомендацій ВООЗ (1980): при показниках  $<18,5$  кг/м<sup>2</sup> (гіпотрофія),  $18,5-24,9$  кг/м<sup>2</sup> (норма),  $25,0-29,9$  кг/м<sup>2</sup> (надлишок маси),  $>30,0$  кг/м<sup>2</sup> (ожиріння). Зауважимо, що діапазон значень від  $18,5$  до  $19,9$  кг/м<sup>2</sup> згідно шкали ІМТ відповідає дефіциту маси тіла. Вимірювання окружності плеча проводили звичайною сантиметровою стрічкою на рівні середньої третини неробочої руки. Там же за допомогою циркуля-каліпера вимірювали товщину шкірно-жирової згортки.

#### ***Характеристика та одержання біологічного матеріалу для біохімічних досліджень***

Об'єктом досліджень була плазма крові. Кров отримували з кубітальної вени натщесердце у пластикову пробірку з 3,8 % натрій цитратом у співвідношенні 9:1. Плазму отримували шляхом центрифугуванням при

частоті обертання 4000 об/хв протягом 20 хв. [173]. Визначали лабораторні показники - біохімічні маркери: загальний білок, альбумін, трансферин, абсолютну кількість лімфоцитів.

Найбільш доступним і простим в оцінці нутритивного статусу з усіх лабораторних показників є загальний білок сироватки крові, який включає високомолекулярні азотисті сполуки. Проте даний параметр вважається низько чутливим. Тому, основне значення в оцінці нутритивного статусу віддавали альбуміну, а також абсолютному числу лімфоцитів.

Відповідно сучасним рекомендаціям Європейської організації парентерального та ентерального харчування (ESPEN, 2020) для встановлення стану недостатності харчування нами обрані наступні показники: зниження маси тіла більше ніж на 10 %, зниження загального білка крові нижче 65 г/л, зниження альбуміну крові нижче 35 г/л, зниження абсолютного числа лімфоцитів менше 1800 в мкл.

Усі дослідження проводили до оперативного втручання та на 10 добу післяопераційного періоду.

### **2.2.3. Методи дослідження вираженості больового синдрому, психоемоційного стану та оцінка якості життя хворого**

Визначали важкість больового синдрому за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ, Visual Analogue Scale, VAS, яка запропонована Huskisson (1974)). ВАШ (по Huskisson) має 7 видів інтенсивності болю і оцінюється у 10 балів: 0 – немає болю; 1 – ледь відчутний біль; 2-3 – слабкий; 4-5 – помірний; 6-7 – сильний; 8-9 – дуже сильний; 10 – нестерпний біль [196].

Для оцінки ступеня тривожного стану і болісності ковтання визначали показники ШГР (шкірно-гальванічна реакція) з попередньо виведеними показниками [48]. ШГР – є об'єктивним показником вираженості болю, тривожності, на основі вимірювання біоелектричної активності, яка фіксується на поверхні шкіри, та обумовлена діяльністю потових залоз і

виступає компонентом орієнтовного рефлексу, емоційних реакцій організму, пов'язаних з роботою симпатичної нервової системи. Може реєструватися з будь-якої ділянки шкіри, але зазвичай використовуються пальці і кисті рук. Реєстрацію показників ШГР проводили під час ковтальних рухів.

Психологічний стан визначали по госпітальній шкалі тривоги та депресії (Hospital Anxiety Depression Scale – HADS (1983)). Шкала HADS відноситься до суб'єктивних методик і призначена для скринінгового виявлення тривоги і депресії у пацієнтів стаціонару. Опитувальник містить 14 пунктів, кожному з яких відповідають 4 варіанти відповідей, що відображають ступінь зростання відповідної симптоматики. Бланк шкали видавався для самостійного письмового заповнення пацієнтові із попередньою письмовою інструкцією.

Якість життя хворих оцінювали за допомогою опитувальника Європейської організації з вивчення та лікування раку EORTC-QLQ-H&N35 (head and neck cancer-specific module) [265], який розроблено для спеціальної оцінки найважливіших симптомів при пухлинах голови і шиї (табл. 2.7). З опитувальника були виключені питання, які дублюються та питання, присвячені порушенню статевої функції, адже нас цікавили не віддалені результати, а результати безпосереднього стаціонарного лікування.

*Таблиця 2.7*

**Оцінка якості життя хворих на рак голови і шиї за опитувальником  
EORTC-QLQ-H&N35**

Запитання	Бали			
	ні	дещо	значно	дуже
1	2	3	4	5
У Вас був біль у ротовій порожнині?	1	2	3	4
У Вас був біль у ділянці щелеп?	1	2	3	4
У Вас була болючість у ротовій порожнині?	1	2	3	4
У Вас був біль у горлі?	1	2	3	4

Продовження табл. 2.7

1	2	3	4	5
У Вас були проблеми з ковтанням рідини?	1	2	3	4
У Вас були проблеми з ковтанням протертої їжі?	1	2	3	4
У Вас були проблеми з ковтанням твердої їжі?	1	2	3	4
Ви давились при ковтанні?	1	2	3	4
У Вас були проблеми з зубами?	1	2	3	4
У Вас були проблеми з широким відкриттям рота?	1	2	3	4
У Вас була сухість у ротовій порожнині?	1	2	3	4
Вас була в'язка слина?	1	2	3	4
У Вас були проблеми з відчуттям запаху?	1	2	3	4
У Вас були проблеми з відчуттям смаку?	1	2	3	4
Ви кашляєте?	1	2	3	4
Ви охрипли?	1	2	3	4
Ви відчували себе погано?	1	2	3	4
Вас турбував Ваш зовнішній вигляд?	1	2	3	4
У Вас були проблеми з прийомом їжі?	1	2	3	4
У Вас були проблеми з їжею в присутності родичів?	1	2	3	4
У Вас були проблеми з їжею в присутності інших людей?	1	2	3	4
Вам було важко насолоджуватись їжею?	1	2	3	4
Вам було важко говорити з людьми?	1	2	3	4
Вам було важко говорити по телефону?	1	2	3	4
У Вас були труднощі в спілкуванні з членами сім'ї?	1	2	3	4

Продовження табл. 2.7

1	2	3	4	5
У Вас були труднощі в спілкуванні з друзями?	1	2	3	4
Запитання	Бали			
	ні		так	
Ви приймали знеболюючі засоби?	1		2	
Ви користувались шлунковим зондом?	1		2	
У Вас була втрата маси тіла?	1		2	

Питання опитувальника враховують: біль та його інтенсивність, порушення прийому їжі, розвиток тризму, особливості слизової оболонки ротової порожнини та мовлення.

Зменшення суми балів щодо початкового рівня оцінювали, як покращення якості життя, а збільшення – як погіршення. Збільшення суми на 5–10 балів вважали незначним, на 10–20 балів – помірним, а більше 20 балів – вираженим. Показники статусу хворого на рак змінюються в межах 1–4 за наступною схемою: 1 – не виникає проблем; 2 – деякі проблеми; 3 – значні проблеми; 4 – дуже значні проблеми.

Загальний стан хворих на рак за шкалою, яка була розроблена Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) і рекомендована для проведення клінічних досліджень різних методів лікування злоякісних новоутворень та індексом Карновського.

Прояв больового синдрому досліджували та опитувальники заповнювали на чотирьох етапах: 1) після встановлення діагнозу, 2) на третю добу після операції, 3) на 7 добу, 4) на 10 добу післяопераційного періоду.

#### **2.2.4. Метод дослідження дисбіозу та запальних факторів (ферментативної активності) по показникам у ротовій рідині. Фармакологічні властивості препарату Лізоцим**

У хворих в слині визначали активність каталази, вміст малонового

діальдегіду (МДА), антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), які є показниками антиоксидантно-прооксидантної системи ротової рідини. Також визначали показники антимікробного захисту та бактеріального обсіменіння ротової порожнини у хворих, що включало активність лізоциму, уреазу та ступінь дисбіозу. Ступінь дисбіозу ротової порожнини визначали за допомогою ферментативного методу дослідження ротової рідини. Активність лізоциму в слині корелює з рівнем антимікробних факторів макроорганізму, а уреазу виробляється більшістю бактерій, але не виробляється соматичними клітинами, тому оцінка її активності може бути використана для визначення ступеню обсіменіння ротової порожнини мікроорганізмами. За співвідношенням відносних активностей уреазу і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за А.П. Левицьким [64, 89, 105].

Ступінь дисбіозу визначали за формулою:

$СД = \frac{Ув\text{ідн}}{Лв\text{ідн}}$ , де СД – ступінь дисбіозу, Увідн – відносна активність уреазу, Лвідн – відносна активність лізоциму. При патологічних станах показник СД коливається від 1,5 до 20 одиниць. Значення від 1 до 3 оцінювали як помірний дисбіоз, від 3 до 5 – як середній, а показник, що перевищував 5 свідчив про сильний дисбіоз [16, 17].

Забір слини проводили зранку натщесерце у центрифужну пробірку з воронкою. Протягом п'яти хвилин пацієнт спльовував ротову рідину (слину) в пробірку, далі виконували її центрифугування на швидкості 2500 г п'ять хвилин. Вимірювали об'єм слини, надосадкову рідину відбирали у чисті пластикові контейнери (епіндорфи) та заморожували до дослідження.

Забір ротової рідини проведений у 20 хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, які склали 10 хворих основної та 10 групи порівняння.

Хворим з онкопатологією ротової порожнини забір слини проводили на 2 день госпіталізації, до оперативного втручання та на 10 день післяопераційного періоду.

З метою корекції запальних факторів місцево застосовували фітогель Лізоцим, який являє собою желеподібну форму, що містить ячний лізоцим

«Clerizuma». Лізоцим – мукозо-адгезивний фітогель, до складу якого входять лізоцим з яєчного білка (5 %), екстракт м'яти (10 %), натрій бензойнокислий (2 %), натрій карбоксиметилцелюлоза (3 %), ментол (0,12 %), дистильована вода до 100 [8]. На Лізоцим розроблена нормативно-технічна документація (ТУ, ТП) і отримано дозвіл МОЗ України на його використання з профілактичною метою [9]. Фітогель Лізоцим володіє протизапальною дією на тканини ротової порожнини, усуває явища дисбіозу. Застосовується у вигляді аплікацій шляхом нанесення 0,5 г фітогелю тонким шаром на слизову 2-3 рази на добу.

Препарат стоматологи застосовують при гінгівітах та пародонтитах, але в онкології голови та шиї препарат нами застосований вперше.

### **2.2.5. Функціональні методи дослідження ефективності жування**

Жувальна проба у хворих з пухлинами ротової порожнини, що враховує лише жувальну ефективність від кількості наявних зубів не може бути прийнятна, з урахуванням того, що в акті жування приймають участь також м'язи, які оточують щелепу, при ураженні їх злоякісною пухлиною ефективність знижується.

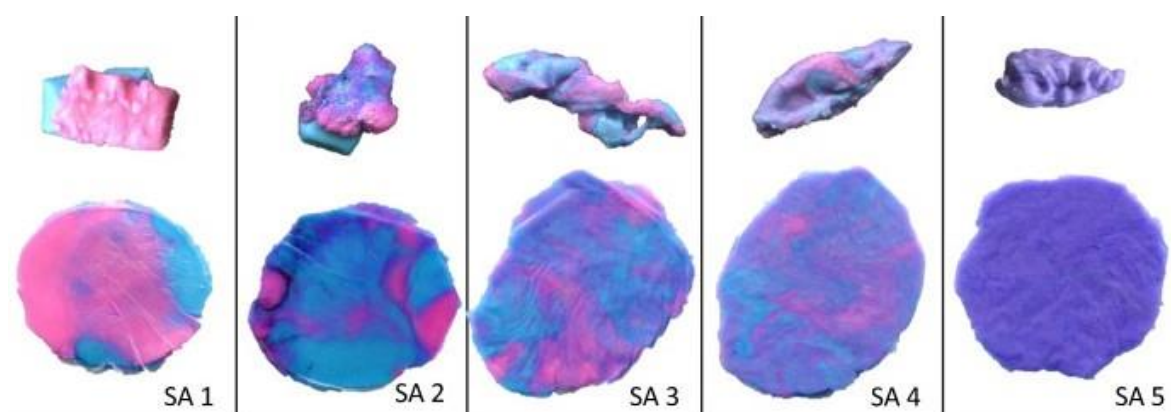
Тому, для дослідження жувальної ефективності було обрано жувальну пробу за допомогою жувальних гумок Orophys Hue-check gum (Швейцарія) [6, 7]. Проба має особливості, що відрізняє її від інших методик і забезпечує універсальність, яка полягає у зменшенні часових витрат на проведення, що також передбачає простоту дослідження і високу індивідуалізацію для кожного досліджуваного.

Жувальна проба за допомогою жувальних гумок Orophys Hue-check gum (Швейцарія) базується у змішуванні гумок двох кольорів за 20 жувальних рухів. Хворим було дозволено змінювати жувальну сторону під час тесту. Підраховували жувальні рухи і під час визначеного циклу жування попросили пацієнтів зупинитися. Далі гумка розміщували у поліетиленовий пакет та розрівнювали до товщини 1 мм (рис. 2.3). В подальшому для оцінки

жувальної ефективності застосовували шкалу кольорової градації (рис. 2.4) чи програмне забезпечення, яке виконується протягом 24 годин.



**Рис. 2.3. Змішана гумка товщиною 1 мм.**

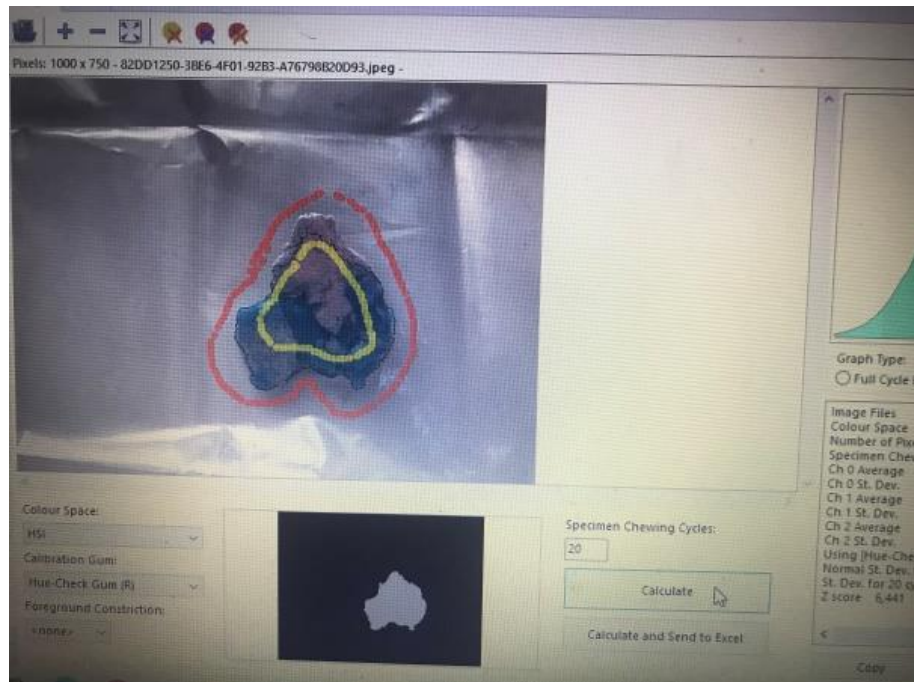


**Рис. 2.6. Шкала б'єктивної оцінки Assessment Scale (SA) жувальної ефективності: SA 1 – жувальна гумка не змішана, є відбитки горбиків зубів; SA 2 – великі частини жувальної гумки не змішані; SA 3 – болюс злегка змішаний, але колір не однорідний; SA 4 болюс добре змішаний, але колір не однорідний; SA 5 - болюс ідеально змішаний з рівномірним кольором.**

Завдяки програмному забезпеченню оцінювали кожен піксель у певній



області відповідно до його властивостей, таких як колір, інтенсивність або текстура, щоб відрізнити його від сусідніх областей. Результати аналізованого зображення автоматично передаються в Excel, де вказаний середній показник саме для цього зображення (рис. 2.5).



**Рис. 2.5. Програмне дослідження змішаної гумки.**

Згідно із запропонованим комп'ютерним аналізом середній показник дорівнює 0,5-0,9, де значення менше 0,5 вказують на погане змішування і формування болюсу, від 0,5 до 0,75 на помірне, від 0,75 до 0,9 хороше і більше 0,9 та відмінне змішування гумок і формування болюсу.

Дослідження проводили в момент госпіталізації та на 10 добу після операції [63].

### **2.2.6. Розробка та впровадження об'єктивного методу дослідження акту ковтання за даними ультразвукової візуалізації м'язів язика, дна ротової порожнини**

Сканування м'язів у зоні до- та післяопераційної рани виконували в сагітальній і фронтальній площинах датчиком 7,5 мГц у двох режимах (В і

M) у спокої та під час акту ковтання в кілька етапів на апараті TOSHIBA (Model USDI-A500A/EL; Serial № ELA14Z2082). В-режим був основним у всіх ділянках дослідження і давав змогу вертикально вибудувувати один кадр зображення. У М-режимі («М» означає рух (movement), тобто рух у часі) оцінювали акт ковтання: діаметр об'єкта, величину переміщення в осьовому напрямі.

Нами була розроблена і опрацьована власна методика ультразвукової оцінки акту ковтання [57]. Показники визначали в положенні пацієнта лежачи. Оцінювали кілька нових опрацьованих і розроблених нами показників у В- та М-режимах: підборідно-під'язикову відстань, виконували повздовжнє та поперечне дослідження надпід'язикової групи м'язів, бічну проєкцію переднього черевця двочеревцевого м'язу у стані спокою та під час ковтання. Визначали амплітуду скорочення м'язів справа та зліва, що дає можливість порівняти їхню синхронність і силу скорочення.

Дослідження проводили в момент госпіталізації та на 10 добу після операції.

### **2.2.7. Особливості методики тривалого післяопераційного провідникового знеболення у хворих з злоякісними пухлинами ротової порожнини та глотки в післяопераційному періоді**

Нами була опрацьована нова методика тривалого післяопераційного провідникового знеболення, яка відрізнялася від відомих методів комплексним знеболенням всіх нервових стовбурів нижньої третини обличчя та верхньої третини шиї. Дана методика була вперше застосована для знеболення хворих з онкопатологією голови та шиї.

Розроблена нами методика тривалого післяопераційного провідникового знеболення (ТППЗ), включала блокади: центральна анестезія n. mandibularis, ангулярна анестезія язикоглоткового нерву та шийного сплетення, що полягає у фракційному введенні болюсних доз місцевого анестетика через тонкий катетер до нервів [52, 58]. Набір інструментів і

засобів, що використовували для здійснення ТППЗ за запропонованою методикою входять: одноразовий комплект шприца об'ємом 5,0 мл та голки для внутрішньом'язових ін'єкцій, "внутрішньосудинний катетер" G 18, G 20, G 22, шовний матеріал та розчини місцевих анестетиків. Застосування ТППЗ зменшує больові відчуття в ділянці післяопераційної рани та сприяє безболісному ковтанню.

### 2.3. Статистичний аналіз результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмного забезпечення Excel з пакетів Microsoft Office 2003, STATISTICA 5.5 (програма належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA). Перевірку розподілу кількісних показників на нормальність проводили за допомогою критерія Шапіро-Уїлка. У випадку нормального закону розподілу кількісні показники визначали через середнє значення  $(M) \pm$  стандартне відхилення  $(\pm m)$ . При параметрах, що не підпорядковувалися нормальному закону розподілу використовували непараметричні критерії - для попарного порівняння використовували критерій Манна-Уїтні з урахуванням поправки Бонфероні. Для порівняння якісних ознак використано критерій хі-квадрат ( $\chi^2$ ) з поправкою Йетса на безперервність та точний двосторонній критерій Фішера. Відмінності у групах вказували у вигляді  $p$  із зазначенням рівня значущості. Вважали, що дані відрізняються за  $p < 0,05$ .

Статистичний аналізи показників ультразвукового дослідження акту ковтання за алгоритмом Фаррара-Глоубера. З його допомогою тестували три види мультиколінеарності: усіх показників ( $\chi^2$ -хі-квадрат); кожен показник з іншими (критерій Фішера); кожна пара показників (критерій Стюдента). Вважали, що дані відрізняються за  $p < 0,005$ . Також проводили визначення лінійного коефіцієнту кореляції Пірсона ( $r$ ), де сила зв'язку: слабка ( $r=0,01-0,29$ ), помірна ( $r=0,30-0,69$ ), сильна ( $r=0,70-0,99$ ). Зроблена прогностична модель для аналізу можливості акту ковтання в

післяопераційному періоді на основі регресійного аналізу. З метою розширення можливостей змістовного аналізу моделі регресії використовуються окремі коефіцієнти еластичності, які визначаються за формулою:

$$E_i = b_i \cdot \frac{\bar{x}_i}{\bar{y}}$$

Частковий коефіцієнт еластичності показує, наскільки відсотків у середньому змінюється ознака-результату зі збільшенням ознаки-фактора (показника)  $x_j$  на 1% від свого середнього рівня при фіксованому становищі інших факторів моделі [77, 89, 97].

Прорахована ефективність запропонованого методу комплексного лікування хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки на акт ковтання при УЗД за формулою:

$$\text{Ефективність методу} = \frac{(\sum_{i=1}^N \Delta_{i \text{ 10 день метод.}})}{(\sum_{i=1}^N \Delta_{i \text{ 10 день аналог}})} \times 100\%,$$

де  $N$  – кількість факторів (показників),  $i = \overline{1,6}$

Всі вимірювання були проведені на апаратах, які пройшли метрологічну повірку (висновок експертної комісії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова № 15 від 29 березня 2023 р.).

***Матеріали, які викладені в розділі висвітлені в друкованих працях:***

1. Кушта А.О., Шувалов С.М., Таран І.В. , винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, власник патенту. Спосіб експериментального моделювання аліментарної дистрофії. Патент України UA147539 U13. 26 лист. 2020. 4 с.

2. Кушта А.О., Шувалов С.М. Методика визначення жувальної ефективності у пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 115597 від 02.11.2022.

### РОЗДІЛ 3

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМПЛЕКСНОГО ХАРЧУВАННЯ НА ЗАГОЮВАННЯ РАН У ТВАРИН З АЛІМЕНТАРНОЮ ДИСТРОФІЄЮ

В розділі наведена запропонована нами експериментальна модель часткової харчової депривації придатної для подальшого дослідження впливу різних препаратів та наближеної до клінічних проявів нутритивної недостатності хворих. Проаналізовано вплив супортивної терапії при недостатньому харчуванні на регенераторні можливості м'яких тканин.

### 3.1. Розробка експериментальної моделі аліментарної дистрофії

Важливим етапом у вирішенні проблеми додаткового харчування було вивчення біологічної ефективності клінічного харчування та препарату Глутаргін на регенеративні властивості тканин. Це важливе медичне завдання може бути вирішено у біологічних експериментах з моделюванням аліментарної дистрофії та корекцією її дозованим лікувальним харчуванням. Дослідження на лабораторних тваринах, завдяки однорідності біологічних об'єктів і можливості одночасного дослідженнялюбих органів та рідин організму, відрізняються більшою інформативністю, дозволяють з більшою достовірністю, ніж в клініці, судити про нутритивну ефективність та інші властивості лікувального харчування.

Більша частина експериментальних досліджень по додатковому харчуванні проводиться на щурах і менша – на собаках, міні-свинях та інших видах тварин [11, 128]. Перевага у використанні щурів в таких дослідженнях обумовлена наступними причинами.

Так, потреби щурів у більшості факторів харчування в значній мірі відповідають аналогічним потребам людини та при експериментальних дослідженнях щур розцінюється, як доволі адекватна модель по відношенню

до людського організму [94, 103, 107].

Відносно короткий життєвий цикл та інтенсивне протікання обмінних процесів обумовлює більш швидке виявлення тих чи інших змін в організмі під впливом харчування, скорочуючи тим самим час, який необхідний для біологічної оцінки харчових раціонів і способів їх застосування.

Використання щурів дозволяє проводити експериментальні дослідження на більшій кількості тварин, а відповідно, оперувати статистично більш достовірними даними.

Також щури підходять для вивчення в експерименті, тому що її фізіологічні особливості більш контрольовані і відповідають закону М. Рубнера, де згідно до нього, чим більша питома поверхня тіла (відношення площі до маси), то більші витрати енергії на підтримання температурного гомеостазу (більші витрати тепла), тим більший основний обмін, а отже швидша втрата маси тіла.

Відома невелика кількість моделей аліментарної дистрофії. Так, описаний метод повної депривації тривалістю від 3 до 5-7 діб, який полягає у тому, що тварини без їжі знаходяться у клітинах індивідуально на припіднятій решітці із вільним доступом до води у необмеженій кількості [87]. Недоліком цього методу є відсутність об'єктивних біохімічних показників дистрофії тварин, а також невизначеність клінічних ознак недоїдання та термінів появи аліментарної дистрофії і втрати маси.

Подібний метод повної депривації, але тривалістю 9 діб використовували Коропецька Н.Ю. та співав. для вивчення впливу ретаболілу і тестостерону на зміни спектрів білків крові [31], але недоліком методу є те, що не вказані зміни показників крові та маси за цей період.

Також відомий метод повної депривації, який застосовували в дослідженнях протягом 5 діб, де по завершенню визначали масу внутрішніх органів, вміст загального білка в м'язах і внутрішніх органах, а також концентрацію сечовини у сироватці крові [9]. Недоліком даного методу є те, що не описаний загальний стан та поведінка тварин після повної депривації,

а також не визначені показники білків крові та інше.

Але слід зазначити, що повної харчової депривації в клініці не існує. Тому доцільна розробка методів експериментальної харчової часткової депривації, проте і такі методик поодинокі.

Метод харчової депривації використовували для виявлення постійної і високої харчової мотивації при вивченні впливу часткової внутрішньовидової депривації щурів. Дієта полягала у скороченні добового раціону на 1/3 [29]. Але авторами не вказана тривалість дослідження та яка втрата маси відбувалась і зміни біохімічних показників крові. Тому, методика висвітлена не повністю та використовувалась для вивчення лише деяких аспектів в психології і неврології.

Нами запропоновано спосіб експериментального моделювання часткової харчової депривації в основу якої покладено завдання створення нутритивного статусу наближеного до аліментарної дистрофії першого ступеня у хворих з онкопатологією порожнини рота з дослідженням біохімічних показників: загальний білок, альбумін, глюкоза крові, загального стану, поведінкових реакцій тварин та процесів регенерації післяопераційних ран.

В клініці було відмічено, що хворі зі злякисними пухлинами порожнини рота та ротоглотки, ще в до клінічному, доопераційному періоді втрачають масу. У післяопераційному періоді також продовжується втрата маси, де на першому тижні хворі втрачають до 5-7 кг. Тому в експерименті ми також намагалися добитись помірної втрати маси тварин, що відповідає стану хворих в клініці.

Добова норма їжі щурів складає 50 грам корму. Часткова харчова депривація полягала у створенні умов часткового аліментарного голодування зі зменшенням раціону на 70 % протягом усього експерименту, зі збереженням збалансованості по основним нутрієнтам (білкам, жирам та вуглеводам) та вітамінам, мінералам [12]. Для контролю голодування та запобіганню щурами копрофагії були покладені на дно спеціальні решітки.

Щурам дослідної групи індивідуально зважували по 15,0 грам харчової зернової суміші і видавали один раз на добу, з нелімітованим доступом до води та 12 годинним режимом світла/темряви [56]. В таких умовах було виключене потрапляння підстилки (тирси) та випорожнень до харчового раціону щурів.

Для виявлення ефективності запропонованої моделі часткової харчової депривації дослідження проведено на 30 щурах, які утримувались в спеціальних індивідуальних клітках, в межах яких тварини мали можливість вільно переміщуватись.

Спосіб виконувався наступним чином: тварини знаходяться у клітинах індивідуально на припіднятій решітці із вільним доступом до води у необмеженій кількості. Тварини були поділені на три групи по 10 щурів. Щури контрольної групи отримували добову норму їжі – 50 грам. Друга група тварин перебувала на повній харчовій депривації. А третя – на частковій харчовій депривації запропонованій нами, з добовою нормою 15 грам. Щоденно спостерігали за поведінкою тварин. Проводили контрольні зважування до початку експерименту, на 3, 5, 7 та 10 добу (табл. 3.1).

Під час експерименту клітки з тваринами знаходились в окремому боксі, де температура повітря підтримувалась на рівні 20-24 °C та режим освітлення – з 8.00 до 20.00 годин – світло, з 20.00 до 8.00 годин – темрява [106, 113].

У результаті дослідження було виявлено, що щури контрольної групи впродовж десяти діб не втрачали масу тіла, а навпаки нарощували її. Так, в середньому маса щурів контрольної групи збільшилась на 10,2 %. У групі щурів, які знаходились на раціоні з 70 % дефіцитом (з частковою харчовою депривацією) тварини рівномірно втрачали масу впродовж десятиденного періоду спостереження. На 3 добу відбувалась втрата маси на 3,9 %, 5 – 10,8%, 7 – 14,2 %, 10 – 20,6 %. Для порівняння проводили дослідження при повній депривації на 3 добу, де втрата маси складала 9,6 %, на 5 добу – 23,4%, на 7 – 34,4 % та на 10 добу – 39,8 %. Втрата маси 20 %, яка була



досягнута при частковій харчовій депривації, відповідає першій стадії аліментарної дистрофії у хворих в клініці. Тому, досягнувши зниження маси тварин у групі з частковою харчовою депривацією на 20,6 % на 10 добу експеримент був завершений [211].

Таблиця 3.1

**Зміна маси тіла щурів та відсоток зміни маси при різних способах харчової депривації (M±m, n=60)**

Терміни дослідження (доба)	Досліджувані показники	Групи тварин		
		Контрольна	Повна харчова депривація	Часткова харчова депривація
Вихідні	Маса, г	200,3±12,0	204,8±16,8	192,7±13,1
	% маси	100	100	100
3	Маса, г	204,0±7,7	185,5±18,8	185,2±11,6
	% зміни маси	+2,0	-9,6	-3,9
5	Маса, г	208,2±10,2	157,3±16,3	172,8±8,8
	% зміни маси	+4,1	-23,4	-10,8
7	Маса, г	212,2±8,5	134,2±11,2	165,3±8,7
	% зміни маси	+6,1	-34,4	-14,2
10	Маса, г	220,8±12,8	123,7±12,7	153,2±10,8
	% зміни маси	+10,2	-39,8	-20,6

З метою об'єктивізації було проведено біохімічні дослідження (альбумін, загальний білок, глюкоза) по завершенню дослідження на 10 добу (табл. 3.2).

Відбувалися достовірні зміни біохімічних показників сироватки крові щурів на тлі часткового голодування, а саме зниження від показників норми: альбумін на 26,2 %, загальний білок на 16,1 % та глюкоза на 24,6 %. Але на відміну від групи, яка перебувала на повній харчовій депривації поведінкові

реакції були збережені, тварини були активні.

Таблиця 3.2

**Зміни біохімічних показників сироватки крові щурів на тлі повного та часткового голодування**

№	Біохімічні показники сироватки крові	Групи тварин		
		Контроль	Повна харчова депривація	Часткова харчова депривація
1	Глюкоза, ммоль /л	5,74±0,26	3,55±0,22* -38,2%	4,33±0,24* -24,6%
2	Загальний білок, г / л	70,22±1,44	49,71±1,36* -29,2%	58,90±1,51* -16,1%
3	Альбумін, г / л	31,32±1,25	17,21±1,18* -45%	23,11±1,21* -26,2%

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю.

Тому, дану модель можна вважати максимально наближеною до проявів аліментарної дистрофії у хворих і придатною для подальшого дослідження.

**3.2. Моделювання ран на тлі часткової харчової депривації у тварин, контроль особливостей ранового процесу та корекція харчування**

У другій серії експерименту проведено моделювання ран на тлі часткової харчової депривації у 60 тварин, які були поділені у 4 групи в залежності від подальшого виду харчування.

Для оцінки регенеративної активності в умовах харчової депривації, а також за умов ентерального харчування та в комбінації з Глутаргіном, на 10 добу голодування проводили моделювання раневого дефекту на шкірі щурів

[128] Для цього, щурів наркотизували розчином кетаміну (50 мг/мл), з розрахунку 0,2 мл/100 гр маси щура. В попереко-стегновій ділянці спини щура проводили вистригання шерсті та обробку операційного поля 10 % розчином Декасану. В подальшому проводили маркування зони нанесення рани маркером з визначеним діаметром 15 мм, тобто площа рани складала  $S=176,6 \text{ мм}^2$  (рис.3.1).



**Рис. 3.1. Маркування місця нанесення рани.**

Завдяки тракції шкіри на спині рана збільшувалась приблизно на 0,5-0,8 см. Радіус кола досягав до 7,6-8,0 мм, а площа рани становила від 181,36  $\text{мм}^2$  до 200,96  $\text{мм}^2$ , в залежності від важкості аліментарної дистрофії (рис. 3.2). В подальшому виявлені розбіжності в розмірах контракції рани також впливали на кінцевий результат загоювання, хоча рани нанесені стандартно круглої форми з діаметром 15 мм.

Наприкінці операції місце видалення шматка шкіри виглядало, як дефект округлої форми діаметром до 20 мм. Слід також відмітити, що найбільшу контракцію рани спостерігали у тварин 2 групи, які перебували постійно на частковій харчовій депривації. Після оперативного втручання,

рану очищали від залишків тканин, крові та залишали відкритою. Всі щури із чотирьох груп були прооперовані одночасно.



**Рис. 3.2. Вигляд рани після тракції країв та збільшення площі.**

З наступної доби розпочинали клінічне харчування в залежності від груп. Щури 1 групи (контрольна) отримували харчування згідно фізіологічних потреб (50 грам); 2 групи продовжували перебувати на частковій харчовій депривації (15 грам); 3 групи отримували 15 грам корму від добового раціону та компенсаторне ентеральне харчування спеціальною харчовою сумішшю «Peptamen»; 4 групи отримувала окрім 15 грам корму і ентерального харчування ще препарат Глутаргін в дозі 50 мг/кг до повного загоювання ран.

Ентеральне харчування вводили через пластиковий катетер безпосередньо тварині у шлунок один раз на добу. Препарат Глутаргін вводили щоденно внутрішньочеревенно в дозі 50 мг/кг тварини.

### 3.3. Планіметричні дослідження ран у щурів та динаміка показників маси тварини

Після нанесення ран продовжували моніторинг маси тіла щурів на 3, 5, 7, 10, 12, 15, 17 та 21 добу (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

#### Динаміки зміни маси тіла в грамах ( $M \pm m$ ) щурів досліджуваних груп після нанесення ран ( $n=60$ )

Терміни дослідження (доба)	Групи			
	Контроль (звичайний раціон харчування) (1 група)	Часткова харчова депривація (ЧХД) (2 група)	ЧХД + Ентеральне харчування (3 група)	ЧХД + Ентеральне харчування + Глутаргін (50 мг/кг) (4 група)
1	220,8±12,8	168,3±18,0	168,8±17,6	166,5±7,0
3	220,0±15,0	155,7±21,3	168,3±17,2	167,5±7,5
5	230,0±10,0	152,2±20,5*	171,7±16,7	168,3±8,3
7	240,8±11,1	149,5±19,8*	174,2±16,1	170,8±9,4
10	249,2±7,5	142,7±19,0*	174,2±14,4	184,2±12,5
12	251,7±11,7	139,7±19,7*	175,0±18,3	188,3±10,6
15	253,3±8,3	130,5±13,8*	175,8±18,9	193,3±10,6
17	255,8±9,4	127,7±14,1*	180,8±15,6	196,7±10,6
21	256,7±10,6	123,5±13,7*	187,5±17,5	198,3±12,8
% від вихідного рівня	+ 16,3	- 26,6	+ 11,1	+ 19,1

Примітка. \*- Статистично достовірна різниця в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що на тлі харчової депривації тварини значно гірше перенесли оперативне втручання (нанесення ран). Так, падіння маси тварин

після операції було значно більшим у групах з обмеженою кількістю їжі та перші три доби вони, навіть, не набирали масу.

Результати моніторингу маси тіла щурів після нанесення ран в контролі та за умови введення компенсуючого клінічного харчування разом з Глутаргіном, показали, що в групі контрольних тварин всі щури впродовж всього експерименту рівномірно набирали масу не зважаючи на рановий процес та в середньому груповий показник набору маси був вище та складав +16,3 % від вихідного рівня. На противагу цьому, щури з групи з частковою харчовою депривацією до 5 доби майже не втрачали масу, зниження маси тіла тварин в середньому складало 0,5 %, проте з 7 доби почали стрімко втрачати, і до кінця 21 доби дефіцит маси тіла складав близько 30 % ( $p < 0,05$ ).

Проте, при додаванні до дефіцитного раціону (в умовах депривації) суміші для ентерального харчування «Рептамен» (група 3) втрати маси практично не було та майже повністю компенсувала нестачу маси тіла. Набір маси за весь період дослідження був в межах 8 – 10 % кожні 10 днів ( $p < 0,05$ ). У групі тварин, які отримували ентеральне харчування разом з Глутаргіном (група 4), динаміка маси тіла щурів була максимально наближена до контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Так, на 21 добу маса тварин 4 групи перевищувала 19,1 % від початку експерименту і була лише незначно нижчою показників контрольної групи. Тварини не тільки не втрачали масу, а навпаки поступово набирали її. Особливо виразно середній показник маси тіла щурів зріс на 17 добу експерименту, коли рани у всіх щурів загоїлись. На 21 добу експерименту середня маса тварин 4 групи була меншою на 22,8 % від контрольної групи щурів.

Тому, показники маси тварин 3 та 4 груп не мають статистично значимих різниць між собою. Можна лише прослідкувати тенденцію до збільшення (абсолютних) показників маси в групі 4 (клінічне харчування разом з Глутаргіном). Ця різниця нами була виявлена в спостереженнях за термінами загоювання експериментальних ран в цій же групі тварин. Позитивний ефект лікувального харчування у тварин з експериментальними

ранами в 3, 4 групах прослідкований зі статистично значимою різницею в порівнянні з показниками маси у тварин 2 групи.

Наступним етапом було оцінювання здатності до регенерації тканин рани у тварин з харчовою депривацією та на фоні лікування. Результати оцінки площі рани наведені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Показники змін площі (мм<sup>2</sup>) експериментальних ран у щурів (M±m),  
(n=60)**

Терміни дослідження (доба)	Група			
	Контроль (1 група)	Часткова харчова депривація (ЧХД) (2 група)	ЧХД + Ентеральне харчування (3 група)	ЧХД + Ентеральне харчування + Глутаргін (50 мг/кг) (4 група)
1	258,6±15,1	301,1±23,5	298,3±26,8	292,3±33,8
3	221,2±13,6	281,6±27,6*	269,9±35,9	244,1±35,4
5	173,9±27,5	265,4±18,5*	226,3±30,1	192,1±21,3
7	129,9±11,4	248,9±20,1*	179,6±23,5*	149,4±13,8
10	89,7±4,0	231,6±24,6*	146,8±22,5*	108,9±13,3
12	42,8±4,8	201,6±36,8*	102,1±25,8*	66,2±13,7
15	1,8±0,6	155,3±22,2*	50,3±16,0*	24,4±14,6
17	0,0±0,0	138,7±17,8	18,2±8,5	2,2±0,7
19	0,0±0,0	112,4 ±3,8	2,2±1,1	0,0±0,0
21	0,0±0,0	92,2±11,9	0,0±0,0	0,0±0,0
24 доба	0,0±0,0	45,9±11,2	0,0±0,0	0,0±0,0
28 доба	0,0±0,0	6,6±4,3	0,0±0,0	0,0±0,0

Примітка. \* - Статистично достовірні різниці в порівнянні з контрольною групою (p<0,05).

При оцінці активності регенерації ран, було відмічено, що щури, які

перебували в умовах гіпокалорійної дієти (2 група) були мляві, малорухливі, а рани загоювались більш повільно, довгий час кровоточили та, навіть, на 28 добу спостережень рани не повністю епітелізувалися.

Розміри ран при частковій харчовій депривації з 1 доби дослідження були значно більші при порівнянні з групою контролю та з тваринами, які отримували компенсаторне збалансоване харчування. На 3 добу у щурів першої (контрольної), а також третьої (ЧХД+ентеральне харчування) та четвертої груп (ЧХД+ентеральне харчування+Глутаргін (50 мг/кг)) рани підсохли і почали зменшуватись, натомість у щурів з некомпенсованим дефіцитом калорій різниця в середніх показниках площі ран на 1 та 3 добу статистично не змінилися.

Максимальна різниця в показниках середньої площі ран була на 7-10 доби, в той час коли рани в групах контролю та тварин з компенсаторним лікуванням прогресивно зменшувались, рани у щурів з частковою харчовою депривацією зменшувались значно повільніше ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, виявляється своєрідна картина швидкості загоювання експериментальних ран у щурів в першу та 15-17 добу.

Так, процеси контракції ран до 14-15 доби у всіх групах, що спостерігали, були достатньо активними незалежно від факторів недостатності харчування зерновими сумішами чи додаткового лікувального харчування «Рептамен» чи в поєднанні його з глутаргіном. Так, площа ран кожні три доби зменшувалась в середньому на 30-40 мм<sup>2</sup>.

Даний ефект можна пояснити високою природньою здатністю щурів до адаптації, протидією до будь-яких негативних факторів. Лише на 15-17 добу різниця в швидкості контракції ран стає видимою і статистично значимою. Так, на 15 добу найбільшого розміру були рани в другій групі на фоні часткової харчової депривації ( $p < 0,05$ ), в той же час в першій (контроль) та в четвертій групах середні показники площі були практично рівні ( $p > 0,05$ ). Найменша ( $p < 0,05$ ) площа ран спостерігалась в першій групі (контроль) на 15 добу. На 17-19 добу спостерігається загоювання ран в четвертій групі



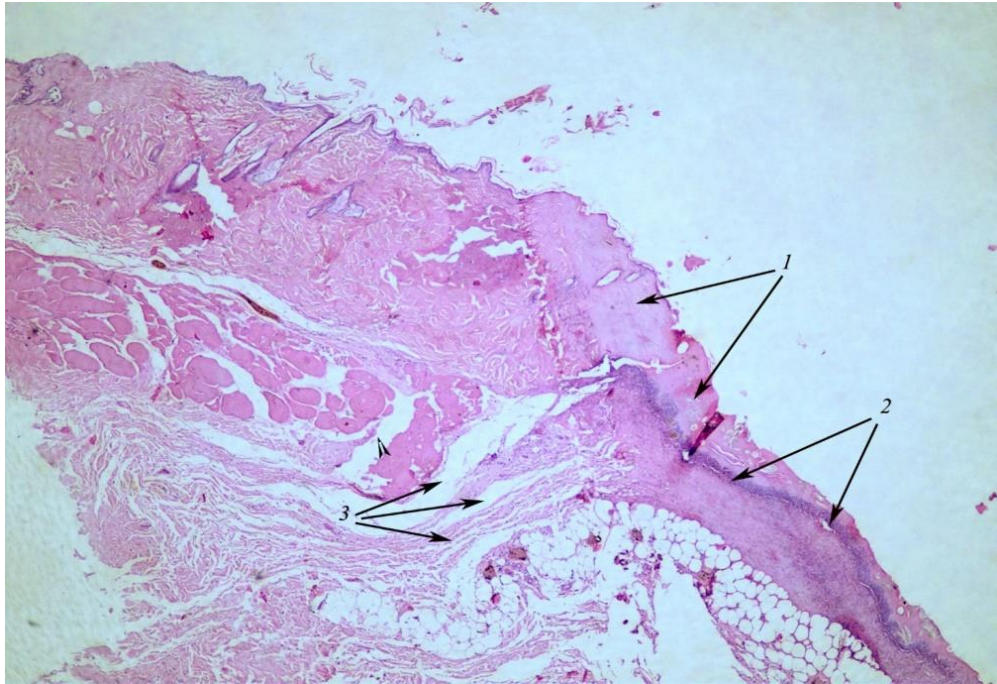
(ЧХД+Ентеральне харчування+Глутаргін), не дивлячись на розширення ран на першу добу. На 21 добу рани повністю загоїлись в третій групі (ЧХД+Ентеральне харчування). Розміри ран були найбільшими ( $45,9 \pm 11,2$  мм<sup>2</sup>) у другій групі (харчова депривація) на 24 добу і неповністю загоїлись на 28 добу ( $6,6 \pm 4,3$  мм<sup>2</sup>).

Отже, на фоні аліментарної дистрофії (20 % втрати маси) в першу добу відмічається значне розходження країв рани в наслідок втрати її еластичності. Показник площі рани в даній групі залишається великим протягом всього періоду спостереження. Рани були присутні навіть на 28 добу ( $6,6 \pm 4,3$  мм<sup>2</sup>) у 2 групі. Виражений лікувальний ефект, корегуючий аліментарну дистрофію отриманий при застосуванні ентерального харчування «Рептамен» і Глутаргіна в дозі 50 мг/кг на фоні часткової харчової депривації, де рани загоїлись фактично на 17 добу ( $0,2 \pm 0,7$  мм<sup>2</sup>). Застосування ентерального харчування «Рептамен» також було ефективним, про що свідчить невеликий розмір практично епіталізованих ран на 19 добу ( $2,2 \pm 1,1$  мм<sup>2</sup>) [47, 53].

### **3.4. Морфологічні показники регенерації ран**

У тварин контрольної групи через добу після моделювання повношарової шкірної рани при гістологічному дослідженні відзначається ушкодження епідермісу, дерми, гіподерми та підшкірного м'язу. Рановий дефект виповнений тканинним детритом: масами некротизованих тканин з нейтрофільними лейкоцитами, фрагментами колагенових волокон, що зазнали набухання, розволокнення. Детрит був відділений від підлеглих тканин чітким демаркаційним лейкоцитарним валиком. У тканинах, що утворюють краї і дно рани, спостерігалася виражена лейкоцитарна інфільтрація (сегментоядерні нейтрофільні лейкоцити і нечисленні макрофагальні та лімфоїдні елементи); між волокнистими структурами були ознаки помірного набряку. Неушкоджені колагенові волокна були дисоційовані, простори між ними містили запальний інфільтрат. Судини

мали розширений просвіт, заповнений вільно розташованими еритроцитами серед плазми (ознаки гіперемії) або заповнений деформованими еритроцитами з малою кількістю плазми та набряклим ендотелієм (явищами стазу) (рис. 3.3).

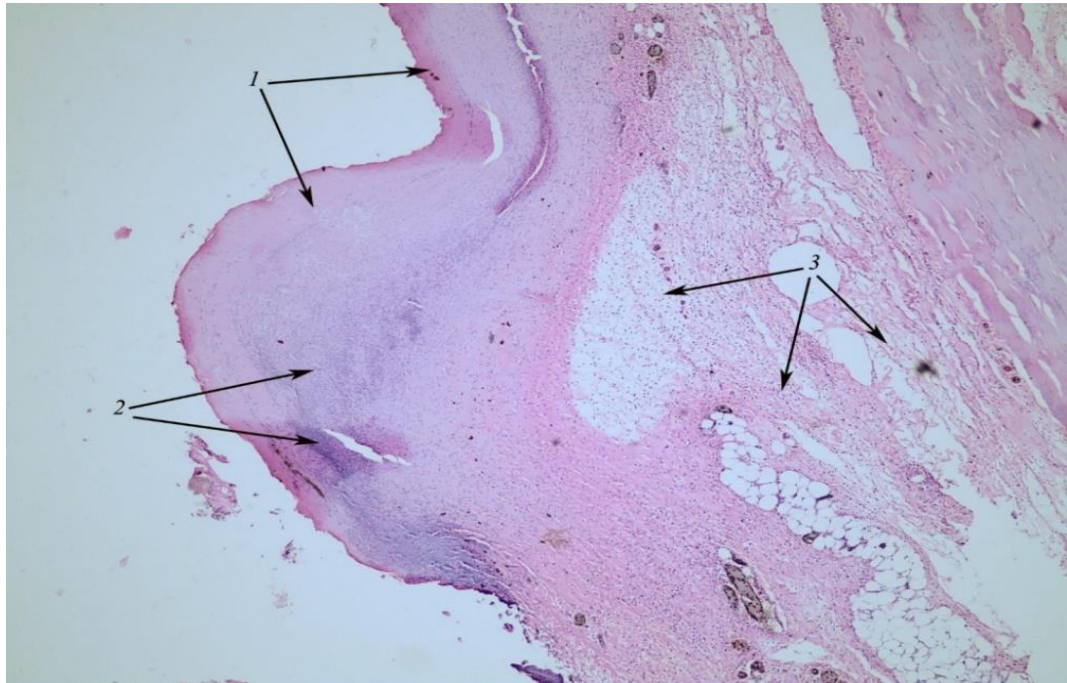


**Рис. 3.3. Стан тканин в ділянці ранового дефекту 1-а доба: 1 - некротизовані тканини; 2 - лейкоцити демаркаційного валу; 3 - ознаки набряку. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4. Контрольна група.**

При дослідженні ран 2-ї дослідної групи (часткова харчова депривація) в навколорановій зоні визначалася запальна клітинна інфільтрація, яка представлена нейтрофільними лейкоцитами, одиничними лімфо-гістіоцитарними елементами, присутній виражений набряк. У межах дерми країв та дна рани визначалися повнокровні капіляри, стаз формених елементів в них (рис. 3.4).

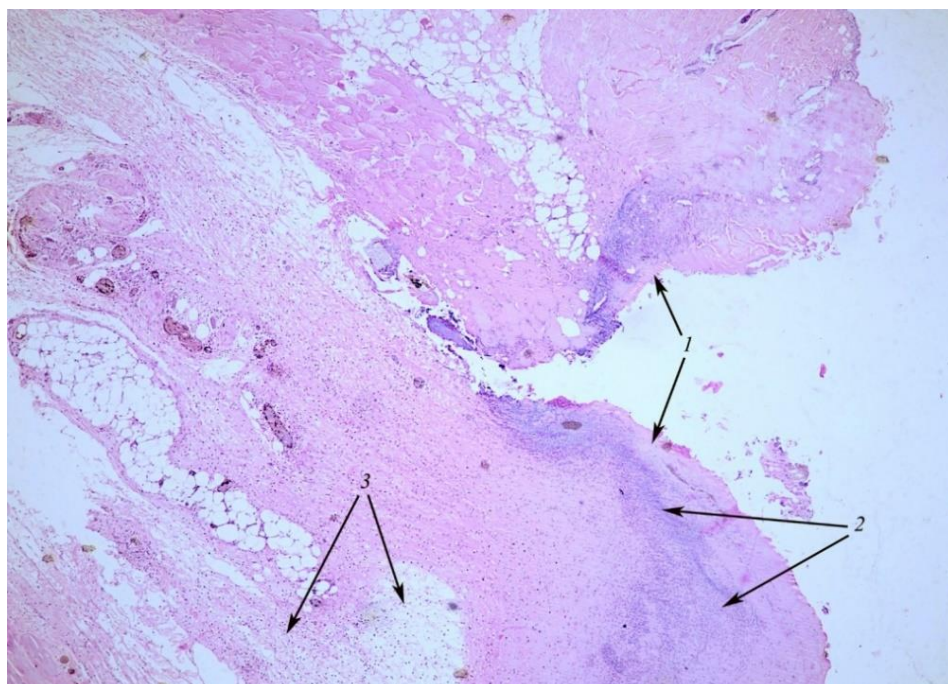
При дослідженні ран через добу у 3 дослідної групи (часткова харчова депривація + ентеральне харчування) визначали ділянки некрозу з пошкодженням шкіри, гіподерми та підшкірного м'язу. В тканинах країв та дна ран виявлялася нейтрофільно-лейкоцитарна інфільтрація та ознаки

інтерстиціального набряку. Волокнистий компонент пошкоджений, між волокнами набрякла рідина та запальні клітинні елементи. Судинна реакція проявлялася наявністю повнокровних судин із стазом еритроцитів (рис. 3.5).

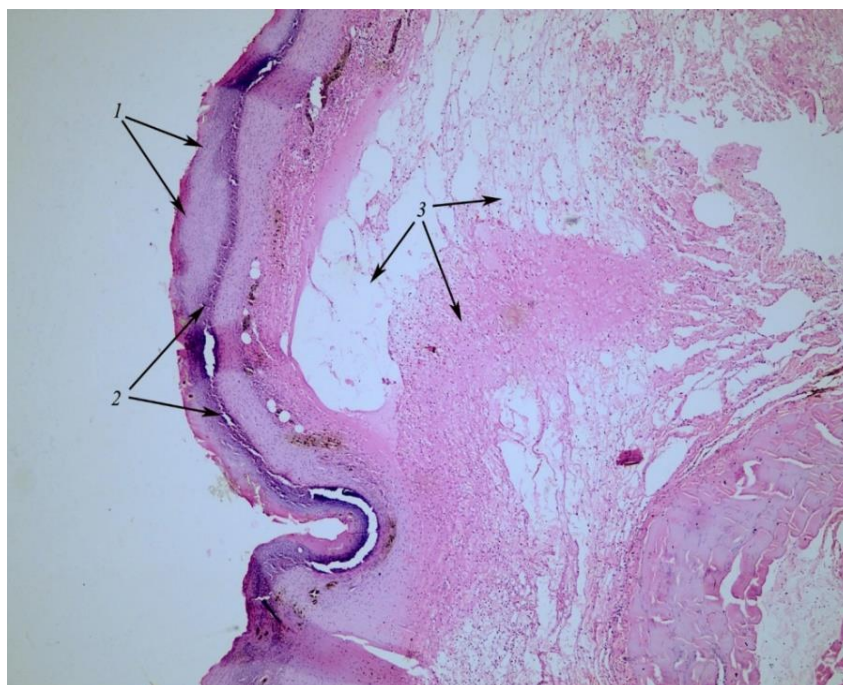


**Рис. 3.4. Морфологічні зміни тканин в ділянці ранового дефекту 1-а доба: 1 - тканинний детрит; 2 - слабо виражений демаркаційний лейкоцитарний вал; 3 - набряк волокнистих структур. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 10. 2 дослідна група.**

Через добу від початку експерименту в 4 дослідній групі (часткова харчова деривація+ентеральне харчування+Глутаргін) в ділянці рани відмічено заповнення ран фібрином, некротично зміненими тканинами з нейтрофільними лейкоцитами. В тканинах країв і дна ран запальний клітинний компонент характеризувався незначною поліморфністю, крім нейтрофільних лейкоцитів зустрічали макрофаги, лімфоцити. Відзначалося розширення та повнокровність судин гемомікроциркуляції, явища еритростазу в них. У ділянці дефекту тканин визначалося порушення цілісності колагенових волокон з вираженим інтерстиціальним набряком (рис. 3.6).

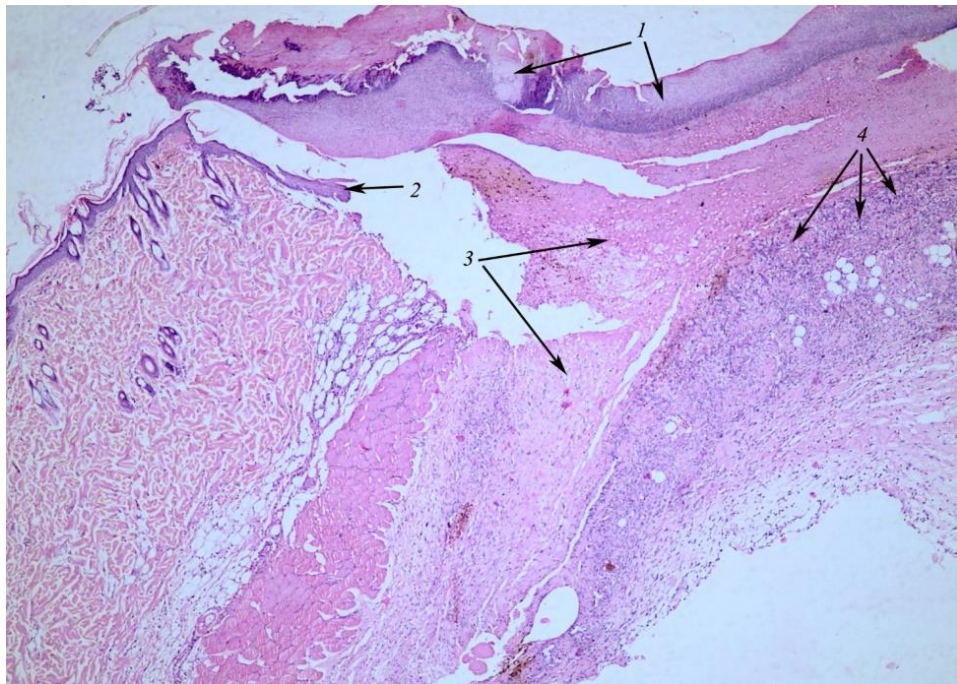


**Рис. 3.5.** Стан тканин в ділянці рани 1-а доба: 1 - некротизовані тканини в краях та дні рани; 2 - невизначений демаркаційний лейкоцитарний вал; 3 - набряк волокнистих структур. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 10. 3 дослідна група.



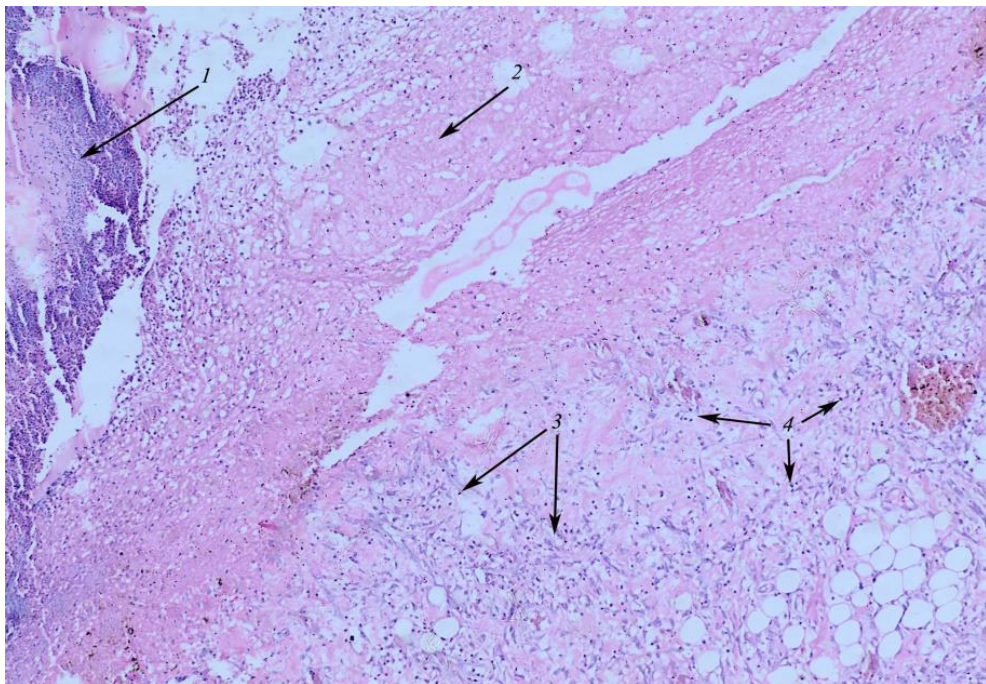
**Рис. 3.6.** Стан тканин в ділянці рани 1-а доба: 1 - некротизовані тканини в дні рани; 2 - виразний демаркаційний лейкоцитарний вал; 3 - виражений набряк волокнистих структур. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 10. 4 дослідна група.

Через 3 доби від початку експерименту в 1 групі (контрольній) морфологічно відзначалося наростання набряку та запальної інфільтрації тканин в краях і дні ран. У запальному клітинному інфільтраті визначалися нейтро- та поодинокі еозинофільні лейкоцити, макрофагальні елементи, були присутні лімфоцити. Навколоранова зона на рівні дерми була просочена фібрином, зустрічалися поодинокі фібробласти. Відзначалося наповзання пластом (ознака регенераційної проліферації) багатошарового плоского епітелію з країв рани. Пласт, що наповзав, був тонким, в 1-3 шари клітин, вертикальна анізоморфність його не була виражена, а епітеліоцити були витягнутими, сплющеними або овальними (рис. 3.7). У базальному шарі епітелію, що безпосередньо прилягає до краю рани, відзначалася підвищена мітотична активність. Щільність кровоносних судин в прилеглих тканинах складала  $376,2 \pm 2,6$  в  $\text{мм}^2$ .



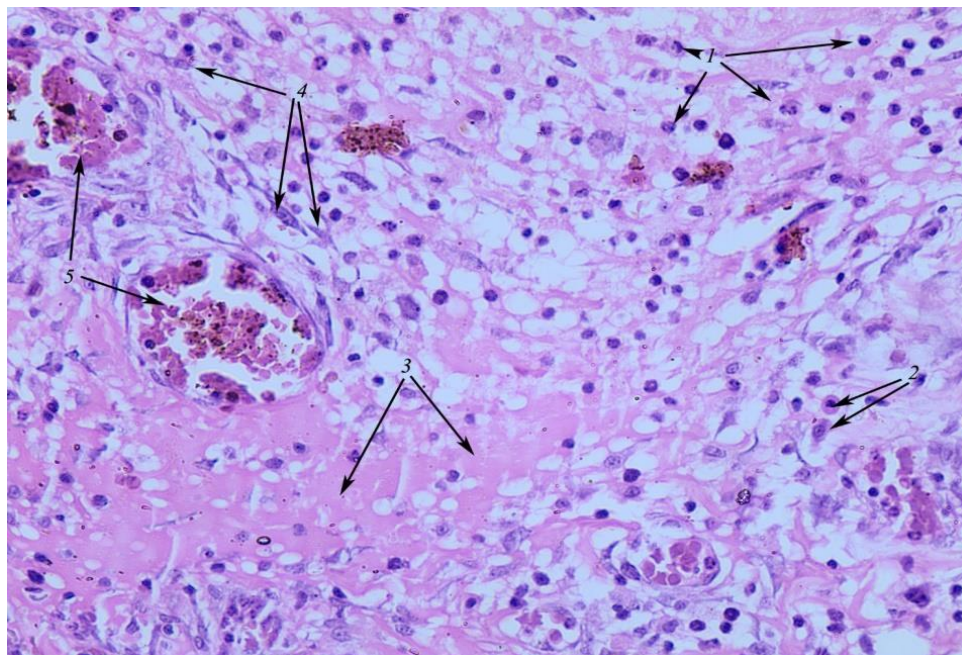
**Рис. 3.7. Морфологічні зміни тканин в ділянці ранового дефекту 3 доба: 1 - ранова «кірочка»; 2 - новоутворений епідерміс в межах країв ранового дефекту; 3 - набряк волокнистих структур; 4 - новоутворення гемокапілярів на дні рани. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4. Контрольна група.**

До 3 доби в 2 дослідній групі (ЧХД) відмічено посилення лейкоцитарної інфільтрації тканин навколо ранового дефекту. Краї рани містили ділянки тонкого новоутвореного епідермісу. В рані визначався тканинний детрит із безструктурних аморфних мас. Зберігалися явища вираженого набряку та запалення тканин (рис. 3.8, 3.9). Дана реакція відбувається на тлі збільшення рани та тракції її країв. Щільність кровоносних судин в прилеглих тканинах складала  $104,3,2 \pm 1,9$  в  $\text{мм}^2$ .

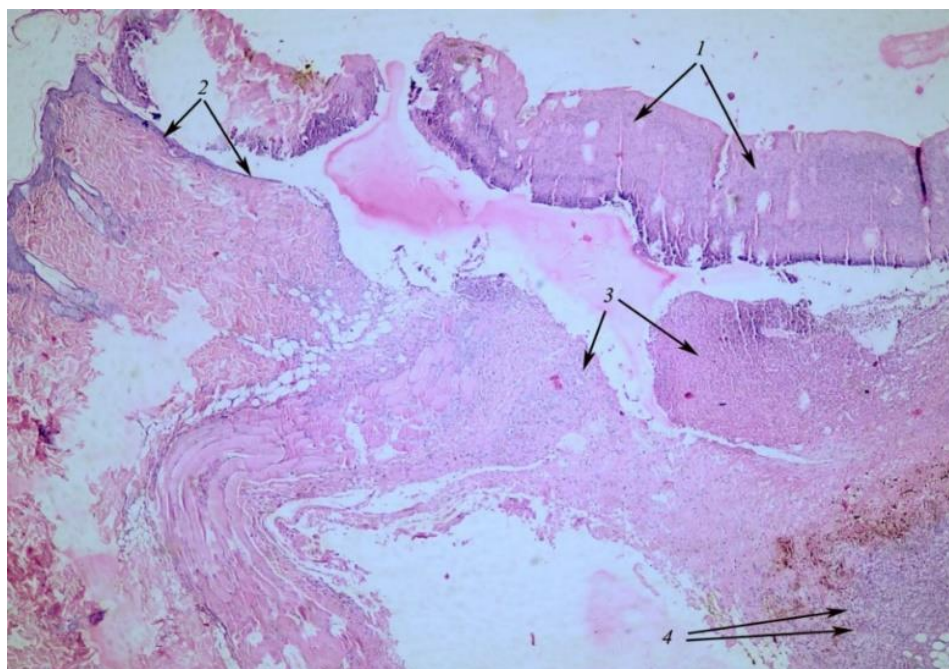


**Рис. 3.8.** Морфологічні зміни тканин в ділянці ранового дефекту 3 доба: 1 - скупчення с/я нейтрофільних лейкоцитів; 2 – фібриноїд; 3 - молоді капіляри; 4 -лейкоцити на дні рани. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 10. 2 дослідна група.

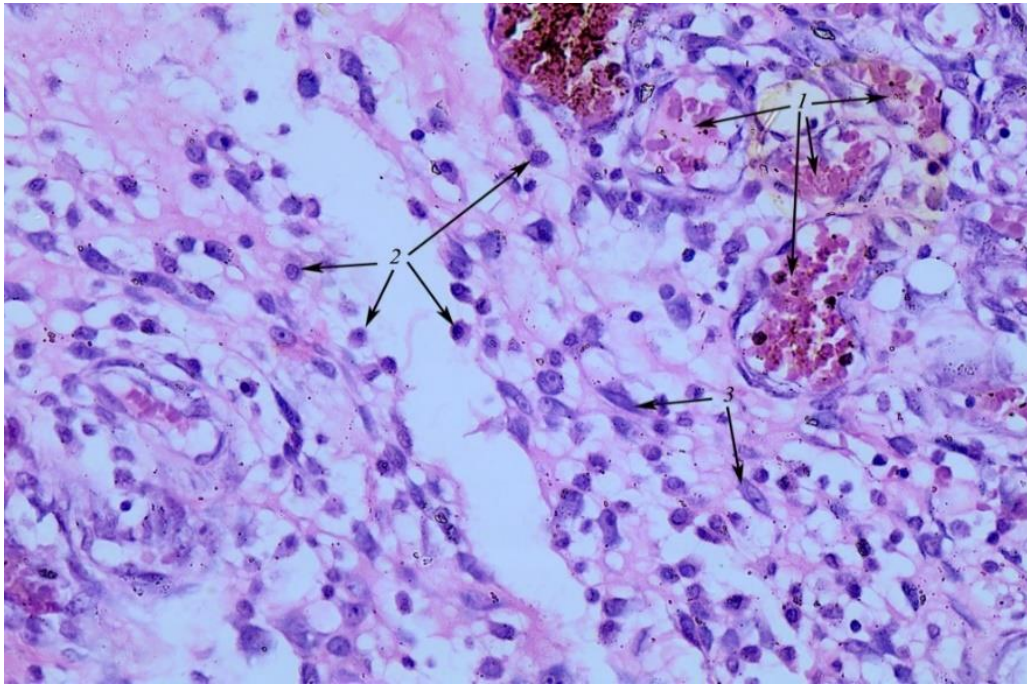
У 3 дослідній групі (ЧХД+ЕХ) відзначали активацію відновлювальних процесів, збільшувалася довжина новоствореного епідермісу. В ділянці дна рани визначалися невеликі ділянки молоді грануляційної тканини. Ексудативні та деструктивні зміни волокнистих структур порівняно з попередньою дослідною (голодування) групою значно зменшені (рис. 3.10, 3.11). Щільність кровоносних судин в прилеглих тканинах складала  $402,2 \pm 3,3$  в  $\text{мм}^2$ .



**Рис. 3.9.** Морфологічні зміни тканин в ділянці ранового дефекту 3 доба: 1 - с/я лейкоцити; 2 - макрофагальні елементи; 3 - фібриноїдна субстанція; 4 - активні фібробласти; 5 - повнокровність капілярів в тканинах дна рани. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 20. 2 дослідна група.



**Рис. 3.10.** Морфологічні зміни тканин в ділянці ранового дефекту 3 доба: 1 - ранова «кірочка»; 2 - новоутворений епідерміс у межах країв ранового дефекту; 3 - набряк та лейкоцитарна інфільтрація волокнистих структур; 4 - новоутворення гемокапілярів на дні рани. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4. 3 дослідна група.



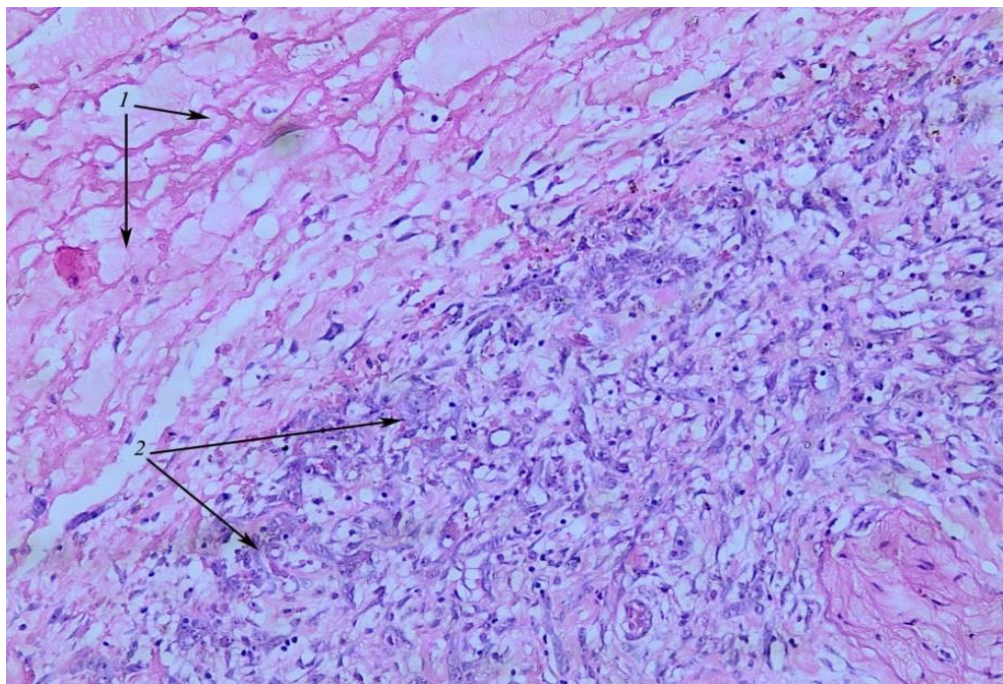
**Рис. 3.11. Морфологічні зміни тканин в ділянці ранового дефекту 3 доба: 1 - повнокровні капіляри; 2 - макрофагальні елементи; 3 - активні фібробласти в тканинах дна рани. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 20. 3-а дослідна група.**

Морфологічна картина на 3 добу в 4 дослідній групі (ЧХД+ЕХ+Глутраргін) характеризувалася активними репаративними процесами, що проявлялися активізацією епітелізації, формуванням грануляційної тканини з вираженим ангиогенезом і колагеногенез (рис. 3.12).

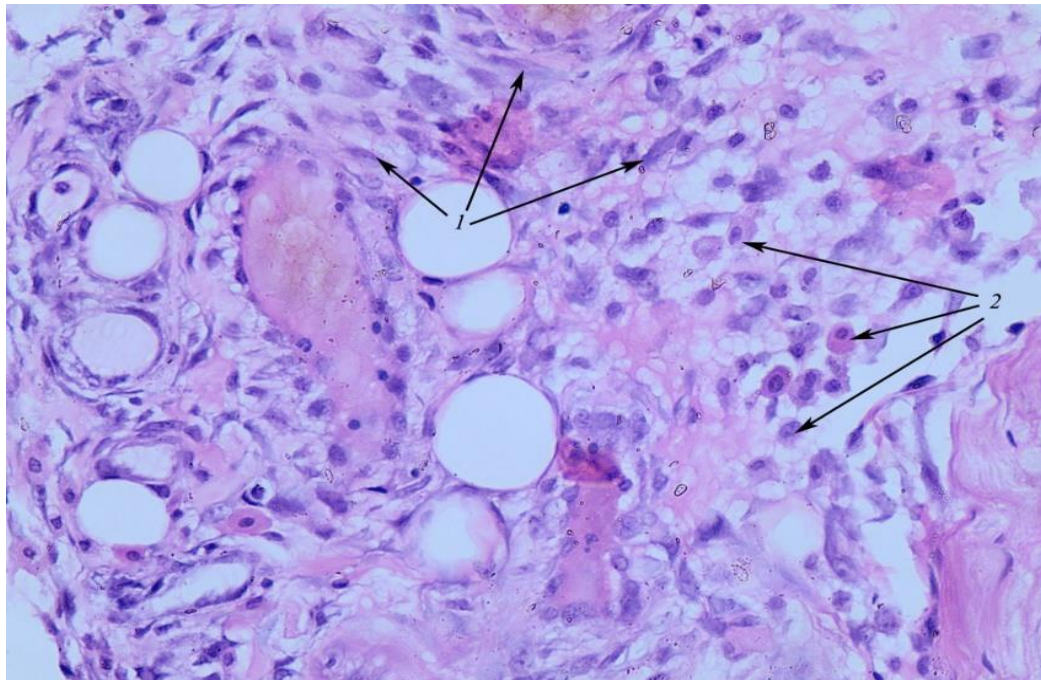
Візуалізували невеликі ділянки з молодим тонким епідермісом, розташованим вздовж країв рани. У межах тканин дна рани зберігалися осередкові лейкоцитарні інфільтрати зі значною часткою макрофагальних елементів (рис. 3.13). Щільність кровоносних судин в прилеглих тканинах складала  $472,2 \pm 3,8$  в  $\text{мм}^2$ .

Таким чином, в 1-3 добу від початку експерименту у всіх групах тварин були відзначені морфологічні прояви першої фази загоєння ран, тобто травматичного запалення, а саме: гіперемія судин, посилена серозно-фібриозна ексудація, нейтрофільно-лейкоцитарна інфільтрація, яка змінюється макрофагальною реакцією.





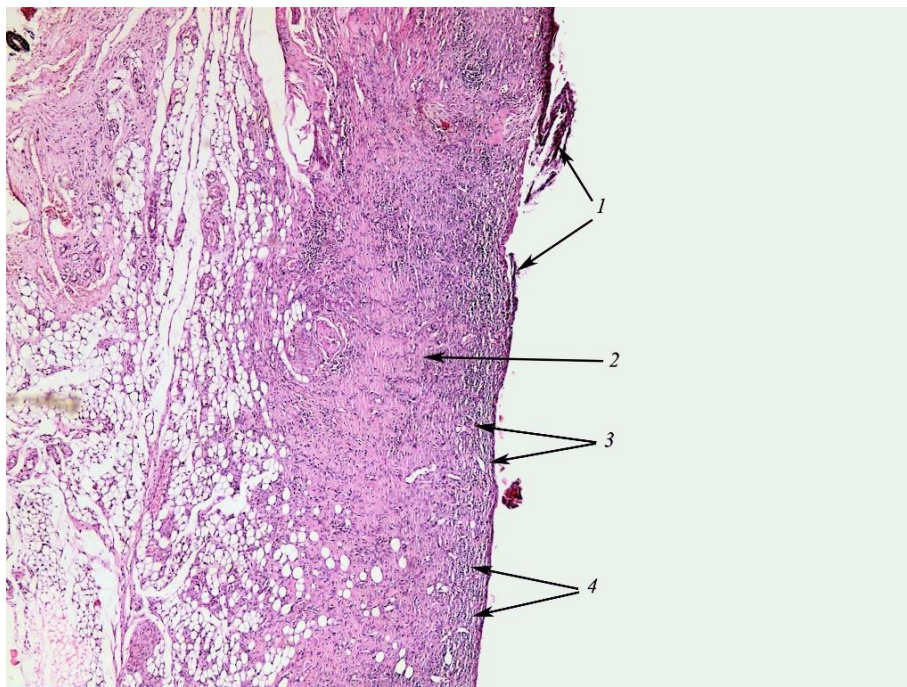
**Рис. 3.12.** Морфологічні зміни тканин в ділянці ранового дефекту 3 доба: 1 - фібриноід; 2 – нові капіляри грануляційної тканини на дні рани. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 10. 4 дослідна група.



**Рис. 3.13.** Морфологічні зміни тканин в ділянці ранового дефекту 3 доба: 1 - активні фібробласти; 2 - макрофагальні елементи в тканинах дна рани. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 40. 4-а дослідна група.

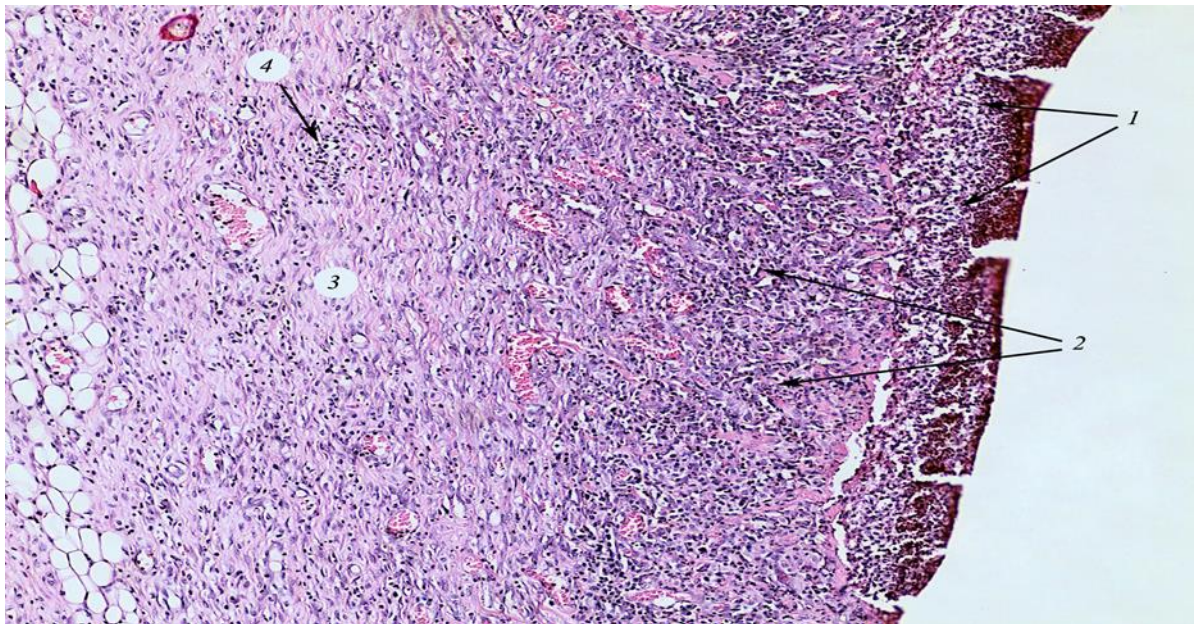
Крім того, на 3 добу експерименту мали місце ознаки початку проліферативної фази – збільшення кількості активних фібробластів, зростання епітелію в краях рани, новоутворення капілярів. Найбільш тотожно, порівняно з контролем, репаративні процеси протікали у 3 дослідній групі, найменше – у 1.

У препаратах 1 (контрольної) групи на 7 добу спостерігався найбільш повний розвиток грануляційної тканини в межах ранового дефекту. Ця тканина містила тонкі хаотично розташовані колагенові волокна в оточенні клітин як запального, так і проліферативного ряду. Відзначали значну по протяжності епітелізацію ран з боку країв. Під грануляціями наявна молода рубцева тканина (рис. 3.14). Щільність кровоносних судин у грануляційній та прилеглих тканинах склала  $483,2 \pm 2,3$  у  $\text{мм}^2$ .



**Рис. 3.14. Морфологічні зміни тканин в ділянці ранового дефекту. 7 доба: 1- значна по протяжності епітелізація рани з боку її країв; 2 - фіброзно-рубцева та 3 - зріла грануляційна тканина з 4 - лімфогістіоцитарною інфільтрацією у межах ранового дефекту. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4. Контрольна група.**

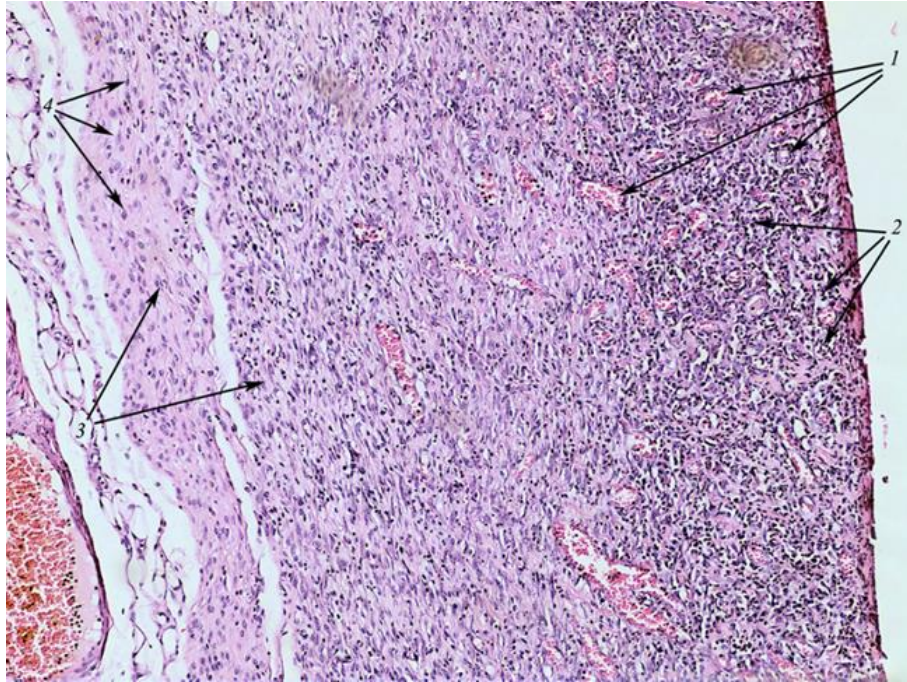
У препаратах 2 дослідної групи (ЧХД) морфологічні зміни свідчили про неповне відновлення цілісності шкірного покриву: рановий дефект залишався значним, за наявності незначного крайового наростання епідермісу на грануляційну тканину. В останній і на рівні дерми в краях ран зберігалися клітини запального ряду, що оточували волокнисті структури. Причому найбільш щільно нейтрофільні лейкоцити розташовувалися в поверхневих відділах грануляційної тканини, місцями утворюючи суцільний лейкоцитарний шар. Як і контрольній групі, в глибоких відділах дна ранового дефекту визначалася молода рубцева тканина (рис. 3.15). Щільність кровоносних судин у грануляційній та прилеглих тканинах склала  $276,2 \pm 2,6$  у  $\text{мм}^2$ .



**Рис. 3.15. Морфологічні зміни тканин у зоні ранового дефекту 7 доба: 1 - поверхневий лейкоцитарний шар; 2 - грануляційна тканина; 3- фіброзно-рубцева тканина; 4 - осередки запальної клітинної інфільтрації. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 10. 2 дослідна група.**

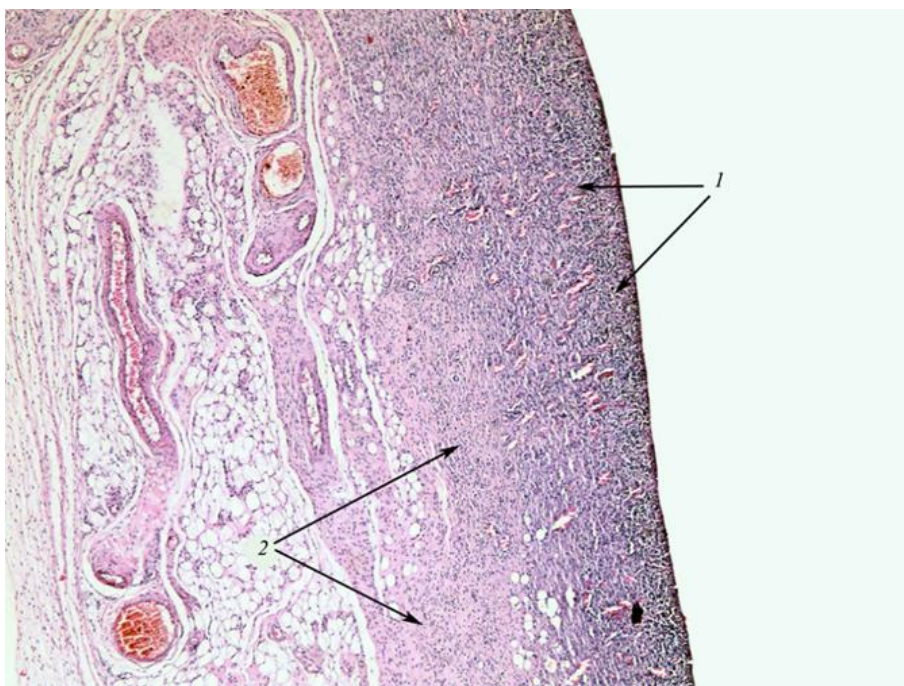
У третій дослідній групі (ЧХД+ЕХ) також не було відзначено повної епітелізації ран. Грануляційна тканина виповнювала дно ран, по краях на ній розташовувалися тонкі пласти епідермісу, що наростає, зберігалася її запальна клітинна інфільтрація, але меншої інтенсивності, на поверхні

грануляцій визначався тонкий шар відкладення фібриноїдної субстанції. Сформована під грануляціями молода рубцева тканина містила багато активних фіброblastів (рис. 3.16). Щільність кровоносних судин у грануляційній та прилеглих тканинах склала  $587,1 \pm 2,6$  у  $\text{мм}^2$ .



**Рис. 3.16. Морфологічні зміни тканин у зоні ранового дефекту 7 доба: 1- повнокровні судини; 2 - запальна клітинна інфільтрація грануляційної тканини; 3 - фіброзно-рубцева тканина; 4- активні фіброblastи. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 10. 3 дослідна група.**

Аналогічну гістологічну картину на 7 добу відзначали і в гістологічних препаратах 4 дослідної групи (ЧХД+ЕХ+Глутаргін): відмічено наявність зрілої грануляційної тканини на дні ран, з крайовим наростанням епідермісу, молоді рубцевої тканини зі значною кількістю активних фіброblastів (рис. 3.17). У грануляційній тканині зберігалася запальна інфільтрація, проте частка нейтрофілів, в порівнянні з іншими дослідними групами, була мінімальною. Щільність кровоносних судин у грануляційній та прилеглих тканинах склала  $611,2 \pm 3,1$  у  $\text{мм}^2$ .

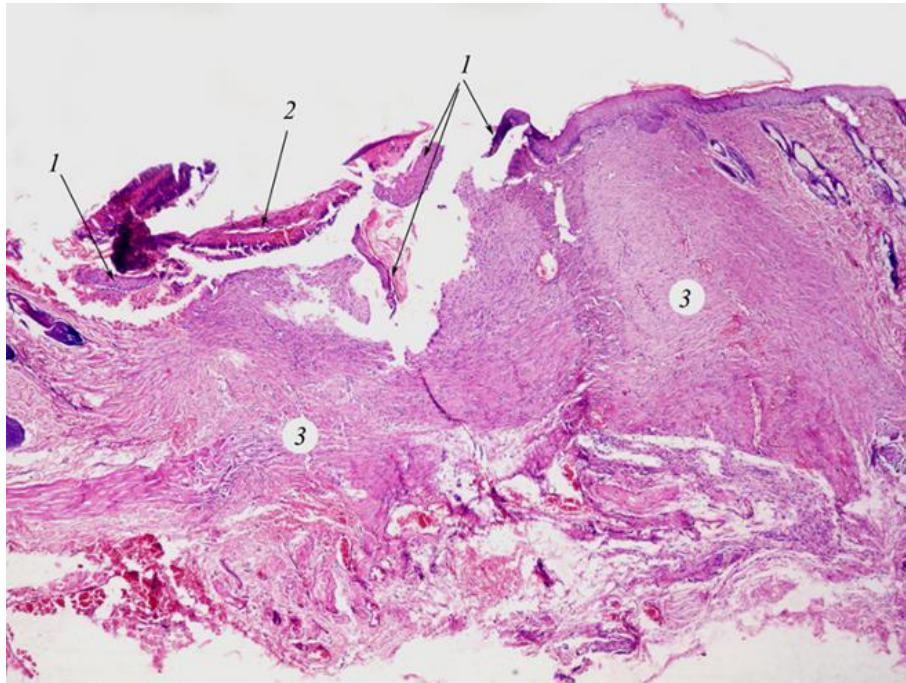


**Рис 3.17. Морфологічні зміни тканин у зоні дна ранового дефекту 7 доба: 1 - зріла грануляційна тканина; 2 - фіброзна тканина з активними фібробласти. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4. 4 дослідна група.**

Таким чином, у тварин усіх дослідних груп на 7 добу експерименту дно ранового дефекту було представлено грануляційною тканиною, а більш глибокі відділи - шаром фіброзної тканини. При цьому в різних групах тканини були різного ступеня зрілості. Найбільш зрілими вони були у 1 групі (контролю) та четвертій групі (ЧХД+ЕХ+Глутаргін). Найменш сформованою та найбільш інфільтрованою лейкоцитами грануляційна тканина відзначалася в 2 групі (ЧХД). У 1 (контрольній) групі фіброзна тканина заміщалася рубцевою (фіброзно-рубцева тканина). В інших групах фіброзна тканина зберігала значну кількість активних фіброblastів. Порівняно з групою контролю, у решті випадків епітелізація ранової поверхні була недостатньо активною.

У контрольній групі на 15 добу всі рани на більшому протязі повністю епітелізували. Знову утворений епідерміс покривав рубцеву тканину різного ступеня перебудови. При цьому в центральній частині рубця визначалися

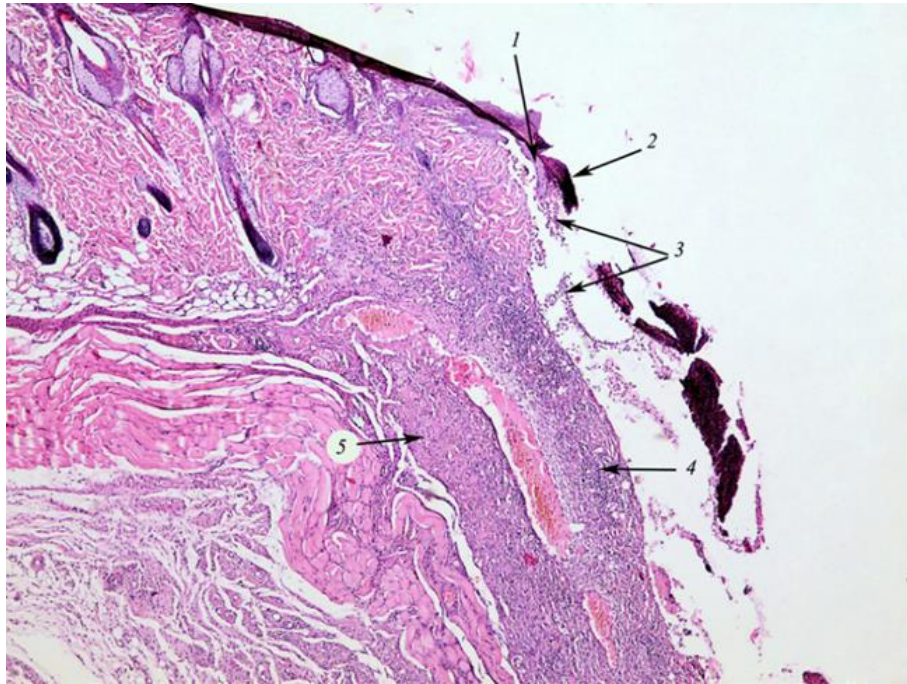
невеликі ділянки ранового дефекту, дно якого було прикрите рановою «кіркою», під якою розташовувалися залишки зрілої грануляційної та рубцевої тканини (рис. 3.18).



**Рис. 3.18. Морфологічні зміни тканин у зоні дна ранового дефекту 15 доба: 1 - новий утворений епідерміс; 2 - ранова «кірка»; 3 - рубцева тканина. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4. Контрольна група.**

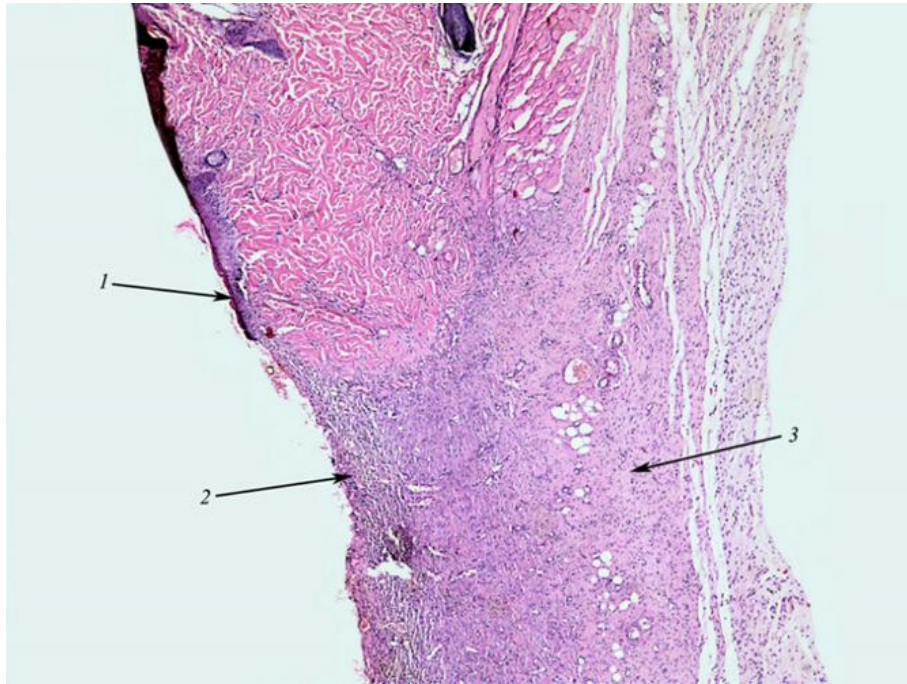
У 2 дослідній групі (ЧХД) морфологічна картина вказувала на неповне відновлення цілісності шкірного покриву, зберігався значний рановий дефект, виконаний грануляційною тканиною, покритою лише на невеликих ділянках з боку країв ран новоутвореним епідермісом. Запальна клітинна інфільтрація зберігалася як у самій грануляційній тканині, так і в дермі в краях ран. Очагово на рановій поверхні (а місцями і на новоствореному епітелії) розташовувалася ранова «кірка», під якою часто виявлялися скупчення з нейтрофільних лейкоцитів. Молода рубцева тканина, що підлягала під грануляціями, містила значну кількість тонкостінних кровоносних судин, запальну клітинну інфільтрацію (рис. 3.19). Щільність

кровоносних судин у грануляційній та прилеглих тканинах склала  $243,5 \pm 3,4$  у  $\text{мм}^2$ .



**Рис. 3.19. Морфологічні зміни тканин у зоні ранового дефекту 15 доба: 1 - незначна по протяжності епітелізація рани з її країв; 2 - під струпом; 3 - скупчення нейтрофільних лейкоцитів на поверхні; 4 - грануляційної тканини; 5 - рубцева тканина у межах ранового дефекту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4. 2 дослідна група.**

У 3 дослідній групі (ЧХД+ЕХ), в порівнянні з попередньою групою, відзначалося значне зменшення розмірів ранового дефекту, дно якого було покрито грануляційною тканиною, що містить кровоносні судини та волокна, оточені клітинами запального та проліферативного ряду, переважно макрофагами та фібробластами. Епітелізація ран була не повною, відбувалася з боку її країв, закриття ранового дефекту здійснювалося насамперед внаслідок контракції ран. Рубцева тканина в дні ран відрізнялася незначною запальною клітинною інфільтрацією та ознаками початку перекалібрування судин у периферичних відділах (рис. 3.20).

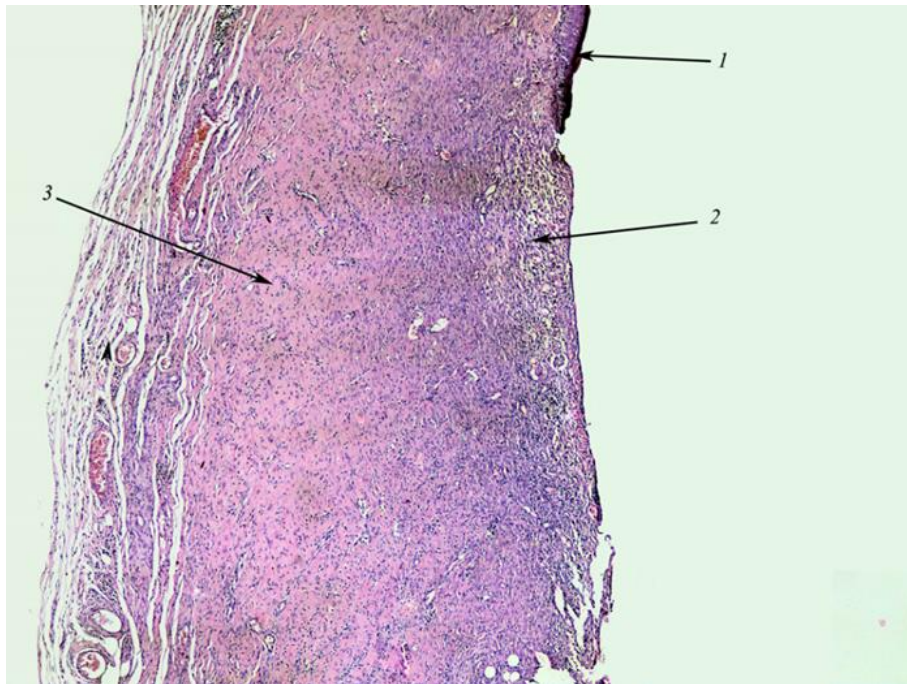


**Рис. 3.20. Морфологічні зміни тканин у зоні ранового дефекту 15 доба: 1 - новий утворений епідерміс на контрагованій дермі в краї рани; 2 -грануляційна та 3 - рубцева тканина у межах ранового дефекту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4. 3 дослідна група.**

У 4 дослідній групі (ЧХД+ЕХ+Глутрагін) на даному експериментальному терміні відзначалася морфологічна картина, де активно протікає регенерація, що виявлялося заповненням рани зрілою грануляційною тканиною з вираженим волокнистим компонентом (заміщення її рубцевою тканиною), переміщенням на значному протязі від периферії до центру рани диференційований. У рубцевій тканині, що підлягає, відзначена значна редуція судин, упорядкованість колагенових волокон (рис. 3.21).

Загалом, на 15 добу експерименту найбільш повною епітелізація ранової поверхні відзначалася в 1 (контрольній) групі (залишалися лише невеликі за площею ділянки ранового дефекту, дно якого було представлене зрілою грануляційною та рубцевою тканиною). Досить активно процес загоєння (епітелізації та формування рубця) ран відбувався у тварин 4 дослідної групи (ЧХД+ЕХ+Глутаргін), найменш – у тварин 2 групи (ЧХД).

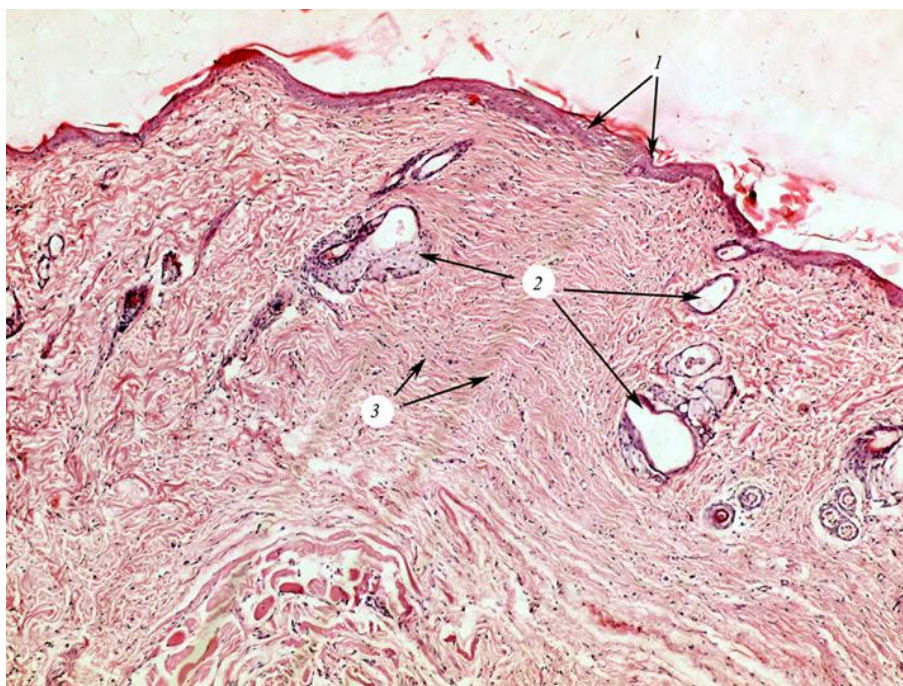




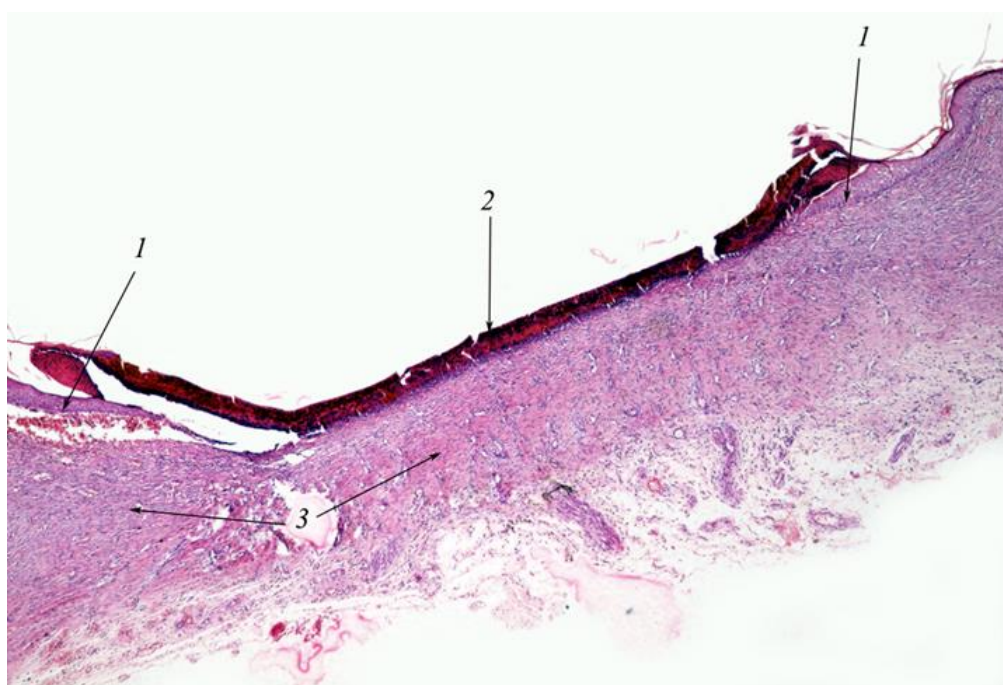
**Рис. 3.21. Морфологічні зміни тканин у зоні ранового дефекту 15 доба: 1 - новий утворений епітелій з боку краю рани; 2 - грануляційна та 3 - рубцева тканина у межах ранового дефекту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4. 4 дослідна група.**

У 1 (контрольній групі) на 21-у добу у всіх тварин відзначена повна епітелізація ран і рубець на місці ранового дефекту відносно тонких волокон, спрямованих відповідно функціональному навантаженню на цих ділянках шкіри (із зазначенням на добре виражену контракцію ран) і розпушених на межі з дермою, що оточує. У рубцевій тканині придатки шкіри не визначалися. По периферії рубця останні гіпертрофовані (свідчення наявного позаранового вставного зростання) (рис. 3.22).

У 2 дослідній групі (ЧХД), у зазначений термін, все ж таки зберігався обмежений рановий дефект, дно якого було представлено фіброзно-рубцевою тканиною багатою судинами і покрито рановою «кірочкою». Під «кірочку» підростав з боку країв рани тонкий пласт новоствореного епідермісу без чітко сформованої базальної мембрани (рис. 3.23).

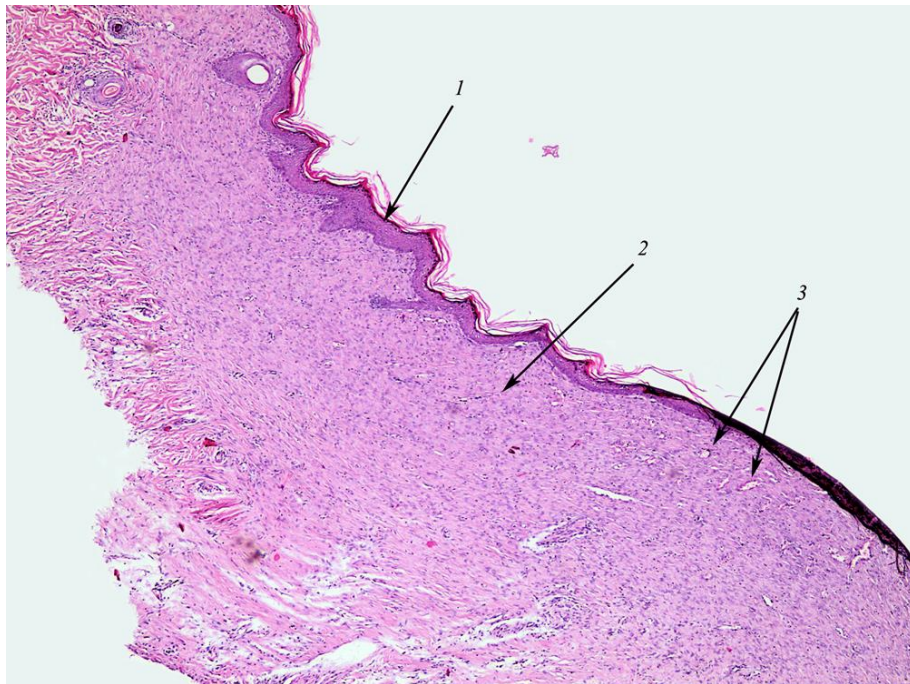


**Рис. 3.22. Морфологічні зміни тканин у зоні наявного ранового дефекту 21 доба: 1 - новий утворений потовщений епідерміс; 2 - гіпертрофовані придатки шкіри навколо рубцевої тканини та 3 - на місці рани. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 10. Контрольна група.**



**Рис. 3.23. Морфологічні зміни тканин в ділянці дна ранового дефекту 21- доба: 1 - новий утворений епідерміс; 2 - ранова «кірка»; 3 - фіброзно-рубцева тканина. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4. 2 дослідна група.**

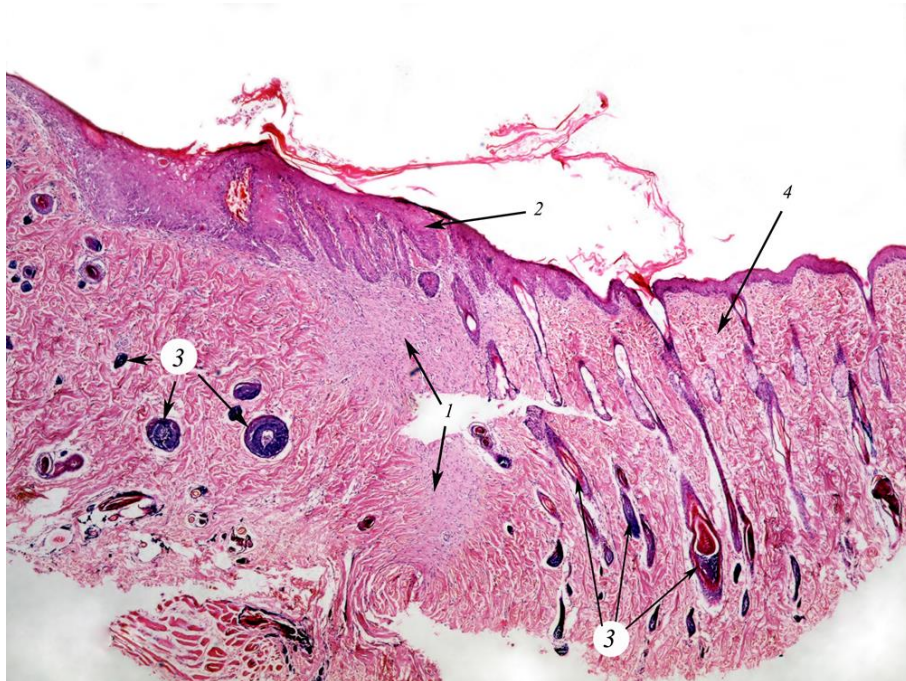
У 3 групі (ЧХД+ЕХ), як і в контрольній групі на 21 добу у всіх тварин рани були епітелізовані. Новостворений епітелій був потовщеним у периферичних відділах на місці ранового дефекту, що мав раніше. Тут же виразно візулізувалася базальна мембрана епітелію, відзначалися епітеліальні та дермальні сосочки. Під новоутвореним епідермісом розташовувалася масивніша, порівняно з контролем, місцями з незавершеною редукцією та перекалібруванням судин, рубцева тканина (рис. 3.24).



**Рис. 3.24. Морфологічні зміни тканин в ділянці наявного ранового дефекту 21 доба: 1 - новий утворений епідерміс з епітеліальними сосочками на поверхні; 2 – рубця; в якому є 3 - ділянки незавершеної редукції та перекалібрування судин. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4. 3 дослідна група.**

У 4 дослідній групі (ЧХД+ЕХ+Глутаргін) на 21 добу у всіх тварин відзначені повна епітелізація ран і рубець на місці ранового дефекту. Новий утворений епідерміс був потовщений, з глибокими та широкими акантотичними виростами, гіперкератозом. При цьому цей епідерміс розташовувався не тільки в області рубця, але й по периферії на інтактній дермі (свідчення раніше вираженої контракції ран). Тканина самого рубця

була щільнішою, ніж у контрольній групі, з неупорядкованими волокнами. Як наслідок позаранового вставкового зростання по периферії рубця придатки шкіри були гіпертрофовані (рис. 3.25).



**Рис. 3.25. Морфологічні зміни тканин в ділянці наявного ранового дефекту 21 доба: 1 - рубцева тканина; 2 - знову утворений епідерміс; 3 - гіпертрофовані придатки шкіри в області рани; 4 - шкіра інтактна. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4. 4 дослідна група.**

Отже, до 21 доби експерименту лише у тварин 2 дослідної групи (ЧХД) ще зберігався рановий дефект під рановою «кірочкою». У решти тварин відзначено загоєння ран з відновленням епідермісу та утворенням рубця різного ступеня перебудови. При цьому в епітелії, що регенерував, крім групи контролю, перебудова і диференціювання клітин залишалися незавершеними.

Аналіз значень морфометричних даних у тварин експериментальних груп в термінах 1, 3, 7, 15, 21 доба спостережень (табл. 3.5) свідчить, що у контрольній групі та 4 (ЧХД+ЕХ+Г) регенерація відбувалась раніше, в порівняння з групою 1 (ЧХД) та 2 (ЧХД+ЕХ).

Таблиця 3.5

## Значення морфометричних даних у тварин експериментальних груп в термінах 1, 3, 7, 15, 21 доба спостережень

Доба	Група	Запальні клітинні елементи						
		Щільність інфільтрату (клітин\мм <sup>2</sup> )	С\я лейкоцити (%)	Плазматичні клітини (%)	Лімфоцити (%)	Макрофагальномоноцитарні елементи (%)	Клітини фібробластичного ряду (клітин\мм <sup>2</sup> )	БЯГК сторонніх тіл (+/-)
1	1 (контроль)	411,3±3,6	84,0±2,4	6,2±0,7	4,3±0,5	5,8±0,7	102,3±0,8	-
	2 (ЧХД)	516,5±1,0	90,2±2,7	5,0±0,6	3,3±0,5	1,8±0,8	73,2±2,6	-
	3 (ЧХД+ЕХ)	376,±6,2	86,8±1,2	7,7±1,0	1,8±0,8	2,7±0,5	80,5±5,4	-
	4 (ЧХД+ЕХ+Г)	466,8±7,9	87,5±1,5	5,0±1,4	1,8±0,8	5,2±1,2	90,2±2,2	-
3	1 (контроль)	538,5±5,8	68,8±2,1	12,0±0,9	8,3±0,8	10,8±0,8	1835,3±2,6	+
	2 (ЧХД)	627,3±1,5	83,5±1,0	6,8±0,8	5,0±0,6	4,8±0,8	976,5±1,2	-
	3 (ЧХД+ЕХ)	588,0±1,3	80,8±1,2	9,0±0,6	4,0±0,9	5,7±0,5	1096,5±2,5	-
	4 (ЧХД+ЕХ+Г)	575,8±1,6	77,0±0,9	12,2±0,8	4,3±0,5	6,8±0,8	1642,3±1,0	+
7	1 (контроль)	111,0±1,4	30,5±1,5	16,8±0,8	16,0±0,9	36,2±1,2	962,2±1,7	-
	2 (ЧХД)	257,8±1,4	52,2±2,1	27,7±0,5	8,8±0,8	10,8±1,2	1353,5±1,0	-
	3 (ЧХД+ЕХ)	176,3±1,9	42,5±1,6	21,8±0,8	10,8±0,8	24,0±0,6	1015,7±4,3	-
	4 (ЧХД+ЕХ+Г)	166,2±1,6	34,0±0,9	23,2±0,8	24,3±1,0	18,7±1,0	1002,7±1,3	-
15	1 (контроль)	51,7±1,7	10,8±1,2	6,8±0,7	51,5±1,8	29,8±0,8	274,5±2,6	-
	2 (ЧХД)	183,5±2,1	37,0±1,0	19,2±0,7	30,5±1,0	12,8±0,8	831,8±1,2	-
	3 (ЧХД+ЕХ)	92,7±1,0	23,5±1,0	11,5±0,8	38,8±0,8	25,7±0,8	340,0±1,4	-
	4 (ЧХД+ЕХ+Г)	87,5±0,8	17,2±0,7	8,8±0,8	43,2±0,7	31,0±1,4	401,3±1,5	-
21	1 (контроль)	11,8±0,7	-	-	94,8±1,3	4,8±0,4	12,0±0,6	-
	2 (ЧХД)	79,5±1,0	9,0±0,6	15,0±0,7	47,8±1,2	36,2±1,2	366,8±1,5	-
	3 (ЧХД+ЕХ)	37,0±1,1	-	-	74,3±0,8	26,0±1,4	103,3±1,9	-
	4 (ЧХД+ЕХ+Г)	34,0±1,4	-	-	87,8±1,2	11,8±1,2	47,0±	-

Таким чином, вивчено морфологічні особливості процесу загоєння повношарових шкірних ран з природним мимовільним «забрудненням» у експериментальних тварин (щурів) на тлі часткової харчової депривації (2 група), а також подальшого ентерального харчування (3 група) та з додаванням Глутаргіну (4 група). У рановому процесі у всіх групах можна було виділити такі його фази як запальну, новоутворення сполучної (грануляційної) тканини та регенерацію епітелію, а також фазу формування та перебудови рубця. За термінами ці фази накладалися одна на одну. Відмінності протікання ранового процесу у тварин в експериментальних групах полягали у загальній швидкості загоєння, тривалості окремих фаз, контракції та вставкового зростання, ступеня розвитку грануляційної тканини та запалення, повноти регенерації. Найбільш несприятливо рановий процес протікав у тварин 2 групи, тобто, які перебували на частковій харчовій депривації без подальшої супортивної терапії. У тварин цієї групи значна за щільністю і триваліша в часі запальна клітинна інфільтрація, яка значно гальмувала розвиток грануляційної тканини, а отже, і повноцінну епітелізацію ранової поверхні. Так, до 21 доби експерименту лише у тварин цієї групи рановий дефект не був повністю закритий новоутвореним епідермісом. У той же час застосування ентерального харчування, а також його комбінація з Глутаргіном, сприяло зменшенню ступеня вираженості запальної клітинної реакції, прискоренню розвитку та дозрівання грануляційної тканини, що, у свою чергу, дозволило до зазначеного терміну завершити епітелізацію ран у тварин 2 та 3 дослідних груп. Також у цих групах більш виразно, ніж у 1 групі, виявилися ознаки концентричного стягування країв (контракції) рани та позаранового вставного росту (розростання шкіри навколо рани).

### **3.5. Експериментальне дослідження поведінкової та когнітивної функцій на фоні часткової харчової депривації та її корекції.**

Визначали поведінкову реакцію та когнітивну функцію у тесті

«відкрите поле» та на моделі УРПУ (умовний рефлекс пасивного уникнення). Отримані дані тесту відкритого поля наведені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

**Дослідження стійкості до стресу ( $M \pm m$ ) на фоні харчової депривації та компенсаторного лікування на першу добу дослідження,  $n=60$**

Групи	Амбуляції	Грумінг	Реринг	Дефекація
Контроль (1 група)	17,5 $\pm$ 3,0	9,3 $\pm$ 1,7	3,2 $\pm$ 1,6	0,5 $\pm$ 0,07
Часткова харчова депривація (2 група)	7,7 $\pm$ 2,0*	14,3 $\pm$ 2,1*	9,0 $\pm$ 2,3*	0,7 $\pm$ 0,07
Часткова харчова депривація +ентеральне харчування (3 група)	13,8 $\pm$ 1,6	6,7 $\pm$ 2,3	7,2 $\pm$ 2,6	0,5 $\pm$ 0,07
Часткова харчова деривація + ентеральне харчування + Глутаргін (4 група)	15,2 $\pm$ 1,5	7,2 $\pm$ 2,6	4,8 $\pm$ 1,2	0,3 $\pm$ 0,04

Примітка. \* - статистично достовірна різниця в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи результати наведені в табл. 3.6 видно, що на першу добу після завершення термінів часткової депривації, рівень тривожності в групі щурів з дефіцитом харчування був значно вираженим, про що свідчить збільшення середніх показників грумінгу на 53,7 % а середнє значення рерінгу (вертикальна активність) майже втричі. Також при оцінці горизонтальної активності (амбуляції) у щурів з часткової харчовою депривацією цей показник зменшився на 64,1 %, що може бути наслідком пригнічення дослідницької активності та цікавості до оточуючого середовища. На противагу цьому у щурів, що отримували компенсаторне лікування харчовою сумішшю (3 група) та у 4 групі тварин

(ЧХД+ЕХ+Глутаргін) показники тривожності майже не відрізнялись від контрольних значень.

Наприкінці експерименту (на 21 добу) було повторно проведено дослідження стійкості до стресу досліджуваних тварин, результати представленні в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

**Результати дослідження стійкості до стресу ( $M \pm m$ ) на фоні харчової депривації та компенсаторного лікування на 21 добу після формування рани,  $n=60$**

Групи тварин	Амбуляції	Грумінг	Реринг	Дефекація
Контроль (1 група)	16,7 $\pm$ 2,7	9,2 $\pm$ 1,4	3,5 $\pm$ 1,3	0,8 $\pm$ 0,06
Часткова харчова депривація (2 група)	6,0 $\pm$ 1,3*	18,0 $\pm$ 2,7*	10,2 $\pm$ 3,2*	0,2 $\pm$ 0,03*
Часткова харчова депривація + ентеральне харчування (3 група)	13,8 $\pm$ 2,8	7,2 $\pm$ 2,5	4,8 $\pm$ 3,5	0,8 $\pm$ 0,08
Часткова харчова депривація + ентеральне харчування + Глутаргін (4 група)	14,0 $\pm$ 2,3	7,7 $\pm$ 1,1	3,8 $\pm$ 0,8	0,7 $\pm$ 0,07

Примітка. \* - статистично достовірна різниця в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

При повторному тестуванні у відкритому полі, було виявлено, що протягом 21 доби експерименту рівень тривожності зріс, а спроможність переносити стрес знизилась ще більше. Так, показники грумінгу зросли на 95,6 % відносно контролю, а амбуляції та дефікація зменшились на 64,1 % та 75,0 % відносно контролю. В групах тварин, які отримували ентеральне харчування (3 група) та ентеральне харчування разом з Глутаргіном (4 група)



навіть на 21 добу експерименту показники стійкості до стресу не відрізнялись від контролю.

Наступним етапом було оцінено спроможність до навчання щурів на моделі тесту умовного рефлексу пасивного уникання (УРПУ). В основі цього дослідження лежить спроможність щурів залишатись в незручних умовах перебування в «світлій камері» з ввімкненим яскравим світлом заради не потрапляння в «темну камеру», в якій заздалегідь, задля навчання, щурові наносили удар струмом потужністю 50 V. Результати цього дослідження наведені в табл. 3.8.

Аналізуючи отримані результати видно, що час перебування тварин контрольної групи в світлій камері значно виріс в порівнянні з етапом привчання та поступово збільшувався протягом 21 доби на відповідно 3,76%; 13,4 %; 20,15 % ( $p < 0,05$ ). Натомість тварини, які перебували в умовах голоду (група 2) значно гірше запам'ятовували небезпеку, яка очікувала їх в «темній камері». Також протягом експерименту час знаходження в світлій камері прогресивно знижувався, тварини були мляві та швидко шукали вхід до темної камери. Час в світлій камері у щурів з харчовою депривацією був 1,5-2,0 рази меншим порівнюючи з контрольним показником. Натомість при введенні збалансованого ентерального харчування (група 3) різниця між контрольною групою та дослідною майже нівелювалась. Група тварин, яка отримувала додатково до ентерального харчування Глутаргін (група 4) статистично не відрізнялась від груп контролю та тварин з компенсаторним харчуванням.

Отримані нами результати свідчать, що щури з частковою харчовою депривацією більш схильні до стресу та не можуть знайти вірний вихід з ситуації, що склалась. Також, протягом всього періоду дослідження, у них страждали і когнітивна функція, про що свідчать дані тесту УРПУ. Проте, щури, які перебували десятиденний термін на голодуванні, а потім отримували додаткове компенсаторне ентеральне харчування та Глутаргін, швидко відновлювались. Показники стресостійкості, а також когнітивна функція не страждала.

Таблиця 3.8

**Результати дослідження когнітивної функції (M±m) на фоні часткової харчової депривації та компенсаторного лікування на 3, 7, 14, 21 доби, n=60**

Час перебування тварин в світлій та темній камерах (сек.)		Терміни дослідження (доба)	Групи тварин			
			Контроль (1 група)	Часткова харчова депривація (2 група)	Часткова харчова депривація + ентеральне харчування (3 група)	Часткова харчова депривація + ентеральне харчування + Глутаргін (4 група)
Привчання			52,2±8,2	45,8±8,2	43,3±7,3	45,8±8,2
3	Світла камера		127,5±12,2	74,5±13,0*	134,2±12,6	133,8±10,9
	Темна камера		52,5±12,2	105,5±13,0*	45,8±12,6	46,2±10,9
7	Світла камера		132,3±10,0	78,8±11,2*	136,2±43,8	141,5±10,3
	Темна камера		47,7±10,0	101,2±11,2*	44,2±10,6	38,5±10,3
14	Світла камера		144,7±8,1	68,3±10,0*	134,2±10,6	142,7±10,3
	Темна камера		35,3±8,1	111,7±10,0*	45,8±10,6	37,3±10,3
21	Світла камера		153,2±5,4 <sup>#</sup>	53,8±6,9*	138,0±8,7	146,7±8,6
	Темна камера		26,8±5,4 <sup>#</sup>	126,2±6,9*	42,0±8,7	33,3±8,6

Примітки: \*- статистично достовірна різниця в порівнянні з контрольною групою (p<0,05); # - статистично достовірна різниця в порівнянні з вихідними показниками (p<0,05).

Отже, тварини, які отримували висококалорійну дієту або компенсаторне харчування і Глутаргін були більш рухливі, менш тривожні і мали кращу здатність до навчання, ніж тварини на гіпокалорійному харчуванні. Крім того, тривале знаходження гіпокалорійної дієти може негативно позначатися на когнітивних функціях.

Таким чином, під час дослідження було визначено, що стресостійкість

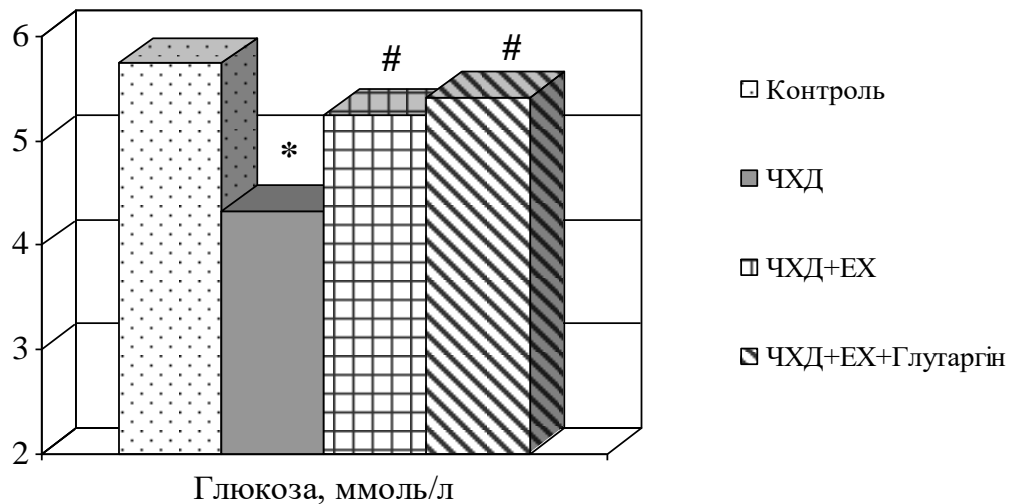
та когнітивна дисфункція у експериментальних тварин знаходиться в пропорційній залежності від аліментарної дистрофії та методів її корекції. При дослідженні стійкості до стресу на фоні часткової харчової депривації щурі, які продовжували отримувати обмежений раціон харчування по показникам (амбуляція, грумінг, реринг, дефекація) були не стресостійкі, в порівнянні з контрольною групою та на фоні компенсаторного харчування ( $p < 0,05$ ). Протягом усіх періодів дослідження когнітивної функції спостерігали зміну показника перебування в світлій камері з достовірним ( $p < 0,05$ ) покращенням у 1 групи – 20,5 %, 3 – 18,36 % та 4 групи – 19,53 %. Тобто, поведінкові реакції та когнітивні функції значно погіршуються, навіть, при частковій харчовій депривації та корекція такого патологічного стану може бути ефективно проведена з допомогою ентерального харчування з додаванням Глутаргіну.

### **3.6. Показники обміну вуглеводів, ліпідів та білків крові у щурів з експериментальними рановими дефектами шкіри на тлі часткової харчової депривації з різними методами корекції**

По завершенню експериментального дослідження досліджували біохімічні показники крові тварин. Так, за умов часткового голодування станом на 28 добу експерименту у щурів реєструвалась гіпоглікемія (рис. 3.1). В контрольній групі тварин сироватковий рівень глюкози коливався у діапазоні 5,24-6,55 ммоль/л і за середніми показниками становив  $5,74 \pm 0,26$  ммоль/л. В той же час у тварин, які перебували на частковій харчовій депривації, вміст глюкози в сироватці крові був на 24,6 % меншим ( $p < 0,05$ ), порівняно з показниками контрольної групи та коливався від 3,51 до 5,18 ммоль/л і в середньому становив  $4,33 \pm 0,24$  ммоль/л. Виникнення гіпоглікемії асоціюється з виснаженням запасів глікогену в печінки та неможливістю глюконеогенезу підтримувати нормальний та сталий рівень глюкози в крові. Дефіцит глюкози в крові на тлі харчової депривації значно погіршує процеси загоєння ран, адже супроводжується формуванням

енергодефіциту через порушення синтезу АТФ в реакціях окисного та субстратного фосфорилування.

Застосування ентерального харчування та його комбінації з глутаргіном ефективно попереджувало розвиток гіпоглікемії за умов часткової харчової депривації (рис. 3.26). У тварин, які отримували лише ентеральне харчування рівень глюкози в крові на 21,2 % ( $p < 0,05$ ) перевищував показники нелікованих тварин і вірогідно не відрізнявся від рівня контрольної групи. В групі щурів, яким одночасно застосовували ентеральне харчування та Глутаргін сироватковий вміст глюкози був на 24,9% ( $p < 0,05$ ) більшим, ніж у нелікованих тварин, і також достовірно не відрізнявся від контрольних показників. Ефективність застосованого лікування щодо впливу на рівень глікемії не залежала від виду терапії, про що свідчить той факт, що у тварин на тлі ентерального харчування та його поєднання з Глутаргіном не виявлено статистично достовірних відмінностей між середніми показниками вмісту глюкози в сироватці крові.



Примітки: \* -  $p < 0,05$  відносно групи контролю; # -  $p < 0,05$  відносно нелікованих тварин з ЧХД.

**Рис. 3.26.** Вміст глюкози при дослідженні на 28 добу ( $M \pm m$ ) в крові щурів ( $n=24$ ) з експериментальними рановими дефектами шкіри за умов часткової харчової депривації (ЧХД) і на тлі лікування.

При порівнянні показників вмісту глюкози у 3 та 4 групи статистично значимих відмінностей не виявлено ( $p > 0,05$ ), але ж досягнення нормальних значень рівня глюкози свідчить про нормалізацію вуглеводного обміну в обох групах, що сприяє оптимізації загоювання ран.

Часткове голодування у щурів супроводжувалось виникненням гіпопротеїнемії та гіпоальбумінемії (табл. 3.9). У тварин контрольної групи вміст загального білка та альбумінів у крові знаходились у діапазонах відповідно 63,6 - 73,5 г/л та 27,5 - 35,1 г/л. Натомість, за часткового голодування рівні загального білка та альбумінів були статистично вірогідно меншими відповідно на 16,1 та 26,2 % ( $p < 0,05$ ) і знаходились в межах 54,9 - 64,7 г/л та 19,0 - 27,2 г/л.

Таблиця 3.9

**Рівень загального білка та альбумінів у крові щурів з експериментальними рановими дефектами шкіри за умов ЧХД і на тлі лікування ( $M \pm m$ ,  $n=24$ )**

Групи тварин		Біохімічні показники крові	
		Загальний білок, г/л	Альбуміни, г/л
1	Контроль (1 група)	70,2±1,44	31,3±1,25
2	Часткова харчова депривація (2 група)	58,9±1,51*	23,1±1,21*
3	Часткова харчова депривація + ентеральне харчування (3 група)	67,4±1,23 <sup>#</sup>	28,4±1,17 <sup>#</sup>
4	Часткова харчова депривація + ентеральне харчування + Глутаргін (4 група)	69,5±1,29 <sup>#</sup>	32,1±1,24 <sup>#</sup> <sup>\$</sup>

Примітки: \* -  $p < 0,05$  відносно групи 1; <sup>#</sup> -  $p < 0,05$  відносно групи 2; <sup>\$</sup> -  $p < 0,05$  між групами 3 та 4.

Формування гіпопротеїнемії та гіпоальбумінемії за харчової депривації є наслідком інтенсифікації катаболізму білків до амінокислот (останні використовуються на синтез глюкози в процесі глюконеогенезу), що виникає на тлі зниження в крові індексу інсулін/глюкагон. Зниження активності протеосинтезу та активація деградації протеїнів є важливим чинником, який сповільнює загоєння ранових дефектів, адже білки є важливим пластичним матеріалом для клітин та необхідні для процесів регенерації.

Застосована терапія з високою ефективністю нормалізувала метаболізм білків в організмі щурів на тлі часткового голодування (табл. 3.9). За умови використання ентерального харчування рівень загального білка в сироватці крові був вищим на 14,4 % ( $p < 0,05$ ), а альбумінів – на 22,9 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з тваринами без лікування, і достовірно не відрізнялись від показників контролю. В той же час, за поєднаного застосування ентерального харчування та Глутаргіну сироватковий вміст загального білка був більшим на 18 % ( $p < 0,05$ ), а альбумінів – на 39 % ( $p < 0,05$ ), відносно нелікованих тварин, і також вірогідно не відрізнялись від показників групи контролю. Поряд з цим комбінована терапія мала більш ефективний вплив на альбумінемію, адже сироватковий рівень альбумінів вірогідно перевищував такий показник у тварин, які отримували лише ентеральне харчування. Можна думати, що такий вплив Глутаргіну асоціюється з його структурними компонентами – глутаматом та аргініном, які досить часто зустрічаються в поліпептидному ланцюгу альбуміну і тому є необхідними для його синтезу.

Часткова харчова депривація у щурів викликала також розвиток азотемії (табл. 3.9). У тварин контрольної групи вміст сечовини в сироватці крові змінювався від 5,08 до 6,49 ммоль/л, а рівень амоніаку від 16,4 до 21,2 мкмоль/л. В групі щурів, які перебували на частковому голодуванні, відмічалось зростання сироваткових рівнів сечовини та амоніаку відповідно в 2 та 1,6 рази ( $p < 0,05$ ), а їх показники коливались в межах від 9,60 до 14,4 ммоль/л (для сечовини) та від 27,7 до 35,5 мкмоль/л (для амоніаку).

Таким чином, виявлено високий рівень сечовини та амоніаку (гіперамоніємія) в сироватці крові за голодування можна пояснити посиленням катаболізмом білків та активацією орнітинового циклу сечовиноутворення. За цих умов гіперамоніємія може мати негативний вплив на загоєння ран шкіри, адже супроводжується алкалозом, збільшенням спорідненості гемоглобіну до кисню та гіпоксією тканин.

Вплив застосованої терапії на показники рівня сечовини та амоніаку в сироватці крові щурів за часткової харчової деривації суттєво залежав від обраного виду лікування (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Показники азотистого обміну в крові щурів з експериментальними рановими дефектами шкіри за умов ЧХД і на тлі лікування (M±m, n=24)**

Групи тварин		Біохімічні показники крові	
		Сечовина, ммоль/л	Амоніак, мкмоль/л
1	Контроль (1 група)	5,80±0,20	18,7±0,67
2	Часткова харчова деривація (2 група)	11,7±0,68*	30,4±0,81*
3	Часткова харчова деривація + ентеральне харчування (3 група)	6,74±0,31*#	21,5±0,79*#
4	Часткова харчова деривація + ентеральне харчування + Глутаргін (4 група)	5,84±0,27#§	18,2±0,70#§

Примітки: 1. \* -  $p < 0,05$  відносно групи 1; 2. # -  $p < 0,05$  відносно групи 2; 3. § -  $p < 0,05$  між групами 3 та 4.

Так, призначення ентерального харчування зменшувало рівень сечовини та амоніаку в сироватці крові відповідно на 42,4 та 29,3 % ( $p < 0,05$ ),

відносно нелікованих тварин, причому вказані біохімічні показники були вірогідно більшими за контрольні значення. В той же час застосування ентерального харчування в поєднанні з Глутаргіном більш ефективно нормалізувало показники азотистого обміну: вміст сечовини та амоніаку в сироватці крові були відповідно на 50 та 40,1 % меншими ( $p < 0,05$ ), порівняно з нелікованими тваринами і статистично достовірно не відрізнялися від значень контрольної групи тварин. Вказаний ефект Глутаргіну ймовірно асоціюється з його високою ефективністю посилювати синтез альбумінів та активувати орнітиновий цикл сечовиноутворення.

Дослідження показників ліпідного обміну показало, що часткове голодування щурів призводить до активації процесів ліполізу, кетогенезу та перекисного окиснення ліпідів (табл. 3.11). Моделювання часткової харчової депривації викликає зростання в сироватці крові вмісту неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ), кетонових тіл в 4,7 рази ( $p < 0,05$ ) та ТБК-реактивів в 2,1 рази ( $p < 0,05$ ), відносно контрольної групи. За цих умов накопичення НЕЖК асоціюється з активацією катаболізму жирів на тлі дефіциту інсуліну та надлишку глюкагону; кетонемія є наслідком неповного окиснення надлишку НЕЖК на тлі зниження активності циклу трикарбонових кислот Кребса; зростання рівня ТБК-реактивів є проявом вільнорадикального окиснення ліпідів. Вказані порушення обміну ліпідів також створюють несприятливий фон для процесів регенерації, адже надлишок НЕЖК, а також активація перекисного окиснення ліпідів можуть викликати пошкодження клітинних мембран.

Використання ентерального харчування та його комбінації з Глутаргіном за часткового голодування нормалізує процеси ліполізу, кетогенезу та з різною ефективністю стримує гіперактивацію перекисного окиснення ліпідів (табл. 3.11).



Таблиця 3.11

**Показники ліпідного обміну в крові щурів з експериментальними рановими дефектами шкіри за умов ЧХД і на тлі лікування ( $M \pm m$ ,  $n=24$ )**

Групи тварин		Біохімічні показники крові		
		НЕЖК, ммоль/л	Кетонів тіла, ммоль/л	ТБК- реактанти, мкмоль/л
1	Контроль	0,42±0,04	0,26±0,03	8,64±0,27
2	Часткова харчова (2 група)	0,68±0,06*	1,23±0,11*	18,3±0,53*
3	Часткова харчова деривація + ентеральне харчування (3 група)	0,48±0,05 <sup>#</sup>	0,38±0,07 <sup>#</sup>	10,7±0,58* <sup>#</sup>
4	Часткова харчова деривація + ентеральне харчування + Глутаргін (4 група)	0,46±0,04 <sup>#</sup>	0,33±0,05 <sup>#</sup>	9,07±0,46 <sup>#</sup> <sup>§</sup>

Примітки: 1. \* -  $p < 0,05$  відносно групи 1; 2. <sup>#</sup> -  $p < 0,05$  відносно групи 2; 3. <sup>§</sup> -  $p < 0,05$  між групами 3 та 4.

В групі тварин, які отримували ентеральне харчування, сироватковий рівень НЕЖК був меншим на 29,4 % ( $p < 0,05$ ), кетонів тіл – на 69,1 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-реактивів – на 41,5 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з нелікованими тваринами і ці показники вірогідно не відрізнялись від контролю, за винятком ТБК-реактивів, які вірогідно перевищували контрольні величини. У щурів, які разом з ентеральним харчуванням отримували Глутаргін, вміст в сироватці крові НЕЖК був меншим на 32,4 % ( $p < 0,05$ ), кетонів тіл – на 73,2 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-реактивів – на 50,4 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з нелікованими тваринами і ці показники статистично достовірно не відрізнялись від контрольних величин. За впливом на процеси пероксидації

ліпідів ефективність комбінованої терапії перевищувала аналогічними показниками при застосуванні тільки ентерального харчування, доказом чого був вірогідно менший рівень ТБК-реактантів в сироватці крові [55].

### **Резюме до розділу**

Таким чином, часткова харчова депривація супроводжується цілою низкою метаболічних процесів – гіпоглікемією, активацією деградації протеїнів, азотемією, посиленням ліполізу, кетогенезу та перекисного окиснення ліпідів, які через різні біохімічні та патофізіологічні механізми (енергодефіцит, гіпоксія, дефіцит пластичного матеріалу, пошкодження клітинних мембран та ін) викликають порушення процесів регенерації та загоєння ранового дефекту шкіри.

Використання ентерального харчування та особливо його комбінації з Глутаргіном відновлює нормальний метаболічний профіль організму щурів, що супроводжується значним покращенням загоєння ран. Комбінована терапія з додаванням Глутаргіну значно перевищує ізольоване ентеральне харчування за здатністю стимулювати синтез альбумінів, зменшувати рівень азотемії, в тому числі гіперамоніємії, пригнічувати вільнорадикальне окиснення ліпідів. Тому, включення Глутаргіну у комплекс ентерального харчування слід вважати доцільним.

Виразений лікувальний ефект, корегуючий аліментарну дистрофію був отриманий при застосуванні ентерального харчування «Peptamen» і Глутаргіна в дозі 50 мг/кг. В даній групі рани загоїлись одночасно з аналогічними в першій (контрольній) групі, тобто у тварин зі звичайним раціоном харчування, що свідчить про високу ефективність запропонованої методики корекції аліментарної дистрофії. Само по собі застосування ентерального харчування «Peptamen» також виявилось ефективним, про що свідчить невеликий розмір практично епіталізованих ран на 19-21 добу.

Загалом розроблена схема супортивної терапії, яка включала в себе препарат «Peptamen» та Глутаргін показала позитивні результати в

експерименті на регенераторні властивості тканин, поведінкові реакції тварин та позитивні зміни біохімічних показників крові.

***Матеріали, які викладені в розділі висвітлені в друкованих працях:***

1. Kushta A.A., Shuvalov S.M., Shamrai V.A., Misurko O.I. Development and justification of experimental rat model of alimentary dystrophy. Georgian Medical News. 2021; 7-8 (316-317):169-173.

2. Кушта А.О., Пермінов Д.О, Волощук Н. І., Альчук О.І. Дослідження впливу аргініну глутамату на репаративні процеси у щурів із харчовою деривацією. Український журнал медицини, біології та спорту. 2023;8(1):94–99.

3. Кушта А.О., Шувалов С.М. Експериментальна оцінка впливу додаткового харчування та глутаргіну на регенеративні властивості. Медичні перспективи. 2023;1:

4. Кушта А.О., Мельник А.В., Волощук Н.В. Вплив ентерального харчування в поєднанні з L-аргініном і глутаміновою кислотою на харчовий статус в експерименті. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;1(81):88-93.

5. Кушта А.О., Шувалов С.М., Таран І.В., винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, власник патенту. Спосіб експериментального моделювання аліментарної дистрофії. Патент України UA147539 U13. 26 лист. 2020. 4 с.

## РОЗДІЛ 4

### ОЦІНКА ЗАГАЛЬНОГО СТАНУ ХВОРИХ ПРИ ВИЯВЛЕННІ ПУХЛИН РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА РОТОГЛОТКИ ДО ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ ТА У ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

У даному розділі приведено дослідження групи порівняння, де оцінювали частоту нутритивної недостатності, психоемоційний стан та больовий синдром в передопераційному та післяопераційному періоді у хворих з онкопатологією ротової порожнини та ротоглотки. Дослідження проведено у 37 хворих, з них 31 чоловік і 6 жінок, віком 38-85 років ( $58,16 \pm 10,39$ ), які знаходились на лікуванні у відділенні пухлин голови та шиї КНП «Подільського регіонального центру онкології Вінницької обласної ради» із злоякісними пухлинами губ, язика, дна ротової порожнини та ротоглотки I-IVa стадії (група порівняння) у період 2016-2022 р.р. Усі хворі мали проблеми з жуванням та ковтанням, що притаманно пацієнтам з пухлинними процесами наступних локалізацій (рак ротоглотки – 8 хворих, рак інших частин язика - 8, рак слизової оболонки дна ротової порожнини – 18 хворих, рак слизової оболонки ротової порожнини суміжних ділянок - 3).

#### **4.1. Нутритивний статус хворих в до- та післяопераційному періоді**

Спочатку вивчали динаміку маси у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки від початку захворювання та на етапах лікування.

Проводили зважування хворих в момент госпіталізації та в післяопераційному періоді на 3, 5, 7, 10 добу. Анамнестично з'ясовували масу за 3-6 місяців з моменту перших ознак захворювання.

Час від перших ознак до встановлення діагнозу «злоякісна пухлина» становив від 28 до 45 діб (в середньому  $36,2 \pm 3,4$  доби). Масу хворих до перших ознак захворювання встановлювали анамнестично, таким чином величину та швидкість втрати маси не можливо було підрахувати точно, але

в середньому у 82 % втрата маси складала 6-8 кг (табл. 4.1). У середньому показники маси хворих коливалися від 48 до 91 кг, тому враховувалась тільки середня, умовна втрата її з початку захворювання до госпіталізації.

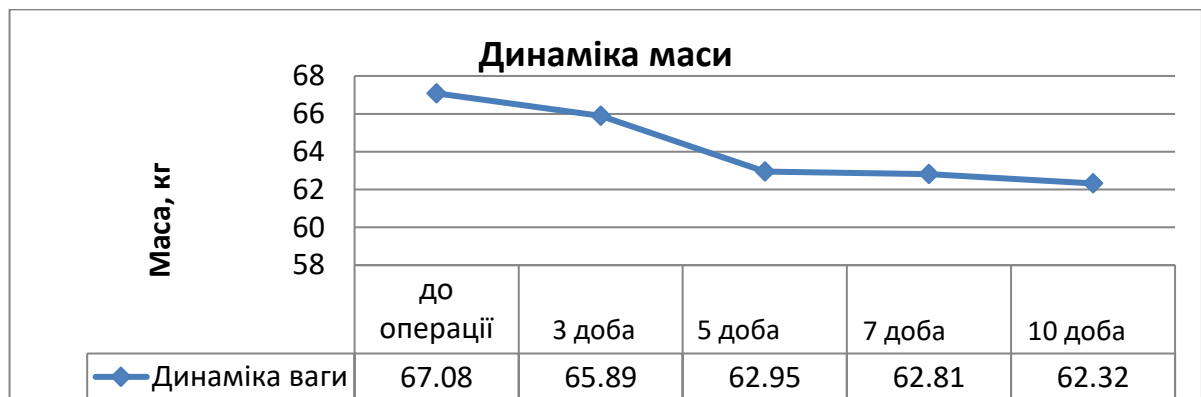
Таблиця 4.1

**Показники втрати маси у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки (I-IVa стадії) до початку лікування (n=37, M±m)**

Кількість хворих	Стадія захворювання	Середній показник втрати маси (кг)
6	I	2,83±0,75
20	II	3,15±1,27
11	III - IVa	3,18±0,98

Загалом, втрата маси присутня при будь-якій стадії, що може бути пов'язано з локалізацією самого процесу.

Динаміка втрати маси в післяопераційному періоді була представлена наступними показниками (рис. 4.1).



**Рис. 4.1. Показники втрати маси у хворих в післяопераційному періоді.**

Аналізуючи отримані дані по динаміці маси хворих в післяопераційному періоді відмічена поступова втрата маси до сьомої доби, а далі спостерігалась її стабілізація. За сім діб хворі втрачали 3-5 кг маси від термінів госпіталізації. Найбільш швидка втрата маси спостерігалась в період 5-7 доби післяопераційного періоду, а з сьомої по десяту була

найменша її втрата. Жоден хворий отримуючи зондове харчування по загальній дієті не набирив маси.

Також оцінювали нутритивний статус хворого за індексом маси тіла (ІМТ), окружністю плеча (ОП) і товщиною шкірно-жирової згортки трицепса (ШЖЗТ), загальним білком сироватки крові, альбуміном, трансферином. Вимірювання окружності плеча проводили звичайною сантиметровою стрічкою на рівні середньої третини неробочої руки. Там же за допомогою каліпера вимірювалася товщина шкірно-жирової згортки. Оцінку стану харчування по ІМТ проводили відповідно до рекомендацій ВООЗ: <math><18,5 \text{ кг/м}^2</math> (гіпотрофія), <math>18,5 - 24,9 \text{ кг/м}^2</math> (норма), <math>25,0-29,9 \text{ кг/м}^2</math> (надлишок маси), <math>>30,0 \text{ кг/м}^2</math> (ожиріння). Слід зазначити, що діапазон значень від <math>18,5</math> до <math>19,9 \text{ кг/м}^2</math> відповідає дефіциту маси тіла [7, 8].

Дослідження цих показників проводили перед оперативним втручанням (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Антропометрична характеристика хворих групи порівняння та їх біохімічні показники крові (M±m)**

Показник	Показники хворих, n=37	Показники норми
Антропометричні показники		
Оцінка ІМТ(кг/м <sup>2</sup> )	22,06±3,14	20,0-25,0
Окружність плеча (см)		
Чоловіки	25,85±1,76	≥ 26,0
Жінки	22,58±1,79	≥ 25,0
ШЖЗТ (мм)		
Чоловіки	8,83±3,52*	≥ 9,5
Жінки	12,14±4,24*	≥ 13,0
Біохімічні маркери		
Заг. білок (г/л)	67,28±4,88	≥ 65,0
Альбумін (г/л)	33,68±1,95*	≥35,0
Трансферин (г/л)	2,46±0,33	≥ 2,0
Лімфоцитів (тис. в 1 мкл)	1,55±0,20*	>1,8

Середні значення антропометричних показників у всієї групи порівняння, за винятком помірного зниження величини шкірно-жирової складки у чоловіків, знаходилися в межах норми. Таким чином, втрата маси по антропометричним показникам у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки з I-IVa стадіями не є критичною. Відзначено зниження абсолютного числа лімфоцитів, менше 1,5 тис. в 1 мкл ( $p < 0,05$ ), у 78 % (29/37). Показники, що характеризують вісцеральний пул білка (загальний білок, трансферин), також були в межах нормальних значень, окрім показника альбумін, який був дещо знижений у 65 % хворих (табл. 4.2).

Але при більш детальному розгляді показників були виявлені коливання, які дозволили розділити хворих на 3 групи, в залежності від ступеня недостатності харчування (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Розподіл хворих в залежності від ступеня нутритивної недостатності,  
n=37 (M±m)**

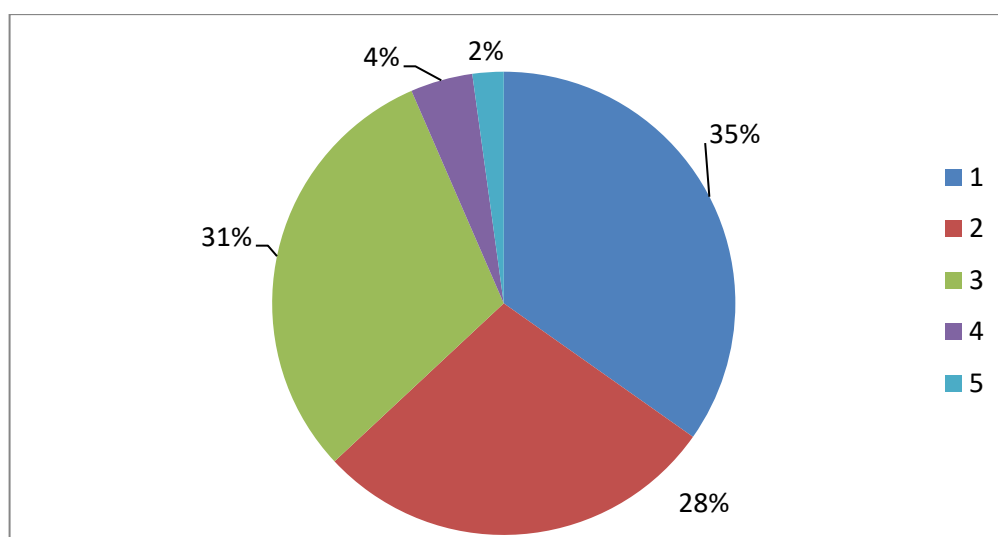
Показник	Нормальні значення	Недостатність харчування, ступінь		
		легка	середня	важка
1	2	3	4	5
Оцінка ІМТ(кг/м <sup>2</sup> )	26,0-18,6	18,5-17,0	16,9-15,0	<15,0
Кількість хворих, n	28	7	1	1
Окружність плеча (см)				
Чоловіки	29,0-26,0	25,9-23,0	22,9-20,0	<20,0
Жінки	28,0-25,0	24,9-22,5	22,4-19,5	<19,5
Кількість хворих, n	20	15	2	0
ШЖЗТ (мм)				
Чоловіки	10,5-9,5	9,4-8,4	8,3-7,4	<7,4
Жінки	14,5-13,0	12,9-11,6	11,5-10,1	<10,1
Кількість хворих, n	10	25	2	0
Заг. білок (г/л)	>65,0	55,0-65,0	45,0-55,0	<45,0

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5
Кількість хворих, n	17	20	0	0
Альбумін (г/л)	>35,0	35,0-30,0	29,0-25,0	<25,0
Кількість хворих, n	13	22	2	0
Трансферин (г/л)	>2,0	2,0-1,8	1,7-1,6	<1,6
Кількість хворих, n	30	7	0	0
Лімфоцитів (тис. в 1 кл)	>1,8	1,8-1,5	1,4-0,9	<0,9
Кількість хворих, n	1	25	11	0

Аналізуючи отримані дані було виявлено, що 31 хворий мали недостатність харчування, з них у 25 хворих порушення носили легкий характер, у 5 - середній та один мав важкий ступінь недостатності харчування.

При оцінці нутритивного статусу виявлено, що один показник був знижений у 13 хворих (35 %), два – у 10 (28 %), три - у 11 (31 %), чотири - у 2 хворих (4 %), 5 - у одного хворого (2 %) (рис. 4.2).



**Рис. 4.2. Стан нутритивного статусу хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки групи порівняння (виявлення ступеня недостатності харчування).**



Оцінка за індексом маси тіла дозволила встановити гіпотрофію I ступеня, тобто недостатність харчування, лише у 9 хворих, у яких ІМТ становив 14,9 - 18,6 кг/м<sup>2</sup>. У хворих з надлишком маси тіла зниження об'єму звичайного харчування виявлено в 86 % випадків (12/14), при ожирінні - в 60 % (3/5), при нормальному ІМТ - в 83 % (10/12) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Частота нутритивної недостатності на основі розширеної оцінки трофологічного статусу у хворих в залежності від ІМТ (n=37)**

Оцінка трофологічного статусу		
Статус хворого	Без нутритивної недостатності, n	Нутритивна недостатність, n
Гіпотрофія (n=6)	-	6
Нормальна маса тіла (n=12)	2	10
Надлишкова маса тілі (n=14)	2	12
Ожиріння (n=5)	2	3
Всього (n= 37)	6	31

Кожен з соматометричних і клініко-лабораторних показників у різному ступені здатний виявити нутритивну недостатність. У проведеному дослідженні найбільш наочно недостатність харчування показали абсолютне число лімфоцитів 97 % (36/37), альбумін 65 % (24/37) і товщина шкірно-жирової згортки - 70 % (26/37). Менш чутливими виявилися показники: загальний білок 54 % (20/37), окружність плеча 46 % (17/37) і трансферин 19% (7/37) (табл. 4.5). Таким чином, при більш детальному вивченні показників нутритивного статусу виявлено, що для хворих з онкопатологією ротової порожнини та ротоглотки I-IVa стадії все ж таки характерна наявність нутритивної недостатності, причинами якої є розташування пухлини в ротовій порожнині та ротоглотці, що викликає утруднене жування, ковтання, біль.

Таблиця 4.5

**Оцінка нутритивного статусу хворих на основі кожного виявленого показника, n=37**

Показники	Кількість пацієнтів з нормою, n	Кількість пацієнтів із зниженням, n
ІМТ	28	9
ОП	20	17
ШЖЗТ	10	27
Загальний білок	20	17
Альбумін	13	24
Трансферин	30	7
Лімфоцити	1	36

Крім того, ознаки нутритивної недостатності посилюються в післяопераційному періоді, що пов'язано з об'ємними післяопераційними ранами, які заважають прийому їжі. Наявність пухлини в ротовій порожнині та ротоглотки, особливо при їх виразкових та виразково-інфільтративних формах сприяє швидкій втраті маси. Після проведення оперативних втручань хворі практично не набирали масу.

Отже, втрата маси від перших ознак захворювання складала 2-6 кг, а в післяопераційному періоді ще на 3-5 кг знижувалась. На 10 добу відбувалась стабілізація даного показника [39].

Крім того, комплексне дослідження дозволило виявити нутритивну недостатність у передопераційному періоді у хворих з онкопатологією ротової порожнини та ротоглотки [38].

#### **4.2. Психоемоційний статус хворих з урахуванням больового синдрому та порушення ковтання**

Дослідження психологічного стану хворих за госпітальною шкалою тривоги та депресії (Hospital Anxiety Depression Scale – HADS) було

проведено у 37 хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки в до- та післяопераційному періоді (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Результати діагностики психологічного стану хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки до початку лікування за методикою HADS (n=37, M±m)**

Кількість хворих	Стадія	Депресія, бали	Тривога, бали
6	I	8,18±0,87	9,31±0,81
20	II	8,45±0,88	9,36±0,67
11	III- IVa	8,50±0,83	9,40±0,82

Аналіз отриманих даних свідчить, що у всіх хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки I-IVa стадії субклінічно виражені тривога та депресія. Незалежно від стадії, після встановлення діагнозу хворий психологічно не готовий сприймати у себе наявність злоякісної пухлини.

З метою об'єктивізації оцінки больового синдрому на до- та післяопераційному етапі у всіх хворих визначали показники ШГР (шкірно-гальванічної реакції) з попередньо виведеними показниками інтенсивності болю та тривожності [48]. При дослідженні шкірно-гальванічної реакції було виявлено, що у порівнянні із показниками норми ШГР результати хворих з пухлинами ротової порожнини виявились вищими (табл. 4.7).

Аналізуючи дані ШГР, хворі були розподілені на 3 групи залежно від рівня болю та тривожності. Із наведеної табл. 4.7 видно, що ШГР у 11 хворих з високим рівнем больових відчуттів, тривожності та 19 хворих з середнім рівнем значно перевищує показники норми для високого і середнього рівнів ( $p < 0,05$ ). Результати ШГР хворих із низьким рівнем болю та тривожності незначно відрізнялись від показників норми. Це свідчить про те, що більшість хворих переймалися за перебіг лікування, це також підтверджено результатами дослідження за методикою HADS (табл. 4.8).

Таблиця 4.7

**Порівняльна характеристика показників ШГР хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки (n=37) та в нормі (M±m)**

Групи	Рівень болю та тривожності		
	Високий, (n=11)	Середній, (n=19)	Низький, (n=7)
Показники хворих з пухлинами ротової порожнини	2,47±0,32* у.о.	1,26±0,30* у.о.	0,78±0,12 у.о.
Показники норми	1,38±0,77 у.о.	0,98±0,44 у.о.	0,67±0,33 у.о.

Примітка. \* - статистично достовірна різниця в порівнянні з показниками норми (p<0,05).

Таблиця 4.8

**Критерії психологічного стану у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки в післяопераційному періоді за опитувальником HADS та ШГР (n=37, M±m).**

Показник	Доба дослідження		
	3	7	10
Депресія, бали	14,41±1,24	11,76±1,12	9,09±0,59*
Тривога, бали	13,41±1,14	10,68±1,13	9,19±0,78*
ШГР, у.о.	2,61±0,36	2,05±0,32	1,76±0,35*

Примітка. \* - статистично достовірна різниця в порівнянні з показниками на 3 післяопераційну добу (p<0,05).

Оскільки не виявлено різниці в залежності від стадії захворювання в післяопераційному періоді нами прослідковано прояви депресії і тривоги у всієї групи. Так, в післяопераційному періоді у хворих групи порівняння також були виражені депресія та тривога.

Аналізуючи дані стосовно психоемоційного стану хворих на рак

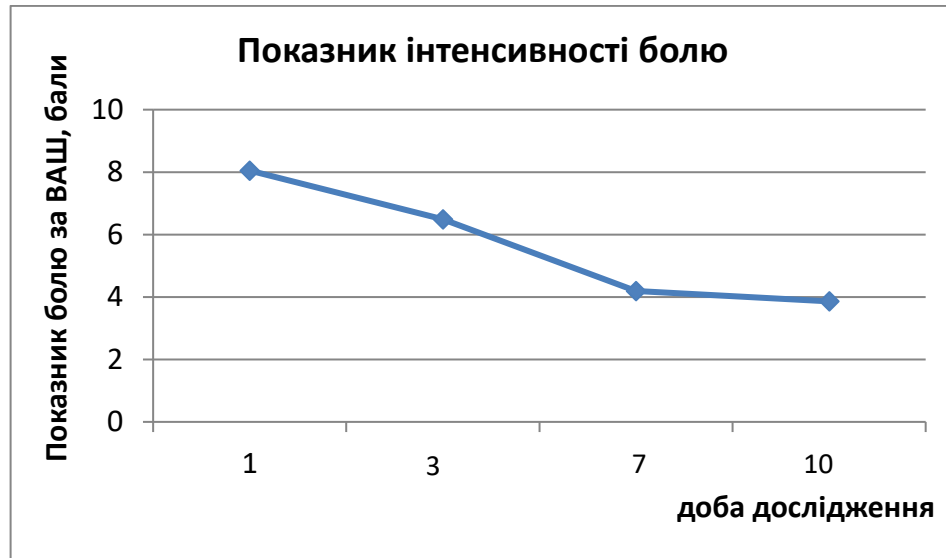
ротової порожнини та ротоглотки в післяопераційному періоді, виявлено, що депресія і тривога проявлялась на 3 добу. Це пов'язано з емоційною реакцією на діагноз, складністю лікування, неможливістю самостійного прийому їжі, тривогою про можливі рецидиви і потенційною загрозою летального результату. Також це підтверджувалось дослідженням ШГР при якому показники відповідали високому рівню тривожності і болю, де на 3 добу проведеного хірургічного лікування хворим доводилось докладати зусиль, щоб зробити ковток. Показники депресії та тривоги на 7 добу післяопераційного періоду знизились, проте згідно інтерпретації результатів за опитувальником HADS вказували на клінічно виражену тривогу/депресію (>10 балів). Аналогічні зміни відбувалися і з показниками ШГР, де на 7 добу після операції хворим складно зробити ковток, за рахунок болісних відчуттів, що в свою чергу проявлялося тривожністю за свій стан. На 10 добу – показники депресії, тривожності, болісності значно знизились в порівнянні з показниками на 3 післяопераційну добу ( $p < 0,05$ ), проте відповідали проявам субклінічної депресії/тривоги, а спроба зробити ковток викликала страх, неприємні і болісні відчуття у хворих [41, 48].

Таким чином, присутній психологічний стрес на сприйняття і усвідомлення діагнозу – рак, неможливістю самостійно харчуватися. По-перше, на тлі стресу може знижуватися апетит і, як наслідок, знижуватися кількість споживаної їжі. По-друге, в організмі можуть запускатися механізми, які прискорюють розпад поживних речовин.

Після проведення оперативних втручань психологічний стан хворих залишався важким. Практично у всіх хворих тривожно-емоційний стан та порушення психологічного стану було виражено не тільки при перших ознаках пухлинного процесу, але й після оперативного втручання.

Окрім оцінки ШГР проводили вивчення вираженості больових відчуттів за ВАШ у післяопераційному періоді на 1, 3, 7, 10 добу (рис. 4.3). В якості знеболюючих засобів хворі отримували препарати з групи НПЗЗ, згідно протоколів Національного інституту раку ведення хворих у

післяопераційному періоді.



**Рис. 4.3.** Динаміка показників болю у хворих після перенесених операцій в ротовій порожнині та ротоглотці.

В перший післяопераційний день інтенсивність болю коливалась в межах 6-9 балів. При цьому 90 % хворих оцінювали інтенсивність свого болю, як дуже сильний і 10 %, як ледь сильний. На 3 добу ефективність знеболення препаратами НПЗЗ склала 53 %, де 14 хворих оцінювали інтенсивність болю у 6-7 балів і 6 у 4-5 бали. На 7 добу спостерігали позитивну динаміку до зниження больового синдрому і знаходився в діапазоні від 3-6 балів, проте хворі вважали своє знеболення не достатнім. Аналогічні зміни спостерігали і на 10 добу після хірургічного лікування, де показник інтенсивності болю коливався від 3 до 5 балів за ВАШ.

### Резюме до розділу

Таким чином, хворі на рак ротової порожнини та ротоглотки потребують раціональної нутритивної підтримки у вигляді додаткового харчування збалансованого по головним показникам та розробці лікувальних схем з урахуванням корекції психоемоційного стану та больового синдрому хворого.

***Матеріали, які викладені в розділі висвітлені в друкованих працях:***

1. Кушта А.О. Оцінка загального стану хворих при виявленні злоякісних пухлин порожнини рота та рото глотки до початку лікування та в післяопераційному періоді. *Art of Medicine*. 2021;3(19):26-30.
2. Кушта А.О, Шувалов С.М. Можливості використання методу шкірно-гальванічної реакції у пацієнтів в стоматології та щелепно-лицевій хірургії. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020; 4(158):229-235.
3. Кушта А.О. Психоемоційний стан пацієнтів з раком порожнини рота та ротоглотки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2022;3(26):486-490.
4. Кушта А.О. Нутритивний статус у хворих з раком порожнини рота та ротоглотки в передопераційному періоді. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022,7(6):136-141.

## РОЗДІЛ 5

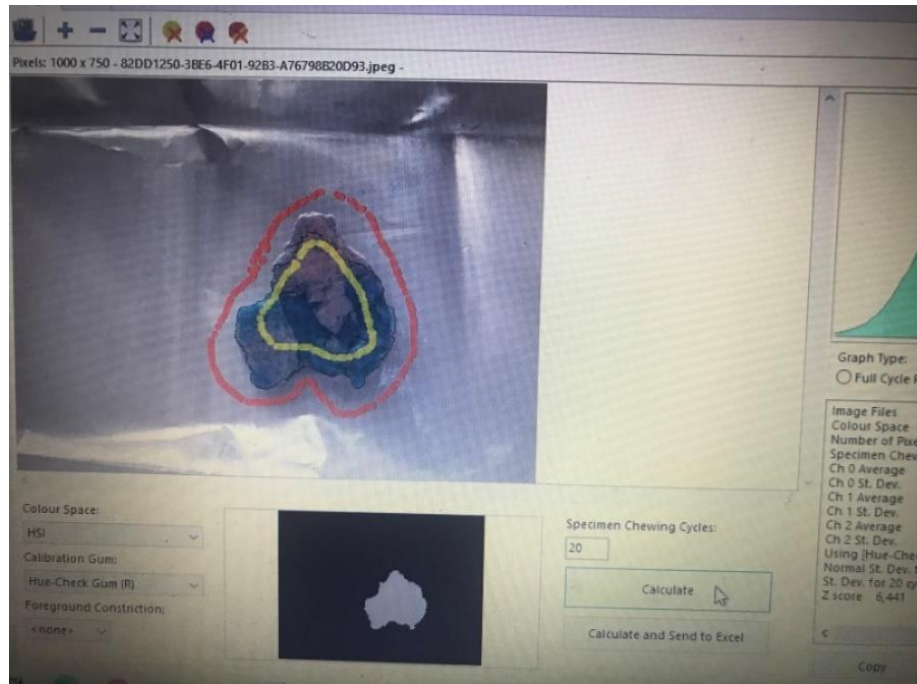
### ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ОРГАНІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА РОТОГЛОТКИ

Враховуючи зміни загального, нутритивного та психоемоційного стану хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки, а також наявність пухлини у початкових відділах травного тракту нами запропоновані наступні методики діагностики, які враховують етапи формування харчового болюсу (визначення жувальної ефективності) та акт ковтання. Для визначення жувальної ефективності у хворих з пухлинами ротової порожнини нами було обрано найбільш щадну та достатньо інформативну методику дослідження з допомогою пластин жувальної гумки Orophys Hue-chek gum (Швейцарія). Використання методики можливе, навіть, при наявності пухлини в ротовій порожнині або післяопераційних ран, дефектів, тобто методика не є травматичною і може бути використана в онкології. Дані методики застосовані у 76 хворих основної та групи порівняння. У всіх хворих була часткова адентія.

#### **5.1. Визначення функціональної активності органів ротової порожнини у хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки**

У дослідженні функціональну активність органів ротової порожнини оцінювали за допомогою к-середніх показників змішування різних ділянок болюсу (рис. 5.1). Для кожної пластини жувальної гумки оцінювали змішані площі. Ця система сегментації з використанням інформації про колір забезпечила високу розрізнявальну силу для різних ділянок, присутніх на кожному зображенні, зменшуючи помилки, викликані сегментацією вручну. Програмне забезпечення та обчислювання включало в себе пакет «Viewgum» та Excel.





**Рис. 5.1. Змішані гумки з виділеними сегментами дослідження в звичних зонах жування.**

Використовуючи метод кластеризації  $k$ -середніх, функціональну активність органів ротової порожнини оцінювали для кожного болюса шляхом оцінки змішаних та незмішаних ділянок [62]. Ця система кластеризації забезпечила високе розрізнення ділянок, присутніх на кожному зображенні, використовуючи інформацію про колір. Крім того, досягли зменшення кількості помилок при застосуванні сегментації вручну (табл. 5.1).

Таким чином, аналізуючи отримані дані було відмічено, що у доопераційному періоді спостерігається зниження жувальних показників при онкопатології ротової порожнини, але усі вони відповідали хорошому та помірному формуванню болюсу. Так, при раку слизової оболонки ротоглотки та суміжних ділянок ротової порожнини до оперативного втручання відмічалось хороше формування болюсу від 0,83 до 0,93. А при раку інших частин язика та раку слизової оболонки дна ротової порожнини – помірне змішування болюсу, при чому показники у хворих на рак слизової оболонки дна ротової порожнини були нижчими (від 0,11 до 0,89), від цього показника

у хворих на рак інших частин язика (від 0,66 до 0,89). Дослідження проведено без урахування наявності кількості зубів в ротовій порожнині, адже носить діагностичний характер в динаміці післяопераційного періоду [40].

*Таблиця 5.1*

**Значення жувальних показників (ЖП) хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки за 20 жувальних циклів до оперативного лікування (n=76, M±m)**

Діагноз	Кількість хворих	ЖП, к-середній (M±m)
Рак ротоглотки (корінь язика, мигдалик, язичок)	14	0,84±0,04
Рак інших частин язика (бічна поверхня, передніх 2/3 язика)	19	0,72±0,06
Рак слизової оболонки дна ротової порожнини (передня, середня третина, альвеолярний відросток)	37	0,66±0,15
Рак слизової оболонки ротової порожнини суміжних ділянок (тверде піднебіння, щока)	6	0,88±0,04

**5.2. Функціональна активність органів ротової порожнини у хворих з післяопераційними дефектами ротової порожнини та ротоглотки**

Проаналізовано зображення жувальних зразків 76 хворих на 10 добу після оперативного лікування. Оцінку ефективності формування болюсу проводили після 20 циклів жування та прорахунку змішаних часток двох кольорів (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Значення жувальних показників (ЖП) у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки за 20 жувальних циклів в динаміці після оперативного втручання на 10 добу (n=76, M±m)**

Діагноз	ЖП, к-середній, група порівняння, (n=37)		ЖП, к-середній, основна група, (n=39)	
	до операції	10 п/о доба	до операції	10 п/о доба
Рак ротоглотки (корінь язика, мигдалик, язичок)	0,82±0,04	0,74±0,04	0,86±0,03	0,76±0,02
Рак інших частин язика (бічна поверхня, передніх 2/3 язика)	0,72±0,05	0,57±0,02	0,72±0,08	0,67±0,05*
Рак слизової оболонки дна ротової порожнини (передня, середня третина, альвеолярний відросток)	0,66±0,08	0,43±0,03	0,68±0,09	0,55±0,05*
Рак слизової оболонки ротової порожнини суміжних ділянок (тверде піднебіння, щока)	0,86±0,04	0,72±0,03	0,88±0,05	0,84±0,05*

Примітка. \* - статистично достовірна різниця показниками групи порівняння (p<0,05).

Аналізуючи отримані дані виявлено, що у всіх хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки спостерігалось зниження жувальних показників після оперативного втручання. Так, у хворих на рак слизової оболонки ротоглотки основної групи жувальний показник відповідав хорошему

формуванню болюсу і знаходився в діапазоні 0,79-0,88, втрата функціональної активності органів ротової порожнини була 11 %, а у хворих групи порівняння – помірному і коливався від 0,66 до 0,78, втрата функціональної активності органів ротової порожнини - 10 %, тобто хворі обох груп добре змішували жувальні гумки та статистично значимої різниці не виявлено ( $p \geq 0,05$ ). У хворих на рак інших частин язика групи порівняння та основної отримані жувальні показники вказували на помірне формуванню харчового болюсу з діапазоном від 0,47 до 0,67 та від 0,57 до 0,72 відповідно ( $p < 0,05$ ). Втрата функціональної активності органів ротової порожнини у хворих основної групи була 7 %, на відміну від хворих групи порівняння – 21%. Проте, не дивлячись на зниження цього показника, результати свідчать про можливість змішування гумок на 10 добу. У хворих на рак слизової оболонки дна ротової порожнини (передня, середня третина, альвеолярний відросток) були найнижчі ці показники ще до оперативного втручання обох групах дослідження, що пов'язано з розповсюдженням процесу на суміжні ділянки. Після проведеного лікування жувальний показник в групі порівняння знаходився в діапазоні від 0 до 0,65, а у хворих основної групи – 0-0,72 ( $p < 0,05$ ). Це пов'язано з об'ємними післяопераційними дефектами, при яких виконувалася значна резекція м'яких тканин дна ротової порожнини та нижньої щелепи разом із зубами та методами відновлення дефектів. Відповідно хворі з даною патологією після оперативного втручання не могли взагалі або повністю змішувати жувальні гумки, що свідчить про активну участь у формуванні харчового болюсу масиму м'яких та твердих тканин. При порівнянні ЖП втрата функціональної активності органів ротової порожнини у хворих групи порівняння становила 35 %, а у хворих основної групи – 19 %. Також відзначалась різниця у зниженні функціональної активності органів ротової порожнини у хворих на рак суміжних ділянок, так у хворих основної групи на 5 %, у хворих групи порівняння на 16 %.

Таким чином, даний метод визначення жувального показника є інформативним у хворих з онкопатологією ротової порожнини та ротоглотки,

а також дає можливість визначити зміну жувальних показників в динаміці та контролювати відновлення функціональної активності органів ротової порожнини в післяопераційному періоді [210].

### **Резюме до розділу**

В результаті дослідження було з'ясовано, що у всіх хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки у післяопераційному періоді відмічали зниження функціональної активності органів ротової порожнини на 5-35 %, що пов'язано з наявністю об'ємних післяопераційних дефектів м'яких та твердих тканин. Важкість порушень жування також залежить від методики заміщення видалених тканин, закриття дефектів (місцевими тканинами чи регіонарними, віддаленими клаптями), знеболення, корекції неспецифічного місцевого імунітету та нутритивного статусу.

### ***Матеріали, які викладені в розділі висвітлені в друкованих працях:***

1. Кушта А.О. Порівняльна характеристика динамічних жувальних проб. Сучасна стоматологія. 2021;4:46-49.
2. Kushta A.A. Evaluation of efficiency of chewing in patients with oncopatology of the oral cavity. Wiad Lek. 2022;75(12):3000-3003
3. Кушта А.О., Шувалов С.М. Методика визначення жувальної ефективності у пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 115597 від 02.11.2022.

## РОЗДІЛ 6

### УЛЬТРАЗВУКОВА ОЦІНКА АКТУ КОВТАННЯ В ДО- І ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ, ЯК ОБ'ЄКТИВНИЙ МЕТОД ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІЇ.

Порушення проштовхування харчової грудки розвивається внаслідок дисфункції нейро-м'язових комплексів ротової порожнини та ротоглотки в результаті інвазивного пухлинного росту або після травматичних оперативних втручань. Відомі методики вивчення активності скорочення м'язів трудомісткі, не зручні для лікаря та хворого, тому застосовуються рідко. Відомий метод ультразвукового дослідження ротової порожнини немає широкого застосування, в зв'язку з відсутністю обґрунтованості зображень та невідповідності лікарів для роботи в даній ділянці голови та шиї. Тому, метод ультразвукової діагностики нами був удосконалений та застосований у 57 осіб без патології ротової порожнини та ротоглотки і у 76 хворих з пухлинами даної ділянки.

#### **6.1. Параметри дослідження акту ковтання**

Нами були виведені об'єктивні показники та параметри дослідження акту ковтання у осіб без патології ротової порожнини та ротоглотки. Інтерпритація ультразвукового зображення була пов'язана з функціональною активністю м'язів ротоглоткового комплексу.

Проведено обстеження 57 добровольців на базі КНП «Подільський регіональний цент онкології Вінницької обласної ради» без патології ротової порожнини та ротоглотки, без ознак дисфагії. За норму акту ковтання було прийнято ковтальні рухи за відсутності болю, перешкод і додаткових зусиль хворого. Серед них було 30 чоловіків та 27 жінки, віком 25 – 65 років ( $49,2 \pm 10,5$ ), нормостеніки.

Нами розроблений спосіб ультразвукового дослідження при якому

ідентифікуються м'язи ротової порожнини, а також їх функціональну активність. При ретельному аналізі ультразвукового зображення нами були ідентифіковані підборідно-язиковий, підборідно-під'язиковий, щелепно-під'язиковий та двочеревцеві м'язи (В-режим). Також визначено амплітуду їх скорочення на правій та лівій стороні. Лінійний датчик розміщували сагітально по середній лінії в підпідборідній ділянці в В-режимі візуалізували гіперехогенні щитоподібний хрящ та підборідний край нижньої щелепи, вимірювали відстань у спокої та під час акту ковтання.

Дослідження проводили в положенні пацієнта лежачи. Використовували два ультразвуковим режими: В та М. Сканування виконували в сагітальній та фронтальній площинах з датчиком 7,5 мГц.

В М-режим, де «М» означає рух (рух в часі) оцінювали акт ковтання. Дослідження в цьому режимі дає оцінку діаметра об'єкту і величини переміщення в осьовому напрямку, тобто по даним дослідження можна фіксувати, що об'єкт діаметром приблизно 1 см перемістився на 1 см в осьовому напрямку. М-режим фіксує ледь помітні рухи тканин.

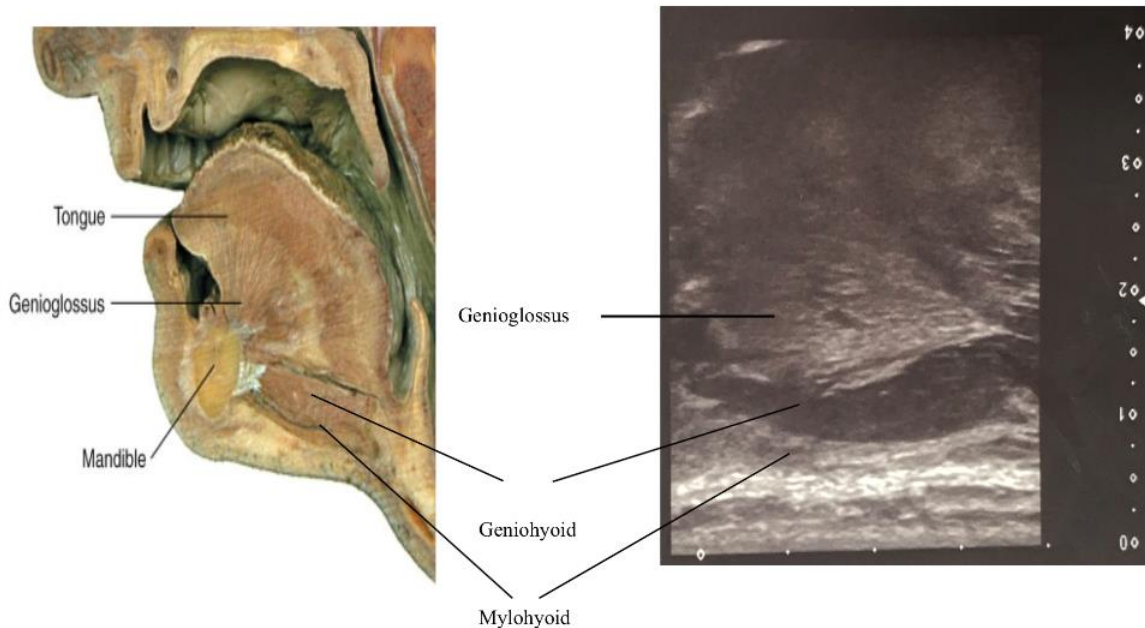
У пацієнтів оцінювали кілька показників у В та М режимі: підборідно-під'язикова відстань, довжина надпід'язикової групи м'язів в повздовжній та поперечній проекції та довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції.

Показники порівнювали між собою у спокої та під час ковтання.

При оцінці результатів ультразвукового дослідження слід зазначити, що ультразвукове зображення завжди перевернуте, а підборіддя видно вгорі. Ультразвукові зображення, представлені в роботі, були зворотні (обернені) для порівняння з анатомічними малюнками.

На сагітальному зрізі по середній лінії (рис. 6.1) головний орієнтир - під'язикова кістка, яку легко впізнати завдяки типовому акустичному затіненню. Також видно нижню щелепу спереду, яка дає чітку акустичну тінь. Гіпоехогенний щелепно-під'язиковий м'яз, що з'єднує ці дві кістки, добре диференційований. Фронтально до щелепно-під'язикового м'язу

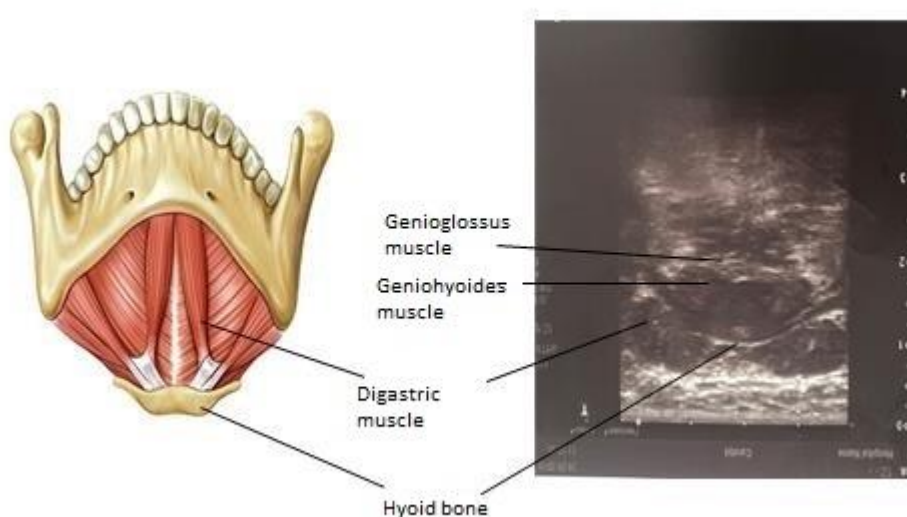
лежить підборідно-під'язиковий та підборідно-язиковий м'язи. Язик виявляється гіперехогенним та однорідним утворенням.



**Рис. 6.1.** Аналіз зображення дна ротової порожнини в сагітальній проекції на анатомічному препараті (цит. Rhoton's Atlas of Head, Neck, and Brain, 2018) та його ультразвукове зображення в клініці.

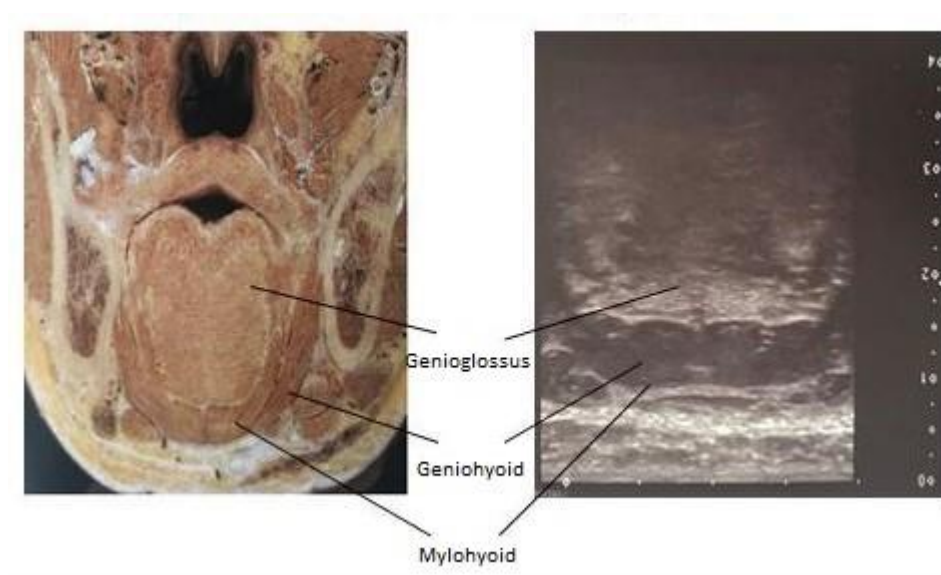
На фронтальному зрізі (рис. 6.2) основні орієнтири – двочеревцевий та підборідно-під'язикові м'язи. Ці м'язи рухаються латерально і візуалізуються у вигляді двох косих тонких гіпоехогенних смуг. Фронтально до підборідно-під'язикового м'язу лежить переднє черевце двочеревцевого м'язу. Під'язикова залоза розташована між підборідно-під'язиковим та щелепно-під'язиковим м'язами. Сама залоза візуалізується гіперехогенною. Рух під'язикової артерії між щелепно-під'язиковим м'язом та під'язиковою залозою та її пульсація демонструються в режимі реального часу. Перетинка язика виступає у вигляді гіперехогенної лінійної вертикальної структури, що простягається до поверхні язика.





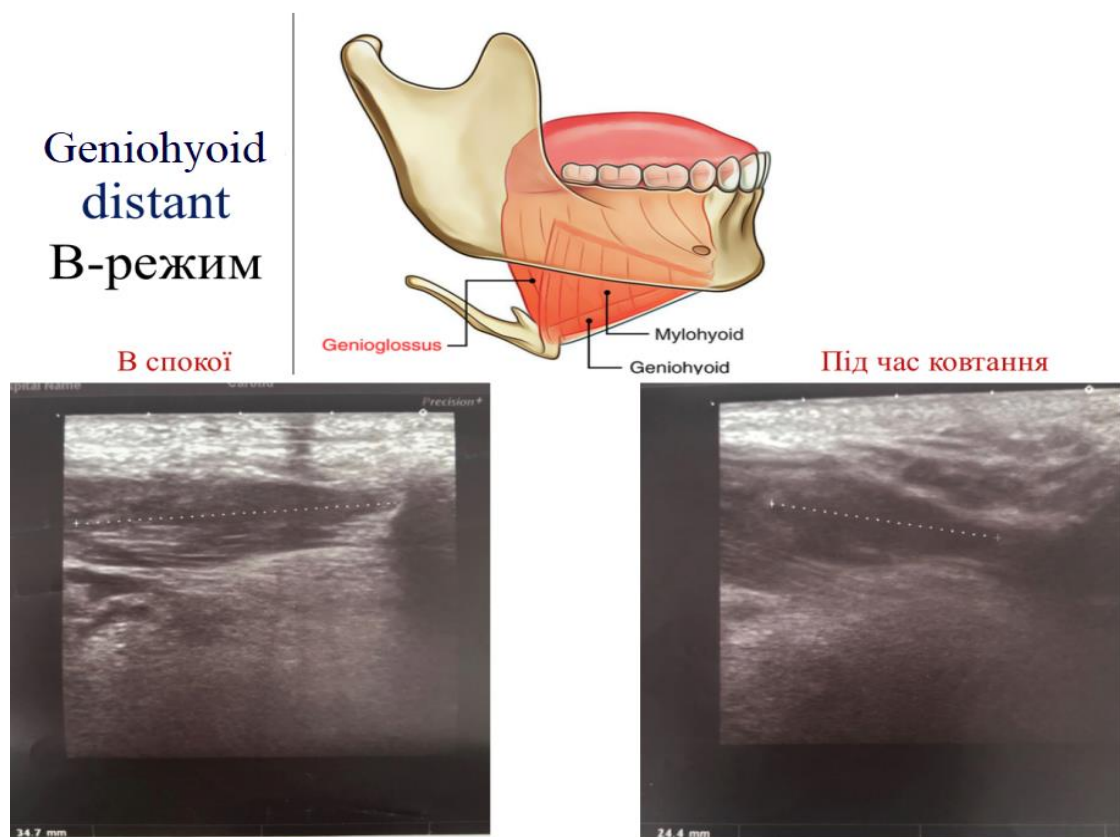
**Рис. 6.2.** Аналіз забраження дна ротової порожнини в фронтальній проекції на рисунку анатомічного препарату (цит. Netter F.Н. Atlas of Human Anatomy, 2018) та його ультразвукове зображення в клініці.

На більш дистальному фронтальному зрізі (рис. 6.3) все ще добре видно підборідно-язиковий, підборідно-під'язиковий, щелепно-під'язиковий м'язи.



**Рис. 6.3** Аналіз зображення дна ротової порожнини на анатомічному препараті (цит. Rhoton's Atlas of Head, Neck, and Brain, 2018) та його ультразвукове зображення в клініці.

По завершенню анатомічної верифікації м'язів та кісток досліджували безпосередньо акт ковтання. У В-режимі вимірювали перший показник – підборідно-під'язикова відстань (рис. 6.4) у спокої та під час ковтання. Діапазон рухів під'язикової кістки до краю підборіддя нижньої щелепи у середньому складав від 8 мм до 12 мм ( $10,6 \pm 1,8$ ), що становить 20-25 % в залежності від типу будови тіла людини.

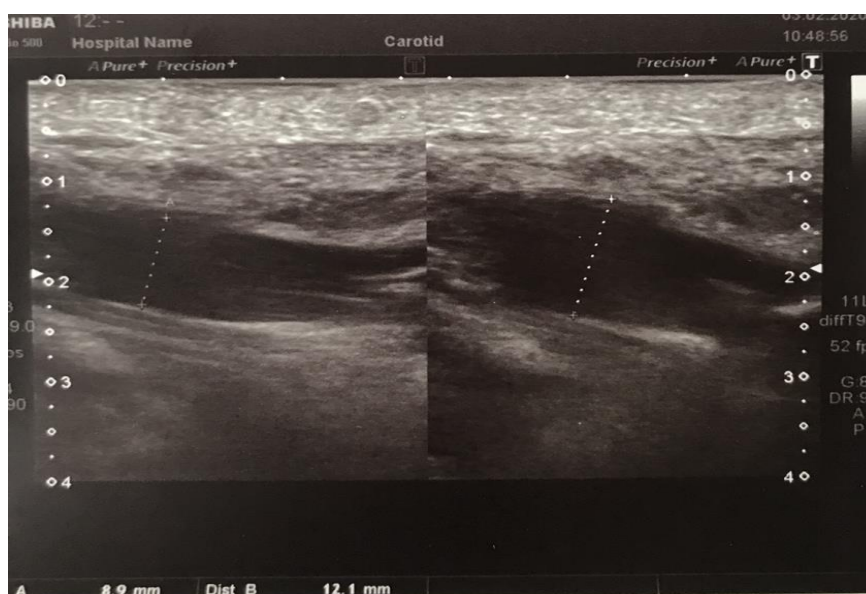


**Рис. 6.4.** Підборідно-під'язикова відстань у спокої та під час акту ковтання (анатомічне зображення цит. Netter F.H. Atlas of Human Anatomy, 2018).

Дослідження повздовжньої довжини надпід'язикової групи м'язів (рис. 6.5) показало, що під час акту ковтання скорочення м'язів відбувається на  $\geq 35\%$ .

Під час дослідження поперечної довжини надпід'язикової групи м'язів (рис. 6.6), особлива увага приділялася передньому черевцю двочеревцевого

м'язу, де оцінювали їх симетричність та структуру, вимірювали поперечні розміри в стані спокою.

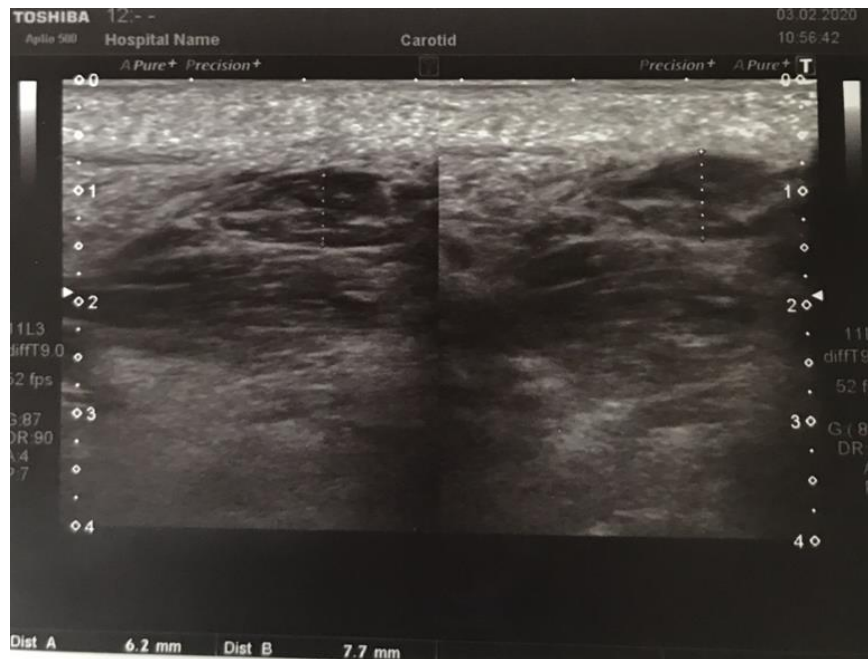


**Рис. 6.5.** Повздовжнє довжина надпід'язикової групи м'язів в В-режимі.



**Рис. 6.6.** Дослідження поперечної довжини надпід'язикової групи м'язів справа і зліва в В-режимі.

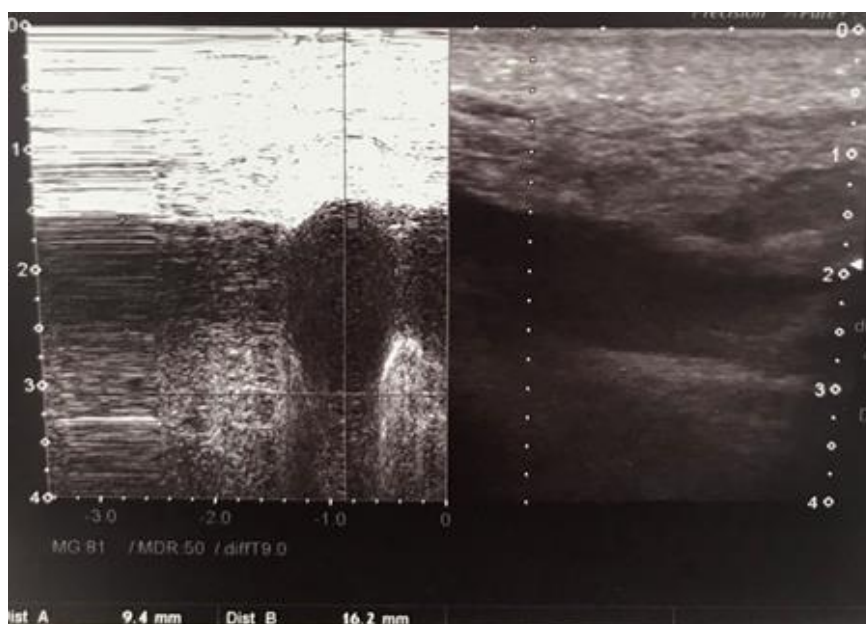
Дослідження довжини переднього черевця двочервцевого м'язу в бічній проекції (рис. 6.7) у стані спокою та під час ковтання показало скорочення на  $\geq 17\%$ . У даному дослідженні оцінювали структуру та симетричність правої і лівої сторони.



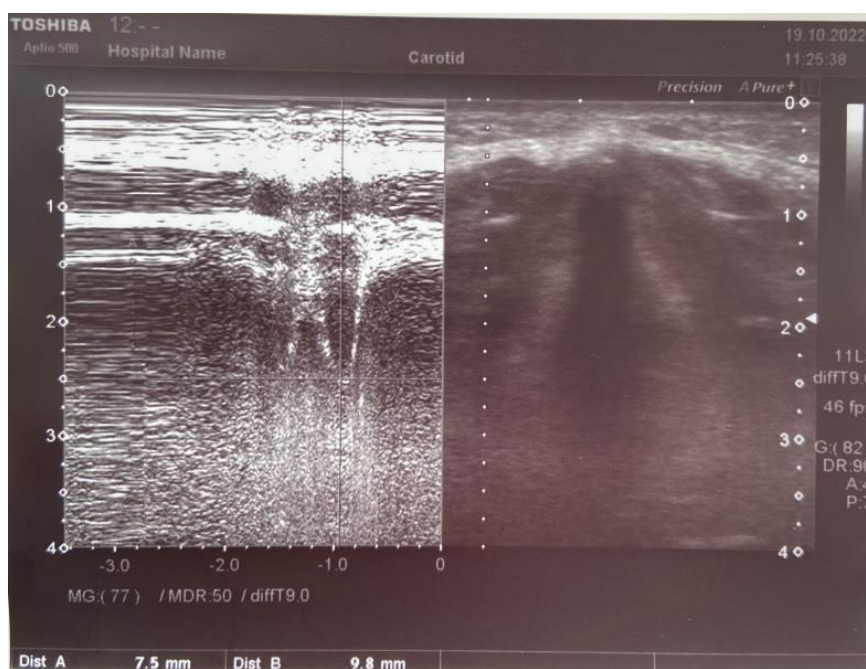
**Рис. 6.7.** Дослідження довжини переднього черевця двочервцевого м'язу в бічній проекції у спокої та під час ковтання в В-режимі.

Під час акту ковтання рідини в об'ємі 5 мл спостерігалось активне скорочення цих м'язів. Курсор М-режиму необхідно розмістити чітко перпендикулярно повздовжньому зображенню м'язу. На графіку М-модальної розгортки по вертикалі відкладали відстань, по горизонталі – час. Отримували графік коливання серії точок, що відповідає амплітуді руху м'язів (рис. 6.8). По формі зміни графіку оцінювали амплітуду руху м'язової тканини. Загалом амплітуда руху складала  $\geq 40\%$ .

Визначали амплітуду скорочення м'язів справа і зліва, що дає можливість порівняти їх синхронність та силу скорочення (рис. 6.9).



**Рис. 6.8.** Повздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів в М-режимі.



**Рис. 6.9.** Дослідження довжини переднього черевця двочервцевого м'язу у бічній проекції в М-режимі.

Таким чином, запропонований і удосконалений нами метод має суттєві переваги та може широко використовуватись у клініці, як неінвазивний

метод дослідження, що дозволяє об'єктивно, з математичним розрахунком визначити важкість патології та функціональні можливості ковтання. Метод не потребує знеболення, легко переноситься хворим. При акті ковтання у людини без патології ротової порожнини та ротоглотки діапазон рухів під'язикової кістки з опорним вимірюванням до краю підборіддя нижньої щелепи складало від 20 до 25 %. Під час нормального акту ковтання скорочення надпід'язикової групи м'язів відбувалося на  $\geq 35$  % в В-режимі та  $\geq 40$  % в М-режимі. Дослідження діапазону скорочень переднього черевця двочеревцевого м'язу під час ковтання склало  $\geq 17$ -20 % [46, 57].

## **6.2. Порівняння груп спостережень в залежності від локалізації пухлини**

В дослідження було включено 76 хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, які були попередньо розділені у чотири групи в залежності від локалізації пухлини: рак ротоглотки – 14 хворих, рак інших частин язика - 19, рак слизової оболонки дна ротової порожнини - 37 хворих, рак слизової оболонки ротової порожнини суміжних ділянок – 6 хворих.

Отримані показники динаміки скорочення м'язів, які приймають участь у акті ковтання у хворих з онкопатологією ротової порожнини по усіх вимірах порівнювали з відповідними показниками норми.

Результати проведених досліджень згрупували в залежності від локалізації пухлини (табл. 6.1).

При акті ковтання діапазон рухів під'язикової кістки до краю підборіддя нижньої щелепи становив від 8 до 11 мм, що також характерно для осіб без патології ротової порожнини. Показник довжини переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини теж відповідав показникам нормального акту ковтання і скорочення м'язу під час ковтання складало більше 17 %. Аналогічний показник на стороні локалізації пухлини під час ковтання був незначно знижений 16,5 %, проте в перерізі показники від норми відрізнялись, що може свідчити про неактивну участь в

акті ковтання. В залежності від локалізації пухлини відмічені наступні зміни.

Таблиця 6.1.

**Показники скорочення м'язів в В-режимі у хворих з онкопатологією ротової порожнини (M±m), (n=76) та (нормою) без патології (M±m), (n=57)**

Показник		Діагноз					Норма
		Рак ротоглотки, n=14	Рак інших частин язика, n=19	Рак слизової оболонки дна ротової порожнини, n=37	Рак слизової оболонки ротової порожнини суміжних ділянок, n=6		
1	2	3	4	5	6	7	
Підборідно-під'язикова відстань (мм)	спокій	40,5±4,6	40,7±4,6	38,9±2,7	39,0±0,7	39,4±3,6	
	ковток	30,9±4,3	33,0±4,1	30,5±3,1	27,9±0,7	28,8±1,7	
Поздовжня довжина надпід'язокової групи м'язів (мм)	спокій	8,7±0,4	8,9±0,6	8,3±0,9	8,9±0,4	8,3±0,7	
	ковток	12,5±0,7	11,4±1,4	11,2±1,0	12,1±0,3	12,8±1,3	
Довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини (мм)	спокій	7,2±0,2	7,0±0,4	6,9±0,7	7,3±0,1	7,4±0,2	
	ковток	8,6±0,5	8,7±1,2	8,6±0,9	8,9±0,8	8,9±0,2	

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5	6	7
Довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною (мм)	спокій	7,2±0,2	6,6±0,6	6,5±1,0	7,1±0,3	7,4±0,2
	ковток	8,4±0,2	7,9±0,6	7,8±0,9	8,5±0,6	8,9±0,2
Поперечна проекція переднього черевця двочеревцевого м'язу (мм)	сторона без пухлини	7,1±0,2	6,9±0,4	6,9±0,7	7,3±0,2	7,5±0,7
	сторона з пухлиною	6,8±0,3	6,5±0,3	6,4±0,9	7,3±0,2	7,5±0,7

Так, при раку слизової оболонки дна ротової порожнини та інших частин язика показники довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції та поперечній навіть у спокої були меншими, в порівнянні із аналогічними показниками норми та у хворих із злоякісними пухлинами ротоглотки і слизової оболонки ротової порожнини суміжних ділянок, що може бути пов'язано з інвазією пухлини і втягненням у процес м'язів. Таким чином, проведене дослідження вказує на зменшення скорочення м'язів в залежності від локалізації процесу – при порівнянні зі здоровою стороною на 2-4 мм.

В подальшому реєстрували показники скорочення м'язів під час ковтання води в об'ємі 5 мл (табл. 6.2).

При дослідженні в М-режимі було виявлено зниження амплітуди скорочення м'язів надпід'язокової групи в повздовжній проекції у хворих на рак слизової оболонки дна порожнини рота, інших ділянок язика, яке



становило менше 40 %. Спостерігається зменшення показника довжини переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні локалізації пухлини під час ковтання і складало менше 20 %.

Таблиця 6.2

**Показники скорочення м'язів в М-режимі у хворих з онкопатологією ротової порожнини ( $M \pm m$ ), (n=76) та без патології**

Локалізація пухлини	Поздовжня проекція надпід'язокової групи м'язів (мм)		Бічна проекція переднього черевця двочеревцевого м'язу сторона без пухлини (мм)		Бічна проекція переднього черевця двочеревцевого м'язу сторона з пухлиною (мм)	
	спокій	ковток	спокій	ковток	спокій	ковток
Рак ротоглотки	9,1±0,7	14,1±0,9	7,4±0,1	8,9±0,5	7,3±0,1	8,4±0,2
Рак інших частин язика	9,5±0,3	14,1±1,1	7,1±0,3	8,7±1,1	6,6±0,3	8,0±0,6
Рак слизової оболонки дна ротової порожнини	9,3±1,2	13,7±1,9	7,0±0,7	8,6±0,9	6,5±0,7	8,1±0,9
Рак слизової оболонки ротової порожнини суміжних ділянок	9,2±0,1	15,6±0,6	7,2±0,1	8,9±0,8	7,1±0,1	8,4±0,5
Нормальний акт ковтання	9,3±0,3	15,5±0,4	7,2±0,3	9,4±0,2	7,2±0,3	9,3±0,2

За даними проведеного ультразвукового дослідження динаміки скорочення м'язів було відмічено відхилення від показників норми в залежності від локалізації патологічного процесу. Так, при пухлинах інших частин язика найбільше відхилення від показників норми на 7 %

спостерігалися за показниками повздовжнє дослідження надпід'язикової групи м'язів в В-режимі, скорочення склало 22-26 %, при нормі 35 % та довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції в М-режимі в 1,5 рази в порівнянні з нормальним актом ковтання у здорових людей. Відмічалось зниження показників в повздовжньому на 8 % і в поперечному дослідженні надпід'язикової групи м'язів в В-режимі та М-режимі на 2 мм в порівнянні з нормою. Також, під час дослідження акту ковтання в М-режимі було відмічено відхилення на  $2,6 \pm 0,7$  мм і зміщення кістково-м'язевого комплексу в здорову сторону, де функція м'язів була збережена.

Таким чином, проведене дослідження виявило відхилення ультразвукових показників акту ковтання у хворих з онкопатологією ротової порожнини, що дало змогу встановити особливості порушення акту ковтання в залежності від локалізації пухлини та ступеня інвазії.

Так, у хворих із злоякісними пухлинами інших ділянок язика відхилення від показників норми спостерігалися при повздовжньому дослідженні надпід'язикової групи м'язів в В-режимі на 7 % та довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції в М-режимі (показник у спокої на стороні ураження  $7,68 \pm 1,54$  та під час ковтання  $6,98 \pm 1,34$ ), що в 3,5 рази менше норми. У хворих із злоякісними пухлинами слизової оболонки ротової порожнини суміжних ділянок відмічали зниження показників підборідно-під'язикової відстані під час акту ковтання та при поздовжній проекції надпід'язикової групи м'язів на 5 %.

У хворих на рак слизової оболонки дна ротової порожнини спостерігали найменше скорочення підборідно-під'язикової відстані  $4,3 \pm 0,3$  мм і зниження показників в повздовжньому, в поперечному дослідженні надпід'язикової групи м'язів в В-режимі та М-режимі, що на 8 % менше норми. Отримані дані дозволили об'єктивно оцінити функціональну активність м'язів ротової порожнини в нормі та при патології [42, 44].

Крім того, метод не потребує знеболення, легко переноситься хворим.

### Резюме до розділу

Загалом, ультразвукове дослідження акту ковтання у хворих до оперативного втручання та після актуальне і важливе, оскільки у хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки до видалення пухлини та без порушення цілісності м'язів ковтання дещо порушено, проте дає змогу харчуватись через рот, а після проведення видалення пухлини разом з поруч розташованими м'язами ковтання стає неможливим (хворі знаходяться на зондовому харчуванні). Ультразвукове дослідження акту ковтання проводили в динаміці, з об'єктивною оцінкою функціональних порушень, щойно показники відновлюються - хворому видаляють зонд. Таким чином, ультразвукове дослідження акту ковтання дає можливість більш об'єктивізувати акт ковтання та прогнозувати подальші результати перебігу післяопераційного періоду.

#### *Матеріали, які викладені в розділі висвітлені в друкованих працях:*

1. Кушта А. О., Шувалов С.М. Анатомічне обґрунтування удосконалення ультразвукової візуалізації тканин порожнини рота та ротоглотки для вивчення акту ковтання. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 3(157):192-197.
2. Кушта А. О. Ультразвукове дослідження особливостей порушення акту ковтання в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота. Запоріжський медичний журнал. 2021; 2(125): 236-241.
3. Кушта А.О. Оцінка динаміки відновлення акту ковтання в післяопераційному періоді у хворих з онкопатологією порожнини рота. Вісник Вінницького національного університету. 2022; 1(26):31-34.
4. Кушта А.О., Шувалов С.М., Ключковська О.А., винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, власник патенту. Спосіб визначення ефективності акту ковтання. Патент України UA150521 U13. 9 грудня 2019. 4 с.

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ВАЖКОСТІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ЖУВАННЯ, КОВТАННЯ ТА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВЕЛИЧИНИ ДЕФЕКТУ НЕЙРО-М'ЯЗОВОГО КОМПЛЕКСУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ГЛОТКИ.

У даному розділі представлено результати аналізу об'єму дефектів, де в основу оцінки післяопераційних ран покладені анатомо-фізіологічні дані груп м'язів та органів, що забезпечують формування харчової грудки і ковтання.

#### **7.1. Аналіз анатомо-фізіологічних особливостей ротового та ротоглоткового комплексів в нормі, при онкологічних захворюваннях і післяопераційних дефектах. Формування поняття нейро-м'язових комплексів, як похідних I-II-III зябрових дуг**

Анатомо-фізіологічні структури систематизовані нами в залежності від послідовності акту жування та ковтання. Так, рухи язика, тканин ротової порожнини, нижньої щелепи були представлені в наступній послідовності:

1. Висування язика до переду, сплюснення його і упор кінчика його в різцеву ділянку верхньої щелепи (язиково-піднебінний рефлекс) здійснюється *m. genioglossus*, *m. verticalis* – похідними I зябрової дуги (іннервація – трійчастим нервом).

2. Наступним етапом акту ковтання є скорочення язика і переміщення його догори, що здійснюється *m. styloglossus*, *mm. longitudinalis superior et inferior* – похідними II зябрової дуги (іннервація – лицевим нервом).

3. В подальшому акт ковтання здійснюється похідними III зябрової дуги, які вкорочують язик і зміщують його донизу, що забезпечують *m. hyoglossus*, *m. transversus lingue*, які інервуються *n. glossopharyngeus*, *n. hypoglossus*.

4. Безпосередньо акт ковтання здійснюється нейро-м'язовим комплексом, який також утворений похідними III зябрової дуги – м'язами піднебінно-глоткового затвору (піднебінними, шилоглотковими м'язами, верхнім констриктором глотки), які інервуються n. glossopharyngeus, n. vagus.

Отже, до м'язів, які приймають участь в акті відкушування, пережовування та жування і є похідними першої зябрової дуги відносяться переднє черевце двочеревцевого м'язу, щелепно-під'язиковий та жувальний, скроневий, латеральний і медіальний криловидні м'язи, які інервуються нижньощелепною гілкою трійчастого нерву. М'язи, які приймають участь в підйомі кореня язика догори і скорочують його, таким чином готуючи харчову грудку до проштовхування в гортаноглотку за межі глотково-надгортанної згортки – це заднє черевце двочеревцевого м'язу, шилопід'язиковий, під'язиково-язиковий м'язи. Інєрвація здійснюється лицевим нервом, який забезпечує повільне, регульоване скорочення м'язів. Дана нейро-м'язова група сформована з похідних другої зябрової дуги. Третій нейро-м'язовий комплекс, із похідних третьої зябрової дуги – це м'язи гортані та глотки. Тут відбувається мимовільний етап ковтання, неконтрольоване проходження їжі в гортаноглотку і стравохід, що забезпечують верхній стискач глотки та шилоглотковий м'яз. Інєрвація відбувається переважно язикоглотковим нервом, що також є похідним третьої зябрової дуги.

Таким чином, харчова грудка формується в ротовій порожнині та передається послідовно в глотку нейро-м'язовими комплексами сформованими I-II-III зябровими дугами.

Розподіл даного нейро-м'язового апарату за функціями надзвичайно важливий при плануванні оперативних втручань і передбаченні можливих порушень формування харчової грудки і ковтання.

Оцінці післяопераційним функціональним порушенням присвячена невелика кількість робіт [76]. Як правило основна увага приділяється проблемам загоювання післяопераційних ран в зв'язку з проведеними

реконструктивно-пластичними операціями.

Провівши топографо-анатомічний аналіз біологічного механізму ковтання і розділивши нейро-м'язові комплекси ротової порожнини та глотки, які приймають участь в формуванні харчової грудки та проковтуванні її, на три відділи, які пов'язані онтогенетично як похідні I, II та III зябрових дуг, була проведена оцінка важкості порушення ковтання в залежності від виду і величини післяопераційного дефекту.

Межа ротової порожнини та ротового відділу глотки розділяє органи даних утворень, як окремі нейро-м'язові комплекси, похідні I-II зябрових дуг. Лінія поділу цих відділів проходить по граничній борозді язика (*sulcus terminalis*), криловидно-нижньощелепній згортці (*plica pterygomandibularis*) та межею між твердим і м'яким піднебінням. Іннервація тканин ротової порожнини здійснюється насамперед трійчастим нервом (похідне мезенхіми I зябрової дуги), що дає можливість проведення провідникового знеболення, яке було розроблено нами для тривалої аналгезії післяопераційних ран ротової порожнини, включаючи язик.

Межею нейро-м'язових комплексів, похідних II-III зябрових дуг, тобто ротової порожнини та ротоглотки, слід вважати глоткове кільце, що включає корінь язика, м'яке піднебіння і глотково-надгортанну згортку, за межами яких починається гортанний відділ глотки. Порушення проходження харчової грудки з ротоглотки в її гортанний відділ є основним фактором, який призводить до дисфункції ковтання різної ступені важкості. Таким чином, збереження можливості подолання цього бар'єру є основним завданням планування функціонально-зберігаючих операцій і можливостей збереження гортані.

Порушення акту ковтання спостерігаються, навіть, при невеликих, відносно нетравматичних операціях в ротовій порожнині. Але особливо гостро ця проблема з'являється при операціях, що переходять межу рото- та гортаноглотки. Іннервація тканин даного відділу здійснюється насамперед язикоглотковим нервом, похідним мезенхіми III зябрової дуги. п.

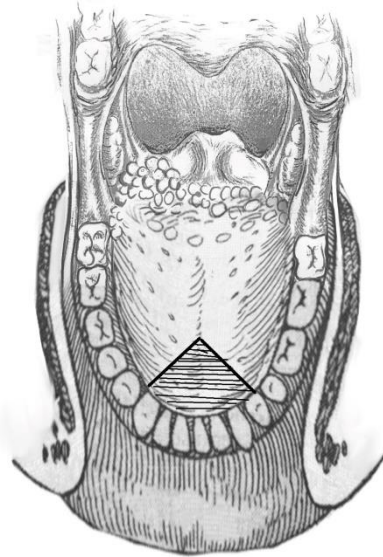
*glossopharyngeus* в першу чергу дає чутливі гілки до органів ротоглотки і єдиною руховою гілкою є *n. stylopharyngeus*, який інервує однойменний м'яз, що складає глотково-надгортанну згортку та є межею між рото- та гортаноглоткою. Ця особливість інервації язикоглотковим нервом чутливих закінчень кореня язика і руховими гілками - шилоглоткового м'язу, підкреслює важливість глотково-надгортанної згортки, як основного бар'єру з гортаноглоткою. Тривала блокада язикоглоткового нерву була розроблена нами і успішно застосована в клініці для знеболення післяопераційних ран ротового відділу глотки і, тим самим, акту ковтання.

Були проаналізовані післяопераційні дефекти і функціональні порушення при них у 37 хворих (групи порівняння), при резекції передньої, середньої та задньої третини язика, кореня язика та бічної стінки глотки. У хворих ми прослідковували насамперед відновлення функції ковтання, загоювання ран і знеболення в післяопераційному періоді.

### **7.1.1. Особливості функціональних порушень при резекції передньої третини язика**

При резекції передньої третини язика (рис. 7.1) порушується здатність язика скорочуватись і впиратися в піднебінну площадку, що значно зменшує якість формування харчової грудки і різко погіршує акт ковтання (кінчик язика не фіксований до верхньої щелепи). Цей елемент акту ковтання недостатньо описаний в літературі і недооцінюється хірургами при проведенні реабілітаційних заходів.

Так, в передньому відділі піднебіння за центральними різцями наявний валик слизової оболонки з декількома поперечними бороздами, саме на цій площадці в нормі у людини функціонує і розміщений кінчик язика. При проковтуванні харчової грудки кінчик язика впирається в цей валик і забезпечує проштовхування їжі. При резекції кінчика язика, контакт з різцевою площадкою відсутній і акт ковтання відбувається більш важко.



**Рис. 7.1. Об'єм тканин, що видаляються при резекції передньої третини язика і його кінчика.**

Ці порушення можна прослідкувати клінічно, спостерігаючи за хворим під час прийому їжі, а також при УЗД.

На ультразвуковому дослідженні можна відмітити відсутність контакту кінчика язика і верхньої щелепи, а при проковтуванні не достатньо виражений вигин задньої третини і кореня язика, який має проштовхувати харчову грудку (рис. 7.2).

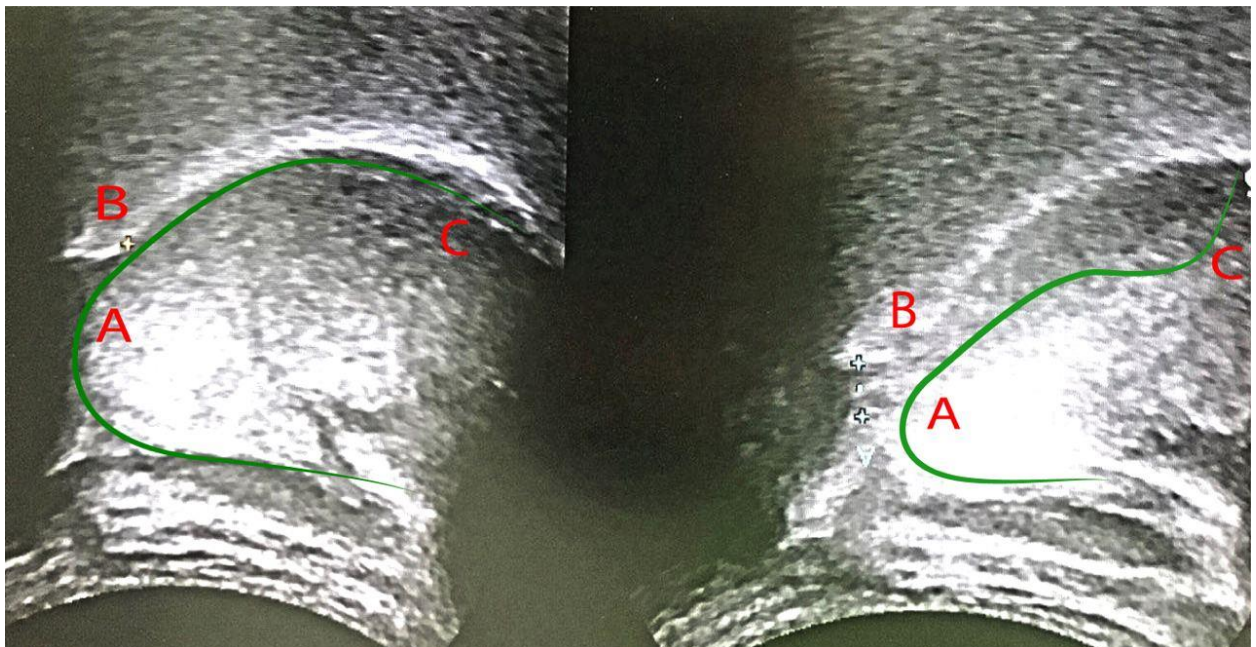
*Клінічний приклад 1.* Хвора Х., 68 років, історія хвороби 49 знаходилася в відділенні пухлин голови та шиї КНП «Подільського регіонального центру онкології Вінницької обласної ради» в серпні 2021 року з діагнозом «Рак передньої третини язика II стадія, T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>». Передопераційний курс променевої терапії 40 Гр. Гістологічне дослідження 5427 від 6.09.2021 року: плоскоклітинний ороговіваючий рак, G2. 24.08.2021 року проведена операція «Резекція передньої третини язика з пластикою дефекту місцевими тканинами».

При спостереженні в післяопераційному періоді виявлено, що під час прийому їжі кінчик язика хворого не фіксований до передніх зубів та піднебіння, що не дозволяло хворому сформувати повноцінну харчову



грудку і виконати повноцінне ковтання, що відобразалось в необхідності додаткової напруги та ковтання з зусиллям.

Проблеми ускладненого ковтання добре прослідковували при ультразвуковому дослідженні у хворих на рак передньої третини язика після видалення пухлини з оточуючими тканинами. Так, на ультразвуковому зображенні простежили відсутність контакту кінчика язика (А) з різцями верхньої щелепи (В) і недостатньою для ротоглоткового змикання підйом кореня язика (С), в порівнянні з нормальним актом ковтання у людей без патології ротової порожнини (рис. 7.2).



**Без патології (норма)**

**При патології (відсутності)  
передньої третини язика**

**Рис. 7.2. Ультразвукове зображення початкової фази ковтання при відсутності контакту кінчика язика при його резекції і у нормі.**

В наслідок операції були видалені ділянки м'язів (m. genio- et hyoglossus, власні м'язи язика), які інервуються трійчастим і під'язиковим нервами, що призвело до розвитку відносно не важких функціональних порушень – 1 ступінь (по розробленій нами класифікації) [59]. Зондового

харчування не потребувала. Загоювання рани відбулось первинним натягом. Функціональні порушення зникли після загоювання рани на 9-10 добу без додаткового харчування і контрольованого тривалого провідникового знеболення. Знеболення проводили анальгетиками внутрішньом'язево. Складно контрольоване знеболення призводило періодично до появи болю в передній третині язика, який переносився хворою досить адекватно.

Динаміка інтенсивності болю по ВАШ: 1 доба – 9 балів, 3 доба - 6, 5 - 6, 7 – 4 бали, 10 - 3, 12 -3 бали. Динаміка ступені дисфагії: 1 доба, 10 доба – 1 ступінь.

### **7.1.2. Язиково-піднебінний рефлекс, як суттєвий фактор успішного ковтання**

Передній відділ ротової порожнини має велике значення в акті ковтання. Так, тканини і органи ротової порожнини включають в себе багаточисленні рецептори, які аферентними і еферентним нервовими волокнами утворюють рефлекторні дуги, що пов'язують ротову порожнину з такими структурами мозку, як його кора, довгастий мозок, ретикулярна формація мосту [93]. Ці нейро-рефлекторні зв'язки активують діяльність смакових, больових, секреторних та терморецепторів, які забезпечують функцію перероблення їжі (жування, формування харчової грудки) і просування її в стравохід (ковтання). Стадії жування, формування харчової грудки та ковтання в науковій літературі описані досить ретельно [71, 179]. Вивчались також багаточисельні рефлекси, які приймають участь в підготовці їжі до ковтання. Виявлені рецепторні зони даних рефлексів нейрофізіологами в ділянці твердого піднебіння і тіла язика. В той же час один з важливих етапів підготовки до акту ковтання не виділений в якості окремого рефлексу та не описаний початковий етап фіксації язика на піднебінні, який забезпечує переміщення харчової грудки дозадку та акт ковтання, що й спонукало нас додатково вивчити важливі деталі пускового механізму ковтання та надати його можливе фізіологічне обґрунтування.

Є також вказівки на те, що перед актом ковтання кінчик язика повинен впирається в альвеолярний відросток за центральними різцями верхньої щелепи, але ж роз'яснення цієї дії, необхідності її та нейро-фізіологічного обґрунтування автори не надають [71].

Вивченню нейро-рефлекторних контактів язика і піднебіння присвячена невелика кількість робіт. Так, група японських вчених вивчала нервові зв'язки деяких м'язів язика та піднебіння. Досліди проводили на головах кішок (декапітованих) [129]. Зроблено припущення, що рух язика під час формування харчової грудки пов'язаний з рефлексами, що включають контакт язика і піднебіння, проте дані рухи язика не описані, як необхідна, початкова фаза ковтання.

Звичайно початковий процес ковтання описується і представлений в медичній літературі, як акт подразнення (активації) рецепторів кореня язика (язикоглотковий нерв), м'якого піднебіння і м'язів ротоглоткового відділу, що забезпечують підйом глотково-гортанного комплексу і кореня язика (язикоглотковий, лицевий, трійчастий і верхньогортанний нерви) [71]. Це є відомим описом довільної фази акту ковтання, який пов'язаний з рефлекторною дугою від кореня язика по язикоглотковому нерву до ядер довгастого мозку. Проте, в даному поясненні механізму акту ковтання випущений важливий мимовільний момент даної фази, тобто контакт язика з різцевим відділом піднебінням.

Проте, успішність акту ковтання багато в чому залежить від можливості людини здійснити упор кінчика язика в різцевий валик слизової оболонки верхньої щелепи. Цей елемент початкового акту ковтання звичайно не розглядається і недооцінюється фізіологами та щелепно-лицевими хірургами.

Так, значні порушення акту ковтання нами постійно спостерігаються у хворих з онкопатологією передньої третини язика та резекцією його кінчика. Відсутність кінчика язика і його контакту з піднебінними валиками значно ускладнює акт ковтання. Це легко може кожен відчути на собі, спробувавши зробити ковтальні рухи не впираючись кінчиком язика в різці верхньої

щелепи і різцевий валик слизової оболонки.

Даний язиково-піднебінний рефлекс може бути описаний наступним чином. Початковий етап акту ковтання полягає в змиканні щелеп і фіксації кінчика язика на різцевому валику за язиковими поверхнями різців верхньої щелепи. В даному випадку відбувається подразнення чутливих закінчень двох гілок трійчастого нерву: верхньощелепного – різцевий, носопіднебінний і нижньощелепного – язиковий нерв. Далі через Гасеров вузол і ретикулярну формацію мосту, де знаходиться ядро трійчастого нерву, волокна даної рефлекторної дуги досягають кори головного мозку, так як цей етап ковтання може регулюватися людиною мимовільно. Після проковтування харчової грудки акт ковтання переходить в свою мимовільну стадію, стає некерованим і регулюється ядрами довгастого мозку.

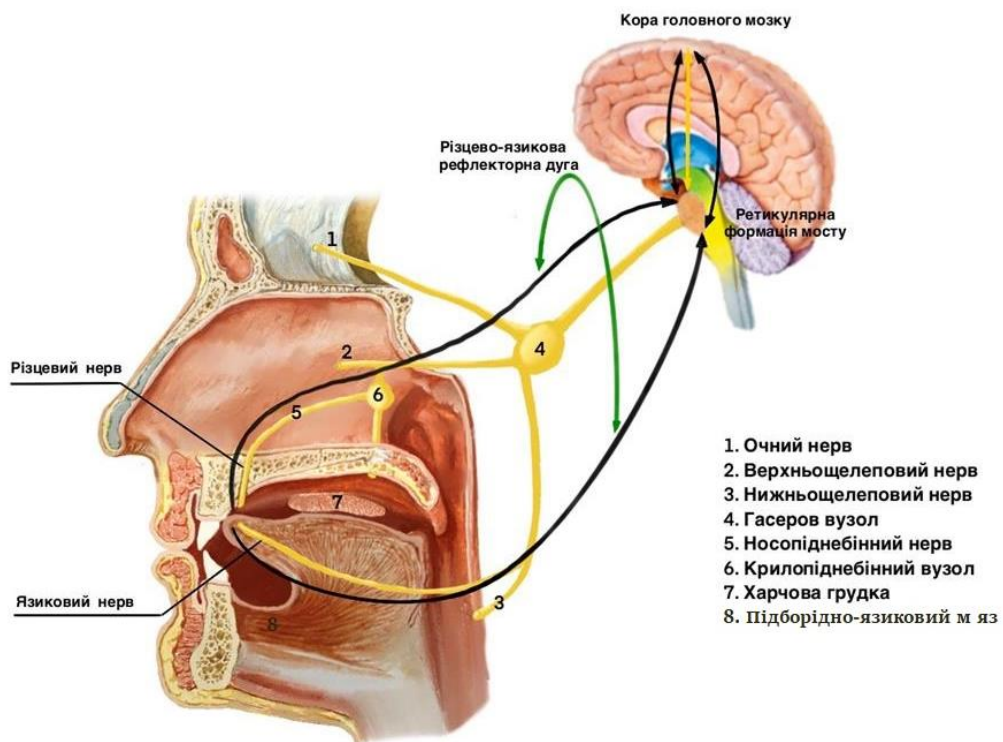
Таким чином, нами описаний новий язиково-піднебінний рефлекс, що забезпечує початковий етап ковтання, шляхом контакту язика з піднебінною згорткою слизової оболонки верхньої щелепи.

Рефлекторну дугу даного рефлексу можна представити наступною схемою (рис. 7.3). За різцями верхньої щелепи розташована ділянка слизової оболонки від 13 до 23 зуба, яка інервується різцевим нервом (від носопіднебінного) та носопіднебінного вегетативного вузла, який пов'язаний з II гілкою (*ramus maxillaris*) трійчастого нерву.

Кінчик язика інервується язичним нервом, який забезпечує загальну чутливість (дотик, біль, температуру) і є гілкою нижньощелепного нерву (*n. mandibularis*), який також пов'язаний з системою трійчастого.

Отже, дана рефлекторна дуга включає в себе систему трійчастого нерву (похідне I зябрової дуги), яка безпосередньо пов'язана з системою лицевого нерву (II зяброва дуга), язикоглоткового нерву (похідне III зябрової дуги) і по аферентним шляхам сягає до трійчастого (Гасерова) вузла та кори головного мозку. Рух допереду та дотик до піднебіння кінчика язика забезпечує підборідно-під'язиковий м'яз (*m. genioglossus*) та власні м'язи язика шляхом інервації їх під'язиковим нервом (*n. hypoglossus*). Проте, слід

зазначити, що головною початковою ланкою цієї дуги є контакт чутливих нервових закінчень піднебіння та кінчика язика, які входять у систему перш за все трійчастого нерву. Цей рефлекс можна віднести до безумовних, так як він був набутий тваринами в філогенезі при появі слинних залоз та слини. В той же час язиково-піднебінний рефлекс може здійснюватися свідомо, тобто як умовний рефлекс, який підкріплюється безумовним. Така група рефлексів за І.П. Павловим може відноситись до умовних рефлексів першого порядку.



**Рис. 7.3. Язикова-піднебінна рефлекторна дуга (Свідоцтво авторського права № 114581).**

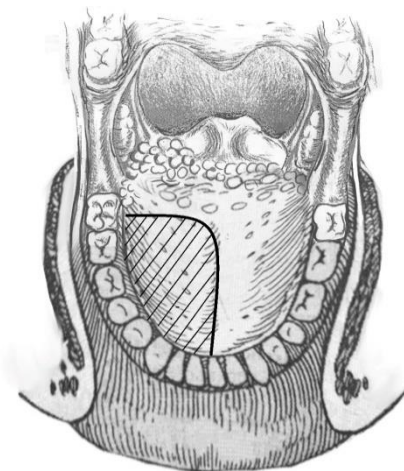
Таким чином, внаслідок клінічних спостережень, була зроблена спроба представити дану нейро-рефлекторну дугу (кільце – в сучасній термінології) у вигляді окремого рефлексу і його цикл прослідкований до ядер трійчастого нерву та кори головного мозку. Цей новий нейро-рефлекторний зв'язок нами був названий «Язикова-піднебінною рефлекторною дугою» (язиково-піднебінний рефлекс). Було дано нейро-фізіологічне обґрунтування

необхідності контакту кінчика язика (язиковий нерв) з піднебінними валиком слизової оболонки різцевого відділу верхньої щелепи (різцевий та носопіднебінний нерв), як початкової фази акту ковтання вкрай необхідної для успішності проведення її наступної глоткової фази [54, 60].

Поняття про даний рефлекс може бути використано лікарями-стоматологами при реабілітації хворих після хірургічних втручань в ротовій порожнині, що супроводжуються резекцією язика та піднебіння, а також під час годування хворих, при плануванні відновлення функції ковтання та виготовленні зубних протезів.

### **7.1.3. Особливості функціональних порушень при пухлинах та резекції середньої і задньої третини язика**

Локалізація пухлини в середній та задній третині язика (рис. 7.4), як правило, потребує проведення більш об'ємної операції, яка включає резекцію язика і тканин дна ротової порожнини, а також фасціально-футлярне висічення клітковини шії. Після видалення утворюються об'ємні післяопераційні дефекти. Закриття дефектів та знеболення таких післяопераційних ран і забезпечення безболісного ковтання представляє собою складну проблему.



**Рис. 7.4. Об'єм дефекту тканин, який утворюється при резекції середньої та задньої третини язика з приводу раку.**

*Клінічний приклад 2.* Хвора С., 61 рік, історія хвороби 91 діагноз «Рак бічної поверхні язика з поширенням на дно ротової порожнини зліва, III стадія, T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>». Передопераційний курс променевої терапії 40 Гр. Гістологічне дослідження 5073 від 5.02.2019 року: плоскоклітинний ороговіваючий рак, G2. Знаходилася на лікуванні з 30.01.2019 по 11.02.2019рр.

31.01.2019 р. проведена операція «Гемірезекція язика і дна ротової порожнини зліва, верхньошийна ексцизія лімфатичного апарату». Внаслідок операції проведена резекція m. genioglossus, palatoglossus, hyoglossus, styloglossus і частково mylohyoideus, що призвело до повної неможливості прийому їжі через рот. Крім того, дефект також був закритий місцевими тканинами. Зондове харчування проводилось, протягом 15 діб. Післяопераційні рани загоєлись з утворенням щільної фіброзної тканини, яка обмежувала рухи язика.

Ступінь дисфагії: 1 доба – 2 ступінь, 10 доба – 2 ступінь, 15 – 1 ступінь.

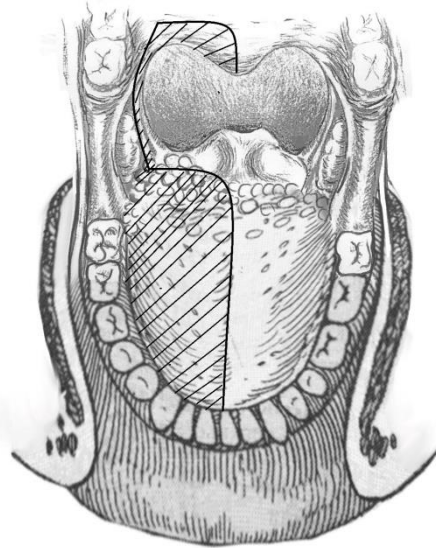
Больова чутливість по ВАШ: 1 доба – 10 балів, 3 - 9, 5 – 8 балів, 7 – 8 балів, 10 - 6, 12 – 5 балів.

Знеболення ковтання забезпечували внутрішньо-м'язовими анальгетиками.

#### **7.1.4. Особливості функціональних порушень при раку кореня язика та його резекції**

Особливу групу склали 4 хворих групи порівняння, яких прооперовано з приводу раку кореня язика (рис. 7.5).

Особливістю даного захворювання є локалізація епітеліальної пухлини в тканині, яка містить велику кількість лімфоїдних клітин (язикові мигдалини), що сприяє ранньому метастазуванню в лімфатичні вузли шії, і насамперед в глибокий верхній шийний.



**Рис. 7.5. Об'єм дефекту тканин, який утворюється при резекції з приводу раку кореня язика.**

Дана особливість метастазування потребує, практично у всіх випадках проведення верхньошийної ексцизії лімфатичного апарату. Ранньому метастазуванню також сприяють особливості будови слизової оболонки, яка на відміну від епітелію ротової порожнини вкрита багатошаровим плоским незроговілим епітелієм і не утворює справжніх сосочків. З даного виду епітелію значно частіше розвиваються незроговілі, низько- та недиференційовані форми раку, що призводить до відсутності груп хворих з п'ятилітньою виживаємістю та зниженню трьохлітньої до 3-4 %, не дивлячись на проведення комплексного та комбінованого лікування [130].

Серед особливостей місцевого поширення ракової пухлини слід відмітити її схильність до розповсюдження по піднебінних дужках до піднебіння і за глотково-надгортанну згортку в гортаноглотку.

Практично у всіх випадках операції даного виду потребують проведення розширення меж резекції кореня язика з включенням піднебінних дужок, бокової стінки ротоглотки і м'якого піднебіння. В ряді випадків розповсюдження пухлини спрямоване до глотково-надгортанної згортки в гортаноглотку. Розширення меж резекції в ділянці кореня язика призводить



до таких серйозних порушень акту ковтання, які неможливо подолати будь-якими хірургічними чи консервативними методами. Термін зондового харчування має свої межі, в наслідок чого постає питання про ларингектомію, що вкрай важко і травматично для хворого, як з фізіологічного, так і з психологічного боку [257].

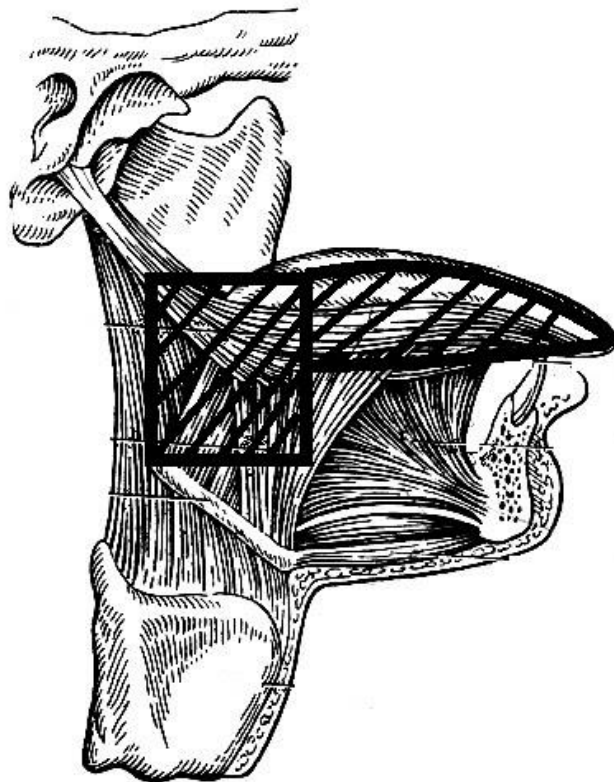
З появою нових хіміопрепаратів таких, як цисплатин та 5 фторурацил значно розширено покази до консервативного хіміопроменевого лікування при I-IV стадіях раку. Проте загроза ларингектомії пов'язана з різким порушенням ковтання, що викликало необхідність розробки спеціальної програми «Збереження гортані при III-IV стадіях раку ротоглотки» (Larynx preservation program in advanced oropharynx cancer). Дана програма розроблена в Слоан-Кеттеринг онкологічному центрі в Нью-Йорку в 1983 році (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, 1983). Комплекс лікувальних заходів по даній програмі спрямований насамперед на збереження гортані, навіть при розширених операціях. Проте, можливості збереження акту ковтання і тим самим гортані, з точки зору хірургічної анатомії не обговорюються.

Не дивлячись на особливості місцевого розповсюдження і раннього метастазування операція «Резекція язика» при раку кореня язика виконується не досить часто, що серйозно, пов'язано з проблемами харчування хворих ускладненим, а зазвичай неможливим ковтанням.

Нами був проведений аналіз післяопераційних дефектів при яких був збережений акт ковтання і обговорені випадки резекції ротоглотки при яких акт ковтання не відновлювався, і лікар змушений був запропонувати хворому операцію «Ларингектомія».

При резекції кореня язика в блок тканин, що видаляються як правило потрапляє нейро-м'язовий комплекс язика і бічної стінки глотки (похідні II-III зябрової дуги). Під час операції, навіть при використанні зовнішнього доступу, хірургу орієнтуватися складно і відступивши від видимих меж пухлини не менше одного сантиметру, в комплекс тканин, що видаляються

крім пухлини і власних м'язів язика, зазвичай включена половина м'якого піднебіння, бічна стінка глотки з *m. palatoglossus*, *m. palatopharyngeus* і верхній констриктор глотки. Особливо важливі в плані подальшої компенсації акту ковтання м'язи шилодіафрагми, які підтримують язиково-надгортанний комплекс та глотку (*m. styloglossus*, *m. stylohyoideus* та *m. stylopharyngeus*). Крім того, підлягає резекції значна частина *m. hyoglossus* (рис. 7.6).

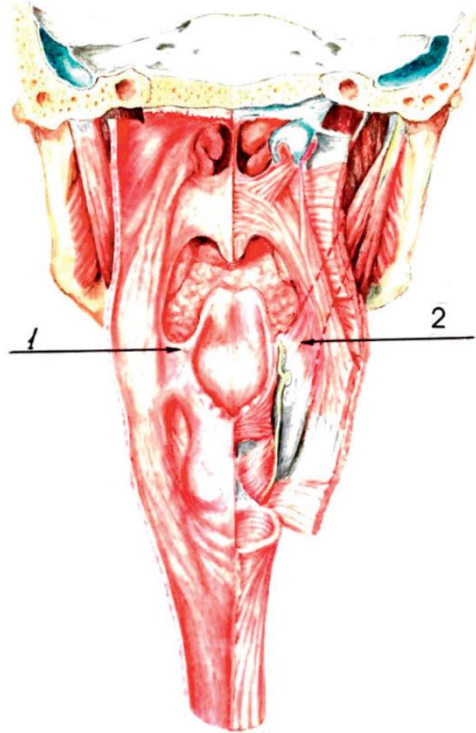


**Рис. 7.6. Об'єм дефекту м'язів при резекції з приводу раку кореня язика і бічної стінки глотки (цит. С.С. Михайлов. Анатомія людини, 1984 з нашим доповненням).**

Таким чином, скорочення м'язів язика, підйом його кореня до піднебіння для проштовхування харчової грудки може здійснюватися лише м'язами протилежної сторони.

Іншим важливим фактором в акті ковтання є підйом глотки та гортані доверху, що забезпечує проходження їжі в стравохід і закриває вхід в

гортань. Дану функцію виконує один з достатньо об'ємних м'язів шилодіафрагми *m. stylopharyngeus*. Для його знаходження під час операції необхідні спеціальні орієнтири, так як виділення його в рані є складним завданням (рис. 7.7).



**Рис. 7.7. Вид ротоглотки ззаду (схематичне зображення по С.М. Шувалову, 1996): 1 - глотково-надгортанна згортка; 2 - шилоглотковий м'яз.**

З приводу раку кореня язика, включаючи випадки розповсюдження його на бічну стінку глотки та піднебіння було оперовано 4 хворих. У оперованих нами хворих акт ковтання відновлювався в різні терміни (12-18 діб) після операції, в залежності від величини післяопераційного дефекту.

*Клінічний приклад 3.* Операція зі збереженням функції рото- та гортаноглотки та можливості ковтання.

Хворий В., 59 років, історія хвороби 597 Діагноз: Рак кореня язика зліва з переходом на бічну стінку ротоглотки, III ст., T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>, Передопераційна променева терапія 40 Гр. Гістологічне заключення 39402:

плоскоклітинний високодиференційований рак, від 22.08.2017 року. Знаходився на лікуванні в відділенні пухлин голови та шиї КНП «Подільського регіонального центру онкології Вінницької обласної ради» з 14.08.2017 р. по 31.08.2017 р. 15.08.2017 р. проведена операція «Видалення пухлини кореня язика зліва, резекція кута нижньої щелепи з пластикою дефекту шкірно-м'язовим клаптем грудинно-ключично-сосцевидним м'язом. Фасциально-футлярне висічення клітковини шиї».

Першим етапом операції було фасциально-футлярне висічення клітковини шиї з видаленням лімфатичного апарату, з видаленням щільного, збільшеного лімфатичного вузла (післяопераційне гістологічне дослідження 39409: метастаз високодиференційованого раку, від 22.08.2017 р.). Для доступу до пухлини був застосований зовнішній з розсіченням нижньої губи і резекцією кута нижньої щелепи зліва.

По передньому краю шилопід'язикового м'язу і задньому черевцю двочеревцевого, а також по внутрішній поверхні медіально-крилоподібного м'язу тупим та гострим шляхом препаровано біляглотковий простір до стінки глотки (верхнього констриктора глотки). Відступивши від видимої межі пухлини 1,5-2,0 см провели розріз слизової навколо пухлини, продовжуючи його на корінь язика і м'якого піднебіння. В передньому відділі лінію резекції проводили вздовж крилоподібно-нижньощелепної згортки. В ділянці задньої піднебінної дужки лінію резекції проведено паралельно їй, відступивши не менш 1 см допереду від глотково-надгортанної згортки. В верхньому відділі піднебінні дужки і м'яке піднебіння видалені в залежності від розповсюдження процесу. Аналізуючи об'єм видаляємих і збережених тканин варто відмітити, що при даному підході до резекції кореня язика і бічної стінки глотки були збережені двочеревцевий, піднебінно-глотковий та шилопід'язиковий м'язи, що забезпечують підйом глотки, звуження та замикання ротоглоткового сфінктера. Дефект кореня язика та глотки був закритий «острівцевим» шкірно-м'язовим клаптем на грудино-ключично-соскоподібному м'язі.

Післяопераційний період протікав без особливостей. Відновлення акту ковтання відбулось на 14 добу, після чого зонд був видалений і хворий був повністю переведений на звичайне харчування. Знеболення включало в себе застосування внутрішньо-м'язових анальгетиків.

При ультразвуковому дослідженні відмічено, що змикання ротоглоткового сфінктера та можливість ковтання у хворих спостерігалось вже на 14 добу.

Так, по ВАШ в першу добу спостереження відмічали показники болю в 10 балів, на 3 добу – 9, 5 – 8 балів, на 7 добу – 6 балів, на 10 – 6. 2 ступінь дисфагії на 1 добу, на 10 – 2 ступінь. Шви зняті на 12 добу.

Загалом, нагноєння та часткове розходження швів в ротовій порожнині відмічено у одного хворого. Очищення рани від некротичних та епіталізація її відбулась після застосування антисептиків без додаткової операції.

Таким чином, проведення резекції кореня язика та глотки допереду від глотково-надгортанної згортки, включаючи нейро-м'язовий комплекс I-II зябрових дуг, не захоплюючи групу м'язів сформованих з III зябрової дуги, сприяє збереженню ряду м'язів, що приймають участь в акті ковтання (шилоглотковий, піднебінно-глотковий, двочеревцевий та шилопід'язикові м'язи). При розширенні меж резекції і включення даних м'язів в блок видаляємих тканин збереження акту ковтання являється малоімовірним, в зв'язку з чим при необхідності проведення розширених операцій, хірургу необхідно пояснити хворому до операції, сказати про необхідність видалення гортані, тобто в комплекс операції включається «Ларингектомія».

Стійке порушення ковтання до 2-3 місяців спостерігалось у двох хворих. Їм для припинення зондового та загроз пов'язаних з його тривалим застосуванням була запропонована операція «Ларингектомія» на яку погодився один хворий, інший відмовився і по даним статвідділу, помер від ракової кахексії і віддалених метастазів.

Нами був також ретроспективно проаналізований один випадок стійкої дисфагії після операції, хворий Д. 67 років, історія хвороби 677 Діагноз:

«Резекція кореня язика та бічної стінки глотки» з приводу рака кореня язика  $T_3N_0M_0$ . Аналізуючи опис ходу операції масив видаляємих тканин, окрім кореня язика та бічної стінки і м'якого піднебіння, включав тканини гортаноглотки, тобто межа резекції проходила за глотково-надгортанною згорткою в гортанному шлуночку, де можливо було пошкодження верхнього гортанного нерва (що вже само по собі призводить до стійкої дисфагії).

Межа нейром'язових комплексів між похідними II та III зябрових дуг надзвичайно важлива для збереження функції ковтання.

Іншим важливим фактором обмеження рухомості гортані є також рубцеве зрощення тканин гортаноглотки з шкірно-жировим клаптом шиї (він був відпрепарований для проведення фасциально-футлярного висічення лімфатичного апарату шиї). Щільний рубець заважає підйому гортані і призводить до дисфагії.

Дещо інший механізм дисфагії розвивається у хворих з резикованою верхньою щелепою, коли не проводиться одразу пластичне закриття дефекту.

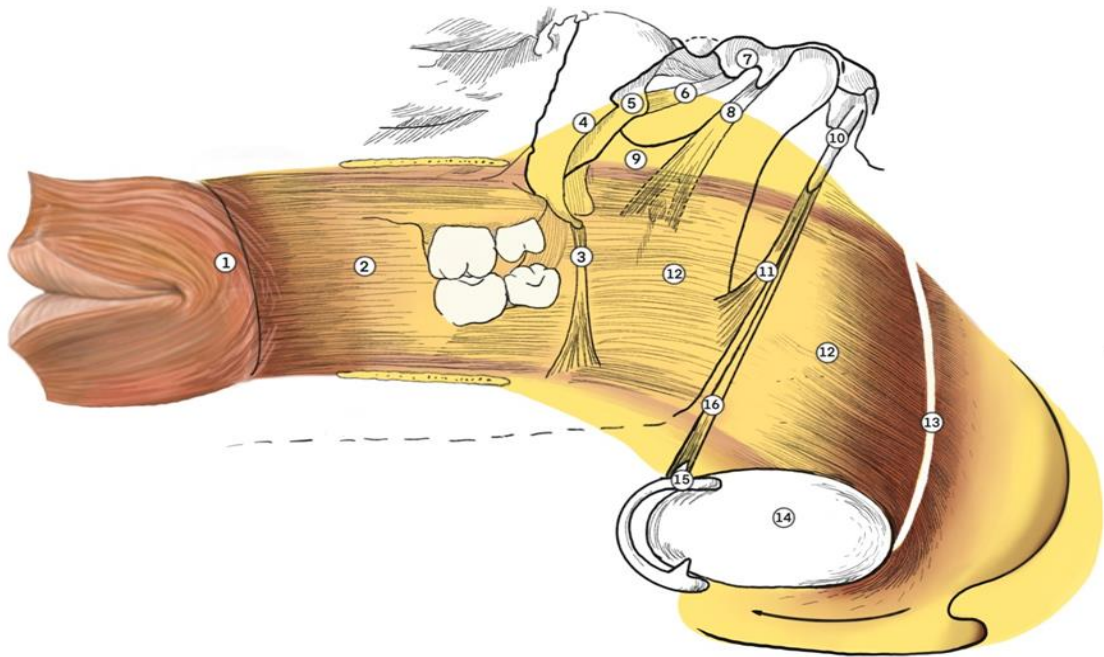
Під наглядом були 3 хворих, яким була проведена резекція верхньої щелепи з приводу раку. Вік хворих знаходився в діапазоні 45-66 років. Гістологічне дослідження: плоскоклітинний орогіваючий рак. Стадії  $T_2-T_3N_0M_0$ . Аналізуючи післяопераційні дефекти та опис ходу операцій видно, що в комплекс видаляємих тканин часто включаються також криловидні (латеральний та медіальний) м'язи. Але в більшій ступені розвитку дисфагії сприяє об'ємний дефект твердого і м'якого піднебіння. Проблема дисфагії в даних випадках може бути вирішена шляхом тампонування післяопераційного дефекту та застосування obturatorів, тоді хворі приймають їжу без будь-яких суттєвих проблем, а після протезування дефекту явища дисфагії практично не спостерігаються [51].

Порушення акту ковтання спостерігаються навіть при невеликих, відносно нетравматичних операціях в ротовій порожнині. Але особливо гостро ця проблема з'являється при операціях, що переходять межу рото- та гортаноглотки. Інервація тканин даного відділу здійснюється насамперед

язикоглотковим нервом, похідним мезенхіми III зябрової дуги. N. glossopharyngeus в першу чергу дає чутливі гілки до органів ротоглотки і єдиною руховою гілкою є n. stylopharyngeus, який інервує однойменний м'яз, що складає глотково-надгортанну згортку і є межею між рото- та гортаноглоткою. Ця особливість інервації язикоглотковим нервом чутливих закінчень кореня язика і наявність єдиної рухової гілки до шилоглоткового м'язу, підкреслює важливість глотково-надгортанної згортки, як основного орієнтиру з гортаноглоткою, межі між нейро-м'язовими комплексами сформованими тканинами II та III зябрових дуг, що являють собою окремі функціональні утворення.

## **7.2. Поняття та значення виділеного функціонального елементу глотки – фасціально-зв'язкового футляру ротоглотки, як окремої анатомічної структури та його обґрунтування**

При проведенні функціонально-зберігаючих операцій зазвичай оцінюється можливість максимального збереження м'язів язика та глотки. Проте не менш важливим є збереження фасціально-зв'язувальної основи, яка на межі носо- та ротоглотки має звуження, що забезпечують поділ цих двох відділів під час ковтання. Такою важливою додатковою анатомічною структурою, що підсилює апарат (комплекс) ковтання є звуження глотки в ділянці піднебінно-глоткового затвору, а також система фасцій і зв'язок, що оточують і зміцнюють м'язово-фасціальну опору ротового відділу глотки [93]. При аналізі післяопераційних дефектів та систематизації даних топографічної анатомії нами було сформовано поняття фасціально-зв'язкового футляру (поясу) ротового відділу глотки. Він послідовно включає 5 зв'язок і фасціальні листки між ними: 1) криловидно-нижньощелепна зв'язка (шов) - lig. pterygomandibularis; 2) криловидно-остиста зв'язка - lig. pterygospinosum; 3) клиновидно-нижньощелепна – lig. sphenomandibularis; 4) шиловидно-нижньощелепна – lig. stylomandibularis; 5) шиловидно-під'язикова – lig. stylohyoideus (рис. 7.8).



**Рис. 7.8. Фасціально-зв'язковий футляр ротоглотки (Свідчення авторського права № 114582):**

1. Musculus orbicularis oris
2. Musculus buccinators et fascia buccopharyngeus
3. Lig. pterygomandibulare
4. Processus pterygoideus medialis
5. Processus pterygoideus lateralis
6. Lig. pterygospinale
7. Processus spinosus
8. Lig. sphenomandibulare
9. Fascia interpterygoideus
10. Processus styloideus
11. Lig. stylomandibulare
12. Musculus constrictor pharyngs superior, fascia buccopharyngeus, fascia pharyngobasilaris
13. Raphe pharyngeus
14. Pharynx
15. Cornua minora os hyoideum (малий ріг под'язикової кісти)
16. Lig. stylohyoideus



Фасціально-зв'язковий футляр ротоглотки безпосередньо пов'язаний з поверхневим та глибоким листками власної фасції обличчя. Поверхневий листок власної фасції обличчя – жувальна фасція (*fascia masseterica*) утворює футляр для жувального м'язу, прикріплюючись зверху до вилицевої дуги, знизу до краю нижньої щелепи, спереду – до переднього краю гілки нижньої щелепи, переходячи на жировий комок щоки. Ззаду він зростається із заднім краєм гілки нижньої щелепи і продовжується у власну фасцію шиї.

Жувальна фасція ззаду і зовні пов'язана з фасціальним ложем привушної залози, утвореним привушно-жувальною фасцією (*fascia parotideomasseterica*). Цей листок хірург оголює при паротидектомії і розкриваючи його на поверхні жувального м'язу можна легко виявити і виділити гілки лицьового нерву (крайову, щічну, скроневу) і протоку привушної залози. Без розтину поверхневого листка пошук гілок нерва утруднений.

Глибокий листок власної фасції обличчя – міжкрилоподібна фасція (*fascia interpterygoidea*) йде від кам'яно-барабанної щілини і кутової ості остистого відростка (так званого «сфінкса») до основи крилоподібних відростків клиноподібної кістки, між крилоподібними м'язами і прикріплюється до клиновидно-нижньощелепної зв'язки, щічно-глоткового шву та нижньої щелепи. У щічно-глоткову фасцію вона переходить на внутрішній поверхні щічного м'язу і покриває її задні відділи і верхній конструктор глотки влітаючись у щічно-глотковий шов (*raphe buccopharyngeus*). Цей сухожильний шов є місцем з'єднання глибоких фасцій обличчя та глотки. За місцем прикріплення до кісток він називається крилощелепною зв'язкою (*lig. pterygo-mandibularis*).

Таким чином, поширюючись від даного шва і крилоподібних відростків клиноподібної кістки по основі черепа через остистий відросток її задній відділ потовщується і утворює клиновидно-щелепну зв'язку (*lig. phenomandibulare*). Формуючи стінки крилоподібно-нижньощелепного простору, міжкрилоподібна фасція відокремлює його від підскроневої ямки.

Потім, міжкрилоподібна фасція, проходячи по внутрішній поверхні медіального крилоподібного м'язу, у позадущелеповій ділянці з'єднується з глибоким листком білявушно-жувальної фасції, утворюючи шилонижньощелепну зв'язку (lig. stylomandibularis), яка є складовою частиною шилодіафрагми Жонеско. У цей фасціальний футляр включена також шилопід'язикова зв'язка (lig. stylohyoideus), яка фіксована до шиловидного відростка і малого рогу під'язикової кістки. Ця зв'язка є неосифікованою частиною скелета другої зябрової дуги. Від цієї зв'язки поширюючись до задньої стінки глотки, її фасціальний пояс замикається глотково-базиллярною фасцією серединно по сухожильному з'єднанню верхніх стискачів глотки і фаринго-превертебральної фасції, утворюючи глотковий шов.

Фасціальний футляр ротоглотки послідовно укріплений сполучно-тканинними тяжами і включає ряд зв'язок (крилощелепна, основнощелепна, шилощелепна, шилопід'язична і глотковий шов). Цей зв'язковий апарат, що підтримує фасціальний футляр ротоглотки, забезпечує більш напружене скорочення м'язів, що посилює їх роботу і сприяє подоланню найбільш складного етапу прийому їжі – ковтанню. Розміри післяопераційного дефекту (крім дефекту м'язів) мають значний вплив на збереження функції глотки.

Таким чином, поняття про ротоглотковий фасціально-зв'язковий футляр має бути виділено в особливу топографо-анатомічну структуру, що забезпечує зміцнення ротоглоткового відділу, обмежує його перестальтичне розширення-звуження та забезпечує акт ковтання. Фасціально-зв'язковий футляр ротоглотки є суттєвою опорою м'язових структур глотки, що забезпечує ефективний прийом їжі та ковтання. При плануванні функціонально-зберігаючих операцій на тканинах ротової порожнини та ротоглотці у комплексі з м'язовими структурами необхідно враховувати особливості будови фасціально-зв'язкового футляра ротоглотки. У порожнині рота та ротоглотці видимими межами оптимального висічення нейро-м'язових блоків, укладених у фасціально-зв'язковому футлярі можуть

бути крилоподібно-нижньощелепна та глотково-надгортанна згортки [50, 61].

### **7.3. Розробка оцінки та систематизація важкості анатомо-функціональних порушень тканин та органів ротової порожнини та ротоглотки, які впливають на акт ковтання. Об'єктивізація клінічної оцінки дисфагії**

Відома систематизація ступенів дисфагії для стравоходу Савицького О.І., але для ротової порожнини та ротоглотки даних критеріїв не розроблено.

Тому, необхідна систематизація ротової та ротоглоткової дисфагії на основі об'єктивних досліджень прийнятних у хворих з новоутвореннями чи післяопераційними дефектами ротової порожнини та ротоглотки. Адже в наслідок розташування пухлини у верхніх відділах травного тракту, вона створює механічну проблему, тобто її розміри, об'єм, розташування та інвазія, перешкоджають вживанню їжі, а при наявності об'ємних післяопераційних дефектів проблема порушень ковтання стає ще складнішою.

Нами розроблений та застосований комплексний метод оцінки ефективності жування та формування грудки. Можливість формування харчової грудки визначали за допомогою жувальної ефективності (жувальна проба), а проковтування - при ультразвуковому дослідженні, де визначали амплітуду скорочення надпід'язикової групи м'язів, які враховують ротоглоткову та фарингальну фазу ковтання. В зв'язку з чим дана група м'язів у деяких підручниках правомірно називається фарингеальною.

На основі аналізу отриманих результатів дослідження цих двох показників (жувальна проба та УЗД) у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки нами був відмічений взаємозв'язок важкості порушень змішування, формування та ковтання. Так, хворі, які не могли змішувати і формувати болюс, також не могли зробити нормальний ковток. Дані маніпуляції супроводжувались різними за інтенсивністю болісними

відчуттями.

Тому, згрупувавши ці показники нами запропонована об'єктивізація оцінки ротової та ротоглоткової дисфагії, з виділенням 3 ступенів її важкості: 1 ступінь – утруднення жувальної переробки їжі, але добре і помірне формування харчової грудки (змішувана частка сягала 0,5-1,0) та ковтання з мінімальними зусиллями (при УЗД різниця скорочення повздожньої довжини надпід'язикової групи м'язів  $>20\%$  в В-режимі та  $>30\%$  в М-режимі та переднього черевця двочеревцевого м'язу на стороні з пухлиною в бічній проекції  $>13\%$  в В- та М-режимі); 2 ступінь – утруднення жувальної переробки їжі, добре і помірне формування харчової грудки (змішувана частка - 0,5-1,0) та ковтання з великим зусиллям (при УЗД різниця скорочення повздожньої довжини надпід'язикової групи м'язів 15-20 % в В-режимі та 25-30 % в М-режимі та переднього черевця двочеревцевого м'язу на стороні з пухлиною в бічній проекції 10-13 % в В- та М-режимі); 3 ступінь – утруднення чи неможливість жувальної переробки їжі, погане формування харчової грудки (змішувана частки  $<0,5$ ) та ковтання майже не можливе (при УЗД різниця скорочення повздожньої довжини надпід'язикової групи м'язів  $<15\%$  в В-режимі та  $<25\%$  в М-режимі та переднього черевця двочеревцевого м'язу на стороні з пухлиною в бічній проекції  $<10\%$  в В- та М-режимі). У даному стані ковтання навіть гелеподібної їжі дуже утруднене, що є показанням до продовження зондового харчування [59].

Таким чином, групу з 1 ступенем ротової та ротоглоткової дисфагії склали 16 хворих на рак інших частин язика та слизової оболонки дна ротової порожнини, тобто з невеликим об'ємом видалених відділів м'яких тканин без переходу за криловидно-нижньощелепну згортку та в незалежності від наявності післяопераційного дефекту щелепи.

Групу з 2 ступенем ротової та ротоглоткової дисфагії склали 15 хворих на раком слизової оболонки дна ротової порожнини та суміжних ділянок, які мали великий об'єм дефектів тканин з переходом за криловидно-нижньощелепну згортку до глотково-надгортанної, в незалежності від

наявності післяопераційного дефекту щелепи.

Групу з 3 ступенем ротової та ротоглоткової дисфагії склали 6 хворих на рак ротоглотки з переходом на суміжні ділянки з великим об'ємом дефектів тканин 2-3 анатомічних ділянок з переходом за криловидно-нижньощелепну та глотково-надгортанну згортки, що робить акт ковтання практично неможливим без відновних операцій, без заміщення дефекту артеріалізованим шкірно-м'язовим клаптом [214].

### **Резюме до розділу**

Таким чином, на основі аналізу післяопераційних дефектів, з урахуванням нейро-м'язових комплексів та можливості застосування діагностичних методів була запропонована систематизація ротової та ротоглоткової дисфагії на основі об'єктивних показників (функціональна активність органів ротової порожнини – жувальна проба, ультразвукове дослідження). Для оцінки I фази ковтання (порожнина рота) рекомендований комплекс досліджень із трьох методів: 1 - жувальна проба; 2 - візуально-аналогова шкала болю; 3 - ультразвукове дослідження. Для оцінки II фази ковтання (ротоглотковий комплекс) доцільно використання двох методів: 1 - візуально-аналогова шкала болю; 2 - ультразвукове дослідження. Переведення хворого із зондового харчування на звичайне може бути проведено на основі отриманих об'єктивних показників ротової та ротоглоткової дисфагії, з урахуванням суб'єктивних даних, як допоміжних. Результати досліджень приведені у розділі 10.

### ***Матеріали, які викладені в розділі висвітлені в друкованих працях:***

1. Кушта А.О., Шувалов С.М., Криничних Г.І. Язиково-піднебінний рефлекс, як суттєвий фактор успішного ковтання у людини. Вісник стоматології. 2021;2(115):26-30.
2. Кушта А.О., Шувалов С.М. Топографо-анатомічне обґрунтування важкості ковтання в залежності від величини післяопераційного дефекту

тканин власної порожнини рота. Вісник стоматології. 2021;3 (116):22-27.

3. Кушта А.О., Шувалов С.М. Поняття фасціально-зв'язкового футляру ротоглотки, як анатомічна структура та його обґрунтування. Вісник стоматології. 2022;2(119):45-48.

4. Kushta A.A., Shuvalov S.M. Systematization of degrees of complexity and objectification of clinical assessment of dysphagia of oral and oropharyngeal stages of swallowing. Acta Balneol. 2023;1(173):50-54.

5. Кушта А.О., Шувалов С.М. Фасціально-зв'язувальний футляр ротоглотки, як опора її м'язевих структур. У: Матеріали науково-практичної конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія»; 13 травня 2022; Київ. Київ: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; 2022. с. 100-101.

6. Кушта А.О., Шувалов С.М. Методика об'єктивізації клінічної оцінки дисфагії порожнини рота та ротоглотки. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114419 від 23.08.2022.

7. Кушта А.О., Шувалов С.М., Криничних Г.І. Язиково-піднебінний рефлекс як суттєвий фактор успішного ковтання у людини. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114581 від 01.09.2022.

8. Кушта А.О., Шувалов С.М. Поняття фасціально-зв'язкового футляру рото глотки як анатомічна структура та його обґрунтування. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114582 від 01.09.2022.

## РОЗДІЛ 8

### РОЗРОБКА МЕТОДІВ ТРИВАЛОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПРОВІДНИКОВОГО ЗНЕБОЛЕННЯ НИЖНЬОЇ ТРЕТИНИ ОБЛИЧЧЯ ТА ЗНАЧЕННЯ ЇХ У КЛІНІЦІ

Усунення больового синдрому при злоякісних новоутвореннях щелепно-лицевої ділянки є важливим і остаточно невирішеним завданням. Актуальність проблеми зростає у зв'язку із зростанням захворюваності та надходженням хворих до спеціалізованих клінік переважно з запущеними стадіями раку.

Також із розвитком відновної хірургії значно збільшився об'єм тканин, який видаляється, що в свою чергу ускладнює післяопераційний період і потребує більш надійних методів знеболення.

Одним із перспективних шляхів забезпечення хворих на рак адекватним знеболенням є застосування методів регіонарної анестезії.

Існує кілька способів знеболення – це запобіжна, збалансована аналгезія та контрольована хворим. Контрольована хворим аналгезія дає можливість йому отримувати знеболення на вимогу. Відповідно, можна визначити дози медикаментів залежно від реальної потреби хворого, керуючись суб'єктивними сприйняттями больових почуттів.

Відомий також метод М.Д. Дубова та В.А. Дунаєвського, який передбачає комбіноване проведення блокади нижньощелепного нерва біля овального отвору основи черепа (підвилицевий шлях) і інфільтраційної анестезії в піднижньощелепній ділянці з підведенням анестетика до заднього краю грудинно-ключично-сосцеподібного м'язу для виключення поверхневих гілок шийного сплетення. Недоліком даної методики є те, що не проводиться блокування анестетиком язиковоткового нерва, а також знеболення виконується для проведення оперативного втручання, але не враховується післяопераційний період.

Крім того, недоліком є те, що не проводиться блокування анестетиком анастомозів шийного нервового сплетення з гілками лицевого і трійчастого, язикоглоткового нервів для повного знеболювання нижньої третини обличчя.

### **8.1. Удосконалення знеболення нижньощелепного нерву**

Відомий метод блокади нижньощелепного нерву Г. Брауна (1905), де точка вколу лежить під серединою виличної дуги, голка просувається в косому напрямку до крилоподібного відростку клиновидної кістки. Після цього вкол голки помічається, далі висувається до підшкірної клітковини, повертається на невеликий кут назад і вводиться на відмічену глибину. Недоліком є неточність точки вколу, складність маніпуляцій, а також однократність введення анестетика.

Ще один метод запропонував Ж. Берше (1922) при рефлекторній контрактурі жувального м'язу, щоб блокувати жувальний нерв з боку вирізки нижньої щелепи. Він рекомендував вколювати голку під нижнім краєм виличної дуги на 2 см допереду від козелка вуха і на глибині 2-2,5 см вводити 2-3 мл знеболюючого розчину. В. М. Уваров (1929), застосовуючи знеболення по Берше, запропонував занурювати голку на глибину 4-4,5 см і вводити 2-3 мл розчину анестетика, чим досягалася блокада нижньощелепного нерву. Але по даним авторів відомих методів знеболення визначення точки вколу по середині вилицевої дуги (Г. Браун, 1909) і по середині трагоорбітальної лінії (С.Н.Вайсблат, 1961) не є точними. І в більшості випадків визначення точки вколу по відстані в сантиметрах виявляється не ефективним. Крім того, ці методи також не забезпечують тривалого післяопераційного знеболення.

Столяренко П. Ю. в 1987 році запропонував метод подовженої провідникової блокади нижньощелепного нерву підвилицевим методом. Метод використовується для післяопераційного знеболення гілок трійчастого нерву, але за основу точки вколу взята методика по Берше-Дубову, де існує складність математичного визначення данної точки.



Тому, для блокади нижньощелепного нерва нами модифікований спосіб пошуку точки уколу при центральній анестезії біля овального отвору. Під час наркозу під вилицею в проекції *incisurae mandibulae* пальпується задній край поверхневого шару *m. masseter*, а далі ніби зісковзуючи з нього, потрапляємо в ямку, дном якої є глибокий шар цього м'язу. При визначенні даної ділянки та легкому натисканні на неї пальцем залишається невелике заглиблення. Дане заглиблення знаходиться під виличним відростком скроневої кістки, тому ми назвали його «підскроневим». Точкою уколу є найглибша частина (дно) у центрі ямки (рис. 8.1).



**Рис. 8.1. Визначення заглиблення під виличним відростком скроневої кістки.**

Вільне проходження голки за вказаними орієнтирами, на наш погляд, можна пояснити меншою товщиною м'язово-сухожильного шару в даній ділянці, яка проектується на нижньощелепну вирізку. Вкол голки проводили перпендикулярно поверхні шкіри і кінчик голки буде спрямований безпосередньо до овального отвору, що не вимагає додаткових змін напрямку голки. На глибині 4,0-4,5 см встановлювали катетер G 18, довжиною 45 мм

(рис. 8.2). Вводили 1,5 мл 4 % розчину ультракаїн. Нами попередньо були проведені дослідження даної методики знеболення у хворих без застосування наркозу. Знеболення нижньої щелепи, половини язика, щоки та нижньої губи починається за 5-7 хвилин після ін'єкції і тривало 3-3,5 години.



**Рис. 8.2. Підвилицевий шлях введення катетера до овального отвору.**

Для тривалої фіксації катетера, його підшивали.

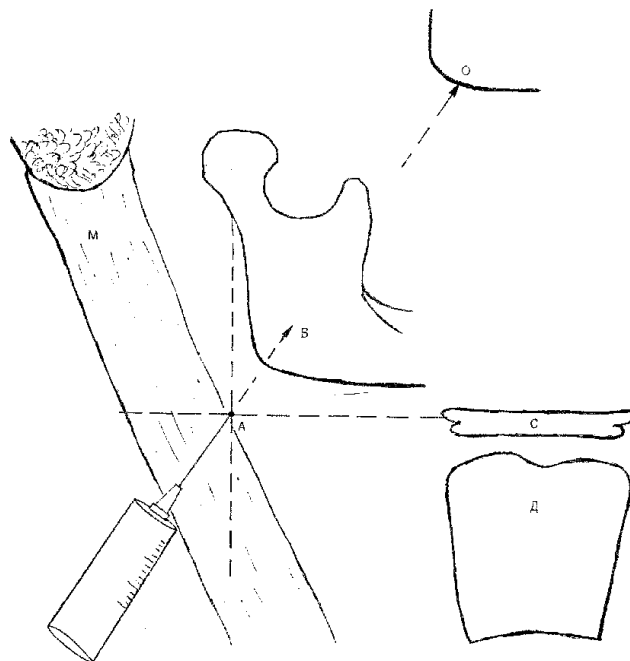
**Переваги:** при модифікованій точці вколу проводимо голку лише в одному напрямку без повороту та зміни руху, одразу до овального отвору, оскільки довжина голки та катетера достатня для наближення до місця виходу нижньощелепного нерву.

В процесі проведення блокад у 9 % випадків (3 хворих) спостерігались ускладнення, у вигляді невдалої маніпуляції встановлення катетера біля овального отвору – 3% (1 хворий), що пов'язано з анатомічними особливостями пацієнта та перегин катетера - 6 % (2 хворих), що потребувало повторного його встановлення [49, 213].

## 8.2. Розробка знеболення язикоглоткового нерву

Повне знеболення тканин верхньої третини шії та кореня язика відбувається в разі проведення блокади язикоглоткового нерву за розробленою нами методикою, внаслідок якої відбувається блокада анастомозів між шийним нервовим сплетенням з гілками лицевого, трійчастого та язикоглоткового нервів.

Точка уколу знаходиться на відстані 2-2,5 см донизу від кута нижньої щелепи на перетині двох ліній: 1 – горизонтальна, від під'язикової кістки до переднього краю грудинно-ключично-соскоподібного м'язу; 2 – вертикальна, по задньому краю гілки нижньої щелепи до перетину з переднім краєм грудинно-ключично-соскоподібного м'язу. Голку просуваємо в напрямку нижньолатерального кута очниці і направляємо під кутом  $45^\circ$  відносно гілки нижньої щелепи (рис. 8.3) до кореня язика на глибину 4,0-4,5 см, де встановлюємо катетер (рис. 8.4). Вводили 1,0 мл 4 % розчину ультракаїну.



**Рис. 8.3. Точка уколу та напрямок при ангулярній анестезії язикоглоткового нерву:** А – точка вколу; В – напрямок проходження та встановлення катетеру до язикоглоткового нерву; С – під'язикова кістка; Д – щитовидний хрящ; О – зовнішній край орбіти; М – грудинно-ключично-соскоподібний м'яз.



**Рис. 8.4. Ангулярний метод блокади язикоглоткового нерва.**

Для блокади язикоглоткового нерву використовували катетер G 20, довжиною 33 мм. Після встановлення фіксували до шкіри [43].

### **8.3. Удосконалення знеболення поверхневого шийного сплетення.**

Враховуючи дані літератури та клінічний досвід, нами вдосконалено спосіб блокади поверхневого шийного сплетення. При цьому слід пам'ятати, що *n. transversus colli* проходить під *m. platysma*, тому при виконанні вколу необхідно в цьому місці шкіру та фасцію взяти у складку. Точка вкола для блокади та катетеризації шийного сплетення є місце перетину зовнішньої яремної вени із заднім краєм грудинно-ключично-соскоподібного м'язу (рис. 8.5).

При невираженості зовнішньої яремної вени необхідно визначати точку вкола за місцем перетину лінії проведеної від кута нижньої щелепи до середини ключиці і заднім краєм грудинно-ключично-соскоподібного м'язу,

де і встановлюється катетер (рис. 8.6). Вводили 1 мл 4 % розчину ультракаїну.



**Рис. 8.5. Визначення точки уколу при блокаді поверхневого шийного сплетення. Кінчик пальця вказує на місце перетину зовнішньої яремної вени та заднього краю грудинно-ключично-соскоподібного м'язу.**



**Рис. 8.6. Підведення катетера до поверхневого шийного сплетення.**

У цільовому пункті встановлювали тонкий пластиковий катетер (G 22), довжиною 25 мм. Після встановлення катетер ниткою фіксується до шкіри.

#### **8.4. Комбіноване знеболення хворих (ТППЗ в поєднанні з НПЗЗ)**

Патогенетично біль поділяють на ноцицептивний, нейропатичний і змішаний. При онкологічних захворюваннях здебільшого біль має змішаний характер. Ноцицептивний біль виникає при периферичній ноцицептивній активації, тобто в зоні проведення оперативного втручання. Нейропатичний біль пов'язаний з ураженням або захворюванням соматосенсорної системи. Нейропатичний біль може виникати з різних причин: при безпосередньому здавлюванні нерву пухлиною, проведенні променевої та хіміотерапії, а також у разі супутньої патології, яка не пов'язана з онкологічним захворюванням.



**Рис. 8.7. Катетери біля трьох цільових пунктів.**

Тривалість і ефективність знеболення була прослідкована у всіх спостереженнях. Так, перші больові прояви з'явилися у середньому через 3 години, що у ряді випадків потребувало додатково введення знеболюючого засобу (ультракаїну) по катетарам. Але у першу добу після операції також

проводилось системне знеболення (кетанов по 1 мл двічі на добу). Тому місцеве знеболення не було дуже необхідним. Але ж на другу добу, при спробі хворого проковтнути слину або воду минуючи зонд, ці рухи язика і глотки викликали сильні больові відчуття, які потребували введення по катетерам анестетика, що виконувалось кожні 4-5 годин.

### **Резюме до розділу**

Розроблена система провідникових блокад дозволяє знеболити нейром'язові комплекси ротової порожнини і ротоглотки, тим самим блокувати зону первинної гіпералгезії та запобігти розвитку вторинної зони. Запропонована нами методика визначення точки вколу під вилицевою дугою на підставі особливостей будови двох шарів жувального м'язу та їх проекції на шкіру в підшкірній ділянці дає можливість індивідуально для пацієнта без визначення середини трагоорбітальної лінії проводити більш точкий вкол голки. Також запропоновано метод знеболення із зоною іннервації язикоглоткового нерва, як рухової, так і чутливих гілок, що важливо для знеболення акту ковтання. А широкі анастомози шийного сплетення, язикоглоткового та нижньощелепного нервів блокуються запропонованим нами комплексом провідникових блокад: на основі черепа, кореня язика та дна ротової порожнини, верхньої третини шиї. Всі види блокад завершуються катетеризацією нервових стовбурів, що дозволяє керувати знеболенням, тобто при появі болю хворий може повідомити лікаря про необхідність введення препарату за катетерам [57, 58, 212].

#### ***Матеріали, які викладені в розділі висвітлені в друкованих працях:***

1. Kushta A.A., Shuvalov S.M. Postoperative controlled analgesia in patients with head and neck cancer. Georgian Medical News. 2021;2(311):36-40.

2. Кушта А.О., Шувалов С.М. Особливості топографо-анатомічної будови криловидно-нижньощелепного простору, які впливають на ефективність проведення анестезій та хірургічних втручань. Вісник проблем

біології і медицини. 2022;2(164):33-45.

3. Kushta A.A., Shuvalov S.M. Features of the topographic and anatomical structure of the intratemporal fossa occurring during the blockade of the mandibular nerve adjacent to the foramen ovale. *International Journal of Medical Dentistry*. 2022; 3(26):499-505.

4. Кушта А.О., Шувалов С.М., винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, власник патенту. Спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки. Патент України UA143135 U13. 10 липня 2020. 4 с.

5. Кушта А.О., Шувалов С.М. Спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Київ. 2022. Реєстр. №1.

6. Кушта А.О. Сучасні методи оцінки важкості больового синдрому у онкологічних хворих з пухлинами голови та шиї. У: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія»; 11 травня 2018; Київ. Київ: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; 2018. с. 59-60.63/8/22.

7. Кушта А.О., Шувалов С.М. Післяопераційний біль та удосконалення методів знеболення при операціях в ділянці голови та шиї. У: Збірник матеріалів науково-практичної конференції за міжнародною участю з нагоди 100-річчя стоматологічного факультету НМУ; 12 травня 2020; Київ. Київ: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; 2020. с. 69-71.



## РОЗДІЛ 9

### УСУНЕННЯ ЯВИЩ ДИСБІОЗУ ТА ЗАПАЛЕННЯ У РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ

Пухлини ротової порожнини та ротоглотки з втягненням в процес сусідніх анатомічних структур вимагають комплексного підходу, який включає виконання розширених і комбінованих оперативних втручань із заміщенням дефектів клаптями, застосування променевої та хіміотерапії, що призводить до зниження імунної відповіді та підвищення частоти місцевого інфікування. Це в свою чергу може призводити до неспроможності післяопераційних швів, утворенню оростом та нориць. Розвиток інфекційних ускладнень погіршує реабілітацію хворих, призводить до зниження якості життя та затримує початок протипухлинної терапії. Запальні процеси призводять до дисбіозу, що в свою чергу, є наслідком ослаблення місцевого імунітету ротової порожнини.

Таким чином, на процес загоювання післяопераційних ран впливають медіатори запалення, розвиток дисбіозу та фактори місцевого імунітету ротової порожнини. Тому, для лікування хворих з пухлинами ротової порожнини та глотки в післяопераційному періоді необхідний комплекс лікувальних заходів, який включає корекцію неспецифічного місцевого імунітету разом з протизапальними та антидисбіотичними засобами.

Нами з метою усунення явищ дисбіозу та порушення імунного захисту ротової порожнини у хворих на рак було застосовано фітогель Лізоцим, який розроблено в ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (м. Одеса) (ТУ У 20.4-13903778-032:2012).

#### **9.1. Біохімічні маркери запалення і дисбіозу ротової порожнини у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки**

Дослідження проведено у 20 хворих по 10 з основної та групи порівняння.

В усіх пробах слини визначали активність каталази, вміст малонового діальдегіду, антиоксидантно-прооксидантний індекс, які є показниками активності антиоксидантно-прооксидантної системи ротової рідини. Також визначали показники антимікробного захисту та бактеріального обсіменіння порожнини рота у пацієнтів, що включало активність лізоциму, уреазу та ступінь дисбіозу. Ступінь дисбіозу ротової порожнини визначали за допомогою ферментативного методу дослідження ротової рідини за А.П. Левицьким [63], так автором було достовірно з'ясовано, що активність лізоциму в слині корелює з рівнем антимікробних факторів макроорганізму, а уреазу виробляється більшістю бактерій, але не виробляється соматичними клітинами, тому оцінка її активності може бути використана для визначення ступеню обсіменіння ротової порожнини мікроорганізмами. Хворим на рак ротової порожнини та ротоглотки забір слини проводили на 2 день госпіталізації, до оперативного втручання.

В табл. 9.1 наведені результати дослідження показників антиоксидантно-прооксидантної системи ротової рідини у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки. Активність каталази у ротової рідині хворих до лікування була зменшена у 2 рази, що говорить про низький ступінь антиоксидантного захисту, оскільки каталаза розглядається як маркер стану цієї системи.

*Таблиця 9.1*

**Показники антиоксидантно-прооксидантної системи ротової порожнини у хворих з онкопатологією даної ділянки (M±m), n=20**

Групи	Показники		
	Активність каталази, мкат/л	Вміст МДА, ммоль/л	Індекс АПІ
Норма (здорові особи)	0,31 ± 0,02	0,12 ± 0,01	25,83 ± 1,12
Хворі на рак ротової порожнини та ротоглотки	0,15 ± 0,01 p < 0,001	0,32 ± 0,012 p < 0,001	4,68 ± 0,21 p < 0,001

Примітка. p - показник достовірності відмінностей з нормою.

Представленні в табл. 9.1 результати визначення вмісту малонового діальдигіду (МДА) в ротовій рідині хворих свідчать про суттєве (у 2,7 рази) підвищення цього маркера при онкопатології ротової порожнини. МДА є вторинним продуктом пероксидації ліпідів (ПОЛ), тому збільшення його рівня можна пояснити зниженням антиоксидантного захисту, що корелює з даними про активність каталази.

Співвідношення стану антиоксидантної та прооксидантної систем, що відображає антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), різко знижено в 5,5 рази ( $p < 0,001$ ) та зміщено у бік активації прооксидантної системи у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки.

В табл. 9.2 наведені результати визначення показників антимікробного захисту та бактеріального обсіменіння ротової порожнини у хворих. Рівень активності лізоциму – основного антимікробного фактору ротової порожнини, ротової рідини хворих на рак даної ділянки був менший за норму у 4 рази ( $p < 0,001$ ). Це свідчить про зниження неспецифічного антимікробного фактору ротової порожнини, тобто порушення місцевого імунітету.

*Таблиця 9.2*

**Стан антимікробного захисту та бактеріальної контамінації ротової порожнини у хворих з онкопатологією даної ділянки ( $M \pm m$ ),  $n=20$**

Показники	Активність лізоциму, од/мл	Активність уреаз, мк-кат/л	Ступень дисбіозу (СД)
Норма (здорові особи)	$0,112 \pm 0,009$	$0,093 \pm 0,008$	$1,00 \pm 0,14$
Хворі з онкопатологією ротової порожнини та ротоглотки	$0,048 \pm 0,002$ $p < 0,001$	$0,342 \pm 0,017$ $p < 0,001$	$8,76 \pm 0,70$ $p < 0,001$

Примітка.  $p$  - показник достовірності відмінностей з нормою.

Про збільшення кількості мікроорганізмів у ротовій порожнині судили за рівнем активності ферменту уреазу, яка синтезується більшістю патогенної та умовно-патогенної мікробіоти. Як видно з даних табл. 9.2, рівень активності уреазу ротової рідини хворих з онкологією ротової порожнини був у 3,7 рази вище за нормальний рівень цього показника ( $p < 0,001$ ), що вказує на високу бактеріальну забрудненість ротової порожнини у хворих. Це свідчить про зниження захисних властивостей слини та слизової оболонки.

Розрахований за співвідношенням відносної активності уреазу та лізоциму показник ступеня дисбіозу (СД) у ротовій порожнині (табл. 9.2) свідчить про те, що у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки цей маркер у 8,7 разів перевищував значення у здорових осіб ( $p < 0,001$ ).

Отже, проведені біохімічні дослідження ротової рідини хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки продемонстрували збільшення мікробної контамінації, відповідно високим показником ступеню дисбіозу та зниженням неспецифічного антимікробного захисту (активність лізоциму).

Таким чином, у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки при госпіталізації до початку лікування був знижений рівень каталази та антиоксидантно-прооксидантний індекс ( $p < 0,001$ ), що свідчить про порушення неспецифічної резистентності, зокрема, зниження антиоксидантного захисту ротової порожнини. Ознакою запалення у ротовій порожнині спостерігаємих хворих є високий рівень МДА. Суттєво збільшена активність уреазу та ступінь дисбіозу ( $p < 0,001$ ) означає бактеріальну обсіменінність ротової порожнини у хворих на рак даної ділянки. Знижений рівень лізоциму ротової рідини ( $p < 0,001$ ) вказує на порушення місцевого імунітету [208].

Тому, отримані результати біохімічних показників ротової рідини необхідно враховувати для корекції місцевого імунітету та зниження запальних факторів, щоб покращити регенераторні властивості тканин та оцінці ефективності лікувального ефекту Лізоциму.

## **9.2. Лікувально-профілактична дія Лізоциму у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки**

Враховуючи отримані результати, в післяопераційному періоді у хворих з онкопатологією ротової порожнини та ротоглотки проводили корекцію місцевої імунної відповіді, неспецифічного антимікробного захисту для кращого загоювання ран та уникнення післяопераційних ускладнень фітогелем Лізоцим.

В клініці Лізоцим був застосований у 39 хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки (основна група). Біохімічне дослідження ефективності дії мукозо-адгезивного фітогелю Лізоциму було проведено у 10 хворих основної групи в післяопераційному періоді. Оральні аплікації гелем робили щоденно протягом 10 діб двічі на день після прийому їжі. Отримані показники порівнювали з аналогічними у 10 хворих групи порівняння, яким проводили видалення пухлини, закриття дефекту, звичайне зондове харчування, без застосування Лізоциму та показниками норми.

Хворі за 30 діб до дослідження не приймали антимікробні препарати. Усім хворим проводили видалення пухлини з закриттям післяопераційного дефекту.

Ефективність застосування фітогелю Лізоцим оцінювали за аналогічними показниками, що і до оперативного втручання.

В таблиці 9.3 наведені результати дослідження основних показників антиоксидантно-прооксидантної системи ротової рідини у хворих на рак при застосуванні Лізоциму та без нього.

Проведений аналіз показав, що місцеве застосування мукозо-адгезивного фітогелю Лізоциму сприяло достовірному збільшенню активності каталази у хворих основної групи на 60,0 % ( $p_1 < 0,001$ ), хоча її рівень не досягав норми. Підвищення активності каталази у ротовій рідині хворих свідчить про виражені антиоксидантні властивості проведеного лікування. На відміну від групи порівняння, де активність каталази змінилась

в меншій мірі ( $p_1 < 0,01$ ).

Таблиця 9.3

**Показники антиоксидантно-прооксидантної системи ротової порожнини у хворих на рак ( $M \pm m$ ),  $n=20$  до- та після операції (основна та група порівняння) та норма**

Групи		Показники		
		Активність каталази, мкат/л	Вміст МДА, ммоль/л	Індекс АПІ
Здорові (норма)		$0,31 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,01$	$25,83 \pm 1,12$
Основна, $n=10$	До операції	$0,15 \pm 0,01$ $p < 0,001$	$0,32 \pm 0,012$ $p < 0,001$	$4,68 \pm 0,21$ $p < 0,001$
	Після операції	$0,24 \pm 0,01$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$0,14 \pm 0,011$ $p > 0,2$ $p_1 < 0,001$	$17,14 \pm 1,09$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
Порівняння, $n=10$	До операції	$0,12 \pm 0,01$ $p < 0,001$	$0,38 \pm 0,013$ $p < 0,001$	$4,78 \pm 0,21$ $p < 0,001$
	Після операції	$0,16 \pm 0,01$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	$0,28 \pm 0,012$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$10,52 \pm 0,89$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Примітки:  $p$  - показник достовірності відмінностей з нормою;  $p_1$  - достовірність відмінностей між показником до та після лікування

Проведене місцеве лікування в основній групі сприяло зменшенню рівня МДА майже в 2,5 рази ( $p_1 < 0,001$ ) і його вміст відповідав значенням норми ( $p > 0,2$ ). В групі порівняння після операції показник перевищував норму в 2,3 рази. МДА, який є вторинним продуктом пероксидації ліпідів (ПОЛ), тому зниження його рівня можна пояснити ефективним пригніченням ПОЛ, внаслідок активації антиоксидантного захисту, що корелює з даними про активність каталази після запропонованого лікування з додаванням гелю Лізоцим.

Співвідношення стану антиоксидантної та прооксидантної систем, що відображає антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), різко знижено у 5,5 рази ( $p < 0,001$ ) та зміщено у бік активації прооксидантної системи у хворих на рак ротової порожнини, що встановлено на початковому етапі дослідження обох груп. Після лікування у основній групі АПІ ротової рідини хворих збільшився у 3,7 рази, але зберігався лише на рівні нижче нормальних значень ( $p < 0,05$ ). В групі порівняння цей показник теж збільшився, але лише в 2,2 рази (табл. 9.3).

В таблиці 9.4 наведені результати визначення показників антимікробного захисту та бактеріального обсіменіння ротової порожнини у хворих до та після операції. Рівень активності лізоциму ротової рідини хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки при поступленні в стаціонар до операції був менший за норму у 2,3 рази ( $p < 0,001$ ) в обох групах дослідження. Після застосування фітогелю активність лізоциму в основній групі збільшилася на 93,7 % ( $p_1 < 0,001$ ) в порівнянні з значенням цього показника до операції. Це може свідчити про стимулювання вироблення власного неспецифічного антимікробного фактору ротової порожнини, а також добре виражену антимікробну дію призначеного місцевого лікування. В групі порівняння після видалення пухлини спостерігалось зниження активності лізоциму на 26,9 % ( $p_1 < 0,05$ ) від вихідних показників та в 2,9 рази був менший за норму ( $p < 0,001$ ), що вказує на суттєве пригнічення місцевого антимікробного захисту після оперативного втручання.

З даних таблиці 9.4 видно, що рівень активності уреаз ротової рідини хворих до операції був у 3,7 рази вище за нормальний рівень цього показника ( $p < 0,001$ ), що свідчить про високу бактеріальну забрудненість ротової порожнини у хворих з пухлинами даної ділянки. Після курсу місцевого лікування Лізоцимом активність уреаз зменшилася на 68,1 % ( $p_1 < 0,001$ ) в ротовій рідині основної групи. Це свідчить про зменшення бактеріальної контамінації ротової порожнини за рахунок підвищення захисних властивостей запропонованого лікування ( $p > 0,2$ ). В групі порівняння

активність уреазі після хірургічного лікування зменшилась лише на 43,6 %.

Таблиця 9.4

**Стан антимікробного захисту та бактеріальної контамінації ротової порожнини у хворих з онкопатологією ротової порожнини ( $M \pm m$ ),  $n=20$  до- та після операції і місцевим застосуванням Лізоциму (основна та група порівняння) та норма**

Групи		Показники		
		Активність лізоциму, од/мл	Активність уреазі, мк-кат/л	Ступень дисбіозу (СД)
Здорові (норма)		$0,112 \pm 0,009$	$0,093 \pm 0,008$	$1,00 \pm 0,14$
Основна, $n=10$	До лікування	$0,048 \pm 0,004$ $p < 0,001$	$0,342 \pm 0,017$ $p < 0,001$	$8,76 \pm 0,70$ $p < 0,001$
	Після лікування	$0,093 \pm 0,008$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	$0,109 \pm 0,009$ $p > 0,2$ $p_1 < 0,001$	$1,41 \pm 0,18$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
Порівняння, $n=10$	До лікування	$0,052 \pm 0,004$ $p < 0,001$	$0,349 \pm 0,017$ $p < 0,001$	$8,16 \pm 0,63$ $p < 0,001$
	Після лікування	$0,038 \pm 0,002$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	$0,197 \pm 0,012$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$6,25 \pm 0,51$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$

Примітки:  $p$  - показник достовірності відмінностей з нормою;  $p_1$  - достовірність відмінностей між показником до та після операції.

Розрахований за співвідношенням відносної активності уреазі та лізоциму показник ступеня дисбіозу (СД) ротової порожнини (табл. 9.4) свідчать про те, що у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки цей маркер у 8,76 разів перевищував значення у здорових осіб ( $p < 0,001$ ). Проведене місцеве лікування Лізоцимом сприяло значному (на 83,9 %) зменшенню СД у ротовій порожнині хворих основної групи, про те, цей



показник перевищував у 1,4 рази нормальний рівень ( $p < 0,05$  і  $p_1 < 0,001$ ). В групі порівняння показник ступеня дисбіозу зменшився всього лише на 23,4 % і перевищував норму в 6,2 рази.

Таким чином, проведені біохімічні дослідження ротової рідини хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки продемонстрували високу антидисбіотичну та протизапальну ефективність запропонованого місцевого лікування фітогелем Лізоцим. Так, під його впливом в ротовій порожнині хворих встановлено зниження інтенсивності процесів пероксидації ліпідів (зміст МДА), зменшення мікробної контамінації (активність уреаз) та ступеня дисбіозу з одночасним підвищенням неспецифічного антимікробного захисту (активність лізоциму) та антиоксидантної системи (активність каталази та АПІ).

Загалом, у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки знижений рівень каталази та антиоксидантно-прооксидантний індекс ( $p < 0,001$ ), що вказує на порушення неспецифічної резистентності, зокрема, зниження антиоксидантного захисту. Високий рівень активності уреаз та ступеню дисбіозу ( $p < 0,001$ ) свідчать про підвищену бактеріальну обсіменінність ротової порожнини у хворих з онкопатологією даної ділянки. Знижений рівень активності лізоциму ротової рідини ( $p < 0,001$ ) хворих спостерігається при порушеннях місцевого імунітету. Результати досліджень вказують на високу антимікробну та антиоксидантну ефективність місцевого лікування мукозо-адгезивним фітогелем Лізоцим у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, що сприяє утворенню кращих умов для загоювання післяопераційних ран [209].

### **Резюме до розділу**

Особливістю нашого дослідження було вивчення окремих показників неспецифічного імунітету, стану мікробіоценозу, антиоксидантно-прооксидантної системи, а також їх корекція в післяопераційному періоді у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки. Наші дослідження

встановили, що після видалення пухлини знижується рівень лізоциму у ротовій рідині хворих, які не отримували додаткову терапію, що негативно позначається на загоєнні ран. А запропоноване місцеве лікування гелем Лізоцим ефективно підтримує власний антимікробний захист у ротовій порожнині хворих після видалення пухлини завдяки значному підвищенню активності лізоциму. Відсоток нагноєння ран значно знижується і сягає – 1,5%, по відношенню до цього показника у групі порівняння (без Лізоциму). Явища запалення та набряку теж зникали значно швидше. Термін зняття швів при застосуванні фітогелю Лізоцим скоротився на 3-4 доби. Тобто, у дослідженні перебігу ранового процесу у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки була виявлена значна антимікробна та імунопідтримуюча дія фітогелю Лізоцим, що сприяло кращим умовам регенерації тканин ран.

***Матеріали, які викладені в розділі висвітлені в друкованих працях:***

1. Kushta A.A. Bacterial insemination and antimicrobial protection of the oral cavity and its importance in the genesis of cancer in this area. International Journal of Medical Dentistry. 2022;4(26):669-673.
2. Kushta A.A., Makarenko O.A. Correction of dysbiosis and elimination of inflammation of the oral cavity in patients with malignant tumors. International Journal of Medical Dentistry. 2023;1(27):145-150.

## РОЗДІЛ 10

### **ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕТОДУ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З УРАХУВАННЯМ ОБ'ЄМІВ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ДЕФЕКТІВ, ЗНЕБОЛЕННЯ ТА КОРЕКЦІЇ НУТРИТИВНОГО СТАТУСУ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТАБОЛІЧНОГО ПРЕПАРАТУ.**

Комплексне лікування хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки складається не тільки з методів спрямованих на видалення пухлини та метастазів, а й відновлення об'ємів органу та рухомості, також корекцію загального стану, місцевого неспецифічного імунітету, нутритивної підтримки та адекватного знеболення для відновлення функцій.

Хворим, які знаходяться на лікуванні з приводу пухлин ротової порожнини та глотки, крім видалення пухлини та обрання оптимального методу заміщення дефекту тканин, знеболення, необхідно включати в схему лікування сучасні препарати, які б корегували нутритивний статус, що зменшує кількість ускладнень, покращує регенерацію тканин та скорочує період реабілітації хворих. Крім того, виснажені хворі погано переносять не тільки оперативне втручання, але ж і хіміо- та променеву терапію. Проблеми харчування пов'язані також з необхідністю зондового харчування.

#### **10.1. Хірургічний етап комплексного лікування хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки й оцінка ступеня функціональних порушень при різних об'ємах тканин, що видаляються**

Відомо, що при хірургічному видаленні пухлини ротової порожнини та ротоглотки головним є онкологічний принцип оперування тільки в межах здорових тканин, відступаючи від видимої межі пухлини мінімум на 2 см. Але при застосуванні регіонарних шкірно-м'язових та віддалених вільних артеріалізованих клаптів, можливість пластичного закриття післяопераційного дефекту для хірургів та хворого значно покращуються.

Великий об'єм перенесених у місце дефекту клаптів дозволяє враховувати не тільки онкологічні принципи, але ж і анатомо-фізіологічні, тобто об'єм органу, його рухомість, функціональну активність.

У попередньому «Розділі 7» нами було описано вагомість язиково-піднебінного рефлексу, як основу початкової фази ковтання. Так, у передньому відділі язика та дна ротової порожнини нами було проведено 8 операцій з приводу раку I-III стадії. Об'єм оперативних втручань охоплював передню третину язика з його кінчиком та тканинами дна ротової порожнини. В блок тканин, що видаляли потрапляли, крім слизової оболонки, зовнішні та власні м'язи, підборідно-язиковий м'язи. Зниження функціональної активності органів ротової порожнини та ковтання сягала 1 ступеня по розробленій нами систематизації, як правило дефект був закритий рухомими оточуючими тканинами.

При розташуванні післяопераційного дефекту у середній третині язика та дна ротової порожнини (18 хворих) обмеження рухомості та функціональної активності тканин також відповідала 1-2 ступеню порушень. Всі дефекти були закриті місцевими тканинами, регіонарними та вільними артеріалізованими шкірно-м'язовими трансплантатами.

Післяопераційні дефекти задньої третини та кореня язика (13 хворих) являють собою найбільш складну хірургічну проблему, як для вибору методу пластики, так і для відновлення акту ковтання у хворого. В об'ємі тканин, що виділяються при даній патології, як правило, входять гемірезекція язика практично до під'язикової кістки, тканини дна ротової порожнини та м'якого піднебіння. Важкість функціональних порушень ковтання в більшості залежить від межі резекції ротоглотки, яка погіршується з продовженням її в глибину глотки. Післяопераційні дефекти звідновлювали регіонарними та вільними артеріалізованими шкірно-м'язовими трансплантатами.

Суттєвими орієнтирами межі резекції є згортки по внутрішній поверхні бічної стінки глотки: крилоподібно-нижньощелепна, передня та задня піднебінні згортки та шило-глотковий м'яз. При включенні його у межі

резекції акт ковтання настільки погіршується, що його відновлення стає сумнівним. А при поширенні лінії резекції у гортаноглотку у грушоподібний синус у підслизовому шарі велика ймовірність пошкодження верхнього гортанного нерву, що призводить до аспірації гортані та її паралічу. Дані утворення включають у себе нейро-м'язові комплекси, які мають походження з III зябрової дуги та інервуються язикоглотковим нервом.

Зберігаючи зону іннервації n. stylopharyngeus (III зяброва дуга) забезпечується функціональна активність кореня язика, піднебінних дужок та глотки внаслідок збереження рухової гілки n. stylopharyngeus, а також його зв'язків через сполучну гілку з лицевим нервом (r. communicans n. facialis).

У хворих основної групи післяопераційні дефекти були заміщені 56 % місцевими тканинами, 44 % шкірно-м'язовими регіонарними клаптями та віддаленими артеріалізованими з застосуванням мікрохірургічної техніки.

В залежності від об'ємів видалених тканин нами були застосовані різні методики заміщення та відновлення післяопераційних дефектів.

*Клінічний приклад 1.* Хворий Б., 58 р., медична карта № 29, діагноз: Рак бічної поверхні язика справа з метастазами в лімфатичні вузли шиї справа III стадія (T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>), II клінічна група, знаходився на лікуванні в КНП «Подільському регіональному центрі онкології Вінницької обласної Ради». Хворому було проведено нижню тимчасову трахеостомію, фасціально – футлярну дисекцію шиї справа, гемірезекцію язика справа до передньої піднебінної дужки (рис. 10.1). Післяопераційний дефект заміщений пластиком місцевими тканинами, крім того кінчик язика збережений, що забезпечує контакт його з піднебінною площадкою та ефективність скорочення м'язів язика (рис. 10.2).

Під час операції встановлено катетери біля овального отвору (в місці виходу нижньощелепного нерву) та біля кореня язика (в ділянці проходження язикоглоткового нерву) для тривалого післяопераційного провідникового знеболення (ТППЗ). Катетери фіксовані до шкіри (рис. 10.3). Для ТППЗ використовували розчин ультракаїну 4 % - 1 мл у кожен катетер. Тривалість

анестезії спостерігалася 4-5 годин. набряк в ділянці післяопераційної рани на 3 добу помірний і не заважає функціонуванню язика.



**Рис. 10.1.** Дефект після гемірезекції язика.



**Рис. 10.2.** Результат заміщення дефекту язика місцевими тканинами на 3 добу.

По завершенню оперативного втручання встановлено назоезофагальний зонд для харчування. Хворий отримував харчову суміш «Peptamen» 3 рази в день по 500 мл та внутрішньовенно 40 % Глутаргін – 5 мл, місцево в ротовій порожнині аплікації фітогелем Лізоцим тричі на день.



**Рис. 10.3. Методика катетеризації гілок нижньощелепного та язикоглоткового нервів з метою тривалого післяопераційного провідникового знеболення.**

Аналізуючи біохімічні показники крові хворого до операції було виявлено, що рівень загального білка та альбуміну склав 65,7 г/л та 35 г/л, абсолютне число лімфоцитів становили 1,4 тис. в 1 мкл, показники сечовини досягали 5,9 ммоль/л, глюкози - 3,9 ммоль/л, кетонів тіла - 1,1 ммоль/л, а після оперативного та комплексного лікування на 10 добу рівень загального білка та альбуміну, абсолютне число лімфоцитів – 77,3 г/л та 37,4 г/л, 1,8 тис. в 1 мкл відповідно, сечовини - 4,5 ммоль/л, глюкози - 4,4 ммоль/л та кетонів тіла - 0,8 ммоль/л.

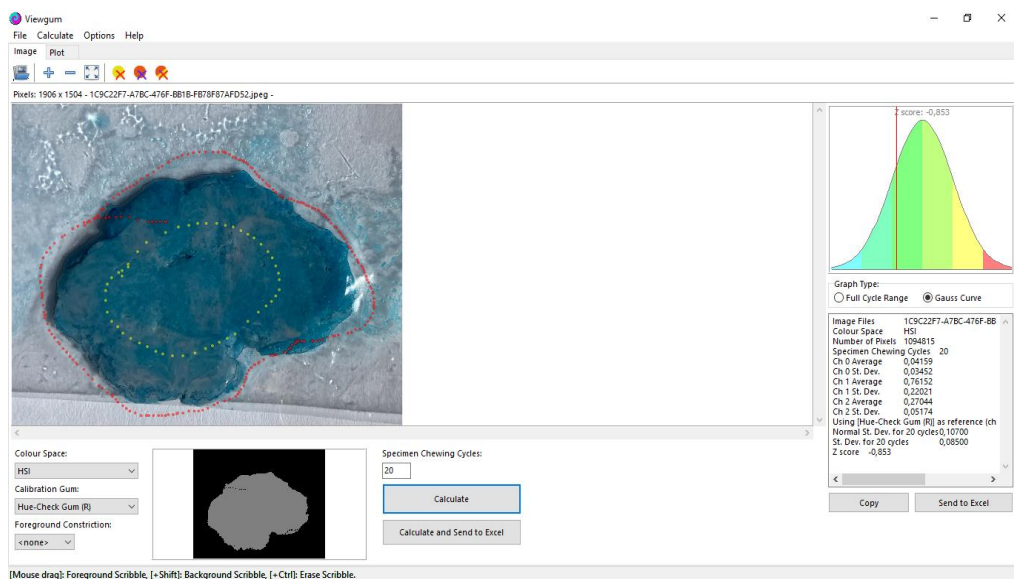
При оцінці ступеню дисбіозу у ротовій порожнині до лікування біохімічні маркери запалення були представлені наступними показниками: активність каталази досягала 0,16 мкат/л, лізоциму - 0,054 од/мл, уреазі - 0,372 мк-кат/л, вміст МДА - 0,28 ммоль/л. Таким чином, АП індекс склав 4,40, а ступінь дисбіозу - 7,45. На 10 добу спостережень після проведеного лікування аналогічні показники значно покращились та сягали наступних значень: активність каталази - 0,30 мкат/л, лізоциму - 0,102 од/мл, уреазі -

0,129 мк-кат/л, вміст МДА 0,10 ммоль/л. Таким чином, АП індекс склав 17,42, ступінь дисбіозу - 1,87. Результати дослідження вказують на нормалізацію активності маркерів запалення та утворенню сприятливих умов для регенерації рани.

Післяопераційний період проходив без ускладнень. Дренаж з рани в піжничньощелепній ділянці видалений на 2 добу післяопераційного періоду. Назоезофагальний зонд видалений на 10 добу.

З метою комплексної оцінки функціонального стану органів ротової порожнини та глотки - м'язів дна рота, язика, щік та наявності зубів в до- та післяопераційному періоді проводили дослідження жувальної ефективності, ультразвукову діагностику функціональної активності тканин ротової порожнини та глотки при акті ковтання.

Жувальну ефективність, як інструмент аналізу функціональної адаптації, визначали за допомогою двокольорових жувальних гумок Orophys Hue-check gum (Швейцарія). Жувальна проба базується у змішуванні гумок двох кольорів за 20 жувальних рухів. Програмне забезпечення та обчислювання включало в себе пакет «Viewgum» та Excel (рис. 10.4).



**Рис. 10.4.** Ділянки гумкового болюсу (аналог харчової грудки) з виділеними сегментами недостатнього змішування при дефектах м'яких тканин ротової порожнини та зубних рядів.



Використовуючи метод кластеризації k-середніх, жувальну ефективність оцінювали для кожного болюса шляхом оцінки змішаних та незмішаних ділянок. До оперативного втручання функціональна активність органів ротової порожнини складала 0,69, що відповідає помірному змішуванню болюсу. Після проведеної реконструкції язика на 10 добу - 0,65, що відповідає також помірному змішуванню болюсу, що вірогідно пов'язано з відсутністю повного відновленого об'єму видалених тканин.

Акт ковтання та функціональну активність тканин ротової порожнини та глотки досліджували за допомогою ультразвуку, де визначали наступні показники: підборідно-під'язикову відстань, поздовжню довжину надпід'язикової групи м'язів та довжину переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини та на стороні з пухлиною. Показники реєстрували у спокої та під час ковтання, до оперативного втручання та після комплексного лікування з пластичним заміщенням дефекту. До операції підборідно-під'язикова відстань становила у спокої 40,7 мм, а під час ковтання – 33,1 мм, після проведеного оперативного втручання на 10 добу – у спокої 40,7 мм, при ковтанні – 35,1 мм. Поздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів у спокої до операції та після складала 8,7 мм та 8,5 мм відповідно, а під час ковтання до операції - 13,7 мм та після – 11, мм. Довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини у спокої до операції становила 7,5 мм, а під час ковтання - 9,2 мм та після операції у спокої - 6,4 мм, під час ковтання - 7,4 мм. До операції довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною сягала у спокої 6,6 мм, а при ковтанні - 7,8 мм, а після проведеного оперативного втручання у спокої становила 5 мм та при ковтанні - 6 мм.

При ультразвуковому дослідженні було виявлено зниження амплітуди скорочення м'язів в післяопераційному періоді, проте різниця скорочення поздовжньої довжини надпід'язикової групи м'язів була >20 % в В-режимі та >30 % в М-режимі та переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній

проекції на стороні з пухлиною >13 % в В- та М-режимі.

За комплексною оцінкою функціонального стану на основі жувальної проби та результатів ультразвукового дослідження акту ковтання на 10 добу встановлено 1 ступінь дисфагії.

Показник болю під час акту ковтання визначали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) на 1 і 3 доби, як помірний біль (5 і 4 бали відповідно), на 7 та 10 доби склав 3 та 2 бали відповідно.

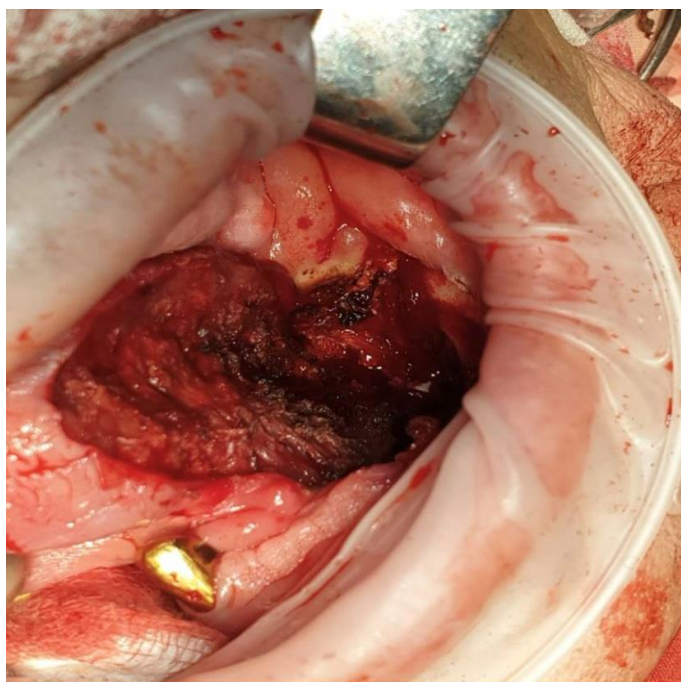
Протягом стаціонарного лікування вивчали результати впливу проведеного оперативного втручання, протибольової терапії методом ТППЗ та застосування супортивної терапії на якість життя за допомогою опитувальника EORTC-QLQ-N&N35 на 3, 7 та 10 післяопераційну добу. Так, за результатами дослідження спостерігали позитивну динаміку на 3 добу – 59 бали, на 7 – 49 та 10 добу – 35 балів.

Тривалість післяопераційного перебування хворого в стаціонарі становила 10 діб, що відповідало часу загоювання рани та видалення назезофагального зонду. Результати лікування можна оцінити, як позитивні, а операцію - достатньо функціонально успішною, тому що показник жувальної ефективності фактично не змінився і відповідає вихідних показникам. Форма язика була деформована, тому що об'єм втрачених тканин не був заміщений, проте його мобільність обмежена частково і збережений кінчик язика для початкового етапу ковтання.

*Клінічний приклад 2.* Хворий А., 59 р., медична карта № 561, діагноз: Рак бічної поверхні язика з розповсюдженням на дно порожнини рота зліва, метастази в лімфовузлі шиї зліва III стадія (T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>), II клінічна група, знаходився на лікуванні в КНП «Подільському регіональному центрі онкології Вінницької обласної Ради». Хворому виконано нижню тимчасову трахеостомію, фасціальну – футлярну дисекцію шиї зліва, гемірезекцію язика зліва до передньої піднебінної дужки (рис. 10.5 – 10.6).

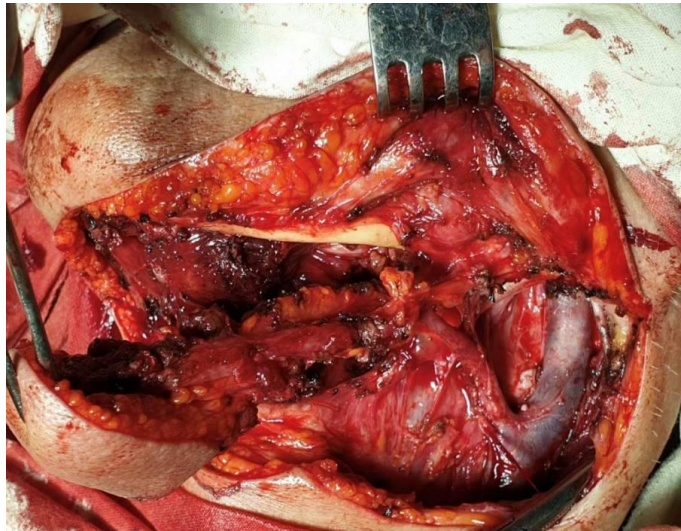


**Рис. 10.5.** Рак язика зліва з розповсюдженням на слизову дно ротової порожнини.



**Рис. 10.6.** Дефект м'яких тканин після видалення пухлини дна ротової порожнини.

Для заміщення післяопераційного дефекту та відновлення видалених тканин обрано шкірно-жировий підпідборідний клапоть. Тому, сформовано клапоть в підпідборідній ділянці з переднім червцем двочервцевого м'язу та підборідно-під'язиковим м'язом з мобілізованою судинною ніжкою (рис. 10.7).



**Рис. 10.7. Забір підпідборідного клаптя.**

Виконана реконструкція язика та дна ротової порожнини ангіосомним шкірно-жировий підпідборідним клаптем, який проведено через тунель в піднижньощелепній ділянці (рис.10.8.).



**Рис. 10.8. Відновлення післяопераційного дефекту язика та дна ротової порожнини зліва артеріалізованим шкірно-жировим підпідборідним клаптем.**

Під час операції встановлено катетери біля овального отвору в місці виходу нижньощелепного нерву для тривалого післяопераційного провідникового знеболення (ТППЗ). Катетер фіксований до шкіри (рис. 10.9). Для ТППЗ використовували розчин ультракаїну 4% - 2 мл. Тривалість

анестезії спостерігалася 4-5 годин. набряк в ділянці післяопераційної рани на 3 добу помірний і не заважає функціонуванню язика.



**Рис. 10.9. Катетер встановлений поблизу нижньощелепного нерву для тривалого післяопераційного провідникового знеболення.**

По завершенню оперативного втручання встановлено назоезофагальний зонд для харчування. Адже, локалізація пухлини в середній та задній третині язика, як правило, потребує проведення операції, яка включає резекцію язика. Внаслідок цих операцій виконується резекція *m. genioglossus, palatoglossus, hyoglossus, styloglossus* і частково *mylohyoideus*, що призводить до повної неможливості прийому їжі через рот. Зондове харчування проводилось протягом 10 діб. Хворий отримував харчову суміш «Peptamen» 3 рази в день по 500 мл та внутрішньовенно 40 % Глутаргін – 5 мл, місцево в ротовій порожнині аплікації фітогелю Лізоцим тричі на день.

При аналізі біохімічних показників крові хворого до операції було виявлено, що рівень загального білка та альбуміну склав 67,5 г/л та 34 г/л, абсолютне число лімфоцитів становили 1,6 тис. в 1 мкл, показники сечовини досягали 6,4 ммоль/л, глюкози - 4,1 ммоль/л, кетонів тіла - 1,2 ммоль/л, а

після оперативного та комплексного лікування на 10 добу рівень загального білка та альбуміну, абсолютне число лімфоцитів – 78,2 г/л та 36,5 г/л, 1,9 тис. в 1 мкл відповідно, сечовини - 5,5 ммоль/л, глюкози - 4,7 ммоль/л та кетонів тіла - 0,8 ммоль/л.

Біохімічні маркери запалення при оцінці ступеню дисбіозу у ротовій порожнині до лікування були представлені наступними показниками: активність каталази досягала 0,20 мкат/л, лізоциму - 0,046 од/мл, уреазі - 0,356 мк-кат/л, вміст МДА - 0,31 ммоль/л. Таким чином, АП індекс склав 4,86, а ступінь дисбіозу - 8,10. На 10 добу спостережень після проведеного лікування аналогічні показники значно покращились та сягали наступних значень: активність каталази - 0,18 мкат/л, лізоциму - 0,098 од/мл, уреазі - 0,090 мк-кат/л, вміст МДА 0,08 ммоль/л. Таким чином, АП індекс склав 18,0, ступінь дисбіозу - 1,20. Результати дослідження вказують на нормалізацію активності маркерів запалення та утворенню сприятливих умов для регенерації рани.

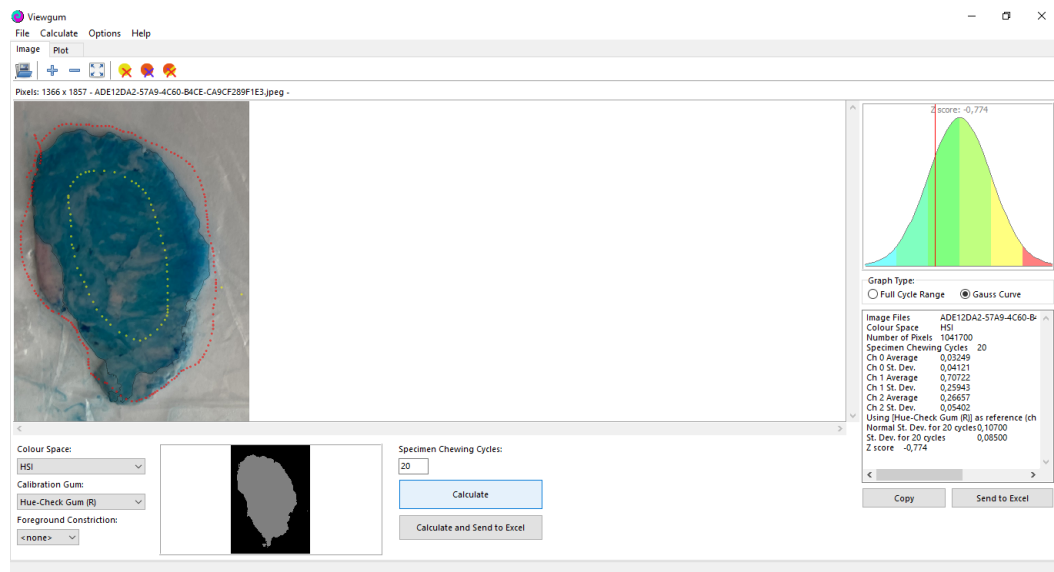
Післяопераційний період проходив без ускладнень. Дренаж з рани в піжничньощелепній ділянці видалений на 3 добу післяопераційного періоду. Назоезофагальний зонд видалений на 10 добу.

З метою комплексної оцінки функціонального стану органів ротової порожнини та глотки - м'язів дна рота, язика, щік та наявності зубів в до- та післяопераційному періоді проводили дослідження жувальної ефективності, ультразвукову діагностику функціональної активності тканин ротової порожнини та глотки при акті ковтання.

Жувальну ефективність визначали за допомогою двокольорових жувальних гумок Orophys Hue-check gum (Швейцарія), змішуючи гумки за 20 жувальних рухів та обчислюючи пакетом «Viewgum» (рис. 10.10).

Методом кластеризації k-середніх жувальну ефективність оцінювали для кожного болюса шляхом оцінки змішаних та незмішаних ділянок. До оперативного втручання функціональна активність складала 0,65, що відповідає помірному змішуванню болюсу. Після проведеної реконструкції язика на 10

добу - 0,67, що відповідає також помірному змішуванню болюсу.



**Рис. 10.10. Ділянки гумкового болюсу (аналог харчової грудки) з виділеними сегментами недостатнього змішування при дефектах тканин ротової порожнини та зубних рядів.**

Акт ковтання та функціональну активність тканин ротової порожнини та глотки досліджували за допомогою ультразвуку, де визначали наступні показники: підборідно-під'язикову відстань, поздовжню довжину надпід'язикової групи м'язів та довжину переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини та на стороні з пухлиною. Показники реєстрували у спокої та під час ковтання, до оперативного втручання та після комплексного лікування з пластичним заміщенням дефекту. До операції підборідно-під'язикова відстань становила у спокої 37,5 мм, а під час ковтання – 28,7 мм, після проведеного оперативного втручання на 10 добу – у спокої 37,5 мм, при ковтанні – 29,7 мм. Поздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів у спокої до операції та після складала 8,2 мм та 8,5 мм відповідно, а під час ковтання до операції - 10,2 мм та після – 10,1 мм. Довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини у спокої до операції становила 6,7 мм, а під час ковтання – 7,9 мм та після операції у спокої - 6,5 мм, під час ковтання - 7,7 мм. До операції довжина переднього

черевця двочервцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною сягала у спокої 6,1 мм, а при ковтанні - 7,5 мм, а після проведеного оперативного втручання у спокої становила 5,9 мм та при ковтанні – 7 мм.

При ультразвуковому дослідженні було виявлено зниження амплітуди скорочення м'язів в післяопераційному періоді. Так, різниця скорочення повздожньої довжини надпід'язикової групи м'язів була в межах 15- 20 % в В-режимі та в межах 25-30 % в М-режимі та переднього черевця двочервцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в діапазоні 10-13 % в В- та М-режимі.

За комплексною оцінкою функціонального стану на основі жувальної проби та результатів ультразвукового дослідження акту ковтання на 10 добу встановлено 2 ступінь дисфагії.

Показник болю під час акту ковтання визначали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) на 1 добу, як помірний біль (5 балів), 3 - 5 балів, на 7 добу склав 3 бали та 10 – 2 бали (слабкий).

Протягом стаціонарного лікування вивчали результати впливу проведеного оперативного втручання, протибольової терапії методом ТППЗ та застосування супортивної терапії на якість життя за допомогою опитувальника EORTC-QLQ-N&N35 на 3, 7 та 10 післяопераційну добу. Так, за результатами дослідження спостерігали позитивну динаміку на 3 добу – 57 бали, на 7 – 46 та 10 добу – 34 бали.

Тривалість післяопераційного перебування хворого в стаціонарі становила 10 діб, що відповідало часу загоювання рани та видалення назезофагального зонду. Результати лікування можна оцінити, як позитивні, а операцію - функціонально успішною, тому що показник жувальної ефективності фактично не змінився і відповідає вихідних показникам. Форма язика була відновлена, його мобільність майже не обмежена, тому що об'єм втрачених тканин був заміщений.

*Клінічний приклад 3.* Хворий Т., 52 р., медична карта № 83, діагноз: Рак дна порожнини рота передньо-бічний відділ справа, метастази в лімфовузли



ший справа III стадія (T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>), II клінічна група, знаходився на лікуванні в КНП «Подільському регіональному центрі онкології Вінницької обласної Ради». Об'єм оперативного втручання полягав у проведенні нижньої тимчасової трахеостомії, фасціальній – футлярній дисекції шиї справа, резекції дна ротової порожнини з резекцією язика та пластикою шкірно-м'язовим клаптом великого грудного м'язу (рис. 10.11 – 10.12).



**Рис. 10.11. Дефект після видалення пухлини дна ротової порожнини.**



**Рис. 10.12. Заміщення дефекту регіонарним шкірно-м'язовим клаптом великого грудного м'язу.**

На передній стінці грудної клітини викроєний шкірно-м'язовий клапоть розміром 12 на 8 см, який відсепарований до ділянки судинної ніжки. Ніжка була стоншена та мобілізована. Клапоть через підшкірний тунель на шиї введений в ротову порожнину через діафрагму дна ротової порожнини справа (рис. 10.13).



**Рис. 10.13. Переміщення регіонарного шкірно-м'язового клаптя підшкірно.**

Під час операції встановлено катетери біля овального отвору в місці виходу нижньощелепного нерву та поверхневого шийного сплетення для тривалого післяопераційного провідникового знеболення (ТППЗ). Катетер фіксований до шкіри (рис. 10.14). Для ТППЗ використовували розчин ультракаїну 4 % - 2 мл. Тривалість анестезії спостерігалася до 5 годин. набряк в ділянці післяопераційної рани на 3 добу помірний і не заважає функціонуванню язика.

По завершенню оперативного втручання встановлено назезофагальний зонд для харчування. Хворий отримував харчову суміш «Peptamen» 3 рази в день по 500 мл та внутрішньовенно 40 % Глутаргін – 5 мл, місцево в ротовій порожнині аплікації фітогелю Лізоцим тричі на день.



**Рис. 10.14. Інтраопераційно встановлено катетери поблизу нижньощелепного нерву та поверхневого шийного сплетення.**

Аналізуючи біохімічні показники крові хворого до операції було виявлено, що рівень загального білка та альбуміну склав 75,3 г/л та 35 г/л, абсолютне число лімфоцитів становили 1,6 тис. в 1 мкл, показники сечовини досягали 6,5 ммоль/л, глюкози - 3,7 ммоль/л, кетонові тіла - 0,9 ммоль/л, а після оперативного та комплексного лікування на 10 добу рівень загального білка та альбуміну – 81,2 г/л та 37,5 г/л відповідно, абсолютне число лімфоцитів становили 1,71,6 тис. в 1 мкл, сечовини - 5,3 ммоль/л, глюкози - 4,5 ммоль/л та кетонові тіла - 0,7 ммоль/л.

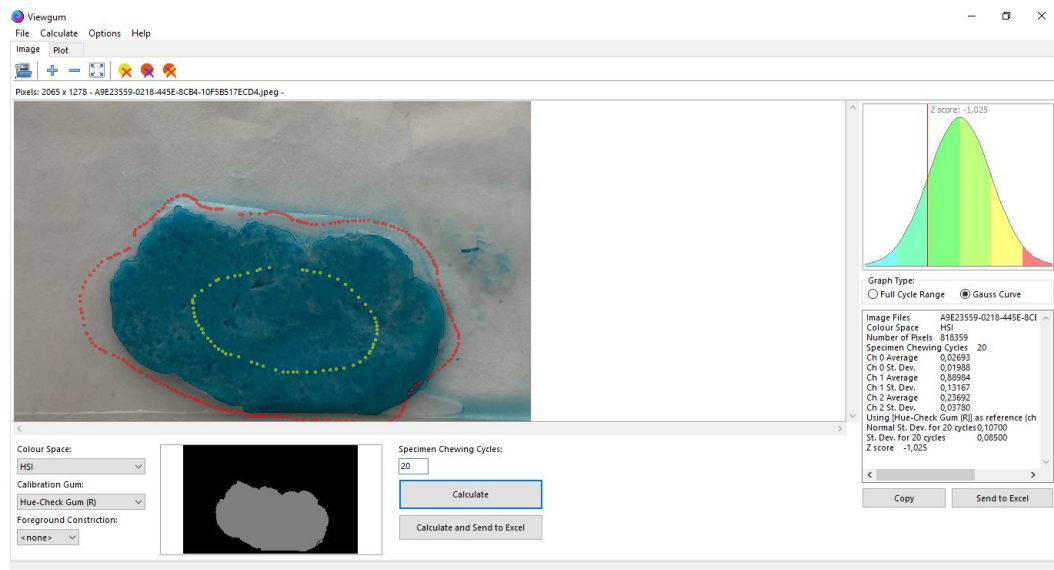
При оцінці ступеню дисбіозу у ротовій порожнині до лікування біохімічні маркери запалення були представлені наступними показниками: активність каталази досягала 0,14 мкат/л, лізоциму - 0,058 од/мл, уреазі - 0,372 мк-кат/л, вміст МДА - 0,36 ммоль/л. Таким чином, АП індекс склав 4,72, а ступінь дисбіозу - 9,26. На 10 добу спостережень після проведеного лікування аналогічні показники значно покращились та сягали наступних значень: активність каталази - 0,26 мкат/л, лізоциму - 0,075 од/мл, уреазі - 0,087 мк-кат/л, вміст МДА 0,16 ммоль/л. Таким чином, АП індекс склав 16,75, ступінь дисбіозу - 1,0. Результати дослідження вказують на

нормалізацію активності маркерів запалення та утворенню сприятливих умов для регенерації рани.

Післяопераційний період проходив без ускладнень. Назоезофагальний зонд видалений на 10 добу.

З метою комплексної оцінки функціонального стану органів ротової порожнини та глотки - м'язів дна рота, язика, щік та наявності зубів в до- та післяопераційному періоді проводили дослідження жувальної ефективності, ультразвукову діагностику функціональної активності тканин ротової порожнини та глотки при акті ковтання.

Жувальну ефективність визначали за допомогою двокольорових жувальних гумок Orophys Hue-check gum (Швейцарія) після змішування їх за 20 жувальних рухів та обчислювали програмним пакетом «Viewgum» (рис. 10.15).



**Рис. 10.15.** Ділянки гумкового болюсу (аналог харчової грудки) з виділеними сегментами недостатнього змішування при дефектах тканин ротової порожнини та зубних рядів.

Методом кластеризації k-середніх оцінювали жувальну ефективність для кожного болюсу шляхом оцінки змішаних та незмішаних ділянок. До оперативного втручання функціональна активність складала 0,78, що

відповідає хорошому змішуванню болюсу. Після проведеної реконструкції дна ротової порожнини та язика на 10 добу - 0,72, що відповідає також помірному змішуванню болюсу, що вірогідно пов'язано з об'ємним післяопераційним дефектом.

Акт ковтання та функціональну активність тканин ротової порожнини та глотки досліджували за допомогою ультразвуку, де визначали наступні показники: підборідно-під'язикову відстань, поздовжню довжину надпід'язикової групи м'язів та довжину переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини та на стороні з пухлиною. Показники реєстрували у спокої та під час ковтання, до оперативного втручання та після комплексного лікування з пластичним заміщенням дефекту. До операції підборідно-під'язикова відстань становила у спокої 35,5 мм, а під час ковтання – 29,5 мм, після проведеного оперативного втручання на 10 добу – у спокої 35,2 мм, при ковтанні – 30,5 мм. Поздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів у спокої до операції та після складала 7,7 мм та 6,9 мм відповідно, а під час ковтання до операції - 10,3 мм та після – 8,7 мм. Довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини у спокої до операції становила 5,7 мм, а під час ковтання - 7,1 мм та після операції у спокої - 5,6 мм, під час ковтання - 7,0 мм. До операції довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною сягала у спокої 5,3 мм, а при ковтанні - 6,6 мм, а після проведеного оперативного втручання у спокої становила 5,6 мм та при ковтанні – 6,2 мм.

При ультразвуковому дослідженні було виявлено зниження амплітуди скорочення м'язів в післяопераційному періоді. Так, різниця скорочення повздовжньої довжини надпід'язикової групи м'язів була в межах 15- 20 % в В-режимі та в межах 25-30 % в М-режимі та переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в діапазоні 10- 13 % в В- та М-режимі.

За комплексною оцінкою функціонального стану на основі жувальної

проби та результатів ультразвукового дослідження акту ковтання на 10 добу встановлено 2 ступінь дисфагії.

Показник болю під час акту ковтання визначали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) на 1 добу, як сильний біль (6 балів), 3 - 4 бали (помірний), 7 - 2 бали та 10 добу – 2 балів (слабкий).

Протягом стаціонарного лікування вивчали результати впливу проведеного оперативного втручання, протибольової терапії методом ТППЗ та застосування супортивної терапії на якість життя за допомогою опитувальника EORTC-QLQ-N&N35 на 3, 7 та 10 післяопераційну добу. Так, за результатами дослідження спостерігали позитивну динаміку на 3 добу – 56 бали, на 7 – 45 та 10 добу – 32 балів.

Назоезофагальний зонд за об'єктивними показниками жувальної ефективності та ультразвукового дослідження акту ковтання видалений на 10 добу після операції. Результати лікування можна оцінити, як позитивні, а операцію - достатньо функціонально успішною, тому що показник жувальної ефективності фактично не змінився і відповідає вихідних показникам. Форма дна ротової порожнини та язика була відновлена, його мобільність майже не обмежена, тому що об'єм втрачених тканин був заміщений.

*Клінічний приклад 4.* Хворий З., 38 р., медична карта № 933, діагноз: Рак бічної поверхні язика справа з метастазами в лімфовузли шиї з обох сторін IVa стадія (T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>), II клінічна група, знаходився на лікуванні в КНП «Подільському регіональному центрі онкології Вінницької обласної Ради». Хворому було проведено нижню тимчасову трахеостомію, фасціальну – футлярну дисекцію шиї зліва, радикальну шийну дисекцію справа, геміглотомію справа з реконструкцією вільним променеви́м клаптом передпліччя (рис. 10.16-10.17).

Для реконструкції язика обрано клапот з недомінуючої руки. Він кровопостається променевою артерією та венозний відтік проходить по головній та кмітантній вені (рис. 10.18).



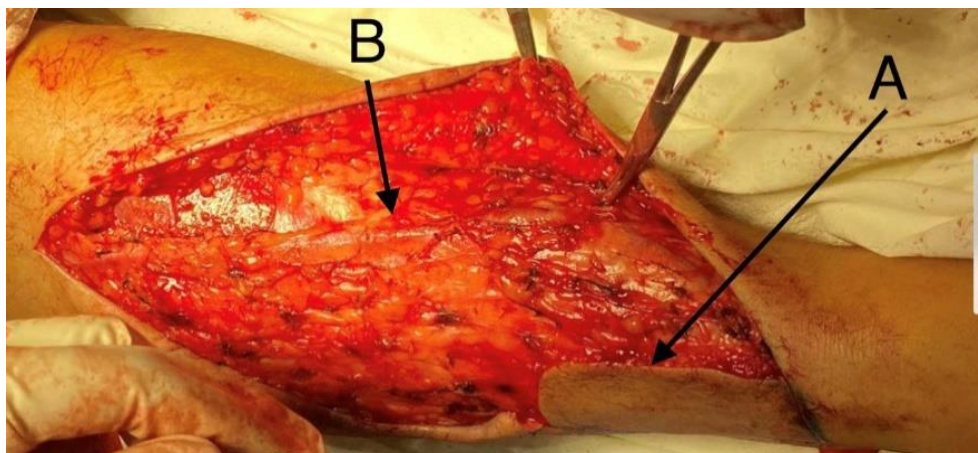
**Рис. 10.16. Дефект після геміглосектомії.**



**Рис. 10.17. Вільний променевий клапоть з судинами.**

Клапоть перенесено в ділянку дефекту язика методом протягування через м'язи діафрагми дна ротової порожнини. Виконано мікросудинні анастомози променевої та лицевої артерії кінець в кінець. Сформовано венозні анастомози між головною, комітантною та лицевою венами. Клапоть пришитий до збереженої частини язика. На 3 добу після операції клапоть рожевий, з достатнім кровообігом, набряк помірний (рис. 10.19). Кінчик

язика припіднятий до піднебінної площадки.



**Рис. 10.18.** Виділення променевого клаптя передпліччя: А – тканинний клапоть; В – головна вена.



**Рис. 10.19.** Результат пластичного заміщення дефекту язика після геміглосектомії на 3 добу.

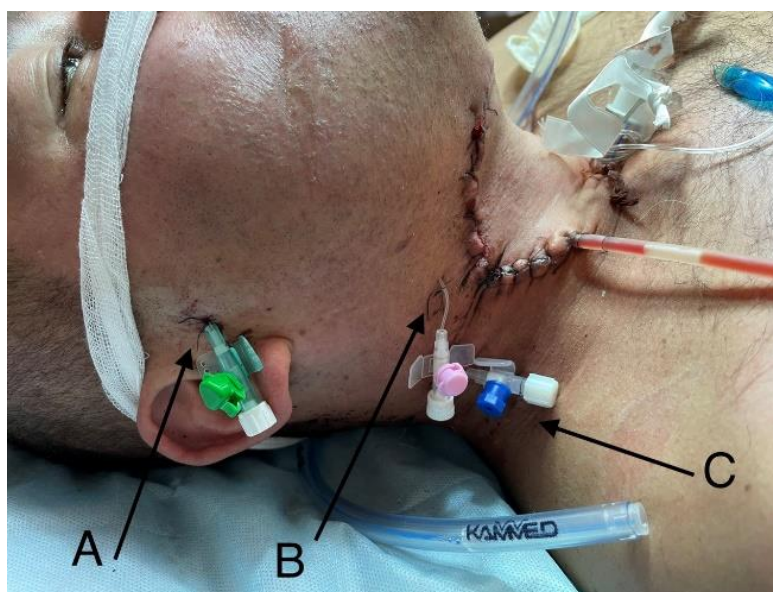
Дефект в ділянці забору променевого клаптя закрито вільним дермальним клаптем (рис. 10.20).





**Рис. 10.20. Донорська ділянка передпліччя.**

Встановлено катетери для тривалого післяопераційного провідникового знеболення (ТППЗ) біля овального отвору (в місці виходу нижньощелепного нерву) та біля кореня язика (в ділянці проходження язикоглоткового нерву) та поверхневого шийного сплетення. Катетери фіксовані до шкіри (рис. 10.21). Для ТППЗ використовували розчин ультракаїну 4% по 1 мл у кожен катетер. Тривалість анестезії була 4-5 годин.



**Рис. 10.21. Тривале післяопераційне провідникове знеболення: А – блокада нижньощелепного нерву; В – блокада язикоглоткового нерву; С – блокада поверхневого шийного сплетення.**

По завершенню оперативного втручання встановлено зонд для харчування. Хворий отримував харчову суміш «Pertamen» по 500 мл 3 рази на день та внутрішньовенно 40 % - 5 мл Глутаргін, місцево в ротовій порожнині – фітогель Лізоцим. Показник загального білка та альбуміну до операції склав 67 г/л та 35,5 г/л, після лікування 79,2 г/л та 37,5 г/л відповідно, абсолютне число лімфоцитів 1,5 тис. в 1 мкл до лікування та 1,9 тис. в 1 мкл після. Показники сечовина 7,0 ммоль/л, глюкоза 3,8 ммоль/л, кетонів тіла 0,9 ммоль/л до оперативного лікування та супортивної терапії та 3,5 ммоль/л, 4,5 ммоль/л та 0,7 ммоль/л після лікування відповідно.

Біохімічні маркери запалення і дисбіозу у ротовій порожнині до лікування: активність каталази 0,18 мкат/л, лізоциму 0,038 од/мл, уреазі 0,356 мк-кат/л, ступінь дисбіозу 9,12, вміст МДА 0,25 ммоль/л, індекс АПІ 4,96. Та аналогічні показники після проведеного лікування на 10 добу: активність каталази 0,20 мкат/л, лізоциму 0,084 од/мл, уреазі 0,118 мк-кат/л, ступінь 2,0 дисбіозу, вміст МДА 0,16 ммоль/л, індекс АПІ 17,10. Результати дослідження вказують на сприятливі умови для регенерації рани.

Післяопераційний період проходив без ускладнень в місцях реконструкції та донорській ділянці.

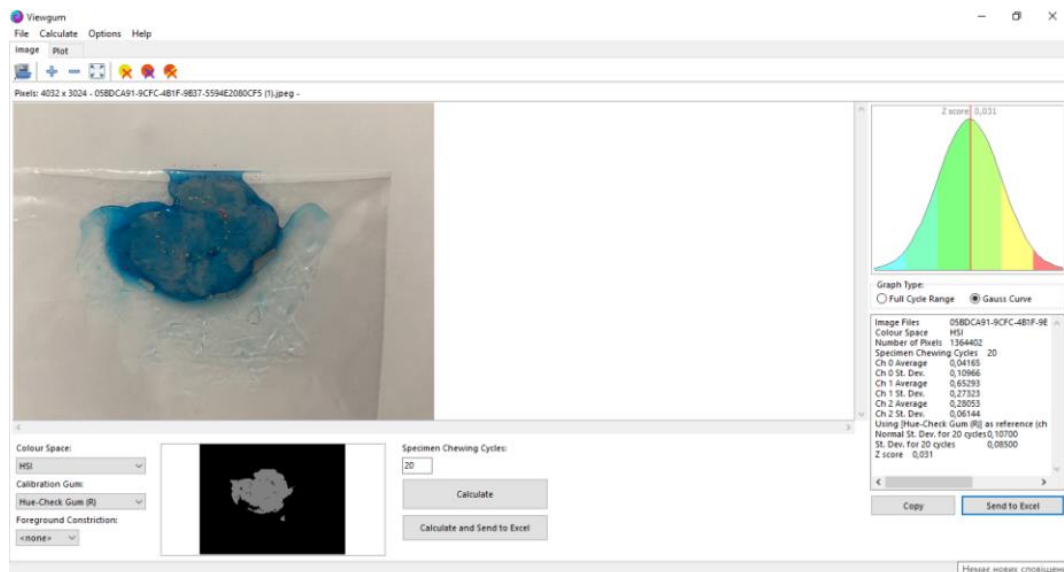
Хворому проведено реконструкцію язика вільним променевим клаптом передпліччя. Він відтворює майже нормальну форму язика з більш виступаючим кінчиком і вертикальним об'ємом. Форма та мобільність клаптя оптимізує післяопераційну функцію ротової порожнини. Вільний променевий клапоть передпліччя створює рухомий кінчик язика з достатнім об'ємом, забезпечуючи прийнятну функцію жування, ковтання та косметичний ефект.

Дренаж з післяопераційної рани на шиї видалений на 2 день післяопераційного періоду.

З метою комплексної оцінки функціонального стану органів ротової порожнини та глотки - м'язів дна рота, язика, щік та наявності зубів в до- та післяопераційному періоді проводили дослідження жувальної ефективності,

ультразвукову діагностику функціональної активності тканин ротової порожнини та глотки при акті ковтання.

Жувальну ефективність визначали за допомогою двокольорових жувальних гумок Orophys Hue-check gum (Швейцарія) після змішування їх за 20 жувальних рухів та обчислювали програмним пакетом «Viewgum» (рис.10.22).



**Рис. 10.22.** Змішані гумки з виділеними сегментами дослідження.

Використовуючи метод кластеризації k-середніх, жувальну ефективність оцінювали для кожного болюса шляхом оцінки змішаних та незмішаних ділянок. До оперативного втручання функціональна активність складала 0,83, що відповідає хорошему змішуванню болюсу. Після проведеної реконструкції язика - 0,67, помірному змішуванню болюву. Форма язика відновлена, його мобільність не обмежена, тому що об'єм втрачених тканин був заміщений, але показник знижений за рахунок великого післяопераційного дефекту, який включав і кінчик язика.

Акт ковтання досліджували за допомогою ультразвуку, де визначали наступні показники: підборідно-під'язикову відстань, надпід'язикову групу м'язів справа та зліва. Показники реєстрували в спокої та під час ковтання, до оперативного лікування та після реконструкції.

Акт ковтання та функціональну активність тканин ротової порожнини та глотки досліджували за допомогою ультразвуку, де визначали наступні показники: підборідно-під'язикову відстань, поздовжню довжину надпід'язикової групи м'язів та довжину переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини та на стороні з пухлиною. Показники реєстрували у спокої та під час ковтання, до оперативного втручання та після комплексного лікування з пластичним заміщенням дефекту. До операції підборідно-під'язикова відстань становила у спокої 46,8 мм, а під час ковтання – 35,1 мм, після проведеного оперативного втручання на 10 добу – у спокої 46,7 мм, при ковтанні – 41,6 мм. Поздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів у спокої до операції та після складала 9,4 мм та 9,4 мм відповідно, а під час ковтання до операції - 11,2 мм та після – 10,8 мм. Довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини у спокої до операції становила 6,7 мм, а під час ковтання - 7,9 мм та після операції у спокої - 6,5 мм, під час ковтання - 7,7 мм. До операції довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною сягала у спокої 6,1 мм, а при ковтанні - 7,5 мм, а після проведеного оперативного втручання у спокої становила 5,9 мм та при ковтанні – 7,0 мм.

При ультразвуковому дослідженні було виявлено зниження амплітуди скорочення м'язів в післяопераційному періоді. Так, різниця скорочення повздовжньої довжини надпід'язикової групи м'язів була в межах 15- 20 % в В-режимі та в межах 25-30 % в М-режимі та переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в діапазоні 10-13 % в В- та М-режимі.

За комплексною оцінкою функціонального стану на основі жувальної проби та результатів ультразвукового дослідження акту ковтання на 10 добу встановлено 2 ступінь дисфагії, тому назогастральний зонд видалений.

Протягом стаціонарного лікування вивчали результати впливу на якість життя проведеного оперативного лікування, протибольову терапію методом ТППЗ

та застосування супортивної терапії за допомогою опитувальника EORTC–QLQ–H&N35 на 3, 7 та 10 післяопераційну добу. Спостерігали позитивну динаміку на 3 добу – 61 бали, на 7 – 52 та 10 добу – 39 балів.

Тривалість післяопераційного перебування в стаціонарі становила 14 днів. Результати лікування були позитивними, а операція була функціонально успішною.

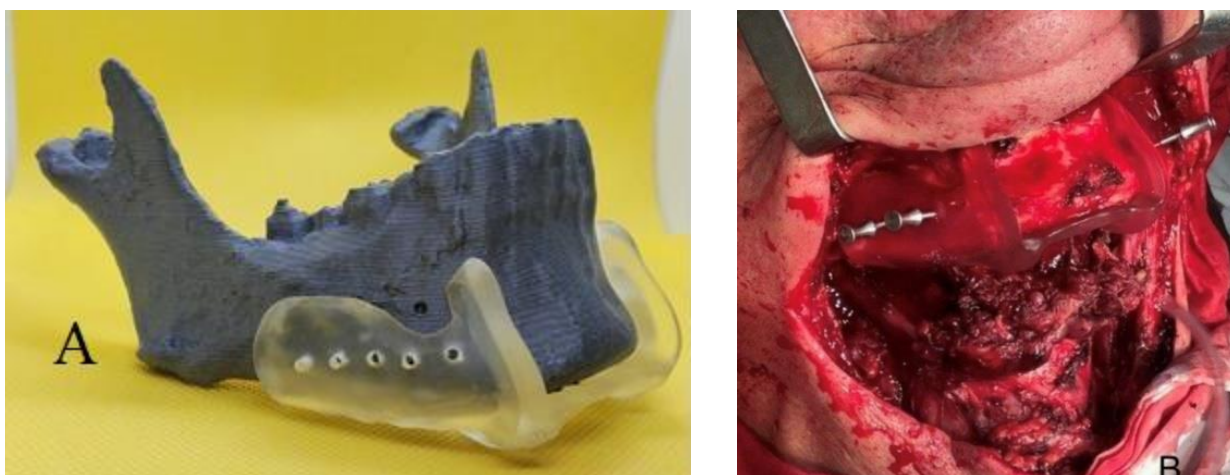
*Клінічний приклад 5.* Хворому Г. 64 р., медична картка № 3685, діагноз: Рак слизової дна порожнини рота, передній відділ з метастазами в лімфовузли шії справа IV ст II кл.гр (T<sub>4</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>) проведено комбіновану розширену операцію у відділенні пухлин голови та шії КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради» (рис. 10.23).



**Рис. 10.23.** Рак слизової дна ротової порожнини, передній відділ.

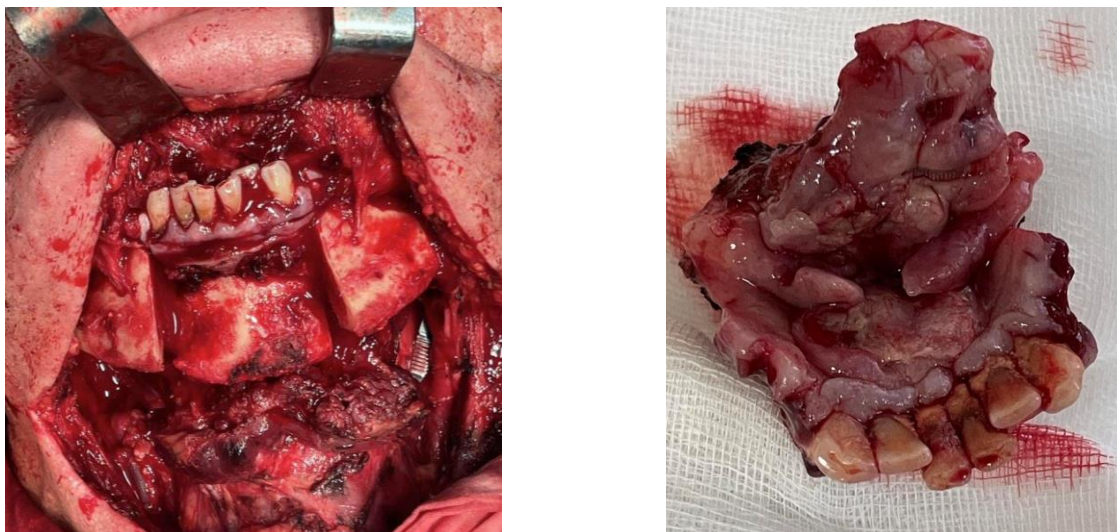
Об'єм операції включав: нижню тимчасову трахеостомію, фасціальну дисекцію шії з обох сторін, резекцію дна порожнини рота з частковою резекцією язика, сегментарну резекцію нижньої щелепи, реконструкцію нижньої щелепи неваскуляризованим гребенем клубової кістки, пластику дна порожнини рота та язика вільним променевим клаптом

передпліччя. При проведенні сегментарної резекції нижньої щелепи використовували резекційний шаблон (рис. 10.24).



**Рис. 10.24. А - резекційний шаблон з розміткою направляючих вісей резекції та отворами для гвинтів, що фіксують титанові пластини; Б - резекційний шаблон фіксований на нижній щелепі.**

Пухлину видалили єдиним блоком (рис. 10.25).



**Рис. 10.25. Фрагмент нижньої щелепи з пухлиною.**

Гребінь клубової кістки теж підготовлений при допомозі резекційного шаблону (рис. 10.26).

Попередньо підготовлені та вигнуті стандартна титанова пластина та мініпластини з допомогою надрукованих на 3D принтері моделей нижньої щелепи хворого (рис. 10.27).



**Рис. 10.26. Бікортикальний кістковий трансплантат з гребня клубової кістки для реконструкції підборідної ділянки нижньої щелепи з накладеним резекційним шаблоном.**

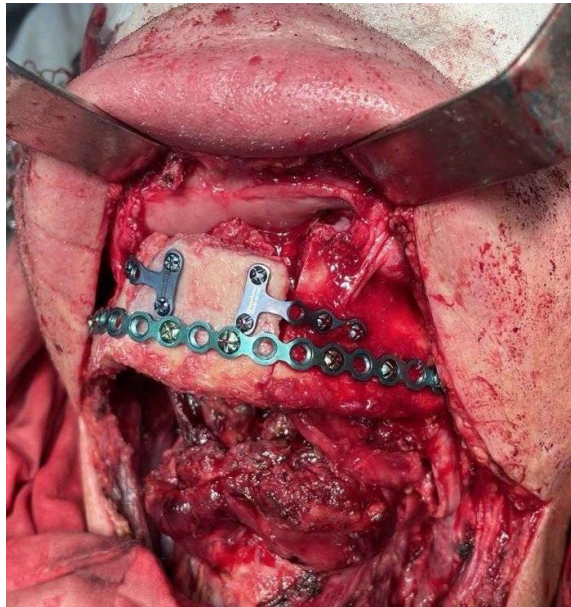


**Рис. 10.27. Надруковані моделі нижньої щелепи та фрагмент гребня клубової кістки з резекційними шаблонами. Попередньо вигнута та підігнана титанова пластина.**

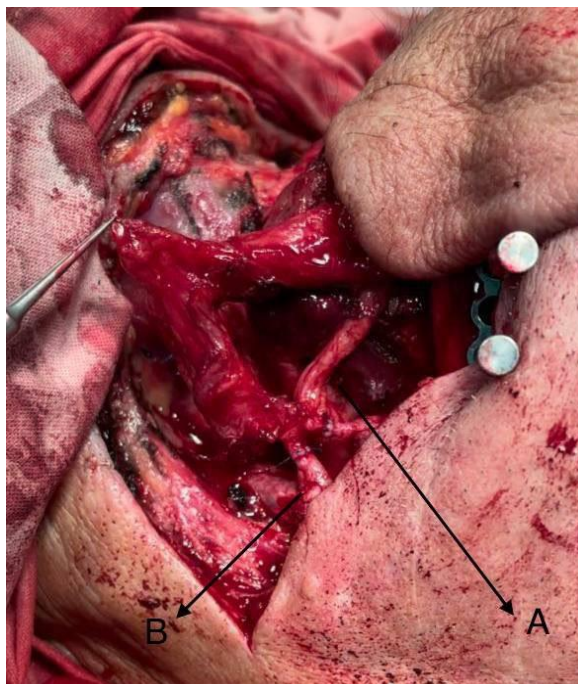
Фіксація кісткового трансплантата проведена за допомогою 2,0 мм титанових пластин (рис. 10.28).

Вільний променевий клапоть передпліччя було виділено з недомінуючої

руки. Променева артерія та головна вена були анастомозовані з лицевою артерією та веною відповідно (рис. 10.29).



**Рис. 10.28. Прифіксований бікортикальний кістковий трансплантант з гребеня клубової кістки в ділянці дефекту нижньої щелепи.**

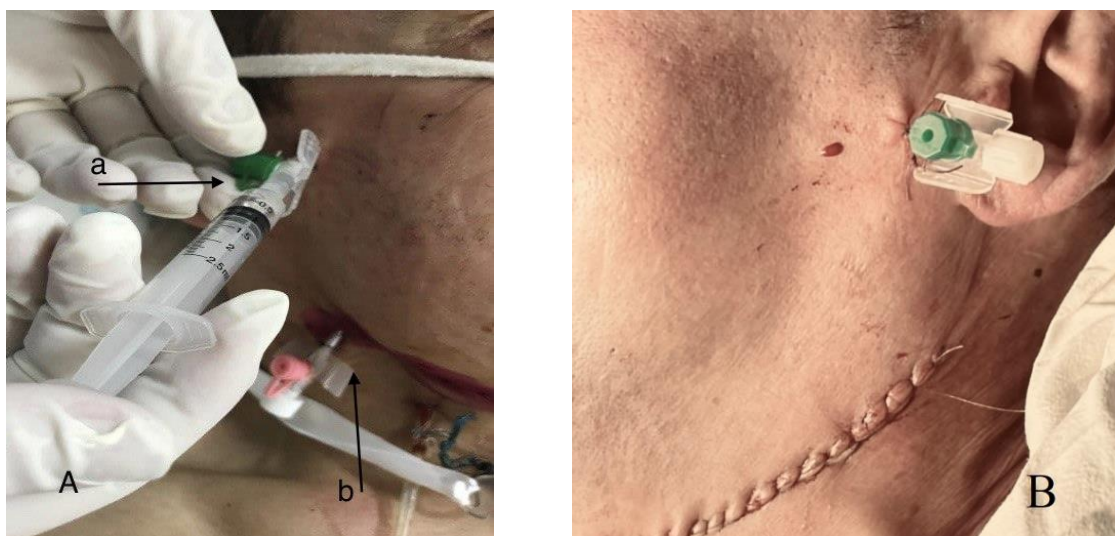


**Рис. 10.29. Мікросудинний анастомоз між променевою артерією та лицевою артерією (А), між головною веною та лицевою веною (В).**

Хворому проводили інтраопераційне та післяопераційне знеболення методом тривалого провідникового післяопераційного знеболення розчином

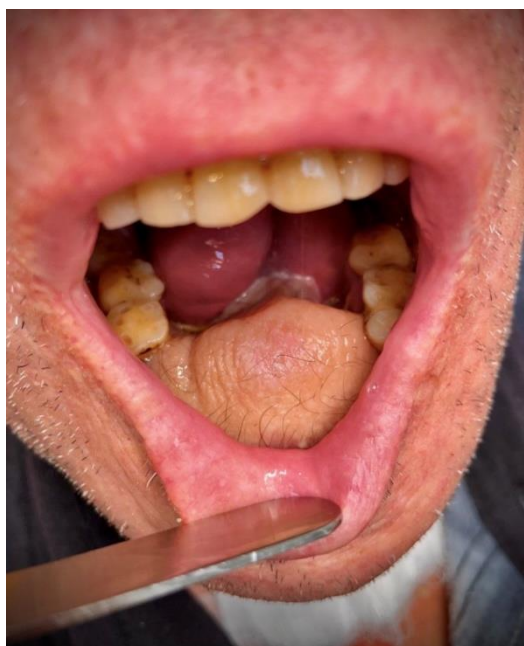


ультракаїн 4% по 1 мл в кожен катетер в комбінації з нестероїдними протизапальними засобами в першу післяопераційну добу (рис. 10.30).



**Рис. 10.30.** Тривале провідникове післяопераційне знеболення справа (А) – знеболення нижньощелепного нерву (а), катетер в проекції язикоглоткового нерв (b) та зліва (Б) – катетер поблизу овального отвору.

Шкірна частина променевого клаптя використана для реконструкції дефекту передньої частини дна ротової порожнини та язика (рис. 10.31).



**Рис. 10.31.** Ділянка реконструкції м'яких тканин дна ротової порожнини та язика вільним променевим клаптем передпліччя через 4 тижні.

Ділянка передпліччя з дефектом шкіри після забору була відновлена вільним дермальним клаптем (рис. 10.32).



**Рис. 10.32.** Донорська ділянка передпліччя вкрита дермальним клаптем: А – на 10 день після операції; В - через 4 тижні.

Післяопераційно хворий мав непорушений прикус в бічній групі зубів та правильний контур обличчя (рис. 10.33).



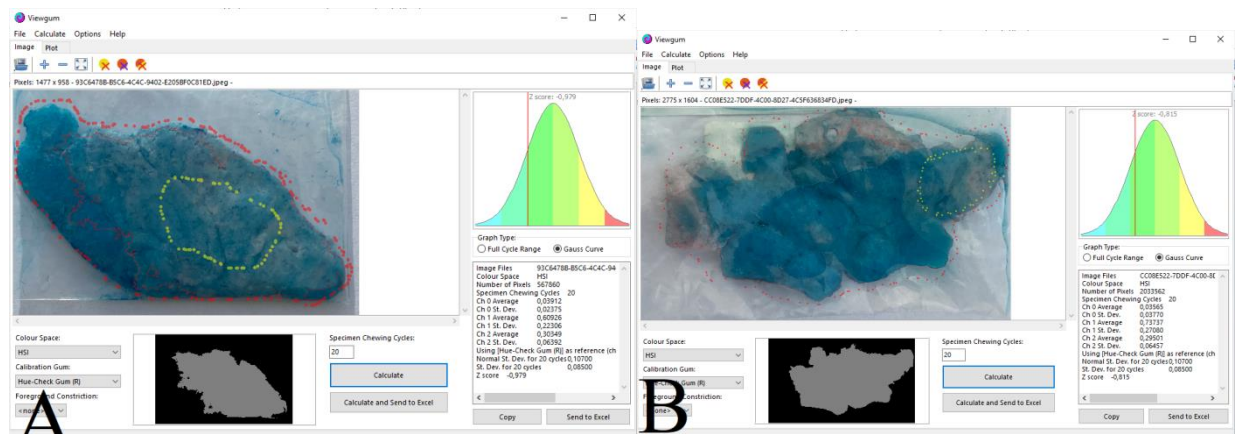
**Рис. 10.33.** Вигляд хворого через 4 тижні після оперативного лікування.

Харчування в післяопераційному періоді ентеральне – зондове сумішшю «Peptamen» по 500 мл 3 рази на день та внутрішньовенно 40 % - 5 мл Глутаргіну. Трахеостомічна трубка була забрана на третю добу. У хворого

була післяопераційна кульгавість, яка зникла через 7 діб. Загалом, забір кістки з гребеня клубової кістки хворого переніс без ускладнень з гарним естетичними та функціональними результатами. Вільний клопоть передпліччя життєздатний. Післяопераційний період минув без ускладнень.

З метою комплексної оцінки функціонального стану органів ротової порожнини та глотки - м'язів дна рота, язика, щік та наявності зубів в до- та післяопераційному періоді проводили дослідження жувальної ефективності, ультразвукову діагностику функціональної активності тканин ротової порожнини та глотки при акті ковтання.

Жувальну ефективність визначали за допомогою двокольорових жувальних гумок Orophys Hue-check gum (Швейцарія) після змішування їх за 20 жувальних рухів та обчислювали програмним пакетом «Viewgum» (рис. 10.34).



**Рис. 10.34.** Змішані гумки з виділеними сегментами дослідження **A** – до оперативного лікування; **B** – після лікування.

Використовуючи метод кластеризації k-середніх, жувальну ефективність оцінювали для кожного болюса шляхом оцінки змішаних та незмішаних ділянок. До оперативного втручання функціональна активність складала 0,67, що відповідає хорошему змішуванню болюсу. Після проведеної реконструкції дна ротової порожнини - 0,52, помірного змішуванню болюсу. Не дивлячись на великий об'єм післяопераційного дефекту, який включав не

лише м'які тканини, а й кістку жувальний показник в післяопераційному періоді відповідав помірному змішуванню болюсу, що свідчить про збереження та відновлення можливості фомувати харчову грудку.

Акт ковтання та функціональну активність тканин ротової порожнини та глотки досліджували за допомогою ультразвуку, де визначали наступні показники: підборідно-під'язикову відстань, поздовжню довжину надпід'язикової групи м'язів та довжину переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини та на стороні з пухлиною. Показники реєстрували у спокої та під час ковтання, до оперативного втручання та після комплексного лікування з пластичним заміщенням дефекту. До операції підборідно-під'язикова відстань становила у спокої 38,7 мм, а під час ковтання – 27,9 мм, після проведеного оперативного втручання на 10 добу – у спокої 37,5 мм, при ковтанні – 29,5 мм. Поздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів у спокої до операції та після складала 9,8 мм та 9,6 мм відповідно, а під час ковтання до операції - 11,2 мм та після – 10,9 мм. Довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини у спокої до операції становила 7,6 мм, а під час ковтання - 9,8 мм та після операції у спокої - 6,7 мм, під час ковтання - 9,4 мм. До операції довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною сягала у спокої 6,9 мм, а при ковтанні - 8,2 мм, а після проведеного оперативного втручання у спокої становила 6,6 мм та при ковтанні – 7,8 мм.

При ультразвуковому дослідженні було виявлено зниження амплітуди скорочення м'язів в післяопераційному періоді. Так, різниця скорочення повздовжньої довжини надпід'язикової групи м'язів була в межах 15- 20 % в В-режимі та в межах 25-30 % в М-режимі та переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в діапазоні 10- 13 % в В- та М-режимі.

За комплексною оцінкою функціонального стану на основі жувальної проби та результатів ультразвукового дослідження акту ковтання на 10 добу

встановлено 2 ступінь дисфагії. Отримані показники жувальної ефективності та акту ковтання в післяопераційному періоді свідчать про відновлення функції органів ротової порожнини, тому провели видалення назоезофагального зонду.

Больові відчуття під час ковтання визначали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) на 1 добу - 6 балів (сильний біль), 3 - 3 бали (слабкий), 7 добу склав 2 бали (слабкий) та 10 добу – 0 балів. Спостерігалася позитивна динаміка зниження показника больових відчуттів, що свідчить про якісне тривале післяопераційне провідникове знеболення.

Показник загального білка, альбуміну та абсолютне число лімфоцитів до операції склав 63,5 г/л, 35 г/л та 1,5 тис. в 1 мкл, після лікування 75,8 г/л, 37,5 г/л та 1,8 тис. в 1 мкл відповідно. Показники сечовина 6,4 ммоль/л, глюкоза 3,7 ммоль/л, кетонів тіла 1,3 ммоль/л до оперативного лікування та супортивної терапії та 5,8 ммоль/л, 4,7 ммоль/л та 0,9 ммоль/ після лікування. Отримані результати свідчать про позитивний вплив супортивної терапії на білковий та вуглеводний обміни.

Біохімічні маркери запалення і дисбіозу у ротовій порожнині до лікування: активність каталази 0,14 мкат/л, лізоциму 0,058 од/мл, уреазі 0,372 мк-кат/л, ступінь дисбіозу 9,26, вміст МДА 0,36 ммоль/л, індекс АПІ 4,72. Та аналогічні показники після проведеного лікування на 10 добу: активність каталази 0,26 мкат/л, лізоциму 0,075 од/мл, уреазі 0,087 мк-кат/л, ступінь 1,0 дисбіозу, вміст МДА 0,16 ммоль/л, індекс АПІ 16,75. Результати дослідження вказують на сприятливі умови для регенерації рани.

Протягом стаціонарного лікування вивчали результати впливу на якість життя проведене оперативне лікування, протибольову терапію методом ТППЗ та застосування супортивної терапії за допомогою опитувальника EORTC-QLQ-H&N35 на 3, 7 та 10 післяопераційну добу. Спостерігали позитивну динаміку на 3 добу – 60 бали, на 7 – 47 та 10 добу – 36 балів.

Тривалість післяопераційного перебування в стаціонарі становила 15 діб. Результати запропонованого лікування були позитивними,

а операція була функціонально успішною.

Таким чином, для відновлення функції та об'ємів органів ротової порожнини необхідно враховувати обсяг післяопераційного дефекту та вибір пластики. Так, при дефектах до втрати 1/3 об'ємів ротової порожнини зі збереженням функції можливе закриття місцевими тканинами. При дефектах більше 1/3 необхідно застосовувати пластику регіонарними чи вільним клаптом із судинами, а при об'ємних дефектах, що включають кістки обов'язково і вільний трансплантат кістки та шкірно-м'язовий клапоть на ніжці чи вільний клапоть із судинами [45, 144, 145].

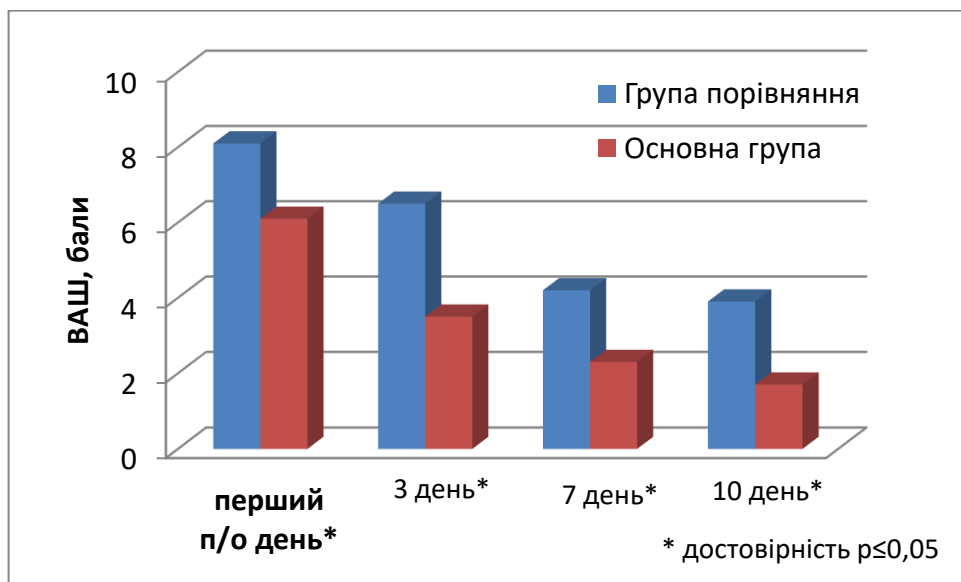
## **10.2. Порівняльна оцінка ефективності різних методів післяопераційного знеболення**

З метою оцінки запропонованої методики тривалого післяопераційного провідникового знеболення проводили порівняння в основній групі (39 хворих) та групи порівняння (37 хворих). В основній групі для усунення болю в післяопераційному періоді застосовували розроблену нами методику тривалого післяопераційного провідникового знеболення (ТППЗ), яка включала блокади: центральна анестезія n. mandibularis, ангулярна анестезія язикоглоткового нерву та шийного сплетення, що полягає у фракційному введенні болюсних доз місцевого анестетика через тонкий катетер до нервів [52]. В групі порівняння застосовані препарати групи нестероїдні протизапальні засоби (кеторолак трометамін).

Дослідження інтенсивності больового синдрому по ВАШ у групах на 1, 3 та 7, 10 день після операції представлені на рисунку 10.35.

В перший післяопераційний день інтенсивність болю в групі порівняння складала в середньому ( $8,05 \pm 0,91$ ) бали. При цьому 73 % хворих групи порівняння оцінювали інтенсивність свого болю, як дуже сильний і 27%, як сильний. В основній групі показник болю склав ( $6,13 \pm 0,69$ ) балів, де 82 % хворих оцінювали інтенсивність болю, як сильний, а 18 %, як помірний біль ( $p < 0,05$ ). На 3 добу в обох групах спостерігалась динаміка до зниження

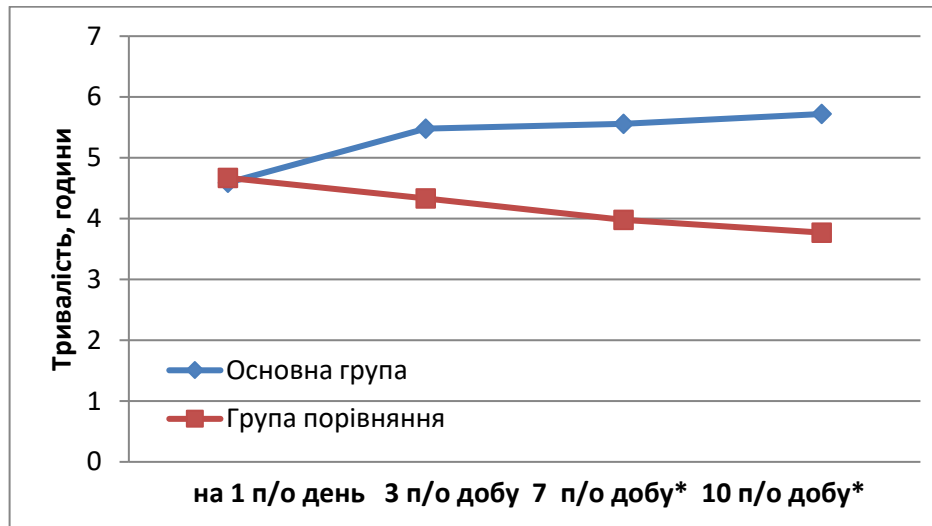
інтенсивності болю. Так, ефективність препаратами ненаркотичної дії на 3 добу (група порівняння) складала 84 %, де 27 хворих оцінювали інтенсивність болю у 6-7 балів і 4 у 4-5 бали. Проте в основній групі відмічається гарний клінічний результат застосування тривалого післяопераційного провідникового знеболення (ТППЗ), де 18 хворих 46 % відмічають біль у 4-5 балів, як помірний та 21 хворий 54 %, як слабкий біль ( $p < 0,05$ ). На 7 добу також спостерігається динаміка до зниження показника інтенсивності болю, проте у групи порівняння він становив  $4,18 \pm 0,81$ , а в основній групі –  $(2,28 \pm 0,45)$  бали ( $p < 0,05$ ). На 10 добу при застосуванні ТППЗ виявляється позитивна динаміка до зниження больового синдрому ( $1,74 \pm 0,75$ ), на відміну від застосування препаратів загальної дії ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 10.35. Середні значення інтенсивності болю (по ВАШ) в динаміці з різними методами післяопераційного знеболення.**

У процесі застосування ТППЗ було зазначено, що анальгетичний ефект збільшувався від блокади до блокади. Якщо на першу добу після введення місцевого анестетика через катетер тривалість анальгетичного ефекту була  $(4,59 \pm 1,29)$  год (від 4 до 7 год), то на 10 добу тривалість анальгезії в середньому досягала –  $(5,72 \pm 0,81)$  год (від 4,5 до 7,5 год). Доводилось вводити анестетик 2-3 рази протягом доби. На відміну від цього дія

препаратів загальних мала тенденцію до скорочення у міру тривалості їх застосування. У першу добу тривалість знеболювальної їх дії була ( $4,67 \pm 1,07$ ) год (від 3,5 до 6,5 год), а на 10-ту добу скоротилася до ( $3,77 \pm 0,50$ ) год (від 2,5 до 4 год) – рис. 10.36.



Примітка. \*- статистично достовірна різниця між групами ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 10.36. Тривалість анальгетичного ефекту ТППЗ та ненаркотичних анальгетиків в динаміці.**

Отже, спостерігали тенденція до зниження тривалості безболісного періоду при застосуванні препаратів загальної дії, на відміну від тривалого післяопераційного провідникового знеболення, де проміжки безболісного періоду зростали ( $p < 0,05$ ).

В процесі проведення блокад спостерігали 9 % ускладнень, у вигляді невдалої маніпуляції встановлення катетера біля овального отвору, травмування судини, можливо а. meningea media (1 хворий), які пов'язані з анатомічними особливостями хворого та перегин катетера (1 хворий), що потребувало повторного встановлення катетера. При системному знеболенні частота небажаних побічних ефектів (нудота, шкірний зуд, діарея) зростала по мірі тривалості їх застосування і виявлені у 8 хворих (21,6 %).

Таким чином, техніка тривалого післяопераційного провідникового знеболення дозволила зменшити інвазивність процедури, збільшити



тривалість функціонування катетера та впровадити його у клінічну практику у хворих із злякисними новоутворення ротової порожнини та ротоглотки, як регіонарну протибольову терапію. Встановлено перевагу запропонованого методу ТППЗ в адекватності та тривалості аналгезії ( $p < 0,05$ ), меншій частоті побічних ефектів - 9,1 % та 21,6 %, відповідно та відновленні акту ковтання.

Аналогічні зміни спостерігали і з показниками ШГР (табл. 10.1).

Таблиця 10.1

**Показники ШГР у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки в динаміці ( $M \pm m$ ,  $n=76$ )**

Група	Доба				
	до операції	1 після	3	7	10
Основна, $n=39$	$1,4 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,4^*$	$1,3 \pm 0,5^*$	$1,2 \pm 0,3^*$	$0,9 \pm 0,2^*$
Порівняння, $n=37$	$1,5 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,3$

Примітка. \*- статистично достовірна різниця між групами ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи отримані дані в обох групах в післяопераційному періоді спостерігалась динаміка до зниження показника ШГР під час ковтання. Проте, в основній групі хворих даний показник має більш виражену тенденцію до зниження, ніж в групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

Зміни ШГР також пов'язані з болісністю чи з відсутністю больових відчуттів під час ковтання, тому нами проведений кореляційний аналіз між показниками ВАШ та ШГР на 1 ( $r_1$ ), 3 ( $r_2$ ), 7 ( $r_3$ ) та 10 ( $r_4$ ) добу після лікування в обох групах дослідження. Враховуючи, що показники болю та шкірно-гальванічної реакції мають різні одиниці виміру, тому для встановлення зв'язку між показниками використовували метод відхилень від середнього: кореляція між відповідними показниками ВАШ та ШГР розраховували з застосуванням відхилень відповідних показників для кожного хворого, де  $\Delta$  – це різниця між відповідним показником хворого і середнім арифметичним ( $M$ ) цього ж показника усіх хворих (вибірки).

Отримано результати, де в групі порівняння  $r_1=0,73$ ,  $r_2=0,29$ ,  $r_3=0,81$ ,  $r_4=0,84$ , в основній групі  $r_1=0,76$ ,  $r_2=0,33$ ,  $r_3=0,82$ ,  $r_4=0,87$ .

Окрім цього, був проведений аналіз використовуючи нормалізацію даних на основі мінімуму-максимуму:

$$X_{norm} = \frac{x - x_{min}}{x_{max} - x_{min}}$$

де  $X_{norm}$  – нормалізоване значення,  $X_{min}$  – мінімальне значення,  $X_{max}$  – максимальне значення.

Таким чином, використовуючи нормалізовані дані ВАШ та ШГР проведено аналогічний до першого кореляційний аналіз. За результатами яких, в групі порівняння  $r_1=0,70$ ,  $r_2=0,30$ ,  $r_3=0,79$ ,  $r_4=0,82$ , а в основній групі  $r_1=0,77$ ,  $r_2=0,35$ ,  $r_3=0,84$ ,  $r_4=0,88$ . Оскільки результати для середніх відхилень та нормалізованих даних співпадають, то на першу, сьому та 10 добу після лікування встановлений сильний взаємозв'язок для ВАШ та ШГР, а на третю добу – помірний. Крім того, абсолютні показники кореляції основної групи в цілому вищі, ніж у групі порівняння. Це може бути пов'язано із проведенням у хворих основної групи тривалого післяопераційного провідникового знеболення у місці оперативного втручання і свідчити про безболісне ковтання.

Відповідно можна вважати дослідження ШГР, як об'єктивне для дослідження больових відчуттів.

Загалом нами запропоновано метод знеболення із зоною іннервації язикоглоткового нерву, як рухових, так і чутливих гілок. Широкі анастомози шийного сплетення, язикоглоткового та нижньощелепного нервів блокуються запропонованим нами комплексом провідникових блокад. Техніка тривалого післяопераційного провідникового знеболення дозволила зменшити інвазивність процедури, збільшити тривалість функціонування катетера та впровадити його у клінічну практику у хворих із злякисними новоутворення порожнини рота та ротоглотки, як регіонарну протибольову терапію. При застосуванні ТППЗ вже на 3 добу відмічали зниження больового синдрому, в

порівнянні з ненаркотичними препаратами ( $p < 0,05$ ) [41].

### **10.3. Оцінка динаміки відновлення акту ковтання в післяопераційному періоді у хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки за даними клініки та ультразвукових показників скорочення м'язів**

Клінічне спостереження за хворими та їх суб'єктивними відчуттями можливості здійснити ковток проводили на 3, 7 та 10 добу післяопераційного періоду. Так, хворі основної групи, де проводили тривале післяопераційне провідникове знеболення могли здійснювати ковтальні рухи та безболісно проковтувати слину вже на 3 добу. А хворі з аналогічними видами оперативних втручань, але для знеболення використовували НПЗЗ мали проблеми з ковтанням, які пов'язані з болем, слинотечею. На 7 добу спостерігали аналогічну картину по суб'єктивним відчуттям хворих, де хворі основної групи здійснювали ковтальні рухи безболісно, а у хворих групи порівняння ковтання болісне і не можливе, присутня постійна слинотеча, яка призводить до мацерації шкіри та країв рани, що ускладнює перебіг загоювання. Таким хворим легше сплюнути слину, ніж проковтнути. На 10 добу хворі основної групи здійснювали ковтальні рухи безболісно і, навіть, вільно могли випити води. Хворі групи порівняння вказували на можливість провести ковток без зусилля, але відмічали слабкий біль під час акту ковтання. Наші клінічні спостереження підтверджуються показниками ВАШ обох груп.

Тому, для об'єктивного дослідження динаміки відновлення функціональної активності м'язів ротової порожнини та ротоглотки, можливості акту ковтання нами обрана 10 доба післяопераційного періоду, враховуючи клінічний прояв, суб'єктивні відчуття хворих та регенеративні можливості тканин. Проводили ультразвукове дослідження в В- та М-режимі на 10 добу після оперативного втручання у комплексі із запропонованим підтримуючим лікуванням.

В В-режимі вимірювали показники, до оперативного втручання та

після: підборідно-під'язикову відстань, повздовжню довжину надпід'язикової групи м'язів та довжину переднього черевця двочеревцевого м'язу на стороні без пухлини та з пухлиною в бічній проекції (табл. 10.2).

Під час проведення ультразвукового дослідження акту ковтання, спостерігали зменшення скорочення м'язів в обох групах хворих. Більш значне зниження показників відбувалось на стороні оперативного втручання. Проте, при порівнянні показників між групами, виявлена позитивна динаміка наближення показників акту ковтання після операції до вихідних показників хворого в основній групі.

Таблиця 10.2

**Показники ультразвукового дослідження акту ковтання в В-режимі у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки до операції та на 10 день післяопераційного періоду ( $M \pm m$ ,  $n=76$ )**

Показник	Основна група, n=39		Група порівняння, n=37	
	спокій	ковток	спокій	ковток
1	2	3	4	5
Підборідно-під'язикова відстань до операції, мм	39,7±3,5	31,1±3,7	39,7±3,6	31,02±3,8
<i>різниця скорочення (%)</i>	21,7		21,9	
$\Delta$	8,62		8,71	
Підборідно-під'язикова відстань після операції, мм	39,8±3,6	32,0±3,9	39,6±3,6	32,6±4,2
<i>різниця скорочення (%)</i>	19,6		17,8	
$\Delta$	7,81		7,03	
Повздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів до операції, мм	8,6±0,8	11,5±1,1	8,6±0,8	11,6±1,0
<i>різниця скорочення (%)</i>	22,5		23,0	
$\Delta$	2,95		3,05	

Продовження таблиці 10.2

1	2	3	4	5
Поздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів після операції, мм	8,2±1,0	11,0±1,2	7,9±1,1	10,3±1,1
<i>різниця скорочення (%)</i>	21,7		18,7	
Δ	2,84		2,32	
Довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини до операції, мм	7,1±0,5	8,7±0,8	7,2±0,3	8,7±0,8
<i>різниця скорочення (%)</i>	17,0		15,9	
Δ	1,67		1,46	
Довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини після операції, мм	6,8±0,5	8,3±0,9	6,8±0,5	8,0±0,7
<i>різниця скорочення (%)</i>	15,9		12,7	
Δ	1,54		1,24	
Довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною до операції, мм	6,7±0,8	8,0±0,8	6,6±0,7	7,9±0,7
<i>різниця скорочення (%)</i>	13,8		13,8	
Δ	1,32		1,33	
Довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною після операції, мм	6,2±0,8	7,5±0,9	6,1±0,7	7,1±0,8
<i>різниця скорочення (%)</i>	13,8		10,6	
Δ	1,32		1,05	

Так, перед лікуванням та оперативним втручанням різниця показника «підборідно-під'язикова відстань» становила 8,6 мм в основній групі та 8,7 мм в групі порівняння, що відповідало показникам при нормальному акті ковтання – 8-12 мм. На 10 добу після видалення пухлини і проведеного лікування даний показник знижений в обох групах дослідження: 7,0 мм в групі порівняння, а в основній – 7,8 мм. Відповідно в групі порівняння різниця між вихідним показником до оперативного втручання та після складала 1,7 мм, а в основній – 1,2 мм. При аналізі показника «поздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів» в обох групах хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки до лікування виявлено зниження скорочення м'язів під час акту ковтання і на 12,5 % в основній групі та на 12 % в групі порівняння. При нормальному акті ковтання скорочення м'язів складало  $\geq 35$  % їх розміру у спокої. Після проведеного оперативного втручання та запропонованого комплексного лікування цей показник в основній групі майже не змінився – 21,7 %, на відміну від групи порівняння – 18,7 %. Аналізуючи результати даних показника «довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини» до лікування виявлено незначне зниження в обох групах до 17 % в основній та 16,9 % в групі порівняння. При нормальному акті ковтання відсоток скорочення становив  $\geq 17$  %. Проте, на 10 добу в групі порівняння спостерігалось зниження скорочення м'язу під час ковтання лише до 12,7 %, на відміну від основної групи, де показник не змінився і становив 16,9 %. Показник «довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною» до лікування теж знижений від норми та даного показника на стороні без пухлини в обох групах і становив 13,8 %. Для даного показника на 10 добу після операції спостерігалась негативна динаміка в групі порівняння (10,6 %), а в основній групі даний показник не змінився від вихідних даних і становив 13,8 %.

Аналогічні зміни спостерігали при реєстрації показників ультразвукового дослідження функціональної активності м'язів під час акту

ковтання в М-режимі (табл. 10.3).

Таблиця 10.3

**Показники ультразвукового дослідження акту ковтання в М-режимі у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки до операції та на 10 день післяопераційного періоду (M±m, n=76)**

Показник	Основна група, n=39		Група порівняння, n=37	
	спокій	ковток	спокій	ковток
1	2	3	4	5
Поздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів до операції, мм	9,1±0,9	14,0±1,5	9,1±1,1	14,1±1,6
<i>різниця скорочення (%)</i>	31,6		32,3	
Δ	4,97		5,01	
Поздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів після операції, мм	8,6±1,0	13,4±1,6	8,6±1,2	12,9±1,6
<i>різниця скорочення (%)</i>	30,9		27,7	
Δ	4,75		4,37	
Довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини до операції, мм	7,1±0,5	8,7±0,9	7,1±0,5	8,8±0,8
<i>різниця скорочення (%)</i>	14,5		15,5	
Δ	1,63		1,69	
Довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини після операції, мм	6,8±0,4	8,4±0,8	6,8±0,5	8,2±0,8
<i>різниця скорочення (%)</i>	14,5		12,7	
Δ	1,54		1,33	

Продовження таблиці 10.3

1	2	3	4	5
Довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною до операції, мм	6,7±0,6	8,1±0,7	6,6±0,6	8,1±0,7
різниця скорочення (%)	12,7		13,6	
Δ	1,43		1,42	
Довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною після операції, мм	6,3±0,6	7,8±0,7	6,2±0,6	7,0±0,9
різниця скорочення (%)	13,6		7,3	
Δ	1,41		0,88	

При дослідженні в М-режимі було виявлено зниження амплітуди скорочення м'язів надпід'язокової групи в повздовжній проекції у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки обох груп до оперативного втручання і складало 31,6 % та 32,3 %, при нормальному акті ковтання -  $\geq 40$  %. На 10 добу цей показник знижений, проте в основній групі він складав 30,9 %, а в групі порівняння - 27,7%. При аналізі даних показника «довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини» до лікування теж виявлено зниження скорочення м'язів в обох групах дослідження і становила 14,5 % та 15,5 %. При нормальному акті ковтання відсоток скорочення складав  $\geq 20$  %. Цей показник продовжував знижуватись у хворих групи порівняння і в післяопераційному періоді (12,7 %), на відміну від показників хворих основної групи, де він не змінився від вихідних показників – 14,5 %. Показник «довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною» до лікування теж знижений і становив 12,7 % в основній групі та 13,6 % в групі порівняння. Проте,



виражені зміни даного показника спостерігали на 10 добу в основній групі, де скорочення м'язів становить 13,6 %, хоч і виявлено зниження показників в абсолютних числах в порівнянні від вихідних даних. А у хворих групи порівняння цей показник не відновився до вихідних даних, а навпаки знизився майже у двічі (7,3 %).

Таким чином, різниця показників скорочень м'язів ротової порожнини на 10 добу в основній групі майже відповідала вихідним показникам до оперативного втручання та запропонованого лікування. Це свідчить про те, що у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки в післяопераційному періоді на 10 добу відновився акт ковтання і такі хворі могли перейти із зонового харчування на самостійне. Тобто, на 10 добу вже можна видалити у них назогастральний зонд. А у хворих групи порівняння на 10 добу показники скорочення м'язів знижені. Тому, у них видалення назогастрального зонду проводилось на 12-14 добу в залежності від об'ємів видалених м'язів. Фактично були виведені об'єктивні показники ефективності скорочення м'язів, при яких можливе здійснення акту ковтання. Вони становлять  $\geq 20\%$  при повздовжньому скороченню надпід'язикової групи м'язів та  $\geq 13\%$  при скороченні переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції. Показники нижче даних відсоткового скорочення свідчать про неможливість ковтання.

Для визначення різниці між отриманими даними до оперативного втручання і застосованого комплексу лікувальних заходів та на 10 добу обрано дельту ( $\Delta$ ), з урахуванням якої запропонований критерій ефективності комплексного лікування хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки для відновлення акту ковтання.

$$\begin{aligned} \text{Ефективність методу} &= \\ \frac{(\sum_{i=1}^N \Delta_i \text{ 10 день метод.})}{(\sum_{i=1}^N \Delta_i \text{ 10 день аналог})} \times 100\% &= \frac{(2.84 + 1.54 + 1.32 + 4.75 + 1.54 + 1.41)}{(2.32 + 1.24 + 1.5 + 4.37 + 1.33 + 0.88)} \times 100\% \\ &= 115.12\% \approx 115\% \end{aligned}$$

$N$  – кількість факторів,  $i = \overline{1,6}$

З розрахунків вийшло, що ефективність запропонованого комплексу лікувально-реабілітаційних заходів на основі відновних оперативних втручань, адекватного знеболення, корекції неспецифічного місцевого імунітету та нутритивного стану на 15 % краще відносно показників хворих групи порівняння.

Для аналізу взаємопов'язаних подій (кількості хворих, у яких відновився акт ковтання після операції й комплексу лікувально-реабілітаційних заходів та показників ультразвукового дослідження ковтання) застосовували регресійний аналіз, на основі якого створена прогностична модель. Фактори: поздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів (В – режим) (X1); довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини (В – режим) (X2); довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною (В – режим) (X3); поздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів (М – режим) (X4); довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні без пухлини (М – режим) (X5); довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною (М – режим) (X6). Розрахунок наведений у Додатку Д.

Прогностична трифакторна модель на основі регресійного аналізу показала наявність сильного зв'язку порушення акту ковтання з визначеними 3 факторами (поздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів в М-режимі, довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в В- та М-режимі). Значення парного коефіцієнту кореляції свідчить про сильний лінійний зв'язок між довжиною переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в В-режимі та кількості хворих ( $r=0,74$ ). Значення парного коефіцієнту кореляції свідчить про помірний лінійний зв'язок між поздовжньою довжиною надпід'язикової групи м'язів в М-режимі та кількості хворих та між довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в М-режимі та кількості хворих ( $r=0,627$  та  $r=0,692$  відповідно).

Проте, значення парного коефіцієнту кореляції свідчить про вагомо сильний зв'язок між показниками довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в В-режимі та поздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів в М-режимі ( $r=0,972$ ) та показниками довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в В- та М-режимі ( $r=0,993$ ) [42].

#### **10.4. Комплексне лікування хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки з корекцією нутритивного статусу**

Дослідження проведені у двох групах хворих на момент госпіталізації перед оперативним втручанням, а також станом на 10 добу після оперативного втручання на тлі корекції нутритивного статусу. До основної групи увійшло 39 (51%) хворих групи, які після видалення пухлини перебували на комбінованому клінічному ентеральному харчуванні. До групи порівняння увійшло 37 (49%) хворих, які в післяопераційному періоді отримували зондове харчування звичайною перетертою їжею.

Біохімічні дослідження включали в себе визначення вмісту в крові рівнів загального білку, альбумінів, сечовини, кетонів та глюкози. Результати біохімічних досліджень після проведеного лікування наведені в табл. 10.4.

Аналізуючи дані білкового обміну встановлено, що лише запропонована нами терапія вірогідно зменшувала дефіцит загального білку та альбумінів у сироватці крові хворих. В основній групі хворих до лікування рівні загального білку та альбумінів знаходились відповідно в діапазонах 61,3-75,3 г/л та 30-35 г/л, тоді як на тлі супортивної терапії - в межах 71,1-81,2 г/л та 34,5-39,6 г/л і за середніми показниками були достовірно більшими на 16,2 та 12,1 % ( $p<0,05$ ). У групі порівняння сироватковий вміст загального білку та альбумінів до початку лікування був співставним з таким у основній групі, а на тлі корекції нутритивного статусу вірогідно не відрізнявся від такого до лікування.

Таблиця 10.4

**Показники крові хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки з  
різними схемами лікування в динаміці (M±m, n=76)**

Показник	Основна група, n=39		Група порівняння, n=37	
	До початку лікування	На 10 день лікування	До початку лікування	На 10 день лікування
Загальний білок, г/л	66,5±2,33	77,3±1,99*#	67,3±4,88	69,8±3,75
Альбумін, г/л	33,9±1,22	38,0±1,38*#	33,7±1,95	34,3±1,16
Сечовина, ммоль/л	6,17±0,35	4,84±0,53*#	6,29±0,53	6,07±0,31
Глюкоза, ммоль/л	4,12±0,18	4,76±0,24*#	4,06±0,28	4,14±0,20
Кетонові тіла, ммоль/л	1,11±0,11	0,849±0,097#	1,10±0,15	1,04±0,08

Примітки: \* - статистично достовірна різниця між відповідними показниками у різних групах ( $p<0,05$ ); # - статистично достовірна різниця між показниками до та після лікування в межах групи ( $p<0,05$ ).

Запропонована корекція нутритивного статусу сприяла не лише поповненню запасів протеїнів, але й зменшувала активність катаболізму білків, про що доказово свідчать зміни рівня сечовини в сироватці крові. Так, в основній групі хворих до лікування сироватковий рівень сечовини коливався в межах 4,4-6,7 ммоль/л, а після лікування за середнім показником був на 21,6 % меншим ( $p<0,05$ ) і знаходився в діапазоні 3,5-5,8 ммоль/л. В той же час, у групі порівняння середній рівень сечовини в сироватці крові достовірно не відрізнявся до та після лікування. Отримані дані можуть свідчити про те, що лише запропонована схема лікування має активізуючий вплив на процеси регенерації в організмі хворих на рак ротової порожнини та

ротоглотки.

Застосування комбінованого клінічного ентерального харчування, порівняно з зондовим харчуванням перетертою їжею, викликало достовірне поповнення енергетичних запасів у хворих. В основній групі хворих станом на 10 добу лікування середній рівень глюкози в сироватці крові був вірогідно більшим на 15,5 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з таким показником до лікування. Натомість, в групі порівняння відсутні статистично достовірні відмінності між середніми показниками сироваткового рівня глюкози до та після лікування.

Пропонована нами терапія ефективно коригувала рівень кетонів у сироватці крові, що є важливим доказом зниження енергодефіциту, активації аеробного окиснення глюкози та зменшення метаболічного ацидозу. Використання запропонованої схеми лікування супроводжувалось вірогідним зменшенням середнього рівня кетонемії на 23,5 % ( $p < 0,05$ ), відносно такого показника до лікування. В той же час у групі порівняння відсутня вірогідна різниця між середнім рівнем кетонемії до та після лікування.

Результати проведених досліджень засвідчують, що використання комбінованого клінічного ентерального харчування з включенням Глутаргіну, сприяє посиленню протеосинтезу, зменшенню деградації білків, активізації регенераторних процесів, зниженню енергодефіциту, активації аеробного окиснення та зменшенню кетоацидозу.

Також проводили оцінку антропометричних показників в динаміці у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки (табл. 10.5).

Аналізуючи антропометричні показники до початку лікування в обох групах дані майже однакові, що свідчить про однорідність груп. Проте в післяопераційному періоді спостерігалась різна динаміка в групах. Так, в основній групі після проведеного оперативного лікування та запропонованого комплексу супортивної терапії і ТППЗ показники ІМТ, окружності плеча та шкірно-жирової згортки трицепсу мали позитивну

динаміку, на відміну від показників групи порівняння.

Таблиця 10.5

**Оцінка антропометричних показників у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки з різними схемами лікування в динаміці  
( $M \pm m$ ,  $n=76$ )**

Показник	Основна група, $n=39$		Група порівняння, $n=37$	
	До початку лікування	На 10 день лікування	До початку лікування	На 10 день лікування
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$22,72 \pm 2,82$	$27,27 \pm 3,32$	$22,06 \pm 3,14$	$20,50 \pm 2,88$
Окружність плеча, см				
Чоловіки	$24,71 \pm 1,97$	$25,58 \pm 1,95$	$25,85 \pm 1,76$	$25,18 \pm 1,72$
Жінки	$22,13 \pm 1,39$	$22,87 \pm 1,61$	$22,58 \pm 1,79$	$21,91 \pm 1,70$
ШЖЗТ, мм				
Чоловіки	$9,87 \pm 1,03$	$9,98 \pm 1,05$	$9,19 \pm 0,78$	$8,64 \pm 0,76$
Жінки	$10,11 \pm 0,51$	$10,26 \pm 0,49$	$10,62 \pm 1,96$	$10,15 \pm 1,83$

Таким чином, поєднання комбіноване клінічне ентерального харчування має позитивний вплив на білковий та вуглеводний обмін, загальний стан хворого [37].

**10.5. Оцінка психоемоційного стану та якості життя хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки**

Лікування хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки є досить травматичним, що призводить до пошкодження оточуючих тканин, порушенню їх функцій, а відповідно до погіршення якості життя та більш складної психосоціальної адаптації. Вибір хірургічного методу лікування, післяопераційного знеболення та супровідної терапії повинен забезпечувати не лише протипухлинний вплив, а й покращувати самопочуття хворого.

Вивчення динаміки психологічного стану та якості життя (ЯЖ) хворого в стаціонарі відображає правильність тактики вибору лікування та

можливість повернення хворих до повсякденного життя. Тому, нами проведено дослідження проявів депресії та тривоги за опитувальником HADS при госпіталації та на 3, 7, 10 добу після оперативного втручання (табл. 10.6).

Таблиця 10.6

**Показники психологічного стану хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки в динаміці за опитувальником HADS (n=76, M±m)**

Група	Показник	До операції	3 п/о день	7 п/о день	10 п/о день
Основна група, n=39	Депресія, бали	8,46±0,88	8,61±0,82*	6,77±0,67*	5,64±0,85*
	Тривога, бали	9,36±0,87	9,54±0,72*	7,36±0,81*	6,51±0,82*
Група порівняння, n=37	Депресія, бали	8,38±0,86	14,41±1,24	11,76±1,12	9,09±0,59
	Тривога, бали	9,38±0,76	13,41±1,14	10,68±1,13	9,19±0,18

Примітка. \*- статистично достовірна різниця між групами ( $p<0,05$ ).

Аналіз отриманих даних при госпіталізації вказував, що у хворих основної групи та групи дослідження субклінічно виражені депресія та тривога, при яких показники знаходяться в межах 8-10 балів, що свідчить про однорідність груп за цими показниками. Проте, починаючи з 3 доби післяопераційного періоду спостерігалась статистично значима різниця в показнику депресії та тривоги між групами дослідження. Так, на 3 добу після оперативного втручання і запропонованого лікування у хворих основної групи показник депресії та тривоги відповідав субклінічному прояву, на відміну від показників у хворих групи порівняння, де ці показники відповідали клінічним проявам  $\geq 11$  балів ( $p<0,05$ ). На 7 добу показник депресії та тривоги у хворих основної групи відповідав нормі ( $\leq 7$  балів), а дані показники у хворих групи порівняння - клінічним проявам депресії та тривоги  $\geq 11$  балів ( $p<0,05$ ). На 10 добу в основній групі у хворих

спостерігалось зниження показників депресії та тривалості, які відповідали показникам норми, на відміну від даних показників групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Показники якості життя за опитувальником EORTC-QLQC30 H&N35 хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки представлені в табл. 10.7.

Таблиця 10.7

**Показники якості життя хворих за опитувальником  
EORTC-QLQ-H&N35, (n=76, M±m)**

Етапи дослідження	Основна група, n=39	Група порівняння, n=37	P ( $\chi^2$ )
В день госпіталізації	38,9±2,9	38,8±2,8	0,487
На 3 добу	51,4±4,0	63,4±4,7	0,043*
На 7 добу	37,5±2,6	48,9±2,3	0,005*
На 10 добу	27,2±3,1	37,1±1,4	0,009*

Примітка. \* – статистично достовірна різниця між групами ( $p < 0,05$ ).

Як видно з табл. 10.7 до початку лікування, у хворих обох груп вихідні показники якості життя були співставними і не мали статистично значущих відмінностей ( $p=0,487$ ). На третю добу після оперативного лікування виявлено зниження загального статусу здоров'я, як у хворих основної так і групи порівняння, в середньому у 1,5 рази порівняно з показниками при госпіталізації. Зниження показників пов'язано з тим, що в перші три доби з'являються нові відчуття у хворих, які пов'язані з проведеним оперативним лікуванням такі, як оніміння губи, малорухомість органів порожнини рота, неможливість повноцінно ковтати і харчуватись, відчуття дискомфорту, боротьба зі слинотечею. Тому, знеболення у подоланні дискомфорту та больових відчуттів найбільш суттєвий фактор. Так, були виявлені статистично значущі відмінності між групами ( $p=0,043$ ) на 3 добу. На сьому добу післяопераційного періоду у хворих обох груп також було встановлено статистично достовірне зниження цього інтегрального показника, що



вказувало на покращення стану хворих і ефективність ТППЗ ( $p=0,005^*$ ). На 10 добу показник загального статусу здоров'я у хворих вірогідно зменшувався, зокрема у основній групі до 23-39 балів, а в групі порівняння – до 35-39 ( $p=0,009^*$ ).

Отримані нами дані в результаті оцінки якості життя хворих з раком ротової порожнини та ротоглотки в порівнянні з вихідними показниками дозволяють говорити про покращення загального статусу здоров'я, в основній групі. Це пов'язано із тривалим безболісним періодом у хворих та розумінням можливості ковтання і подальшого нормального харчування.

У той же час в групі порівняння у хворих відзначались незначні зміни за даними показника якості життя, що пов'язано з менш вираженим ефектом від отриманого післяопераційного знеболення.

З наведених в табл. 10.8 даних видно, що первинний стан хворих основної та групи порівняння в середньому є практично однаковим, що дає підставу вважати групи співставними за цим критерієм.

Таблиця 10.8

**Аналіз ефективності лікування за індексом Карновського, (n=76, M±m)**

Етапи дослідження	Основна група, n=39	Група порівняння, n=37	P ( $\chi^2$ )
В день госпіталізації, %	67,9±6,6	65,9±9,3	0,432
На 3 добу, %	63,1±6,5	55,9±8,0	0,254
На 7 добу, %	74,1±6,4	58,6±4,8	0,044*
На 10 добу, %	78,5±6,7	62,9±5,7	0,045*

Примітка. \* – статистично значима різниця між групами хворих.

Після видалення пухлини на 3 добу у обох групах хворих встановлено зниження цього показника ( $p=0,254$ ). На 7 добу післяопераційного періоду індекс Карновського підвищувався, але його різниця між основною та групою порівняння була значною і статистично вірогідною ( $p=0,044$ ). На 10 добу післяопераційного періоду після оперативного лікування та

підтримуючої терапії зі знеболенням показник поліпшення стану хворих у основній групі був вірогідно вищим за групу порівняння: відповідно 25 % проти у 10 % ( $p=0,045$ ). Таким чином, проведений нами статистичний аналіз, з використанням індексу Карновського, з високим рівнем значущості та достовірності підтверджує ефективність комплексного лікування із застосуванням тривалого післяопераційного провідникового знеболення лише на 7 та 10 добу, хоча хворі відчували тривалі безболісні періоди починаючи з 3 доби.

Результати оцінки загального стану хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки за шкалою ECOG представлені в табл. 10.9.

*Таблиця 10.9*

**Загальний стан хворих за шкалою ECOG, (n=76, M±m).**

Етапи дослідження	Основна група, n=39	Група порівняння, n=37	P ( $\chi^2$ )
В день госпіталізації	1,7±0,5	1,8±0,5	0,457
На 3 добу	1,3±0,4	2,2±0,4	0,076
На 7 добу	0,9±0,3	2,1±0,2	0,006*
На 10 добу	0,8±0,4	1,9±0,3	0,029*

Примітка. \* – статистично значима різниця між групами хворих.

Як видно з табл. 10.9, рівень активності у хворих як основної так і групи порівняння до початку оперативного лікування був однаково зниженим ( $p=0,457$ ). На 3 добу післяопераційного періоду різниця у загальносоматичному стані хворих за шкалою ECOG між основною та групою порівняння була значною, проте статистично невірогідною ( $p=0,076$ ). На 7 добу - в групі порівняння хворих показник майже не змінився, на відміну від показника в основній групі, де спостерігалось статистично значуще зниження ( $p=0,006$ ). На 10 добу післяопераційного періоду встановлено поліпшення стану хворих: а саме вірогідно зниження

вищезазначеного показника у основній групі – на 50 %, а у групі порівняння – на 21 % ( $p=0,029$ ).

Отже, позитивна динаміка рівня ЯЖ хворих в основній групі свідчить про адекватне запропоноване комплексне лікування, що дозволяло хворим відчутти себе впевненішими. Хворі були здатні долати легке і більш важке фізичне навантаження, не відчуюючи нестачі сил та енергії, відновлення фізичного та психоемоційного стану. Негативна динаміка показника в групі порівняння на 10-ту добу післяопераційного періоду, була обумовлена появою побічних ефектів від прийому ненаркотичних анальгетиків та відновленням больових відчуттів через зниження їх анальгетичної дії, порушенням функції жування та ковтання [36].

Таким чином, використання різних показників якості життя та проведення їх в динаміці запропонованого лікування дає можливість більш об'єктивно робити висновки про позитивний ефект запропонованих лікувально-реабілітаційних заходів для відновлення функції органів ротової порожнини та ротоглотки.

### **Резюме до розділу**

При заміщенні післяопераційних дефектів зі збереженням функції необхідно враховувати об'єм видалених тканин та методи реконструкції для їх відновлення і заміщення пустот ротової порожнини. Наведені приклади реконструктивно-відновних втручань свідчать про найбільш високу ефективність методів пластики дефектів на основі артеріалізованих шкірно-м'язових клаптів, клаптів на мікросудинних анатсомозах та комбінованих з кістковим аутоотрансплантатом чи індивідуалізованою пластиною. Важливе значення для можливості здійснювати ковтання має тривале післяопераційне провідникове знеболення, яке впливає на первинну та вторинну зону гіпералгезії. Адекватне контрольоване знеболення призводить до більш швидкого відновлення функцій органів ротової порожнини, що підтверджено результатами ультразвукового дослідження акту ковтання та дозволяє вилучати назезофагальний зонд за об'єктивними показниками та в більш

ранні терміни.

Низькі показники ЯЖ в групі порівняння клінічно визначалися вираженими порушеннями функцій жування, ковтання, які зумовлені болем. Хворі, навіть, на 10 добу не могли приймати ту їжу, яка їм подобається і в тій кількості, яку їм хочеться, адже ще перебували на зонному харчуванні. На відміну, від основної групи, де на 10 добу відновлювався акт ковтання і хворим проводили видалення зонда і переводили на звичайне харчування.

Протягом двох років проведено огляд та прослідковано безрецидивний період у 88 % хворих основної групи (34 хворих з 39), а у групі порівняння у 73 % хворих (27 хворих з 37), що свідчить про перевагу та ефективність запропонованого комплексу лікувально-реабілітаційних заходів.

***Матеріали, які викладені в розділі висвітлені в друкованих працях:***

1. Blesniuk Z.V., Kushta A.A. Efficiency of replacement of tongue defects and restoration of chewing and swallowing functions. *Arch Balk Med Union*. 2022;57(4):402-408.

2. Кушта А.О. Вплив комплексної терапії, з застосуванням L-аргініну та глютамінової кислоти на відновні процеси у онкохворих. Вісник Вінницького національного університету. 2022;2(26):225-228.

3. Кушта А.О. Психоемоційний стан пацієнтів з раком порожнини рота та ротоглотки. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022;3(26):486-490.

4. Кушта А.О. Використання EORTC QLQ - H&N35 в оцінці якості життя хворих з пухлинами порожнини рота та ротоглотки в ході стаціонарного лікування. Інновації в стоматології. 2022,2:30-36.

5. Кушта А.О. Оцінка динаміки відновлення акту ковтання в післяопераційному періоді у хворих з онкопатологією порожнини рота. Вісник Вінницького національного університету. 2022;1(26):31-34.

6. Кушта А.О., Магдебуря С.О. Шкірно-м'язовий клапоть великого грудного м'язу в реконструктивній хірургії ротової порожнини. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2023;1(27):54-56.

7. Blesniuk Z.V., Kushta A.A. Restoration of oral cavity function by combination of reconstruction techniques with COMPUTER-AIDED DESIGN/COMPUTER-AIDED manufacture planning methods. Arch Balk Med Union. 2023.

8. Кушта А.О., Блеснюк Ж.В., Орлов І. В., Глушанець В.А. Хірургічні проблеми після лікування раку дна порожнини рота і альвеолярного паростку нижньої щелепи. У: Матеріали VI з'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, присвячена 100-річчю з дня створення кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; 11 травня 2019; Київ. Київ: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; 2019. с. 78-82.

9. Кушта А.О., Шувалов С.М. Анатомія і ультразвукове дослідження порожнини рота та ротоглотки. У: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології»; 4-5 квітень 2020; Чернівці. Чернівці; Буковинський державний медичний університет; 2020. с. 22-24.

10. Кушта А.О. Особливості післяопераційної реабілітації хворих з онкопатологією голови та шиї. У: Журнал Подільських конференцій Т. 4: IV Подільська всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Ключові питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології»; 9-10 жовтня 2020; Вінниця. Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова; 2020. с. 44-45.

11. Кушта А.О., Шувалов С.М. Стан білкового обміну у онкологічних хворих щелепно-лицьової ділянки. У: Матеріали VII З'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів; 11 травня 2021; Київ. Київ: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; 2022. с. 100-101.

12. Kushta A.A., Shuvalov S.M. Protein metabolism in oncological patients with tumors oral and pharyngs. Multidisciplinary academic explorations. Abstracts of I International Scientific and Practical Conference. Amsterdam, Netherlands 2022. Pp. 56-58. URL: <https://eu-conf.com>

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В даній роботі проведено аналіз експериментального та клінічного дослідження, ефективності лікування 76 хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки з 2016 по 2022 рр. Показники захворюваності та летальності на рак ротової порожнини залишаються високими. Так, захворюваність за даними Національного канцер-реєстру в Україні за 2020 рік складає 5,7 на 100 тис. населення, смертність – 3,6 на 100 тис. населення, летальність до року складає 37,3 %, за 2021 рік – 5,3 на 100 тис. населення, смертність – 3,5 на 100 тис. населення [116], що свідчить про низьку ефективність відомих методів лікування, які супроводжуються утворенням обширних дефектів ротової порожнини, глотки, обличчя та значним погіршенням функції жування та ковтання, навіть до її втрати. Тому, пошук нових методів діагностики та лікування хворих є безумовно актуальним напрямком досліджень.

На основі аналізу функціональних порушень та розробці нових методів впливу на патологічне вогнище було створено ефективну схему комплексного лікування, яке включало в себе цілу низку об'єктивних досліджень: ультразвуковий контроль скорочення м'язів ротової порожнини, функція подрібнення їжі (жування), дисбіоз, оцінка важкості післяопераційного дефекту з урахуванням ступеню пошкодження нейро-м'язових блоків та їх зв'язків, з оцінкою функціональних особливостей шкірно-м'язево-кісткових клаптів, як місцевих, так і вільних віддалених на мікро-судинних анастомозах.

Так, при ультразвуковому дослідженні акту ковтання були виявлені нові об'єктивні показники скорочення м'язів, які вказують на їх функціональні можливості (недостатнє чи ефективне скорочення, що дозволяє виконувати акт ковтання). Було відмічено, що при повздовжньому скороченні надпід'язикової групи м'язів та переднього черевця

двочервцевого м'язу в бічній проекції в В- та М-режимах  $\leq 10\%$ , свідчить про неможливість здійснювати акт ковтання, а при повздовжньому скороченні надпід'язикової групи м'язів  $\geq 35\%$  та переднього червця двочервцевого м'язу в бічній проекції  $\geq 17\%$  в В- та М-режимах може бути здійснений акт ковтання. Це метод об'єктивної оцінки надзвичайно важливий при визначенні термінів завершення зондового харчування. Вирішуючи це завдання доволіно, лікар досить часто припускається помилок: рано видаливши зонд і спостерігаючи неможливість ковтання, хворий та лікар опиняються у важкій психологічній ситуації, коли зонд потрібно встановлювати знов і продовжувати зондове харчування. Таким чином, розроблений нами об'єктивний метод ультразвукового дослідження в теперішній час є основним і єдиним ефективним методом, що дозволяє оцінити можливість здійснення акту ковтання. При застосуванні даного методу, оволодіння ним, альтернативний спосіб контрастної рентгенографії стає недоцільним.

Нами також вперше у онкологічних хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки була проведена оцінка важкості формування харчової грудки, як до оперативного втручання, так і після нього. Застосування сучасних функціональних проб є суттєвим методом оцінки ступеня порушень жувального апарату. При застосуванні двокольорових гумок Orophys Hue-shek gum (Швейцарія) було виявлено, що втрата жувальної ефективності в післяопераційному періоді на 5-20 % притаманна усім хворим, в порівнянні з показниками до операції. Фотографування сформованого болусу з гумок та подальша комп'ютерна обробка даних є суттєвим об'єктивним методом оцінки жувальної ефективності.

При оцінці передопераційного стану та післяопераційних дефектів ротової порожнини, глотки, а також при плануванні оперативних втручань нами був застосований новий підхід з оцінкою можливостей збереження функцій жування та ковтання. Було введено поняття про нейро-м'язові блоки, як похідні I-II-III зябрових дуг.

Успішність та ефективність передачі харчової грудки з ротової порожнини у глотку в більшості залежить від збереження об'єму тканин, інервації та кровообігу, що варто враховувати при проведенні втручань в даній ділянці. Необхідно удосконалення хірургічних поглядів та методів оперативних втручань з урахуванням особливостей будови тканин ротової порожнини та глотки, як послідовної низки нейро-м'язових комплексів похідних I-II-III зябрових дуг.

Таким чином, ступінь дисфагії у хворих з патологією щелепно-лицевої ділянки залежить насамперед від таких факторів: об'єм порушення нейро-м'язового комплексу ротової порожнини та глотки, а також від вираженості болю. Зв'язування ступені порушення акту ковтання від локалізації дефекту з нейро-м'язовими блоками сформованими з I-II-III зябрових дуг доцільне і особливо виправдано при оцінці дефекту на межі цих анатомічних утворень. Саме в цій ділянці здійснюється акт ковтання і відбувається змикання піднебінно-глоткового сфінктеру. Для здійснення цього акту відбувається підйом спинки кореня язика, змикання піднебінних м'язів, підйом гортані і закриття її надгортанником. Порушення будь-якого з цих механізмів призводить до дисфагії. Планування операцій в даній ділянці потребує ретельного аналізу можливих патологічних процесів і збереження акту ковтання.

Отже, розподіл нервово-м'язового апарату ротової порожнини та ротоглотки за функціями надзвичайно важливий при плануванні оперативних втручань і передбачення можливих порушень формування харчової грудки і ковтання. Уявлення межі нейро-м'язових комплексів між похідними I-II та III зябрових дуг надзвичайно важливе для збереження хірургом функції ковтання.

Пухлини ротової порожнини та глотки в залежності від проростання призводять до пошкодження одного або декількох нейро-м'язових комплексів, які забезпечують ротому (підготовчу) або фарингальну фази ковтання. Якщо пухлина розташована в передній ділянці ротової порожнини,



і необхідна резекція, але є можливість збереження нервового контролю та реконструкція дефекту, то це дає можливість збільшити рух залишкового язика, що в свою чергу призведе до кращої функції. Чим більше язик припаяний спереду до дна ротової порожнини або обмежений у бічному відділі, тим сильніше буде розлад ковтання. Язик відповідає за контроль над їжею під час жування та руху харчового болюсу до заднього відділу для ініціювання ковтання [70]. Рух язика є частиною стимулу, щоб викликати глоткову фазу ковтання і грає важливу роль у виникненні тиску в орально-глотковій ділянці [115]. Таким чином, сприяючи акту ковтання, а також беручи активну участь у ротовій фазі, язик при латеральному русі зменшує потребу в інтенсивному жуванні, контролює їжу в ротовій порожнині і ініціює ковтання хворого. Нами було введено поняття язиково-піднебінного рефлексу, який дозволяє здійснювати першу дію акту ковтання. При локалізації пухлини в задній частині ротової порожнини та ротоглотки (ділянка мигдалин або кореня язика) хірургічне лікування, як правило, буде викликати більш серйозні проблеми з ковтанням, ніж при розташуванні її у передньому відділі. Ділянка задньої третини ротової порожнини і кореня язика є зоною між оральною і глотковою фазами ковтання [92]. Будь-яке лікування, проведене в цій ділянці, може впливати на рухомість язика в оральних стадіях ковтання, на виникнення рефлексу ковтання (яке відбувається в основному в ділянці кореня язика та мигдалин) і перистальтики глотки, оскільки у даний процес включається також верхній констриктор глотки, який фіксується, крім кісток черепа, до нижньої щелепи і кореня язика латерально. Корінь язика також відіграє важливу роль у просуванні харчового болюсу через ротоглотку, оскільки він сприяє формуванню тиску в ротоглотці [170].

Далі розпочинається друга фаза ковтання - фарингеальна перистальтична хвиля, яка починається у верхньому констрикторі і послідовно просувається через середній до нижнього констриктора [70]. Коли перистальтика знижена або перервана, спостерігається затримка їжі у

валекулах язика або на стінках глотки до грушоподібних синусів включно [212].

В реконструктивній хірургії обличчя, в зв'язку з розвитком мікрохірургічної техніки Taylor G.I., Palmer G.H. (1987) запропонували новий підхід до взяття аутоканин для заміщення дефектів з врахуванням ангіосомів – комплексу тканин, кровопостачання якого здійснюється одним артеріалізованим пучком [1]. Автори виділили 40 ділянок тканин людського тіла, що кровопостачаються власною артерією.

Поняття «соміт» - первинного сегмента тіла ембріона, добре відомо і широко застосовується ембріологами, анатомами при описі метамерної будови тіла зародку. Так, тіло зародку людини складається з 39 пар сомітів [103]. Головний кінець ембріону розділений 5 парами зябрових щілин і дуг. З трьох передніх зябрових дуг формуються щелепи, жувальний апарат ротової порожнини і тканин, що забезпечують переробку і проковтування їжі. В щелепно-лицевій ділянці складно провести чіткі межі між тканинами, які отримали свій розвиток з I-II зябрових дуг, вони щільно переплетені між собою. Проте, межі між тканинами похідних I-II та III зябрових дуг прослідковуються більш чітко і відповідають ділянці ротоглотки. Ця ділянка надзвичайно важлива при проведенні об'ємних хірургічних втручань з приводу злоякісних пухлин, коли порушується одна з головних функцій прийому їжі – ковтання. В зв'язку з особливостями анатомічної будови тканин, їх кровопостачання, інервацією такі поняття як ангіосоми, метамери застосувати складно, тому в нашій роботі користувались поняттям «нейро-м'язово-судинні комплекси», які відповідають I-II-III ембріональним зябровим дугам.

Загалом, прийом їжі у людей полягає у захопленні їжі, акту жування і формування харчової грудки органами, що сформовані із тканин I-II зябрових дуг, тоді як акт ковтання – анатомічними утвореннями I-III зябрових дуги. Таким чином, призначення тканин і органів похідних з перших зябрових дуг у вищих тварин полягає в захопленні (прийомі) їжі,

формуванні харчової грудки і проковтуванні [247]. Такий поділ початкових відділів харчового тракту (ротової порожнини та глотки) на три нейром'язові комплекси складає основу анатомо-фізіологічних принципів проведення функціонально-зберігаючих операцій. А саме, збереження м'язів, які приймають участь в ковтанні.

М'язи розташовані вище під'язикової кістки утворюють діафрагму дна ротової порожнини. Дану групу складають 4 м'язи:

1. Двочеревцевий (*m. digastricus*) має два черевця: заднє (*venter posterior*) починається від соскоподібною вирізки і переднє (*venter anterior*) - від двочеревної ямки нижньої щелепи. Проміжне сухожилля прикріплюється до тіла під'язикової кістки міцною фіброзною пластинкою. При фіксованій нижній щелепі заднє черевце тягне під'язикову кістку вгору і назад, сприяючи цим підйому гортані, кореня язика і проковтування харчової грудки. Переднє черевце інервується трійчастим нервом, заднє – лицьовим. Слід зазначити також, що у собаки та свині двочеревцевий м'яз представлений одним черевцем, тоді як у великих жуйних та коней вона сухожильною перемичкою поділяється на переднє та заднє черевце. Заднє черевце розвивається з мезодерми II зябрової дуги, переднє черевце є похідним I зябрової дуги. Таким чином, фіксація сухожилля двочеревцевого м'язу до під'язикової кістки пов'язано із забезпеченням функції жування (бічних та зворотно-поступальних рухів нижньої щелепи у жуйних тварин – II зяброва дуга). У такій фіксації сухожилля немає потреби у собак (та інших хижаків), свиней, які захоплюють їжу та практично не пережовуючи її ковтають (задіяні похідні I, III зябрових дуг).

2. Шилопід'язиковий м'яз (*m. stylohyoideus*) функціонально аналогічний задньому черевцю двочеревцевого, піднімає під'язикову кістку і тягне її назад. М'яз є похідним II зябрової дуги та іннервується лицьовим нервом.

3. Щелепно-під'язиковий м'яз (*m. mylohyoideus*) розташовується між тілом нижньої щелепи та під'язиковою кісткою, утворюючи діафрагму

ротової порожнини, становить основу дна її. Товщина м'язу збільшується у напрямку дозад.

4. Над *m. mylohyoideus* знаходиться пара підборідно-під'язикових м'язів (*m. geniohyoideus*), які піднімають під'язикову кістку, а при фіксованій кістці опускають нижню щелепу. Щелепно-під'язиковий м'яз, разом із жувальними, є похідними I зябрової дуги та іннервується нижньощелепною гілкою трійчастого нерва.

Таким чином, м'язи, які похідні мезенхіми II зябрової дуги *m. styloglossus*, задні черевці двочеревцевого м'язу піднімають язик (його корінь) догори і вкорочують його, готуючи харчову грудку до проштовхування в гортаноглотку за глотково-надгортану згортку. Після чого функцію проходження харчової грудки в глотку приймають м'язи та нерви, похідні III зябрової дуги. Межею між рото- та гортаноглоткою є глотково-надгортанна згортка, яка включає в себе шилоглотковий м'яз, який іннервується шилоглотковим нервом, єдиною руховою гілкою *n. glossopharyngeus* (III зяброва дуга). Цю межу необхідно враховувати та по можливості зберігати при плануванні оперативних втручань зі збереженням функції ковтання та гортані. Бо власне ці структури є головними компенсаторними утвореннями для збереження, відновлення функції ковтання.

Розподіл функції нервово-м'язового апарату I-II та III дуг надзвичайно важливий при плануванні оперативних втручань та передбаченні можливих порушень формування харчової грудки та ковтання.

Метою нашого дослідження було покращити результати лікування хворих зі злякисними пухлинами ротової порожнини та глотки на основі розробки комплексу реабілітаційних заходів, що включають спосіб ультразвукової оцінки стану акту ковтання оперованих та неоперованих хворих, застосування нового методу тривалого післяопераційного провідникового знеболення, корекції нутритивного статусу й дисбіозу ротової порожнини, заміщення післяопераційних дефектів в залежності від

об'ємів із застосуванням різних методів реконструкції, а також вільних шкірно-м'язових клаптів на мікросудинних анастомозах.

Для вирішення поставлених задач нами було проведено експериментальне та клінічне дослідження.

Експериментальне дослідження проведено в науково-дослідній лабораторії з доклінічного вивчення лікарських засобів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на 90 щурах. Вік тварин – 15 тижнів, самці, масою  $210 \pm 20$  грамів лінії «Вістар». Дослідження проведено в два етапи. Перший на 30 щурах самцях для розроблення моделі аліментарної дистрофії. Другий етап виконаний на 60 щурах для виявлення особливостей регенерації ран на фоні часткової харчової депривації, з різними схемами харчування та лікування.

На першому етапі дослідження тварини були поділені на три групи по 10 щурів. Щури контрольної групи отримували добову норму їжі – 50 грам. Друга група тварин перебувала на повній харчовій депривації. А третя – на частковій харчовій депривації запропонованій нами, з добовою нормою 15 грам. Щоденно спостерігали за поведінкою тварин. Проводили контрольні зважування до початку експерименту, на 3, 5, 7 та 10 добу. З метою об'єктивізації проводили біохімічні дослідження (альбумін, загальний білок, глюкоза) по завершенню дослідження на 10 добу. Тварини знаходилися у клітинах індивідуально на припіднятій решітці із вільним доступом до води у необмеженій кількості.

У результаті дослідження встановлено, що щури контрольної групи впродовж десяти діб не втрачали масу тіла, а навпаки нарощували її. Так, в середньому маса щурів контрольної групи збільшилась на 10,2 %. У групі щурів, які знаходились на раціоні з 70 % дефіцитом (з частковою харчовою депривацією) тварини рівномірно втрачали масу впродовж десятиденного періоду спостереження. На 3 добу відбувалась втрата маси на 3,9 %, 5 – 10,8%, 7 – 14,2 %, 10 – 20,6 %. Для порівняння проводили дослідження при повній депривації на 3 добу, де втрата маси складала 9,6 %, на 5 добу –

23,4%, на 7 – 34,4 % та на 10 добу – 39,8 %. Втрата маси 20 %, яка була досягнута при частковій харчовій депривації, відповідає першій стадії аліментарної дистрофії у хворих в клініці. Тому, досягнувши зниження маси тварин у групі з частковою харчовою депривацією на 20,6 % на 10 добу експеримент був завершений і обрана модель аліментарної дистрофії, яка полягала у добовому раціоні 15 г та тривалістю 10 діб. Таким чином, вперше створена модель, яка відповідає клінічно аліментарній дистрофії людини, що доведено біохімічними показниками крові та відсотком втрати маси.

На другому етапі експериментального дослідження проводили моделювання ран на тлі часткової харчової депривації у 60 тварин, які були поділені у 4 групи в залежності від подальшого виду харчування та лікування. Рану наносили округлої форми діаметром 15 мм на попередньо вистриженій попереко-стегновій ділянці спини щура під наркозом розчином кетаміну 50 мг/мл, з розрахунку 0,2 мл/100 г маси.

Після оперативного втручання, рану очищали від залишків тканин, крові та залишали відкритою. Всі щури із чотирьох груп були прооперовані одночасно. З наступної доби проводили клінічне харчування в залежності від груп. Щури 1 групи (контрольна) отримували харчування згідно фізіологічних потреб (50 грам); 2 групи продовжували перебувати на частковій харчовій депривації (15 грам); 3 групи отримували 15 грам корму від добового раціону та компенсаторне ентеральне харчування спеціальною харчовою сумішшю «Рептамен»; 4 групи отримувала окрім 15 грам корму і ентерального харчування ще препарат Глутаргін в дозі 50 мг/кг до повного загоювання ран.

Ентеральне харчування вводили через пластиковий катетер безпосередньо тварині у шлунок один раз на добу. Препарат Глутаргін вводили щоденно внутрішньочеревенно в дозі 50 мг/кг тварини.

Після нанесення ран продовжували моніторинг маси тіла щурів та спроможність до регенерації тканин рани у тварин з харчовою депривацією та на фоні лікування на 3, 5, 7, 10, 12, 15, 17 та 21 добу. Досліджували також

біохімічні показники крові, поведінкові та когнітивні функції тварин.

Результати моніторингу маси тіла щурів після нанесення ран показали, що в групі контрольних тварин всі щури впродовж всього експерименту рівномірно набирали масу та в середньому груповий показник набору маси складав +16,3 % від вихідного рівня. На противагу цьому, щури з групи з частковою харчовою депривацією до 5 доби майже не втрачали масу, зниження маси тіла тварин в середньому складало 0,5 %, проте з 7 доби спостерігалась стрімка втрачати маси, і до кінця 21 доби дефіцит маси тіла складав близько 30 % ( $p < 0,05$ ). В групі тварин при додаванні до дефіцитного раціону (в умовах депривації) суміші для ентерального харчування «Peptamen» (група 3) втрати маси практично не було та майже повністю компенсована нестача маси тіла. Набір маси за був в межах 8 – 10 % кожні 10 днів ( $p < 0,05$ ). У групі тварин, які отримували ентеральне харчування разом з глутаргіном (група 4), динаміка маси тіла щурів була максимально наближена до контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Так, на 21 добу маса тварин 4 групи перевищувала 19,1 % від початку. Середній показник маси тіла щурів зріс на 17 добу експерименту, коли рани у всіх щурів загоїлись. На 21 добу експерименту середня маса тварин 4 групи була меншою на 22,8 % від контрольної групи щурів ( $p < 0,05$ ).

Розміри ран при частковій харчовій депривації з 1 доби дослідження були значно більші при порівнянні з групою контролю та з тваринами, які отримували компенсаторне збалансоване харчування. На 3 добу у щурів першої (контрольної), а також третьої (ЧХД+ентеральне харчування) та четвертої груп (ЧХД+ентеральне харчування+Глутаргін (50 мг/кг)) рани почали зменшуватись, натомість у щурів з некомпенсованим дефіцитом калорій різниця в середніх показниках площі ран на 1 та 3 добу статистично не змінились. Максимальна різниця в показниках середньої площі ран була на 7-10 доби, в той час коли рани в групах контролю та тварин з компенсаторним лікуванням прогресивно зменшувались, рани у щурів з частковою харчовою депривацією зменшувались значно повільніше ( $p < 0,05$ ).

На 15 добу найбільшого розміру були рани в другій групі на фоні часткової харчової депривації ( $p < 0,05$ ), в той же час в першій (контроль) та в четвертій групах середні показники площі були практично рівні ( $p > 0,05$ ). Найменша ( $p < 0,05$ ) площа ран спостерігалась в першій групі (контроль) на 15 добу. На 17-19 добу спостерігається загоювання ран в четвертій групі (ЧХД+ентеральне харчування+Глутаргін), не дивлячись на розширення ран на першу добу. На 21 добу рани повністю загоїлись в третій групі (ЧХД+ентеральне харчування).

При дослідженні стійкості до стресу на фоні часткової харчової депривації щурі, які продовжували отримувати обмежений раціон харчування по показникам (амбуляція, грумінг, реринг, дефекація) були не стресостійкі, в порівнянні з контрольною групою та на фоні компенсаторного харчування ( $p < 0,05$ ). Протягом усіх періодів дослідження когнітивної функції спостерігалася зміна показника перебування в світлій камері з достовірним ( $p < 0,05$ ) покращенням у 1 групи – 20,5 %, 3 – 18,36 % та 4-групи – 19,53 %. Тобто, поведінкові реакції та когнітивні функції значно погіршуються, навіть, при частковій харчовій депривації та корекція такого патологічного стану може бути ефективно проведена з допомогою ентерального клінічного харчування з додаванням Глутаргіну.

По завершенню експерименту досліджували біохімічні показники крові тварин. Так, за умов часткового голодування станом на 28 добу експерименту у щурів реєструвалась гіпоглікемія. У тварин, які перебували на частковій харчовій депривації, вміст глюкози в сироватці крові був на 24,6 % меншим порівняно з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ). У тварин, які отримували лише ентеральне харчування рівень глюкози в крові на 21,2 % ( $p < 0,05$ ) перевищував показники нелікованих тварин і вірогідно не відрізнявся від рівня контрольної групи. В групі щурів, яким одночасно застосовували ентеральне харчування та Глутаргін сироватковий вміст глюкози був на 24,9 % ( $p < 0,05$ ) більшим, ніж у нелікованих тварин, і також достовірно не відрізнявся від контрольних показників. При порівнянні



показників вмісту глюкози у 3 та 4 групи статистично значимих відмінностей не виявлено ( $p > 0,05$ ), але ж досягнення нормальних значень рівня глюкози свідчить про нормалізацію вуглеводного обміну в обох групах, що сприяє оптимізації загоювання ран.

При частковому голодуванні рівні загального білка та альбумінів були статистично вірогідно меншими відповідно на 16,1 та 26,2 % ( $p < 0,05$ ). При використанні ентерального харчування рівень загального білка в сироватці крові був вищим на 14,4 %, а альбумінів – на 22,9 %, порівняно з тваринами без лікування ( $p < 0,05$ ), і достовірно не відрізнялись від показників контролю. А при поєднанні застосуванні ентерального харчування та Глутаргіну сироватковий вміст загального білка був більшим на 18 % а альбумінів – на 39 %, відносно нелікованих тварин ( $p < 0,05$ ), і також вірогідно не відрізнялись від показників групи контролю.

В групі щурів, які перебували на частковій харчовій депривації, відмічалось зростання сироваткових рівнів сечовини та амоніаку відповідно в 2 та 1,6 рази, вмісту неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) в 1,6 рази, кетонових тіл в 4,7 рази та ТБК-реактантів в 2,1 рази, відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Призначення ентерального харчування зменшувало рівень сечовини та амоніаку в сироватці крові відповідно на 42,4 та 29,3 %, сироватковий рівень НЕЖК був меншим на 29,4 %, кетонових тіл – на 69,1%, ТБК-реактантів – на 41,5 %, відносно нелікованих тварин, причому вказані біохімічні показники були вірогідно більшими за контрольні значення ( $p < 0,05$ ). При застосуванні ентерального харчування в поєднанні з Глутаргіном більш ефективно нормалізувало показники азотистого обміну: вміст сечовини та амоніаку в сироватці крові були відповідно на 50 та 40,1 % меншими, вміст в сироватці крові НЕЖК теж був меншим на 32,4 %, кетонових тіл – на 73,2 %, ТБК-реактантів – на 50,4 %, порівняно з нелікованими тваринами ( $p < 0,05$ ) і статистично достовірно не відрізнялися від значень контрольної групи тварин.

Таким чином, результати проведених експериментальних досліджень

свідчать про ефективність та значну перспективність застосування комбінації ентерального харчування та Глутаргіну в клінічній практиці з метою корекції нутритивного статусу хворих.

Клінічно нами проведено проспективне, одноцентрове рандомізоване, порівняльне дослідження обстеження та лікування 76 хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки I-IVa стадії. Усім хворим проведено комбіноване лікування, але в залежності від супортивної (підтримуючої) терапії та післяопераційного знеболення розділені на дві групи:

основна - передопераційний курс променевої терапії + оперативне втручання + комбіноване клінічне ентеральне харчування + комбіноване знеболення (ТППЗ і НПЗЗ) + Лізоцим (n=39);

порівняння - передопераційний курс променевої терапії + оперативне втручання + назогастральне харчування + НПЗЗ (n=37).

Результати статистичного аналізу основних первинних показників показали, що у вихідному стані групи статистично не відрізнялися за наступними прогностичними показниками: стать (p=0,786), вік (p=0,695), локалізація пухлини (рак ротоглотки, p=0,685; рак інші частини язика p=0,691; рак слизової оболонки дна ротової порожнини p=0,823; рак слизової оболонки ротової порожнини, суміжні ділянки p=0,637) та стадіям захворювання (T1N0M0, p=0,679; T2N0M0, p=0,879; T2N1M0, p=0,852; T2N2M0, p=0,870; T3N0M0, p=0,917; T3N1M0, p=0,851; T3N2M0, p=0,870).

Передопераційний курс променевої терапії у дозі 40 Гр було проведено усім хворим.

В залежності від розміру та характеру росту пухлини виконували комбіноване чи розширено-комбіноване оперативне втручання. Відновлення та заміщення видалених тканин у хворих основної групи проводили місцевими (56 %), артеріалізованими регіонарними чи віддаленими тканинами (44 %). У хворих групи порівняння – місцевими тканинами 83 %, регіонарними чи віддаленими 17 %.

Простежено патогенез та терміни відновлення акту ковтання,

стабілізацію нутритивного стану, корекцію неспецифічного імунітету ротової порожнини та післяопераційну контрольовану аналгезію, психоемоційний стан та якість життя хворих.

Аналізуючи результати вивчення акту ковтання в нормі та при патологічних процесах ротової порожнини та ротоглотки нами були виявлені деякі важливі анатомо-фізіологічні особливості. Досліджуючи рух язика у початковій фазі ковтання нами було виявлено та сформовано і вперше описано язиково-піднебінний рефлекс, який полягає в здійсненні рефлекторного контакту кінчика язика і слизової оболонки різцевого відділу твердого піднебіння з передачею імпульсу через гілки трійчастого нерву в головний мозок і наступною командою м'язам язика до напруження, підйому його кореня і здійснення акту ковтання. В акті ковтання приймають участь також язикоглотковий та під'язикові нерви, анастомози яких з трійчастим нервом детально описані. Проте, початковий етап ковтання, як язиково-піднебінний рефлекс має суттєве значення в хірургії органів дна ротової порожнини і переднього відділу язика. Нами було показано клінічно і підтверджено ультразвуковим методом дослідження значне погіршення функціональної активності язика при резекції його передньої третини і, навіть, тільки кінчика. Цей факт кожна людина може відчувати на собі при спробі зробити ковтальний рух без контакту кінчика язика з піднебінням чи задньою поверхнею зубів і щелепи в різцевому відділі. Тому, даний рефлекс можна віднести до групи безумовних пускових (початкових).

Ще однією виявленою нами суттєвою анатомо-фізіологічною особливістю є поняття про фасціально-зв'язковий футляр, який охоплює глотку, укріплює її в місці ротоглоткового звуження. Це звуження знаходиться на рівні кореня язика, надгортанника і м'якого піднебіння [92]. Дане звуження утворене, крім м'язового футляру, ще й фасціально-зв'язковий поясом. Так, щічно-глоткова і глотково-базиллярна фасції проходячи через криловидно-нижньощелепну, шилощелепову, шилоглоткову зв'язки замикаються в єдиний глотковий шов на задній стінці глотки, тим

самим, укріплюючи ротовий відділ глотки, в якому відбувається кульмінаційна стадія ковтання. Даний футляр допомагає м'язовому апарату проштовхувати харчову грудку в стравохід. Особливості даного анатомічного утворення необхідно враховувати при проведенні хірургічних втручань в ротовому відділі глотки і зберігати по можливості криловидно-нижньощелепну і шилоглоткову зв'язки. Необхідно відмітити також, що особливості фасціально-зв'язкових утворень даних анатомічних ділянок були відомі, але поняття про фасціально-зв'язковий пояс ротоглотки нами запропоновано вперше, що дозволило по новому оцінити функціональні особливості даного ротоглоткового звуження і його значення при хірургічному втручанні.

Загалом, лікар при плануванні оперативного втручання, завжди повинен знати точні, обгрунтовані об'єми резекції і відповідно надійний характер реконструкції. Ці два фактори взагалі дадуть інформацію, необхідну для прогнозування або визначення точної природи проблем з ковтанням, які проявляться у хворих в післяопераційному періоді. При локалізації пухлини в задній частині ротової порожнини та ротоглотки (ділянка мигдалин або кореня язика) хірургічне втручання, як правило, буде викликати більш серйозні проблеми з ковтанням, ніж при розташуванні її у передньому відділі. Ділянка задньої третини ротової порожнини і кореня язика є зоною між оральною і глотковою фазами ковтання. Будь-яке лікування, спрямоване на цю область, може впливати на рухомість язика в оральних стадіях ковтання, на виникнення рефлексу ковтання (яке відбувається в основному в ділянці кореня язика та мигдалин) і перистальтики глотки, оскільки у даний процес включається також верхній констриктор глотки, який фіксується до нижньої щелепи і кореня язика латерально [17].

Хірургічна реконструкція, яка створює найбільший діапазон рухів кореня і тіла язика, призведе до кращого контролю язика при ковтанні. Але хворі продовжують відчувати деяку затримку у виникненні глоткової стадії ковтання і деяку ступінь зниженої перистальтики глотки. Проковтування

може покращити початок глоткового ковтання, але зниження перистальтики глотки зазвичай є суттєвим фактором. В свою чергу результатом такої зниженої перистальтики м'язів глотки є неефективне ковтання, при чому залишки їжі утримуються в ротоглотці. При неконтрольованому вдосі хворого під час ковтка, існує постійний ризик аспірації. Щоб запобігти такому ускладненню, ці хворі, як правило, неодноразово відкашлюються, коли їдять [212].

Крім того, зниження перистальтики глотки пов'язане з низкою хірургічних операцій, які виконані на бічних стінках глотки, що може сприяти фіксації гортані рубцевою тканиною так, що гортань не піднімається достатньо під час ковтання, у наслідок чого надгортанник не може наближатись до верхньої частини гортані та черпалонадгортанних згорток.

При резекції верхнього констриктора глотки у деяких хворих виникає дерматоміозит (запальний процес в шкірі, який закінчується грубим рубцеванням). Резекцію цього м'язу, як правило проводять за крилощелепною згорткою, це і є ще однією з причин порушення ковтання.

Тому, реконструктивні втручання після розширених та комбінованих оперативних втручань є ключовим фактором для досягнення відновлення функції органів ротової порожнини. Для хірургічного лікування раку ротової порожнини існують різні методи резекції та реконструкції. Проте, об'єми дефектів є одним з основних факторів використання тієї чи іншої методики. Нами було відмічено, що об'єм дефектів м'яких тканин має більш важливу роль, ніж наявність дефектів зубних рядів та щелеп. Ротова порожнина не терпить вільної порожнини у ній, потребує повного заміщення тканинами, зубами. Але немає консенсусу щодо найбільш відповідного методу реконструкції дефектів ротової порожнини для збереження функції органів ротової порожнини.

Так, після проведених нами клінічних спостережень було встановлено і доведено методами дослідження функціональної активності м'язів та зубощелепової системи, що використання первинного закриття дефекту

місцевими тканинами обмежене у забезпеченні гарного функціонального результату та можливе при невеликих дефектах. Шкірно-м'язовими та шкірно-жировими артеріалізованими клаптями можливе закриття більших дефектів ротової порожнини. З прогресом у мікрохірургічній техніці реконструкція стає спрямованою не лише на заміщення дефіциту тканини, але й на відновлення функції органів ротової порожнини.

Заміщення післяопераційних дефектів найбільш ефективно може бути виконано регіонарними шкірно-м'язовими клаптями на м'язовій ніжці або вільними артеріалізованими з мікросудинними анастомозами. Останні безумовно є більш трудомісткими, проте вони можуть бути найбільш ефективним методом заміщення дефектів нейро-м'язових комплексів та є зручними для реабілітації хворого, функціонально допустимі.

Наведені приклади реконструктивно-відновних втручань свідчать про найбільш високу ефективність методів пластики дефектів на основі вільних артеріалізованих шкірно-м'язових клаптів на мікросудинних анастомозах з кістковою пластикою аутоотрансплантатом.

Проте, особливостями застосування даних клаптів в ротовій порожнині є її інфікованість попереднім пухлинним процесом, рухомість органів ротової порожнини створюють несприятливі умови для регенерації тканин.

Значення дисбіозу в перебігу захворювань шлунково-кишкового тракту описано достатньо [25]. Крім того, описано мікробіологічну картину ротової порожнини та її корекцію при цукровому діабеті [188, 293]. В теперішній час вважається, що бактеріальне обсіменіння ротової порожнини композиційно та функціонально асоційоване з мутаційними змінами при раку ротової порожнини [166]. Це відбувається в наслідок пошкодження слизової оболонки, гіперпроліферації епітеліальних клітин і явищ запалення [198]. По даним літератури у склад мікробіоти ротової порожнини входять представники більше 700 видів бактерій [128, 177]. Зміни в їх співвідношенні призводять до дисбіозу. Крім того, існує пряма залежність між мікробним пейзажем ротової порожнини та місцевим імунітетом [200, 273]. Також є дані

про склад мікробіоти при пухлинах ротової порожнини [21]. Але даних про те, як це впливає на загоєння післяопераційних немає.

Тому, проведені нами біохімічні дослідження ротової рідини у хворих на рак ротової порожнини продемонстрували підвищення інтенсивності процесів пероксидації ліпідів (зміст МДА), високий рівень мікробної контамінації (активність уреаз) та ступеня дисбіозу з одночасним зниженням неспецифічного антимікробного захисту (активність лізоциму) та антиоксидантної системи (активність каталази та АПІ). Отримані результати свідчать про зниження місцевої імунної відповіді.

Нами запропоновано застосування місцево в ротовій порожнині фітогелю Лізоцим для корекції місцевого неспецифічного імунітету. Так, використання гелю 3 рази на день протягом 10 днів після операції сприяло достовірному збільшенню активності каталази у хворих основної групи на 60,0 % ( $p_1 < 0,001$ ), що свідчить про виражені антиоксидантні властивості проведеного лікування. На відміну від групи порівняння, де активність каталази змінилась на 35 % ( $p_1 < 0,01$ ). Також сприяло зменшенню рівня МДА майже в 2,5 рази ( $p_1 < 0,001$ ) і його вміст відповідав значенням норми ( $p > 0,2$ ), а в групі порівняння цей показник перевищував норму в 2,3 рази. Показник АПІ ротової рідини хворих у основній групі збільшився у 3,7 рази, а у групі порівняння - лише в 2,2 рази. Активність лізоциму в основній групі збільшилася на 93,7 % ( $p_1 < 0,001$ ) в порівнянні з значенням цього показника до операції, що свідчить про стимулювання вироблення власного неспецифічного антимікробного фактору ротової порожнини. В групі порівняння - зниження активності лізоциму на 26,9 % ( $p_1 < 0,05$ ) від вихідних показників та в 2,9 рази був менший за норму ( $p < 0,001$ ), що вказує на суттєве пригнічення місцевого антимікробного захисту після оперативного втручання. Активність уреаз в ротовій рідині хворих основної групи зменшилася на 68,1 % ( $p_1 < 0,001$ ), а у хворих групи порівняння - лише на 43,6 %. Застосування Лізоциму місцево сприяло зменшенню СД у ротовій порожнині хворих основної групи на 83,9 %, але цей перевищував у 1,4 рази

нормальний рівень ( $p < 0,05$  і  $p_1 < 0,001$ ). В групі порівняння показник ступеня дисбіозу зменшився всього лише на 23,4 % і перевищував норму в 6,2 рази.

Таким чином, результати досліджень вказують на високу антимікробну та антиоксидантну ефективність місцевого лікування мукозо-адгезивним фітогелем Лізоцим у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, що сприяє утворенню кращих умов для загоювання післяопераційних ран.

Ще одним важливим фактором, який не завжди враховується в повній мірі, особливо при операціях в щелепно-лицевій ділянці, в ротовій порожнині та глотці є знеболення післяопераційних ран нижньої третини обличчя та верхньої третини шиї. Враховуючи особливості онтогенетичного походження та іннервацію нейро-м'язових комплексів, особливого значення набуває розробка провідникових блокад для знеболення тканин в післяопераційному періоді.

Відомі дослідження Добродеєва А.С., Рабіновичи С.А., Зорян Є.В., 2016, Гелей Н.І., 2018 стосовно знеболення післяопераційних дефектів, які полягали у проведенні системного знеболення та седації. У цих роботах обговорювалися наркотичні та ненаркотичні анальгетики, проте при застосуванні цих препаратів внутрішньом'язово та внутрішньовенно не призводило до повного знеболення післяопераційних ран ротової порожнини та ротоглотки, глотки. Рефлексогенна зона пов'язана з актом ковтання вимагала додаткового знеболення, якими є місцеве та провідникове. Роботи з місцевого знеболення післяопераційних ран вкрай обмежені, що пов'язано із об'ємами післяопераційних дефектів та достатньо розробленими методами провідникового знеболення цієї ділянки.

Відомі способи недостатні для повного вимкнення всіх нейро-м'язових комплексів глибоких відділів дна ротової порожнини та глотки. Так, знеболення кореня язика та піднебінних дужок, що забезпечують акт ковтання практично не включені до знеболення при відомих методах анестезії. Рекомендації Г. Брауна (1905), С.М. Вайсблата (1961), Столяренка П.Ю. (2010), Гафарова Х.О. (2015) стосуються лише знеболення



нижньощелепного нерва біля овального отвору. Загалом, рекомендацій щодо знеболення кореня язика, піднебінних дужок та глотково-надгортанної згортки, що інервуються язикоглотковим нервом нами не виявлено. Здебільшого, саме цей недолік є основним фактором неповного знеболення післяопераційних дефектів цієї локалізації.

Нами запропоновано метод знеболення із зоною іннервації язикоглоткового нерва, як рухових так і чутливих гілок. Широкі анастомози шийного сплетення, язикоглоткового та нижньощелепного нервів блокуються запропонованим нами комплексом провідникових блокад.

Для блокади нижньощелепного нерву запропоновано методику визначення точки вколу під вилицевою дугою на підставі особливостей будови двох шарів жувального м'яза та їх проекції на шкіру в підшкірній ділянці. Ця методика дозволяє підвищити ефективність знеболення до 97% успішних ін'єкцій. Запропоновану методику блокади язикоглоткового нерву. А також для розширення зони знеболення в комплекс включено блокаду шийного сплетення. Слід наголосити, що всі види блокад завершувались катетеризацією нервових стовбурів, що дозволило проводити тривалу інфузію знеболювальної речовини локально, за вимогою хворого.

При аналізі карт хворих обох груп відносно показників ВАШ встановлено, що вони знижуються поступово протягом усього післяопераційного періоду, проте в основній групі в перший післяопераційний день інтенсивність болю знаходилась в діапазоні 5-7 балів і 82 % хворих оцінювали інтенсивність болю, як сильний, а 18 %, як помірний біль, на відміну від інтенсивності болю в групі порівняння, де показник коливався від 6 до 9 балів. При цьому 73 % хворих групи порівняння оцінювали інтенсивність свого болю, як дуже сильний і 27 %, як сильний ( $p < 0,05$ ). Аналогічні зміни спостерігались на 3, 7 та 10 добу, де при застосуванні ТППЗ виявляється позитивна динаміка до зниження больового синдрому, на відміну від застосування препаратів загальної дії ( $p < 0,05$ ). Також виявлена тенденція до зниження тривалості безбольового періоду при

застосуванні препаратів загальної дії, на відміну від тривалого післяопераційного провідникового знеболення, де проміжки безбольового періоду зростають ( $p < 0,05$ ).

Показники хворих основної групи вказують на те, що комплексне лікування з застосуванням тривалого післяопераційного провідникового знеболення є більш ефективним у порівнянні з знеболюючими препаратами центральної дії.

При застосуванні тривалого післяопераційного провідникового знеболення багато хворих починають спроби прийому їжі в ранньому післяопераційному періоді, навіть за наявності нозоезофагального зонду. Знеболення післяопераційної рани дозволяє хворому розпочинати самостійний прийом їжі в більш ранньому періоді і в даному випадку лікарю необхідно контролювати в'язкість їжі та її нетравматичність для рани та накладених швів. Безболісний перебіг післяопераційного періоду призводить до можливості проведення більш ефективної гігієни ротової порожнини та поліпшення умов регенерації. Загоєння ран проходить ефективно і шви можуть бути зняті на 9-10 добу. А вилучення зонда на 10-12 добу. При проведенні даної методики з'являється можливість керувати знеболенням, тобто при появі болю хворий може повідомити лікаря про необхідність введення препарату по катетерам.

Тому, найбільш ефективним методом знеболення слід вважати контрольоване тривале післяопераційне провідникове знеболення по катетерам і розробленій нами методиці катетеризації нервів біля основи черепа, кореня язика, дна порожнини рота та ший.

Даний комплекс знеболення та корекція проявів запальних явищ в ротовій порожнині має значення для відновлення функціональної активності тканин даної ділянки. Для цього досліджували жувальну ефективність та акт ковтання у хворих з патологією ротової порожнини та ротоглотки. Було виявлено, що у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки до видалення пухлини вже є порушення жування та ковтання, яке не дає повноцінно

харчуватись, тому функціональні порушення наявні, навіть при первинному огляді хворого. А після видалення пухлини разом з поруч розташованими м'язами ковтання стає ще більш неможливим (хворі знаходяться на зондовому харчуванні).

На адаптаційні можливості зубо-щелепної системи людини вказував ще N. Kingsley в 1880р., аналізуючи дефекти зубних рядів, стверджуючи, що для пережовування їжі достатня наявність 6 зубів в ротовій порожнині: контакт деякої кількості молярів на верхній та нижній щелепах, принаймні на одній стороні є важливим для подрібнення та жування їжі [92].

Так, відсутність окремих груп зубів є безумовно важливим фактором формування харчового болюсу, проте, наявність навіть 8-10 зубів на верхній та нижній щелепах, може бути достатньо для задовільного подрібнення та жування, з показниками змішуваної частки до 0,75.

Але суттєвими порушеннями форми, співвідношення м'яких тканин слід вважати недостатність контакту кінчика язика та піднебіння, слизової оболонки щоки та бічних поверхонь язика з тканинами зіву, перехід межі резекції за криловидно-нижньощелепну та глотково-надгортанну згортки.

При аналізі жувальної ефективності у доопераційному періоді відмічено зниження жувальних показників при онкопатології ротової порожнини, але усі вони відповідали хорошому та помірному формуванню болюсу і знаходились в межах 0,50-0,75. Хороше формування болюсу відмічено у хворих на рак слизової оболонки ротоглотки та суміжних ділянок ротової порожнини, з показниками від 0,83 до 0,93. У хворих на рак інших частин язика язика та рак слизової оболонки дна ротової порожнини – помірне змішування болюсу, при чому показники у хворих на рак слизової оболонки дна ротової порожнини були нижчими і коливались від 0,11 до 0,88, ніж у хворих на рак інших частин язика, де жувальний показник знаходився в межах 0,66-0,89. На 10 добу після операції та комплексу запропонованих лікувальних заходів жувальні показники знизились в порівнянні від вихідних. Проте, не дивлячись на проведене хірургічне лікування у хворих на рак слизової оболонки ротоглотки та

суміжних ділянок ротової порожнини жувальний показник відповідав хорошему формуванню болюсу з діапазоном 0,74-0,78 та 0,79-0,88 відповідно, тобто хворі добре могли змішувати жувальні гумки. У хворих на рак слизової оболонки дна ротової порожнини жувальний показник коливався від 0 до 0,72, де 58 % хворих мали погане змішування болюсу, а 42 % - помірне. Це пов'язано з об'ємними післяопераційними дефектами, коли проводилася значна резекція м'яких тканин та нижньої щелепи разом із зубами та масивним заміщенням дефектів. У хворих на рак інших частин язика жувальний показник - в межах 0,57-0,72, що свідчить про помірне формування болюсу. Це пов'язано із видаленням та заміщенням об'ємних дефектів лише м'яких тканин. Проте, не дивлячись на зниження жувальних показників у всіх хворих з різною локалізацією пухлини, статистично достовірного зниження післяопераційних показників від вихідних не виявлено ( $p \geq 0,05$ ). Відповідно хворі з даною патологією після оперативного втручання та комплексу лікувальних заходів могли змішувати жувальні гумки, що свідчить про можливість формування харчового болюсу.

Загалом, результати дослідження показали, що запропоноване програмне забезпечення об'єктивно й автоматично оцінює жувальну ефективність. Даний метод слід вважати щадним та практично з відсутністю обмежень. Зображення низької якості можуть вплинути на точність результатів цього дослідження, проте запропонована шкала градації дозволяє вільно порівнювати отримані результати з запропонованим еталоном. Крім того, даний метод інформативний для формування болюсу, який враховує не лише наявність зубів, а й функцію м'язів, що приймають участь в жуванні. Так, в передопераційному періоді доцільне визначення жувальної ефективності, адже для пухлини характерна інвазія у м'які тканини, які також приймають участь у формуванні харчового болюсу.

Таким чином, використання двоколірної жувальної гумки забезпечило швидкий, простий і недорогий метод оцінки жувальних функцій, який можна використовувати без потреби в спеціалізованому обладнанні або навченому персоналі. Даний метод забезпечує автоматичну ідентифікацію кольорових

областей.

Крім того, з метою комплексної оцінки функціонального стану органів ротової порожнини та глотки - м'язів дна рота, язика, щік в до- та післяопераційному періоді проводили ультразвукову діагностику функціональної активності тканин ротової порожнини та глотки при акті ковтання.

Ультрасонографія неінвазивна та нерадіаційна техніка, протягом десятиліть застосовується для оцінки стану та функції різних органів та структур. Але неописана методика дослідження функції ковтання. Зустрічаються лише поодинокі повідомлення даного методу [197, 217]. Тому, нами проведено ультразвукове обстеження 57 осіб для виведення показників та параметрів функціональної активності м'язів, які приймають участь в акті ковтання. Запропонована методика ультрасонометрії при оцінці ефективності акту ковтання передбачала скорочення м'язів ротової порожнини та глотки, не лише внутрішніх язикових і підборідно-язикових, а також і зовнішніх м'язів язика, які прикріплюються до кісток черепа і забезпечують підйом кореня язика (під'язиково-язиковий і шилоязиковий м'язи). На основі цього нами запропоновані наступні виміри та показники у В та М режимі: підборідно-під'язикова відстань, повздовжнє довжина надпід'язикової групи м'язів та довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції. Показники порівнювали між собою у спокої та під час ковтання.

При акті ковтання у людини без патології ротової порожнини та ротоглотки діапазон рухів під'язикової кістки з опорним вимірюванням до краю підборіддя нижньої щелепи складало від 20 до 25 %. Під час нормального акту ковтання скорочення надпід'язикової групи м'язів відбувалося на  $\geq 35$  % в В-режимі та  $\geq 40$  % в М-режимі. Дослідження діапазону скорочень переднього черевця двочеревцевого м'язу під час ковтання склало  $\geq 17-20$  %.

У хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки при ультразвуковому дослідженні акту ковтання в В- та М-режимі було виявлено

зниження амплітуди скорочення м'язів надпід'язикової групи в поздовжній проекції у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, яке становило менше 35 % в В-режимі та 40 % в М-режимі. Спостерігалось зменшення показника в бічній проекції переднього черевця двочеревцевого м'язу на стороні локалізації пухлини під час ковтання і складало менше 17-20 %. Для порівняння показників УЗД акту ковтання в групах хворих запропонований критерій ефективності лікування. З розрахунків якого виходить, що запропонований метод комплексних лікувально-реабілітаційних заходів на 15 % ефективніший, від відомих методів. Розроблено прогностичну модель для УЗД акту ковтання. Прогностична трифакторна модель на основі регресійного аналізу показала наявність сильного зв'язку порушення акту ковтання з визначеними 3 факторами (поздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів в М-режимі, довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в В- та М-режимі). Значення парного коефіцієнту кореляції свідчить про сильний лінійний зв'язок між довжиною переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в В-режимі та кількості хворих ( $r=0,74$ ). Значення парного коефіцієнту кореляції свідчить про помірний лінійний зв'язок між поздовжньою довжиною надпід'язикової групи м'язів в М-режимі та кількості хворих та між довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в М-режимі та кількості хворих ( $r=0,627$  та  $r=0,692$  відповідно). Проте, значення парного коефіцієнту кореляції свідчить про вагомий сильний зв'язок між показниками довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в В-режимі та поздовжня довжина надпід'язикової групи м'язів в М-режимі ( $r=0,972$ ) та показниками довжина переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в В- та М-режимі ( $r=0,993$ ).

Під час проведення ультразвукового дослідження акту ковтання в післяопераційному періоді спостерігалось зменшення скорочення м'язів в обох групах хворих. Але більш значне зниження показників - на стороні

оперативного втручання. При порівнянні показників між групами, спостерігалась позитивна динаміка наближення показників акту ковтання після операції до вихідних показників хворого в основній групі. Так, амплітуда скорочення м'язів в післяопераційному періоді становила  $\geq 20$  % при повздожньому скороченню надпід'язикової групи м'язів та  $\geq 13$  % при скороченні переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції в В- та М-режимі, що свідчить про можливість здійснювати ковтання. На відміну від показників групи порівняння, де амплітуда скорочення м'язів  $\leq 20$  % при повздожньому скороченню надпід'язикової групи м'язів та  $\leq 13$  % при скороченні переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції в В- та М-режимі, що свідчить про можливість здійснювати ковтання.

Таким чином, метод дозволяє об'єктивно оцінити функціональну активність та можливість м'язів під час акту ковтання, що в свою чергу дозволяє на основі об'єктивних даних переводити хворого на звичайне беззондове харчування.

На основі аналізу отриманих результатів об'єктивних досліджень жувальна проба та УЗД акту ковтання у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки нами були згруповані ці показники і запропонована об'єктивізація оцінки ротової та ротоглоткової дисфагії, з виділенням 3 ступенів її важкості: 1 ступінь – утруднення жувальної переробки їжі, але добре і помірне формування харчової грудки (змішувана частка сягала 0,5-1,0) та ковтання з мінімальними зусиллями (при УЗД різниця скорочення повздожньої довжини надпід'язикової групи м'язів  $> 20$  % в В-режимі та  $> 30$  % в М-режимі та переднього черевця двочеревцевого м'язу на стороні з пухлиною в бічній проекції  $> 13$  % в В- та М-режимі); 2 ступінь – утруднення жувальної переробки їжі, добре і помірне формування харчової грудки (змішувана частка - 0,5-1,0) та ковтання з великим зусиллям (при УЗД різниця скорочення повздожньої довжини надпід'язикової групи м'язів 15-20 % в В-режимі та 25-30 % в М-режимі та переднього черевця двочеревцевого м'язу на стороні з пухлиною в бічній проекції 10-13 % в В- та

М-режимі); 3 ступінь – утруднення чи неможливість жувальної переробки їжі, погане формування харчової грудки (змішувана частки  $<0,5$ ) та ковтання майже не можливе (при УЗД різниця скорочення повздожньої довжини надпід'язикової групи м'язів  $<15\%$  в В-режимі та  $<25\%$  в М-режимі та переднього черевця двочеревцевого м'язу на стороні з пухлиною в бічній проекції  $<10\%$  в В- та М-режимі). У даному стані ковтання навіть гелеподібної їжі дуже утруднене, що є показанням до продовження зондового харчування.

Експериментально нами було доведено, що відновлення білкового, вуглеводного обмінів мають важливе значення не лише для відновлення загального стану хворого, а й для нормальної регенерації тканин.

Наявність самої пухлини у верхньому відділі травного тракту заважає прийому їжі, тому у хворих на рак ротової порожнини та глотки вже це призводить порушення нутритивного статусу. Нутритивна недостатність проявляється зниженням необхідних поживних речовин для загоювання ран та відновлення загальносоматичного стану хворого. Також для відновлення функції органів ротової порожнини має значення можливість та безболісність жування і ковтання в післяопераційному періоді.

Так, при аналізі динаміки маси хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки групи порівняння було виявлено, що від часу перших ознак до встановлення діагнозу злоякісної пухлини середній термін складав 28-45 днів ( $36,2 \pm 3,4$ ), а втрата маси була близько 6-8 кг. Аналізуючи отримані дані по динаміці маси хворих в післяопераційному періоді відмічена поступова втрата маси до сьомої доби, а далі спостерігалась її стабілізація. При оцінці ІМТ встановили гіпотрофію I ступеня, тобто недостатність харчування, лише у 9 хворих, у яких ІМТ становив 14,9-18,6 кг/см<sup>2</sup>. У хворих з надлишком маси тіла зниження об'єму звичайного харчування виявлено в 86 % випадків, при ожирінні - в 60 %, при нормальному ІМТ - в 83 %.

При дослідженні біохімічних показників крові виявлено зниження абсолютного числа лімфоцитів, менше 1,5 тис. в 1 мкл у 78 % та показник



альбуміну теж знижений у 65 % відносно нормальних значень ( $p < 0,05$ ) у хворих групи порівняння. Після проведеного дослідження трофологічних показників та біохімічного дослідження крові встановлено, що 84 % хворих мали недостатність харчування. У 25 хворих порушення носили легкий характер, у 5 - середній та один мав важкий ступінь недостатності харчування. Відповідно хворі на рак ротової порожнини та ротоглотки потребують корекції нутритивного стану. Нами для його корекції запропоновано в основній групі застосовувати ентеральне харчування «Peptamen» і Глутаргін, в групі порівняння звичайна протерта їжа.

На початку корекції нутритивного стану хворих показники білкового та вуглеводного обмінів крові хворих статистично не відрізнялись. Проте, після 10 днів супортивної терапії показники мали позитивну динаміку в основній групі, на відміну від групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Також у хворих основної групи, які отримували комбіноване клінічне ентеральне харчування спостерігалось прискорення відновних процесів в організмі, про що свідчить зниження рівня сечовини у крові на 22,6 % відносно вихідних показників ( $p_1 < 0,005$ ). Крім того, використання запропонованої схеми збільшувало концентрацію глюкози у плазмі крові хворих основної групи ( $p < 0,05$ ) та знижувало утворення кетонових тіл в організмі. Аналіз антропометричних показників теж вказує на позитивний вплив запропонованого комплексу терапії, де показники ІМТ, окружності плеча та шкірно-жирової згортки трицепсу зростають, на відміну показників групи порівняння.

Таким чином, в умовах стресового та гіпоксичного енергетичного дефіциту показано додаткове введення в організм Глутаргіну і ентерального харчування, так як це забезпечує нормалізацію детоксикацій та біосинтетичних реакцій азотистого обміну, більш адекватну перебудову енергетичного апарату, що універсально мобілізує реакції всіх тканин, органів та організму в цілому [14]. Хворі практично не втрачають масу у післяопераційному періоді. Отже, застосування запропонованого препарату з комплексом амінокислот та ентерального харчування доцільне у хворих з

онкопатологією та особливо в післяопераційному періоді.

Крім порушення загального стану хворих, будь-яке втручання негативного впливає і на психоемоційний його стан, а особливо при онкології. Так, дослідження психологічного стану хворих по госпітальній шкалі тривоги і депресії (Hospital Anxiety Depression Scale – HADS) та шкірно-гальванічній реакції вказувало, що у всіх хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки I-IVa стадії субклінічно виражені тривога та депресія, 81 % присутній середній та високий рівень тривожності. Але ж у теперішній час використання шкірно-гальванічної реакції є єдиним об'єктивним методом дослідження на противагу опитувальникам. У хворих з онкопатологією цей метод був застосований вперше.

Проте, починаючи з 3 доби післяопераційного періоду спостерігається статистично значима різниця в показнику депресії та тривоги між групами дослідження, де прояв депресії та тривоги у хворих основної групи нижчий, ніж в групі порівняння на 3, 7, 10 добу ( $p < 0,05$ ). Аналогічні зміни спостерігаються і стосовно показника ШГР під час ковтання, де даний показник в основній групі хворих має виражену тенденцію до зниження, ніж у хворих групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Психоемоційний стан хворих основної групи відновлюється більш ефективно, прояви депресії та тривоги спостерігаються значно рідше і в менш вираженій формі, ніж у хворих групи порівняння ( $p > 0,05$ ), що свідчить про ефективність запропонованого комплексу лікувального-реабілітаційних заходів.

Крім того, великою кількістю досліджень доведено, що якість життя має прогностичне значення для оцінки ефективності лікування та виживання онкологічних хворих [149]. Загалом більшість дослідників вважають, що показники якості життя при онкологічних захворюваннях повинні бути основою для розроблення реабілітаційних програм для хворих [163, 174].

Нами оцінено якість життя хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки за опитувальником EORTC-QLQ-H&N35, який розроблено для хворих із злоякісними новоутвореннями голови і ший, а також за шкалою

Карновського та ECOG. Встановлено, що на основі опитувальника EORTC-QLQ-H&N35 показники знижуються в обох групах, проте на 33 % в основній групі та 5 % в групі порівняння. За шкалою Карновського виявлено, що у основній групі цей показник був вирогідно вищим за групу порівняння: відповідно на 14 % проти у 3%. Загальний стан хворих за шкалою ECOG вказував, що цей показник вирогідно знижувався на 53 % та 5% відповідно. Найбільш інформативним серед трьох використаних показників якості життя є інтегральний показник за опитувальником EORTC-QLQH&N35, який базується на суб'єктивних відчуттях та відповідях хворого і показав статистично достовірні зміни починаючи з 3 доби післяопераційного періоду, на відміну від шкал Карновського та ECOG, де статистично достовірні зміни виявлені з 7 доби. Отже, новий комплекс запропонованих нами лікувально-реабілітаційних заходів, у порівнянні з загальноприйнятими заходами, дозволяє досягти кращих показників ЯЖ хворих, що свідчить про його перевагу ( $p < 0,05$ ).

Загалом, якість життя хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки потрібно досліджувати не тільки як показник ефективності лікування та реабілітації, а й підвищувати його за рахунок проведення лікувально-реабілітаційних заходів.

Проаналізувавши безпосередні та віддалені результати лікування всіх хворих, оцінивши вплив тривалого післяопераційного провідникового знеболення та супровідної терапії на відновлення функції органів ротової порожнини та покращення якості життя після оперативного втручання нами був розроблений алгоритм обстеження та лікувально-реабілітаційних заходів хворих з раком порожнини рота та ротоглотки (табл. 1). Згідно з яким усім хворим необхідно проводити обстеження, яке включає загальноклінічне, гістологічне та визначення жувальних показників, УЗД акту ковтання, показників біохімії крові до оперативного втручання та після оперативного лікування та комплексу лікувально-реабілітаційних заходів. А також, необхідно контролювати показники болю, тривожність та депресії, якості життя.



**Схема 1. Алгоритм обстеження та лікувально-реабілітаційних заходів у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки.**

Таким чином, проведене дослідження різних схем оперативних втручань з урахування анатомо-фізіологічних особливостей ротової порожнини та ротоглотки та післяопераційного знеболення, підтримання нутритивного статусу та корекції місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини дозволяє зробити висновок, що комплексне лікування має значний позитивний ефект на відновлення функції органів ротової порожнини, яке також позитивно впливає на психоемоційний стан та якість життя хворих. Заміщення післяопераційних дефектів найбільш ефективно може бути виконано регіонарними шкірно-м'язовими клаптями на м'язовій ніжці або вільними артеріалізованими з мікросудинними анастомозами. Останні, безумовно є більш трудомісткими, проте вони можуть бути найбільш ефективними методами заміщення дефектів нейро-м'язових комплексів та є зручними для реабілітації хворого, функціонально приємними. Наведені приклади реконструктивно-відновних втручань свідчать про найбільш високу ефективність методів пластики дефектів на основі вільних артеріалізованих шкірно-м'язових клаптів на мікросудинних анастомозах з кістковою пластикою аутотрансплантатів. Результати запропонованого нами комплексного лікування можуть стати основою для подальшої розробки нових підходів при лікуванні хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки.

Успішність та ефективність переміщення харчової грудки з ротової порожнини в глотку в основному залежить від збереження об'єму тканин, інервації та кровообігу, що треба враховувати при проведенні хірургічних втручань в даній ділянці. Збереження функції ротової порожнини та ротоглотки, реабілітація їх порушень пов'язано з можливістю відновлення нейро-м'язових комплексів і їх меж, встановлення об'єму втрачених тканин.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено експериментально-клінічне обґрунтування нової концепції комплексного лікування та реабілітації, яка пов'язана з вирішенням актуальної проблеми хірургічної стоматології й щелепно-лицевої хірургії у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, що передбачає діагностику важкості функціональних порушень ротової порожнини та ротоглотки на основі формування харчового болюсу та ультразвукової оцінки стану акту ковтання, систематизацію дисфагій, тривале післяопераційне провідникове знеболення, хірургічне втручання, з урахуванням поділу тканин на три нейро-м'язові комплекси, виділення язиково-піднебінного рефлексу, фасціально-зв'язкового футляру та усунення явищ дисбіозу ротової порожнини, комплексної нутритивної підтримки в інтра- та постопераційному періоді.

1. У ротовій порожнині сформована харчова грудка передається послідовно у глотку нейро-м'язовими комплексами тканин сформованими I-II-III зябровими дугами. Язиково-піднебінний рефлекс є початковим фактором, що сприяє ефективному здійсненню акту ковтання. Неможливість забезпечення дії даного рефлексу значно погіршує можливість ковтання. А функціонально-анатомічне утворення – фасціально-зв'язковий футляр глотки, що слугує укріпленню ротоглоткового кільця і сприяє збільшенню сили ковтання в глотковій фазі, необхідно враховувати при хірургічних втручаннях. Урахування даних анатомо-фізіологічних утворень під час оперативних втручань покращує якість життя хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, що пов'язано з відновленням функцій на 60 % ( $p < 0,05$ ).

2. Клінічний стан хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки групи порівняння в до- та післяопераційному періоді відповідає середньому та важкому ступеню. Так, у 84 % хворих втрата маси складає 6-8 кг від початку захворювання, що пов'язано з недостатністю харчування. За сім днів

післяопераційного періоду втрата маси сягає від 3 до 5 кг від термінів госпіталізації. Біохімічні показники крові теж знижені: у 97 % хворих - абсолютне число лімфоцитів, у 65 % - альбумін, 54 % - загальний білок, 19% - трансферин. У 70 % хворих спостерігалось зниження показника товщини шкірно-жирової згортки, у 46 % - окружність плеча. Протягом всього періоду лікування у хворих групи порівняння спостерігались явища депресії та тривоги (9-14 балів) і покращуються лише на 10 добу в порівнянні з показниками третьої післяопераційної доби (8-11 балів) ( $p < 0,05$ ), а при спробі зробити ковток викликає неприємні і болісні відчуття у хворих (за візуально-аналоговою шкалою - 3-5 балів). Дані прояви потребують удосконаленої підтримуючої і лікувальної терапії, включаючи знеболення і корекцію психоемоційного стану.

3. Розроблена нова модель часткової харчової депривації, яка максимально наближена до клінічної картини хворих з нутритивною недостатністю. Так, зменшення раціону тварин на 70 % протягом 10 днів призводить до зниження маси тварин на 20,6 %, зі зниженням біохімічних показників сироватки крові від показників норми: рівень альбуміну на 26,2 %, загального білка - 16,1 % та глюкози - 24,6 % ( $p < 0,05$ ).

4. Застосування комбінації ентерального харчування та Глутаргіну в експерименті на фоні часткової харчової депривації після нанесення ран призводить до позитивної динаміки маси тіла щурів +19,1 % ( $p < 0,05$ ). Середні показники площі рани практично відповідали показникам в контрольній групі ( $p > 0,05$ ), на відміну від груп з частковою харчовою депривацією та частковою харчовою депривацією з поєднані з ентеральним харчуванням ( $p < 0,05$ ). Запропонована супортивна терапія при частковому голодуванні нормалізує процеси ліполізу, кетогенезу та з різною ефективністю стримує гіперактивацію перекисного окиснення ліпідів, вміст в сироватці крові НЕЖК на 32,4 % ( $p < 0,05$ ), кетонових тіл – 73,2 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-реактантів – 50,4 % ( $p < 0,05$ ); нормалізує показники азотистого обміну, так вміст сечовини та амоніаку в сироватці крові знижується відповідно на 50

та 40,1% ( $p < 0,05$ ); збільшує вміст загального білка на 18 % ( $p < 0,05$ ), а альбумінів – на 39 % ( $p < 0,05$ ), в порівнянні з показниками нелікованих тварин. Аналогічні позитивні зміни виявлені при дослідженні показників стійкості до стресу та когнітивних функцій тварин ( $p < 0,05$ ).

5. Розроблений та впроваджений метод тривалого післяопераційного провідникового знеболення на основі блокад нижньощелепного, язикоглоткового нервів та поверхневого шийного сплетення з їх катетеризацією дає можливість знизити больовий синдром починаючи з першої доби (4- 6 балів), на відміну від застосування препаратів загальної дії (7-9 балів) ( $p < 0,05$ ). При застосуванні препаратів загальної дії спостерігалась негативна тенденція до зниження тривалості безболісного періоду, на відміну від - тривалого післяопераційного провідникового знеболення, де проміжки безболісного періоду зростають до 8 годин ( $p < 0,05$ ).

6. На основі розрахунку жувальних показників встановлено, що функціональна активність органів ротової порожнини у оперованих хворих знижується на 5-35 % в залежності від локалізації процесу, об'ємів видалених тканин та методів відновлення. Так, у хворих на рак язика групи порівняння функціональна активність знижена на 21%, а у основної групи пролікованих за запропонованою методикою на 7%, при раку слизової оболонки дна ротової порожнини групи порівняння - на 35%, а у хворих основної групи - на 19 %, при раку суміжних ділянок групи порівняння - на 16 %, а у основної групи - на 5 % ( $p < 0,05$ ). Ковтання за показниками УЗД з виведенням ефективності лікування було на 15 % краще у хворих основної групи, ніж у хворих групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

7. Розроблене ультразвукове дослідження акту ковтання має практичне значення, як об'єктивний метод дослідження з математичним обґрунтуванням функціональної активності м'язів. Так, при нормальному акті ковтання діапазон рухів під'язикової кістки з опорним вимірюванням по краю підборіддя нижньої щелепи складають від 20 до 25%, скорочення надпід'язикової групи м'язів на  $\geq 35$  % в В-режимі та  $\geq 40$ % в М-режимі та



діапазон скорочень переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції під час ковтання сягав  $\geq 17-20$  %.

8. На основі тривимірної прогностичної моделі встановлено прямий кореляційний зв'язок між показниками довжини переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в В-режимі та поздовжньої довжини надпід'язикової групи м'язів в М-режимі ( $r=0,972$ ) та показниками довжини переднього черевця двочеревцевого м'язу в бічній проекції на стороні з пухлиною в В- та М-режимі ( $r=0,993$ ), що підтверджує об'єктивність ультразвукового дослідження акту ковтання та може широко використовуватися в практиці.

9. Розроблена систематизація дисфагії на основі порушень жувальної переробки їжі та ковтання дозволяє за об'єктивними показниками обирати спосіб харчування хворого в післяопераційному періоді та оцінити можливість завершення зондового харчування, що позитивно впливає на їх психоемоційний стан, покращує на 44,5 % ( $p<0,05$ )

10. У хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки в ротовій рідині відмічається порушення перекисного окислення ліпідів, дисбіозу, антибактеріальних факторів: знижений рівень каталази у 2 рази та антиоксидантно-прооксидантний індекс в 5,5 рази ( $p<0,001$ ), що свідчить про зниження антиоксидантного захисту ротової порожнини та порушення неспецифічної резистентності. Ознакою запалення у ротовій порожнині даних хворих є збільшення у 2,7 рази рівня малонового діальдегіду. Суттєво збільшена активність уреазу у 3,7 рази та ступінь дисбіозу у 8,7 разів ( $p<0,001$ ), що означає бактеріальну обсіменінність ротової порожнини у хворих на рак даної ділянки. Знижений рівень лізоциму ротової рідини у 4 рази за норму ( $p<0,001$ ) вказує на порушення місцевого неспецифічного імунітету.

11. Застосування фітогелю Лізоцим місцево в ротовій порожнині тричі на день протягом 10 днів сприяє достовірному збільшенню активності каталази на 60,0 % ( $p<0,001$ ), зменшенню рівня малонового діальдегіду майже в 2,5

рази ( $p < 0,001$ ), що позитивно впливає на загоєння ран та післяопераційний перебіг. Антиоксидантно-прооксидантний індекс ротової рідини хворих збільшується у 3,7 рази ( $p < 0,05$ ). Активність лізоциму збільшується на 93,7 % ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з значенням цього показника до операції, а активність уреазы зменшується на 68,1 % ( $p < 0,001$ ), що сприяє зменшенню ступеню дисбіозу у ротовій порожнині хворих на 83,9 % ( $p < 0,05$ ).

12. Для відновлення функції органів ротової порожнини при післяопераційній втраті їх на 1/3 об'єму можливе закриття дефекту місцевими тканинами. При дефектах більше 1/3 об'єму необхідно застосовувати пластику регіонарними чи вільними клаптями на судинній ніжці, а при більш об'ємних дефектах, що включають кістки рекомендовано застосування аутогрануляту кістки у комбінації з вільним артеріалізованим трансплантатом, що підтверджується кращими результатами функціональних методів дослідження в основній групі, на відміну від групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

13. Розроблена концепція впливу на лікувально-реабілітаційні заходи на основі відновних оперативних втручань з застосуванням місцевих, артеріалізованих регіональних та вільних артеріалізованих клаптів, комплексу провідникових знеболюючих блокад, комбінованого клінічного ентерального харчування, корекцією запальних явищ та дисбіозу ротової порожнини у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, який сприяє ранньому відновленню функції жування та ковтання ( $p < 0,05$ ), усуває явища дисбіозу до показника 1,4 ( $p < 0,05$ ), знижує больовий синдром в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ), покращує вуглеводний та білковий обміни на 20 % ( $p < 0,05$ ), позитивно впливає на психоемоційний стан та якість життя хворого ( $p < 0,05$ ), тим самим оптимізує функціональну активність ротової порожнини і ротоглотки процесу регенерації ран на  $4,2 \pm 0,5$  доби, що дає можливість переводити хворого з зондового харчування на звичайне раніше на 4-5 діб.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки рекомендовано тривале післяопераційне провідникове знеболення після операції для повного знеболення нижньої третини обличчя по 1 мл місцевого анестетика у кожен катетер через 5- 6 годин.
2. Дослідження нутритивного статусу на основі індексу маси тіла, окружності плеча, шкірно-жирової згортки трицепса та біохімічних показників крові: альбумін, загальний білок, абсолютне число лімфоцитів рекомендовано зробити обов'язковим компонентом діагностичних заходів та методів контролю ефективності лікування у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки в до- та післяопераційному періоді.
3. Для корекції загального та нутритивного статусу рекомендовано застосування комбінованого клінічного ентерального харчування 3 рази на день у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки в післяопераційному періоді до початку самостійного харчування.
4. При плануванні оперативних втручань в ротовій порожнині та ротоглотці необхідно враховувати можливість збереження тканин з урахуванням їх функціональної активності в межах кожного нейро-м'язового комплексу, язиково-піднебінного рефлексу, фасціально-зв'язкового футляру глотки.
5. Для корекції неспецифічного місцевого імунітету та запальних явищ ротової порожнини у хворих на рак даної ділянки рекомендовано застосування фітогелю Лізоцим 3 рази на день протягом 10 днів після оперативного втручання.
6. Для визначення ступеня ротоглоткової дисфагії та можливості видалення у хворого назоезофагального зонду рекомендовано застосовувати комплекс функціонально-діагностичних заходів із визначення функціональної активності органів органів ротової порожнини на основі двокольорових жувальних гумок та ультразвукового дослідження акту ковтання на 10

післяопераційну добу.

7. Для визначення динаміки відновлення акту ковтання рекомендовано проводити ультразвукове дослідження амплітуди скорочення м'язів, які приймають участь в ковтанні до оперативного втручання та на 10 добу з дослідженням підборідно-під'язикової відстані, повздожньої довжини надпід'язикової групи м'язів та довжини переднього черевця двочеревцевого м'язу на стороні без пухлини та з пухлиною в бічній проекції В- та М-режимі.

8. Для відновлення післяопераційних дефектів ротової порожнини та глотки доцільно використання сучасних методів пластики артеріалізованими шкірно-м'язовими клаптями, включаючи тканинні комплекси на мікросудинних анастомозах, що дозволяє проводити видалення пухлини в більших межах здорових тканин, при цьому відновлюючи об'єм та зберігаючи функціональну активність органів ротової порожнини.

9. Рекомендовано застосування об'єктивних (шкірно-гальванічна реакція) та суб'єктивних методів дослідження болю, рівнів тривожності, депресії та якості життя за опитувальником EORTC-QLQН&N35 на 3, 7 добу у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки на етапі стаціонарного лікування для об'єктивних висновки стосовно запропонованого лікування та при необхідності вносити обґрунтовані корективи в процес лікувально-реабілітаційних заходів з метою корекції психоемоційного стану та підвищення якості життя хворих.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аветіков Д.С., редактор, Соколов В.М., Локес К.П. та ін. Пластична та реконструктивна хірургія. 2-вид., переробл. Львів: Магнолія 2006; 2021. 432 с.
2. Аветіков Д. С., Соколов В. М., Ставицький С. О., Яценко І. В., Локес К. П. Заміщення обширних дефектів голови комбінованими аутотрансплантатами з включенням великого грудного і найширшого м'язів спини. Клінічна хірургія. 2014;4(857):70–72.
3. Багирова Н. С., Дмитриева Н. В., Петухова И. Н., Григорьевская З. В., Терещенко И. В. Микобиота как часть микробиоты: особенности методов изучения на современном этапе. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(11):3-8.
4. Березянська В.В. Психологічні особливості канцерофобів. Транзакційний підхід. Молодий вчений. 2018;9(61):171–175.
5. Бойко А.В., Геворков А.Р., Волкова Е.Э., Шашков С.В. Нутритивная поддержка как обязательный компонент терапии сопровождения при лучевом и химиолучевом лечении больных с опухолями головы и шеи. Опухоли головы и шеи. 2017;7(1):50-60.
6. Браун Г. Местная анестезия, ее научное обоснование и практическое применение. Питер: СПб.; 1909. 290 с.
7. Вайсблат С.Н. Местное обезболивание при операциях на лице, челюстях и зубах. 7 изд. К.: Госмедиздат УССР; 1962. 470 с.
8. Волощук О.М., Копильчук Г.П. Особливості водно-солевого обміну у щурів з дефіцитом протеїну за умов токсичного ураження ацетамінофеном. Фізіологія. 2019;3(65):28-33.
9. Гаджиева Э.Т. Влияние принудительной пищевой депривации на уровень норадреналина в ЦНС крольчат. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019;7(4):575-582.

10. Галай О. О. Оптимізація хірургічних методів лікування хворих з місцево–розповсюдженим раком слизової порожнини рота і ротової частини глотки: [автореферат]. Київ: 2012. 34 с.
11. Герасимчук П.О., Фіра Д.Б., Павлишин А.В. Оцінка якості життя, пов'язаної із здоров'ям у медицині. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;1(7):112-122.
12. Гірна Г.А., Костишин І.Д., Рожко М.М., Левандовський Р.А. Імунотерапія раку порожнини рота і ротоглотки. Буковинський медичний вісник. 2020;24(1(93)):234–41.
13. Гірна Г.А., Рожко М.М., Костишин І.Д. Вплив променевої терапії на стан тканин і функцію органів щелепно-лицевої ділянки. Сучасна стоматологія. 2017;5(89):26–35.
14. Гоженко А.І., Гришко Ю.М., Граматюк С. М. Роль білкового та ліпідного обмінів в енергетичному забезпеченні організму. Клінічна та експериментальна патологія. 2019;18(3):107-116.
15. Гринь Н.В. Клініко–лабораторна оцінка ефективності комплексного лікування хворих на рак гортаноглотки із застосуванням аргінінвмісних препаратів та метода ентеросорбції [дисертація]. Київ: ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»; 2021. 167 с.
16. Гуйтер О.С., Митин Н.Е., Олейников А.А., Маничкина А.Р., Сердцева М.С. Жевательная эффективность у пациентов с обширными приобретенными дефектами верхней челюсти после ортопедической реабилитации. Стоматология. 2019;4:80-83.
17. Дмитрієв Д. В. Синдром гіпералгезії в ранній післяопераційний період. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2015;3:30-40.
18. Дубов М. Д. Местное обезболивание в стоматологической практике. Л.: Медицина; 1969. 105 с.
19. Думанський Ю.В., Бондар О.В., Ткаченко О.І., Столярчук Є.А., Єрмаков В.Ю. Порівняльна характеристика якості життя хворих на місцево-

поширені форми раку грудної залози після проведеного полі хіміотерапії в системному та внутрішньолімфатичному режимі. Клінічна онкологія. 2018;3(31):207-211.

20. Єрмоєнко Р.Ф., Малоштан Л. М., Шаталова О. М. Обґрунтування використання рослинного засобу «Медикабол» при порушеннях білкового обміну. Фармакологія і фармація. 2014;3(143):41-44.

21. Іванкова В. С., Столярова О. Ю., Барановська Л. М., Хруленко Т. В., Скоморохова Т. В., Пильнов В. А. Променева терапія ХХІ століття. Клінічна онкологія. 2018;8(2):30.

22. Ісаєнко С.В. Клінічні та психопатологічні особливості формування та перебігу депресивних розладів та суїцидальної поведінки у онкологічно хворих. Scientific Journal «ScienceRise» Medical Science. 2017;1(7):7-10.

23. Карнабеда О.А., Ткач С.М., Передерій В.Г., Чичула Ю.В. Токсичне ураження печінки у пацієнтів з онкологічною патологією (діагностика, лікування). Клінічна онкологія. 2013;1(9):32-36.

24. Кирпа І.Ю., Слесаренко С.В., Сірко А.Г., Бадюл П.О. Пластична реконструкція великих дефектів шкіри голови: аналіз власних спостережень та огляд літератури. Ukr Neurosurg J. 2020;26(3):57-64.

25. Кіндрат Г. В., Гаврилюк Н. С., Яцинович Н. М. Мікробіоценоз порожнини рота у хворих із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Сучасна гастроентерологія. 2015;6(86):39-44.

26. Клочкова И.С., Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Сиднева Ю.Г., Калинин П.Л. Патогенетические аспекты синдрома кахексии. Ожирение и метаболизм. 2020;17(1):33-40.

27. Ковалев А.А. Микробиота человека и бактериальный канцерогенез. Медицинские аспекты здоров'я мужчины. 2016;1(20):55-60.

28. Копильчук Г. П., Бучковська І. М., Ніколаєв Р. О. Вміст білкових фракцій плазми крові тварин за умов білкової недостатності. Biological systems. 2015;7(1):16-20.

29. Копильчук Г. П., Іванович І. Ю., Волощук О. М. Особливості метаболізму аміаку в печінці щурів за різної забезпеченості харчового раціону нутрієнтами. *Ukr.Biochem.J.* 2020;4(92):70-76
30. Король Д.М., Король М.Д., Скубій І.В., Кіндій Д.Д., Тончева Є.Д., Ярковий В.В. Жувальна ефективність як критерій оцінки функціонального стану зубощелепної системи. *Український стоматологічний альманах.* 2016;1(3):59-62.
31. Коропецька Н. Ю., Остапів Д. Д., Нектегаєв І. О., Лесик Р. Б., Піняжко О. Р. Зміни спектра білків органів щурів за впливу ретаболілу, речовини LES-2222 і тестостерону пропіонату при харчовій деградації. *Буковинський медичний вісник.* 2015;19(3):73-77.
32. Кравець О.В. Роль шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза у реконструктивно-відновній хірургії хворих на рак порожнини рота. *Сучасні медичні технології.* 2018;3:40-47.
33. Кравець О.В. Пластичне заміщення половинних дефектів язика регіонарним субментальним клаптем у онкологічних хворих. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 2017;5:60-66.
34. Кравець О.В., Колеснік О.О., Чернієнко В.В., Хлинін О.В. Реконструктивно-відновні операції у хворих на місцево-поширений плоскоклітинний рак слизової оболонки дна ротової порожнини та щоки. *Клінічна онкологія.* 2020;1-2(37-38):60-64.
35. Кравець О.В., Процик В.С., Хлинін О.В. Пластичне усунення дефектів дна порожнини рота шкірно-м'язовим клаптем підшкірного м'яза шиї. *Клінічна онкологія.* 2017;№3(27):32-34.
36. Кушта А.О. Використання EORTC QLQ - H&N35 в оцінці якості життя хворих з пухлинами порожнини рота та ротоглотки в ході стаціонарного лікування. *Інновації в стоматології.* 2022,2;30-36.
37. Кушта А.О. Вплив комплексної терапії, з застосуванням L-аргініну та глютамінової кислоти на відновні процеси у онкохворих. *Вісник Вінницького національного університету.* 2022;2(26):225-228.



38. Кушта А.О. Нутритивний статус у хворих з раком порожнини рота та ротоглотки в передопераційному періоді. Український журнал медицини, біології та спорту 2022,7(6):136-141.
39. Кушта А.О. Оцінка загального стану хворих при виявленні злоякісних пухлин порожнини рота та рото глотки до початку лікування та в післяопераційному періоді. Art of Medicine. 2021;3(19):26-30.
40. Кушта А.О. Порівняльна характеристика динамічних жувальних проб. Сучасна стоматологія. 2021;4:46-49.
41. Кушта А.О. Психоемоційний стан пацієнтів з раком порожнини рота та ротоглотки. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022;3(26);486-490.
42. Кушта А.О. Оцінка динаміки відновлення акту ковтання в післяопераційному періоді у хворих з онкопатологією порожнини рота. Вісник Вінницького національного університету. 2022;1(26):31-34.
43. Кушта А.О. Сучасні методи оцінки важкості больового синдрому у онкологічних хворих з пухлинами голови та шиї. У: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія»; 11 травня 2018; Київ. Київ: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; 2018. с. 59-60.
44. Кушта А. О. Ультразвукове дослідження особливостей порушення акту ковтання в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота. Запорізький медичний журнал. 2021;2(125):236-241.
45. Кушта А.О., Магдебуря С.О. Шкірно-м'язовий клапоть великого грудного м'язу в реконструктивній хірургії ротової порожнини. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2023;1(27):54-56.
46. Кушта А. О., Шувалов С. М. Анатомічне обґрунтування удосконалення ультразвукової візуалізації тканин порожнини рота та ротоглотки для вивчення акту ковтання. Вісник проблем біології та медицини. 2020;3(157):192-196.
47. Кушта А.О., Шувалов С.М. Експериментальна оцінка впливу

додаткового харчування та глутаргіну на регенеративні властивості. Медичні перспективи. 2023;28(1):13-21.

48. Кушта А.О., Шувалов С.М. Можливості використання методу шкірно-гальванічної реакції у пацієнтів в стоматології та щелепно-лицевій хірургії. Вісник проблем біології і медицини. 2020;4(158):229-235.

49. Кушта А.О., Шувалов С.М. Особливості топографо-анатомічної будови криловидно-нижньощелепного простору, які впливають на ефективність проведення анестезій та хірургічних втручань. Вісник проблем біології і медицини. 2022;2(164):33-45.

50. Кушта А.О., Шувалов С.М. Поняття фасціально-зв'язкового футляру ротоглотки, як анатомічна структура та його обґрунтування. Вісник стоматології. 2022;2(119):45-48.

51. Кушта А.О., Шувалов С.М. Топографо-анатомічне обґрунтування важкості ковтання в залежності від величини післяопераційного дефекту тканин власної порожнини рота. Вісник стоматології. 2021;3 (116):22-27.

52. Кушта А.О., Шувалов С.М., винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, власник патенту. Спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки. Патент України UA143135 U13. 10 липня 2020. 4 с.

53. Кушта А.О., Пермінов Д.О, Волощук Н. І., Альчук О.І. Дослідження впливу аргініну глутамату на репаративні процеси у щурів із харчовою деривацією. Український журнал медицини, біології та спорту. 2023;8(1):94–99

54. Кушта А.О., Шувалов С.М., Криничних Г.І. Язиково-піднебінний рефлекс, як суттєвий фактор успішного ковтання у людини. Вісник стоматології. 2021;2(115):26-30.

55. Кушта А.О., Мельник А.В., Волощук Н.В. Вплив ентерального харчування в поєднанні з L-аргініном і глутаміновою кислотою на харчовий статус в експерименті. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник

Української медичної стоматологічної академії. 2023;1(81):88-93

56. Кушта А.О., Шувалов С.М., Таран І.В., винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, власник патенту. Спосіб експериментального моделювання аліментарної дистрофії. Патент України UA147539 U13. 26 лист. 2020. 4 с.

57. Кушта А.О., Шувалов С.М., Ключковська О.А., винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, власник патенту. Спосіб визначення ефективності акту ковтання. Патент України UA150521 U13. 9 грудня 2019. 4 с.

58. Кушта А.О., Шувалов С.М. Спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Київ. 2022. Реєстр. № 163/8/22

59. Кушта А.О., Шувалов С.М. Методика об'єктивізації клінічної оцінки дисфагії порожнини рота та ротоглотки. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114419 від 23.08.2022

60. Кушта А.О., Шувалов С.М., Криничних Г.І. Язиково-піднебінний рефлекс як суттєвий фактор успішного ковтання у людини. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114581 від 01.09.2022

61. Кушта А.О., Шувалов С.М. Поняття фасціально-зв'язкового футляру рото глотки як анатомічна структура та його обґрунтування. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114582 від 01.09.2022

62. Кушта А.О., Шувалов С.М. Методика визначення жувальної ефективності у пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 115597 від 02.11.2022.

63. Лебедев С. Н., Богатов В. В., Червинец В. М., Червинец Ю. В., Червинец А. В., Трошин А. В. Микробиоценоз основных биотопов полости

рта у пацієнтів с карциномой языка на этапах комплексного лечения. *Стоматология*. 2015;1:30-34.

64. Левицький А.П., Фурдичко А.І., Успенський О.Є., Сеннікова Г.М., Гончарук С.В. Вплив внутрішньоясенного введення мікробних патогенів на ступінь дисбіоза та антиоксидантну активність в яснах і сироватці крові щурів. *Вісник стоматології*. 2017;1:2-4.

65. Лесной И.И., Колесник Е.А., Мазанько Ю.В., Катриченко М.А. , Кучин Ю.Л. Роль парентерального и энтерального клинического питания у больных онкологического профиля. *Клінічна онкологія*. 2015;1(17): 16-23.

66. Лимберг А.А., Львов П.П. Учебник хирургической стоматологии. Львов: Госмедиздат СССР; 1939. 448 с.

67. Лісний І.І., Закальська Х. А. Дексмететомідин як компонент анестезії в онкохірургії. *Медицина болю*. 2017;1(2):34-40.

68. Лопатик Д. В., Куваева З. И., Бондарева О. М. Синтез и кардиопротекторная эффективность аргинита сукцината. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Chemical series*. 2020;2(56):181-186.

69. Макаренко О.А., Хромагіна Л.М., Ходаков І.В., Майкова Г. В., Мудрик Л. М., Кіка В. В., Могілевська Т. В. Методи дослідження стану кишечника та кісток у лабораторних щурів. *Довідник*. Одеса:видавець С.Л. Назарчук; 2022. 81 с.

70. Макаров А.В., Шпак В.С., Сокур І.В., Савицький І.В. Використання в оцінці якості життя онкологічних хворих в ході стаціонарного лікування після мастектомії. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2014;62(1):155-159.

71. Максимова П.Е., Макалиш Т.П. Анатомия и физиология акта глотания. *Международный студенческий научный вестник*. 2018; 6:24-28.

72. Маланчук В.О. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія. К.: Логос, 2011. 672 с.

73. Малаховська А. О., Шувалов С. М. Порівняльна характеристика післяопераційного больового синдрому та побічних ефектів при застосуванні

різних схем знеболення. Вісник стоматології. 2012;1:39-42.

74. Малец Е. Л. Оптимизация комплексных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у взрослых с рецидивирующим папилломатозом гортани. Оториноларингология. Восточная Европа. 2015;3:63-70.

75. Матреницький В.Л. Психотравма діагноза, дистрес і депресія у пацієнтів як фактори прогресії онкозаболівання, способи їх профілактики і терапії. Клінічна онкологія. 2020;1(37):1-9.

76. Матякин Е. Г., Иванов В. М., Иванова О. В., Шейкин М. В Хирургическая реабилитация больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта. Инфекции в хирургии. 2013; 4(11):40-43.

77. Мельников О.Ф., Лукач Е.В., Гринь Н.В. Експериментальне обґрунтування доцільності застосування препаратів еферентної терапії та аргініну при цитостатичній імуносупресії. Журнал вушних, носових та горлових хвороб. 2018;(4):44-7.

78. Минцев О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации: учеб. пособие. 2-е изд., перероб и доп. К: Выща шк.; 1991. 271 с.

79. Митин Н. Е., Васильева Т. А., Гришин М. И. Современные методы оценки жевательной эффективности на этапах ортопедического лечения (обзор литературы). Вестник медицинских технологий. Электронный журнал. 2015;14:43-47.

80. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. 3-е изд. М: ВИДАР; 2019. 756 с.

81. Михалюк Є.Л., Бражко О.А. Фармакологічна корекція перевтоми і відновлення спортивної працездатності. Навчально-методичний посібник. Запоріжжя: ЗДМУ; 2017. 140 с.

82. Місяк С. А. Психосоматичні аспекти поведінки онкологічних хворих, які потрібно враховувати при реабілітації. Запоріжський медичний

журнал. 2016;1(94):91-96.

83. Мухаровська І.Р. Медико-психологічна допомога для онкохворих на різних етапах лікувального процесу. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2017;1(9):15-19.

84. Мухаровська І.Р. Особливості психоемоційного стану онкологічних хворих на етапі первинного лікування. Український вісник психоневрології. 2016;4(24):69-71.

85. Мухаровська І.Р. Якість життя онкологічних хворих на етапах лікувального процесу. Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2017;1(7):91-95.

86. Несин О.Ф., Печковський К.Є., Печковська І.М. Радіомукозит слизової оболонки порожнини рота: клініка, профілактика, лікування. Лучевая діагностика, лучевая терапія. 2016;2:66-70.

87. Никифорок А.Я., Фіра Л.С., Лихацький П.Г. Встановлення ефективної дози сухого екстракту зі шпинату городнього листа на моделі харчової депривації у щурів. International Independent Scientific Journal. 2020;1(14):47-51.

88. Овечкин А.М. Хронический послеоперационный болевой синдром – подводный камень современной хирургии. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2016;10(1):5-18.

89. Оразаева А.Р., Тусупов Д.А., Павлов С.В., Абдикеримова Г.Б. Эффективность обработки биомедицинских изображений рака молочной железы с использованием фильтров. N E W S of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. 2022;1:69-76.

90. Остафійчук М. А., Борис Г. З., Фурдичко А. І., Успенський О. Е., Левицький А.П. Профілактика стоматитів і гінгівітів застосуванням лізоциму-форте. Вісник стоматології. 2017;3(100):6-11.

91. Ошивалова О. О., Зюков О. Л., Калюжна Л. Д. Оцінка якості життя хворих з передонкологічною та онкологічною патологією шкіри. Вісник проблем біології і медицини. 2017;2:328-332.

92. Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка с позиций программы ускоренного выздоровления после хирургических вмешательств. *Анестезиология и реанимация*. 2016;12(129):27-31.
93. Парвиз Янфаза, Джозеф Б. Нэдол, Роберт Гала, и др. *Хирургическая анатомия головы и шеи*. М.: Издательство Панфилова, 2014. 896 с.
94. Подвязников С.О. Краткий взгляд на проблему ксеростомии. *Опухоли головы и шеи*. 2015;5(1):42-44.
95. Попадюк О.Я. Загоєння різаних ран шкірних покривів під впливом нановмісних біодеградуєчих ранових покриттів (експериментальне дослідження). *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2019;2:48-52.
96. Потапов А.Л. Дополнительное пероральное питание в составе нутритивной поддержки в онкохирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(2):64-69.
97. Потапов А. Л., Хороненко В. Э., Гамеева Е. В. и др. Дополнительное пероральное питание: прикладная классификация смесей и ключевые правила применения в онкологии. *Вопросы питания*. 2020;1(89):74-81.
98. Раєвнєва О. В., редактор, Аксьонова І. В., Бровко О. І. *Статистика [Електронний ресурс] : навчальний посібник*. Харків: ХНЕУ ім. С. Кузнеця; 2019. 389 с.
99. Рожко М.М., редактор, Неспрядько В.П., редактор, Палійчук І.В., Дмитришин Т.М., Лабунець В.А., Парасюк Г.З., Вербовська Р.І., Штурмак В.М. *Ортопедична стоматологія: підручник*. К.: ВСВ Медицина; 2020. 720 с.
100. Розельдерф И.И., Лобыцева Е.А. Моделирование оксидантивного и психоэмоционального стресса у крыс с влиянием производных пимидина. *Медицина*. 2018;2:94-105
101. Розенко Л.Я., Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Непомнящая Е.М., Тодоров С.С., Гусарева М.А., Крохмаль Ю.Н. Особенности

патоморфоза при сонодинамической химиотерапии на этапах лучевого лечения рака слизистой оболочки полости рта. Злокачественные опухоли. 2014;(3):3-8.

102. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирования веществ для млекопитающих по константам биологической активности. Доклады АН СССР. 1979. 247(6):1513-1516.

103. Силина Е. В., Мантурова Н. Е., Артюшкова Е. Б., Литвицкий П. Ф., Васин В. И., Синельникова Т. Г., Гладченко М. П., Крюков А. А., Аниканов А. В., Каплин А., Наимзада М., Ступин В. Динамика заживления кожной раны при применении инъекционных стимуляторов регенерации у крыс. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020;3(64);54-63.

104. Сілкіна Ю.В., Веропотвелян М.П., Данкович Н.О., за ред. Чайковського Ю.Б. Медична ембріологія з основами тератології: навчальний посібник. В.: Нова книга; 2019. 208 с.

105. Скрупнікова Т. П., Ступак О. П., Левицький А. П., Нідзельський М. Я., Дудченко М. О. Дисбактеріоз порожнини рота: проблема та вирішення. Український журнал дерматології, венерології та косметології. 2018;1(68):42-47.

106. Соколова Н. А., Аветіков Д. С., Буханченко О. П., Волошина Л. І., Гаврильєв В. М., винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», власник патенту. Спосіб регіонарного знеболення при злоякісних пухлинах нижньої щелепи. Патент України UA118490 U15. 10 серпня 2017. 4 с

107. Степенко Ю.В., Солдатов В.О., Затолокина М.А., Майорова А.В., Сысуев Б.Б., Демиденко А.Н., Ивахно Е.Н., Сарычева М.В., Покровский М.В. Стимуляция репарации в модели линейной раны у крыс гелем с бишофитом. Фармация и фармакология. 2019;7(1):42-52.

108. Столяренко П.Ю., Шакиров, М.Н., Гафаров Х.О. Сравнительная оценка эффективности наркотических препаратов и пролонгированной



регионарной блокады ветвей тройничного нерва в купировании хронического болевого синдрома у онкостоматологических больных. *Стоматолог-практик*. 2014;1:44-47.

109. Столяренко П. Ю., Байриков И. М., Солтанов А. Д. Пролонгированная региональная блокада третьей ветви тройничного нерва при лечении пациентов с переломами нижней челюсти. *Danish Scientific Journal (DSJ)*. 2019;3:45-49.

110. Сыровая А.О., Шаповал Л.Г., Макаров В.А., Петюнина В.Н., Грабовецкая Е.Р., Андреева С.В., Наконечная С.А., Бачинский Р.О., Лукьянова Л.В., Козуб С.Н., Левашова О.Л. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов: в 2-х т. Том 1. Х.:Щедра садивба плюс; 2014. 228 с.

111. Сыровая А.О., Шаповал Л.Г., Макаров В.А., Петюнина В.Н., Грабовецкая Е.Р., Андреева С.В., Наконечная С.А., Бачинский Р.О., Лукьянова Л.В., Козуб С.Н., Левашова О.Л. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов: в 2-х т. Том 2. Х.:Щедра садивба плюс, 2015. 268 с.

112. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2018;3(8):575-583.

113. Табурець О.В., Гринченко О.О., Дворщенко К.О., Верещака В.В. Вплив меланіну на проксидантно-оксидантний гомеостаз у сироватці крові за умов різаної рани шкіри щурів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017;1(135):191-196.

114. Токаревич И. В., Наумович Ю. Я., Богущ А. Л. Методика определения жевательной эффективности с применением разработанной жевательной пробы. *Военная медицина*. 2011;2(11):106-109.

115. Токаревич, И. В., Наумович Ю. Я., Современные методики оценки функции жевания. *Современная стоматология*. 2009;3-4:14-19.

116. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й., Горох Є.Л., Рижов А.Ю., Сумкіна О.В., Куценко Л.Б. Рак в Україні, 2018–2019. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби.

Бюлетень національного канцер-реєстру України. 2021;22:101.

117. Федоренко З.П., Сумкіна О.В., Горох Є.Л., Гулак Л.О., Куценко Л.Б., Рижов А.Ю. Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України. 2022;23:132.

118. Хендерсон Дж. М. Патологія органів травлення. М:БІНОМ; 2019. 272 с.

119. Хилл К., редактор, Бэмбер Дж., Хаар Г. Ультразвук в медицине. Физические основы. 2-е изд., доп. и перераб. М: Мир, 2008. 544 с.

120. Хомяков В.М., Ермошина А.Д. Коррекция нутритивной недостаточности у онкологических больных с использованием готовых смесей для перорального питания (сипинга). Исследования и практика в медицине. 2015;2(3):82-88.

121. Хороненко В.Э., Сергиенко А.Д., Мандрыка Е.А., Ягубян Р.С., Хомяков В.М., Рябов А.Б. Оценка нутритивного статуса у онкологических больных. Трудный пациент. 2018;5:22-26.

122. Хорошилов І.Є. Клінічне питання і нутриційна підтримка. СПб.: ЕЛБІ-СПб; 2018. 192 р.

123. Хорошина Л.П., Чурилов Л.П. Метаболические и патологические нарушения при длительном голодании человека. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018;2:109-116.

124. Храпача В. В., редактор, Атаманюк В. М., Атаманюк О. Ю., Бензар І. М., Бука Г. Ю., Бурка А. О. та ін. Основи пластичної та реконструктивної хірургії. К.: Електроний підручник; 2021. 7.7. с.

125. Чойнзонов Е. Л., Чижевская С. Ю., Балацкая Л. Н. Химиолучевая терапия в комбинированном лечении рака гортаноглотки. Вопросы онкологии. 2014;4(60):510-513.

126. Шувалов С.М. Избранные работы по челюстно-лицевой хирургии. Винница:ПрАО Виноблтипография; 2018. 264

127. Шувалов С.М. Прикладная топографическая анатомия головы и шеи. Винница; ПраО Винопблипография; 2020. 116 с.
128. Яковлєва Л.В., Ткачова О.В., Бутко Я.О., Лар'яновська Ю.Б. Методичні рекомендації «Екпериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран». Харків: Вид-во НФаУ; 2013. 52 с.
129. Akihiko I., Kyuhachiro S., Masao K. Reflex responses of the extrinsic tongue muscles to mechanical stimulation of hard palate in the cat. *Journal of the Japanese Stomatological Society*. 1992;41(4):631-646.
130. Alam M. M., Rahman T., Afroz Z., Chakraborty P. A., Wahab A., Zaman, S., Hawlader M. D. H. Quality of Life (QoL) of cancer patients and its association with nutritional and performance status: A pilot study. *Heliyon*. 2020;6(10):e05250(1-6).
131. Alexandrov L. B., Ju Y. S., Haase K., Van Loo P., Martincorena I., Nik-Zainal S., Totoki Y., Fujimoto A., Nakagawa H., Shibata T., Campbell P. J., Vineis P., Phillips D. H., Stratton, M. R. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science (New York, N.Y.)*. 2016;354(6312):618–622.
132. Al-Hebshi N. N., Nasher A. T., Maryoud M. Y., Homeida H. E., Chen T., Idris A. M., Johnson N. W. Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma. *Scientific reports*. 2017;7(1):1834.
133. Almståhl A, Alstad T, Fagerberg-Mohlin B, Carlén A, Finizia C. Explorative study on quality of life in relation to salivary secretion rate in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *Head Neck*. 2016;38(5):782-791.
134. Anil Ahuja *Diagnostic Ultrasound: Head and Neck*. 2nd Edition. Elsevier; 2019. 576p.
135. Anjali K, Arun AB, Bastian TS, Parthiban R, Selvamani M, Adarsh H. Oral microbial profile in oral cancer patients before and after radiation therapy in a cancer care center - A prospective study. *J Oral Maxillofac Pathol*.

2020;24(1):117-124.

136. Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F., Fearon K., Hütterer E., Isenring E., Kaasa S., Krznaric Z., Laird B., Larsson, M., Laviano A., Mühlebach S., Muscaritoli M., Oldervoll L., Ravasco P., Solheim T., Strasser F., Preiser J. C. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36(1):11-48.

137. Ausoni S, Boscolo-Rizzo P, Singh B, Da Mosto MC, Spinato G, Tirelli G, Spinato R, Azzarello G. Targeting cellular and molecular drivers of head and neck squamous cell carcinoma: current options and emerging perspectives. *Cancer Metastasis Rev*. 2016;35(3):413-26.

138. Ayman Grada, Joshua Mervis, Vincent Falanga. Research Techniques Made Simple: Animal Models of Wound Healing, *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;10(138):2095-2105.

139. Bansal A, Ghoshal S, Oinam AS, Sharma SC, Dhanireddy B, Kapoor R. High-dose-rate interstitial brachytherapy in early stage oral tongue cancer – 15 year experience from a tertiary care institute. *J Contemp Brachytherapy*. 2016;8(1):56-65.

140. Barret J.P., Roodenburg J.L. Functional rehabilitation in advanced intraoral cancer. *Int J Surg Oncol*. 2017;2(2):10-16

141. Barrios R, Bravo M, Gil-Montoya JA, Martínez-Lara I, García-Medina B, Tsakos G. Oral and general health-related quality of life in patients treated for oral cancer compared to control group. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:9.

142. Bauman J. E., Zang Y., Sen M., Li C., Wang L., Egner P. A., Fahey J. W., Normolle D. P., Grandis J. R., Kensler T. W., Johnson D. E. Prevention of Carcinogen-Induced Oral Cancer by Sulforaphane. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*. 2016;9(7):547-557.

143. Bell B.R., Andersen P., Fernandes R. *Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery*. Elsevier. 2018; 968 p.

144. Blesniuk Z.V., Kushta A.A. Efficiency of replacement of tongue

defects and restoration of chewing and swallowing functions. *Arch Balk Med Union*. 2022;57(4):402-408.

145. Blesniuk Z.V., Kushta A.A. Restoration of oral cavity function by combination of reconstruction techniques with COMPUTER-AIDED DESIGN/COMPUTER-AIDED manufacture planning methods. *Arch Balk Med Union*. 2023;

146. Brahme NN, Szabo E. Cancer prevention in the era of precision oncology. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(5):575-577.

147. Brass P, Hellmich M, Ladra A, Ladra J, Wrzosek A. Percutaneous techniques versus surgical techniques for tracheostomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD008045.

148. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.

149. Breitbart W., Butow P., Jacobsen P., Lam W., Lazenby M., Loscalzo M. *Psycho-Oncology*. Fourth Edition. NY: Oxford University press; 2021. 880 p.

150. Bryan Bell R., Fernandes R., Andersen P. *Oral, head and neck oncology and reconstructive surgery*. Elsevier; 2018. 968 p.

151. Brown J.S., Barry C., Ho M., Shaw R. A new classification for mandibular defects after oncological resection. *Lancet Oncol*. 2016;17(1): e23-30.

152. Bur A.M., Lin A., Weinstein G.S. Adjuvant radiotherapy for early head and neck squamous cell carcinoma with perineural invasion: a systematic review. *Head Neck*. 2016;38(1):E2350-7.

153. Butterworth C.J., Rogers S.N. The zygomatic implant perforated (ZIP) flap: a new technique for combined surgical reconstruction and rapid fixed dental rehabilitation following low-level maxillectomy. *Int J Implant Dent*. 2017;3(1):37.

154. Caetano R.S., Lima F.F., Gomes E.P., Volpato L.E. Quality of Life of Patients After Treatment for Cancer in the Head and Neck Region: A Case-Control Study. *Cureus*. 2022;14(6):e25800.

155. Cantemir S., Laubert A. The physiologic and the pathologic swallowing process. *HNO*. 2017;65(3):261-270.
156. Cai Y. C., Li C., Zeng D. F., Zhou Y. Q., Sun R. H., Shui C. Y., Pei J., Liu W., Wang X., Jiang Z. H., Tang Z. Q., Jiang J., Wang, W. Comparative Analysis of Radial Forearm Free Flap and Anterolateral Thigh Flap in Tongue Reconstruction after Radical Resection of Tongue Cancer. *ORL; journal for otorhino-laryngology and its related specialties*. 2019;81(5-6):252–264.
157. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S. C., Compher C., Correia I., Higashiguchi T., Holst M., Jensen G. L., Malone A., Muscaritoli M., Nyulasi I., Pirlich M., Rothenberg E., Schindler K., Schneider S. M., Schueren M. A., Sieber C., Singer P. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin. Nutr.* 2017;1(36): 49-64.
158. Chia-Yu Yang, Yuan-Ming Yeh, Hai-Ying Yu, Chia-Yin Chin, Chia-Wei Hsu, Hsuan Liu, Po-Jung Huang, Song-Nian Hu, Chun-Ta Liao, Kai-Ping Chang, Yu-Liang Chang. Oral Microbiota Community Dynamics Associated with Oral Squamous Cell Carcinoma Staging. *Front. Microbiol*, 2018;9:862.
159. Chikara S, Nagaprashantha LD, Singhal J, Horne D, Awasthi S, Singhal SS. Oxidative stress and dietary phytochemicals: role in cancer chemoprevention and treatment. *Cancer Lett.* 2018;413:122-134.
160. Chiu K, Huang SH, Hosni A, Tong L, Xu W, Lu L, et al. Outcomes of oral cavity cancer patients treated with definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(2):E330-E1.
161. Clark R. K., Stampas A., Kerr K. W., Nelson J. L., Sulo S., Leon-Novelo L., Ngan E., Pandya D. Evaluating the impact of using a wound-specific oral nutritional supplement to support wound healing in a rehabilitation setting. *International wound journal.* 2022;20(1):145-154.
162. Cocks H, Ah-See K, Capel M, Taylor P. Palliative and supportive care in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(2):S198-207.
163. Gonzalez M, Riera March A. Tongue Cancer. In: *StatPearls. Treasure*

Island (FL): StatPearls Publishing; September 13, 2022

164. Correll D. Chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management. *F1000Research*. 2017;6:1054-1059.
165. Cui B., Zhang C., Gan B., Liu W., Liang J., Fan Z., Wen Y., Yang Y., Peng X., Zhou Y. Collagen-tussah silk fibroin hybrid scaffolds loaded with bone mesenchymal stem cells promote skin wound repair in rats. *Materials science & engineering C*. 2020;109:110611.
166. Davudov, M. M., Harirchi, I., Arabkheradmand, A., Garajei, A., Mahmudzadeh, H., Shirkhoda, M., Motiee-Langroudi, M., Mirzajani, Z., Zebardast, J., Montazeri, A. Evaluation of quality of life in patients with oral cancer after mandibular resection: Comparing no reconstruction, reconstruction with plate, and reconstruction with flap. *Medicine*. 2019; 98(41):e17431.
167. D'Cruz AK, Vaish R, Dhar H. Oral cancer: Current status. *Oral Oncol*. 2018;87:64-9.
168. De Cicco D, Tartaro G, Ciardiello F, et al. Health-Related Quality of Life in Oral Cancer Patients: Scoping Review and Critical Appraisal of Investigated Determinants. *Cancers*. 2021;13(17):4398.
169. De Felice F, de Vincentiis M, Luzzi V, Magliulo G, Tombolini M, Ruoppolo G, Polimeni A. Late radiation-associated dysphagia in head and neck cancer patients: evidence, research and management. *Oral Oncol*. 2018;77:125-130.
170. Divi V., Chen M. M., Nussenbaum B., Rhoads K. F., Sirjani D. B., Holsinger F. C., Shah J. L., Hara W. Lymph node count from neck dissection predicts mortality in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3892-3897.
171. Divya Gopinath, Rohit Kunnat Menon, Moinak Banerjee, Richard Su Yuxiong, Michael George Botelho, Newell W. Johnson. Culture independent studies on bacterial dysbiosis in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review. *Crit Rev Oncol / Hematol*.- 2019;139:31-40.
172. Dhondup T, Qian Q. Electrolyte and acid – base disorders in chronic kidney disease and end-stage kidney failure. *Blood Purif*. 2017;43:179-88.

173. Dorsett-Martin WA. Rat models of skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen.* 2004;12(6):591-599.
174. Druml C. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration *Clin. Nutr.* 2016;35(3):545-556.
175. Dziewas R., Glahn J., Helfer C., Ickenstein G., Keller J., Ledl C., Lindner-Pfleghar B., G Nabavi D., Prosiegel M., Riecker A., Lapa S., Stanschus S., Warnecke T., Busse, O. Flexible endoscopic evaluation of swallowing (FEES) for neurogenic dysphagia: training curriculum of the German Society of Neurology and the German stroke society. *BMC medical education.* 2016;16:70.
176. Elgestad Stjernfeldt P, Sjögren P, Wårdh I, Boström AM. Systematic review of measurement properties of methods for objectively assessing masticatory performance. *Clin Exp Dent Res.* 2019;5(1):76-104.
177. Eugenio Mercuri, Carsten G Bönnemann, Francesco Muntoni. Muscular dystrophies. *The Lancet.* 2019;394(10213):2025-2038.
178. Faisal M., Adeel M., Riaz S., Anwar A., Rashid A., Usman S., Jamshed A., Hussain R. The Submental Island Flap in Head and Neck Cancer. *Annals of maxillofacial surgery.* 2018;8(2):287-291.
179. Jitender, S., Mahajan, R., Rathore, V., Choudhary, R. Quality of life of cancer patients. *Journal of experimental therapeutics and oncology.* 2018;12(3):217-221.
180. Gafarov H.O., Shakirov M.N., Gafarov O.G. The structure of the pain syndrome of advanced stages of malignant neoplasms of the maxillofacial region and the effectiveness of traditional pain therapy. *Healthcare of Tajikistan.* 2014;1:77-81.
181. Ginestal R., Pérez-Köhler B., Pérez-López P., Rodríguez M., Pascual G., Cebrián D., Bellón J. M., García-Moreno F. Comparing the influence of two immunosuppressants (fingolimod, azathioprine) on wound healing in a rat model of primary and secondary intention wound closure. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society.* 2019;27(1):59-68.



182. Gopinath D., Menon R.K., Banerjee M., Su Yuxiong R., Botelho M.G., Johnson N.W. Culture-independent studies on bacterial dysbiosis in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;139:31-40.
183. Goto, T., Higaki, N., Yagi, K., Ishida, Y., Watanabe, M., Nagao, K., Ichikawa, T. An innovative masticatory efficiency test using odour intensity in the mouth as a target marker: a feasibility study. *Journal of oral rehabilitation*, 2016;43(12), 883-888.
184. Grada A, Mervis J, Falanga V. Research Techniques Made Simple: Animal Models of Wound Healing. *J Invest Dermatol.* 2018;138(10):2095-2105.
185. Gray's Anatomy Ed. Chief Susan Standring. Elsevier; 2016. 1562 p.
186. Guerrero-Juarez C. F., Astrowski A. A., Murad R., Dang C. T., Shatrova V. O., Astrowskaja A., Lim C. H., Ramos R., Wang X., Liu Y., Lee H. L., Pham K. T., Hsi T. C., Oh J. W., Crocker D., Mortazavi A., Ito M., Plikus M. V. Wound Regeneration Deficit in Rats Correlates with Low Morphogenetic Potential and Distinct Transcriptome Profile of Epidermis. *The Journal of investigative dermatology.* 2018;138(6):1409-1419.
187. Gupta K, Mandlik D, Patel D, Patel P, Shah B, Vijay DG, et al. Clinical assessment scoring system for tracheostomy (CASST) criterion: objective criteria to predict pre-operatively the need for a tracheostomy in head and neck malignancies. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(9):1310-1313.
188. Gustafsson U. O., Ooppelstrup H., Thorell A. et al. Adherence to the ERAS protocol is associated with 5-year survival after colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study. *World J. Surg.* 2016;7(40): 1741-1747.
189. Habib M., Murgasen J., Gao K., Ashford B., Shannon K., Ebrahimi A., Clark J. R. Contralateral neck failure in lateralized oral squamous cell carcinoma. *ANZ J Surg.* 2016;86(3):188-92.
190. Hassan-Ghomi M., Nikooyeh B., Motamed S., Neyestani R.T. Efficacy of commercial formulas in comparison with home-made formulas for enteral feeding: a critical review. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2017;1(31): 55.

191. Hayes RB, Ahn J, Fan X, et al. Association of Oral Microbiome With Risk for Incident Head and Neck Squamous Cell Cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):358-365.
192. Henning Cuhls, Milka Marinova, Stein Kaasa, Christiane Stieber, Rupert Conrad, Lukas Radbruch, Martin Mücke. A systematic review on the role of vitamins, minerals proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European palliative care research centre cachexia project. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(1):25-39.
193. Hoarau G., Mukherjee P. K., Gower-Rousseau C., Hager C., Chandra J., Retuerto M. A., Neut C., Vermeire S., Clemente J., Colombel J. F., Fujioka H., Poulain D., Sendid B., Ghannoum M. A. Bacteriome and Mycobiome Interactions Underscore Microbial Dysbiosis in Familial Crohn's Disease. *mBio.* 2016;7(5):e01250-16.
194. Horsley V., Watt F. Repeal and Replace: Adipocyte Regeneration in Wound Repair. *Cell Stem Cell.* 2017;20(4):424-426.
195. Huang L, Gao X, Su T, Jiang CH, Jian XC. Vertical platysma myocutaneous flap reconstruction for oral defects using three different incision designs experience with 68 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(3):324-329.
196. Huskisson E. C. Measurement of pain. *Lancet.* 1974;304(7889):1127-1131.
197. Indranil Chattopadhyay, Mukesh Verma, Madhusmita Panda. Role of oral microbiome signatures in diagnosis and prognosis of oral cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment.* 2019;18:1-19
198. Kagan, R., Miles, J. *Head and Neck Oncology: Clinical Management* Hardcover. USA : Pergamon Press; 1989. 176 p.
199. Kagan A. R., ed., Brady L. W. *Practical Approaches to Cancer Invasion and Metastases: A Compendium of Radiation Oncologists' Responses to 40 Histories.*H.P. Heilmann; 1994. 155 p.
200. Kamstra J.I., Leeuwen M., Roodenburg J.L.N., Dijkstra P.U. Exercise therapy for trismus secondary to head and neck cancer: a systematic review. *Head*

Neck. 2017;39(11):2352-62.

201. Kang H.S., Roh J.L., Kim S.B., Choi S.H., Nam S.Y., Kim S.Y. Noncancer-Related Health Events and Mortality in Head and Neck Cancer Patients After Definitive Radiotherapy: A Prospective Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):e3403.

202. Kansy K., Hoffmann J., Mistele N., Shavlokhova V., Bendszus M., Heiland S., Krisam J., Geschwinder A., Gradl, J. Visualization and quantification of tongue movement during articulation: Is ultrasound a valid alternative to magnetic resonance imaging? *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2018;46(11):1924-1933.

203. Karpiński T. M. Role of Oral Microbiota in Cancer Development. *Microorganisms*. 2019;7(1):20.

204. Kato T., Kasahara T., Kubota-Sakashita M., Kato T.M., Nakajima K. Animal models of recurrent or bipolar depression. *Neuroscience*. 2016;321: 189-196

205. Kensler T. W., Spira A., Garber J. E., Szabo E., Lee J. J., Dong Z., Dannenberg A. J., Hait W. N., Blackburn E., Davidson N. E., Foti M., Lippman S. M. Transforming cancer prevention through precision medicine and immunoncology. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9(1):2-10.

206. Kravets O.V., Cherniienko V.V., Burtyn O.V. The prognostic role of histopathological grade factor in patients with resectable advanced oral squamous cell carcinoma. *East Eur. Scientific J*. 2020;4(56):27-32.

207. Kravets O.V., Shypko A.F., Burtyn O.V., Корчак A.V., Khlynin A.V., Guryanov V.G. Efficacy of regional flaps for reconstruction of the mouth cavity floor after oncological resections. *Світ медицини та біології*. 2022;3(81):65-70.

208. Kushta A.A. Bacterial insemination and antimicrobial protection of the oral cavity and its importance in the genesis of cancer in this area. *International Journal of Medical Dentistry*. 2022;4(26):669-673.

209. Kushta A.A., Makarenko O.A. Correction of dysbiosis and elimination of inflammation of the oral cavity in patients with malignant tumors. *International Journal of Medical Dentistry*. 2023;1(27):145-150
210. Kushta A.A. Evaluation of efficiency of chewing in patients with oncopatology of the oral cavity. *Wiad Lek*. 2022;75(12):3000-3003.
211. Kushta A.A., Shuvalov S.M., Shamrai V.A., Misurko O.I. Development and justification of experimental rat model of alimentary dystrophy. *Georgian Medical News*. 2021;7-8(316-317):169-173.
212. Kushta A.A., Shuvalov S.M. Postoperative controlled analgesia in patients with head and neck cancer. *Georgian Medical News*. 2021;2(311):36-40. .
213. Kushta A.A., Shuvalov S.M. Features of the topographic and anatomical structure of the intratemporal fossa occurring during the blockade of the mandibular nerve adjacent to the foramen ovale. *International Journal of Medical Dentistry*. 2022;3(26):499-505.
214. Kushta A.A., Shuvalov S.M. Systematization of degrees of complexity and objectification of clinical assessment of dysphagia of oral and oropharyngeal stages of swallowing. *Acta Balneol*. 2023;1(173):50-54.
215. La Rosa G. R. M., Gattuso G., Pedulla E., Rapisarda E., Nikolosi D., Salmeri M. Association of oral dysbiosis with oral cancer development (Review). *Oncology Letters*, 2020;19:3045-3058.
216. Lal P, Nautiyal V, Verma M, Yadav R, Maria Das KJ, Kumar S. Objective and subjective assessment of xerostomia in patients of locally advanced head-and-neck cancers treated by intensity-modulated radiotherapy. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2018;14(6):1196-1201.
217. Lan A, Li W, Liu Y, Xiong Z, Zhou S, Palko O, Chen H, Kapita M, Prigge JR, Schmidt EE, et al. Chemprevention of oxidative stress-associated oral carcinogenesis by sulforaphane depends on NRF2 and the iso- thiocyanate moiety. *Oncotarget*. 2016;7:53502-14.
218. Langmore SE, Pisegna JM. Efficacy of exercises to rehabilitate dysphagia: A critique of the literature. *Int J Speech Lang Pathol*. 2015;17(3):222-

229.

219. Lau CS, Chamberlain RS. Enhanced Recovery After Surgery Programs Improve Patient Outcomes and Recovery: A Meta-analysis. *World J Surg.* 2017;41(4):899-913.

220. Lee M.S., Nelson A.M., Thompson L.M., Donovan K.A. Supportive care needs of oral cancer survivors: prevalence and correlates. *Oral Oncol.* 2016;53:85-90.

221. Lee V. H. F., Chan J. Y. W., Vardhanabhuti V., Kwong D. L. W., Leung T. W., Chan S. Y., Tong C. C., Xu Z. Y., Shen L., Lee A. W. M. Advancing Care for Head and Neck Cancers in a Multidisciplinary Tumour Board in the East. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2019;31(8):549-559.

222. Leyderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, Lomidze SV, Mazurok VA, Nekhaev IV, Nikolaenko EM, Nikolenko AV, Poliakov IV, Sytov AV, Yaroshetskiy AI. Perioperative nutritional support. *Alexander Saltanov Intensive Care Herald.* 2018;3:5-21.

223. Liu CH, Hsu SY, Wang CP. Ultrasound Examinations of the Head and Neck - From the Beginning to Now. *J Med Ultrasound.* 2019;28(1):5-6.

224. Low D. E., Allum W., De Manzoni G., Ferri L., Immanuel A., Kuppusamy M., Law,S., Lindblad M., Maynard N., Neal J., Pramesh C. S., Scott M., Mark Smithers B., Addor V., Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World journal of surgery,* 2019;43(2): 299-330.

225. Lubet RA, Scheiman JM, Bode A, White J, Minasian L, Juliana MM, Boring DL, Steele VE, Grubbs CJ. Prevention of chemically induced urinary bladder cancers by naproxen: protocols to reduce gastric toxicity in humans do not alter preventive efficacy. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015;8(4):296-302.

226. Lydiatt W. M., Patel S. G., O'Sullivan B., Brandwein, M. S., Ridge J. A., Migliacci J. C., Loomis A. M., Shah, J. P. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians,* 2017;67(2):122-137.

227. Mahalingam M., Thiruneelakandan S., Annamalai T., Pavithran V. Quality of health assessment in oral cancer patients postoperatively – A retrospective study. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery*. 2022;5:100202
228. Mahotra U. V., Howlader D., Singh D., Gupta P.K. Patient Specific Three-Dimensional Implant for Reconstruction of Complex Mandibular Defect. *J Craniofac Surg*. 2019;30(4):e308-e311.
229. Maresso K C, Tsai K Y, Brown P H, Szabo E, Lippman S, Hawk E T. Molecular cancer prevention: current status and future directions. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(5):345-353.
230. Marsh PD, Do T, Beighton D, Devine DA. Influence of saliva on the oral microbiota. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):80-92.
231. Martin L., P. Senesse, I. Gioulbasanis, S. Antoun, F. Bozzetti, C. Deans, F. Strasser, L. Thoresen, R Thomas Jagoe, M. Chasen, K. Lundholm, I. Bosaeus, K. H Fearon, V. E Baracos. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*, 2015;33(1):90-99.
232. Mok S. F., Karuthan C., Cheah Y. K., Ngeow W. C., Rosnah Z., Yap S. F., Ong H. K. A. The oral microbiome community variations associated with normal, potentially malignant disorders and malignant lesions of the oral cavity. *The Malaysian journal of pathology*. 2017;39(1):1-15.
233. Moro A., Saponaro G., Doneddu P., Cervelli D., Pelo S., Gasparini G., Garagiola U., D'Amato G., Todaro M. The Arterialized Facial Artery Musculo-Mucosal Island Flap for Post-Oncological Tongue Reconstruction. *The Journal of craniofacial surgery*. 2018;29(8):2021–2025.
234. Mukherjee P. K., Wang H., Retuerto M., Zhang H., Burkey B., Ghannoum M. A., Eng C. Bacteriome and mycobiome associations in oral tongue cancer. *Oncotarget*. 2017;8(57):97273-97289.
235. Nemeth D, Zaleczna L, Huremovic A, Engelmann J. Importance of chewing, saliva, and swallowing function in patients with advanced oral cancer undergoing preoperative chemoradiotherapy: a prospective study of quality of life. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46(10):1229-1236.

236. Nami Ogawa, Takashi Mori, Ichiro Fujishima. Ultrasonography to Measure Swallowing Muscle Mass and Quality in Older Patients With Sarcopenic Dysphagia. *The Journal of Post-Acute and Long-Term Care Medicine*. 2018;19:516-522.
237. Nemade H., Bollineni N., Mortha S., Jonathan G., Kumar S., Rao L., Rao, S. Marginal mandibulectomy defect reconstruction with pectoralis major myocutaneous (PMMC) flap in cases of carcinoma buccal mucosa: experience from a tertiary cancer institute. *Indian J Surg Oncol*. 2020;11(3):482-485
238. Network TCGA. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature*. 2015;517(7536): 576-582.
239. Nezar Noor Al-hebshi, Akram Thabet Nasher, Mohamed Yousef Maryoud, Husham E. Homeida, Tsute Chen, Ali Mohamed Idris, Newell W. Johnson. Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma. *Scientific Reports*. 2017;7:1834.
240. Nie M., Liu C., Pan Y. C., Jiang C. X., Li B. R., Yu X. J., Wu X. Y., Zheng S. N. Development and evaluation of oral Cancer quality-of-life questionnaire (QOL-OC). *BMC cancer*. 2018;18(1):523.
241. O'Connell J.E., Bajwa M.S., Schache A.G., Shaw R.J. Head and neck reconstruction with free flaps based on the thoracodorsal system. *Oral Oncol*. 2017;75:46-53.
242. Oliveira K. G., Zeidler S. V., Podestá J. R., Sena A., Souza E. D., Lenzi J., Bissoli N. S., Gouvea S. A. Influence of pain severity on the quality of life in patients with head and neck cancer before antineoplastic therapy. *BMC cancer*. 2014;14:39.
243. Oh J., Lee T.H., Lee J.H., Tae K., Park S.O., Ahn H.C. Exclusive tongue tip reconstruction of hemiglossectomy defects using the underrated lateral arm free flap with bilobed design. *Arch Craniofac Surg*. 2019;20(1):37-43.
244. Owosho A. A., Tsai C. J., Lee R. S., Freymiller H., Kadempour A., Varthis S., Sax A. Z., Rosen E. B., Yom S. K., Randazzo J., Drill E., Riedel E.,

Patel S., Lee N. Y., Huryn J. M., Estilo, C. L. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral oncology*. 2017;64:44-51.

245. Pagedar N.A., Kendell N., Christensen A.J., Thomsen T.A., Gist M., Seaman A.T. Head and neck cancer survivorship from the patient perspective. *Head Neck*. 2020;42(9):2431-2439.

246. Park S. Y., Kim M. S., Eom J. S., Lee J. S., Rho Y. S. Risk factors and etiology of surgical site infection after radical neck dissection in patients with head and neck cancer. *The Korean journal of internal medicine*. 2016; 31(1):162-169.

247. Patel SY, Meram AT, Kim DD. Soft tissue reconstruction for head and neck ablative defects. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019;31(1):39-68.

248. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); October 21, 2022.

249. Pereira L. J., Braga Caputo J., Midori Castelo P., Francelino Andrade E., Silva Marques L., Martins de Paiva S., Márcia Pereira S., Vicente Pereira C. Oral physiology and quality of life in cancer patients. *Nutricion hospitalaria*. 2015;31(5):2161-2166.

250. Phillips E., Wang T.W., Husten C.G., Corey C.G., Apelberg B.J., Jamal A., Homa D.M., King B.A. Tobacco product use among adults – United States, 2015. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(44):1209-1215.

251. Pignatelli P., Romei F. M., Bondi D., Giuliani M., Piattelli A., Curia, M. C. Microbiota and Oral Cancer as A Complex and Dynamic Microenvironment: A Narrative Review from Etiology to Prognosis. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(15):8323.

252. Pisarska M., Torbicz G., Gajewska N. et al. Compliance with the ERAS Protocol and 3-Year Survival After Laparoscopic Surgery for Non-metastatic Colorectal Cancer. *World J. Surg*. 2019;10(43):2552-2560.



253. Posnick J. Orthognathic surgery. 1st Edition. Elsevier Saunders, St. Louis: Missouri; 2014. 1058 p.
254. Ricardo Ginestal, Bárbara Pérez-Köhler, Paloma Pérez-López, Marta Rodríguez, Gemma Pascual, David Cebrián, Juan M. Bellón, Francisca García-Moreno. Comparing the influence of two immunosuppressants (fingolimod, azathioprine) on wound healing in a rat model of primary and secondary intention wound closure. *Wound repair and regeneration*. 2019;1(27):59-68.
255. Riley P., Glenny A.M., Hua F., Worthington H.V. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):CD012744.
256. Rock L.D., Rosin M.P., Zhang L., Chan B., Shariati B., Laronde D.M. Characterization of epithelial oral dysplasia in non-smokers: first steps towards precision medicine. *Oral Oncol*. 2018;78:119-125.
257. Rogers S.N., Heseltine N., Flexen J., Winstanley H.R., Cole-Hawkins H., Kanatas A. Structured review of papers reporting specific functions in patients with cancer of the head and neck: *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016; 16(6):1213–1218.
258. Santos M. A., Guinot J. L., Tortajada M. I., Santamaría P., Campo V., Oliver L., Peña M., Arribas L. High-dose-rate interstitial brachytherapy boost in inoperable locally advanced tongue carcinoma. *Brachytherapy*. 2017;16(6):1213-1218.
259. Schilling C., Shaw R., Schache A., McMahon J., Chegini S., Kerawala C., McGurk M. Sentinel lymph node biopsy for oral squamous cell carcinoma. Where are we now? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55(8):757-762.
260. Sen S, Gagagowni JG, Pandey JK, Dasgupta P, Sahni A, Gupta S. Effectiveness of pectoralis major myocutaneous flap in the surgical management of oral cancer: A retrospective study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2019;120(1):21-27.
261. Sharma, N., Bhatia, S., Sodhi, A. S., Batra, N. Oral microbiome and health. *AIMS microbiology*. 2018; 4(1), 42-66.

262. Sharp L, Redfearn D, Timmons A, Balfe M, Patterson J. Post-traumatic growth in head and neck cancer survivors: is it possible and what are the correlates? *Psychooncology*. 2018;27:1517.
263. Shaw RJ, Holsinger FC, Paleri V, Evans M, Tudur-Smith C, Ferris RL. Surgical trials in head and neck oncology: renaissance and revolution? *Head Neck*. 2015;37(7):927-930.
264. Shun-Fa Yang, Hsien-Da Huang, Wen-Lang Fan, Yuh-Jyh Jong, Mu-Kuan Chen, Chien-Ning Huang, Chun-Yi Chuang, Yu-Lun Kuo, Wen-Hung Chung, Shih-Chi Su. Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer. *Oral Oncol*. 2018;7:1-8.
265. Singer S., Arraras J. I., Chie W. C., Fisher S. E., Galalae R., Hammerlid E., Nicolatou-Galitis O., Schmalz C., Verdonck-de Leeuw I., Gamper E., Keszte J., Hofmeister D. Performance of the EORTC questionnaire for the assessment of quality of life in head and neck cancer patients EORTC QLQ-H&N35: a methodological review. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2013;22(8):1927-1941.
266. Singer P., Blaser A. R., Berger M. M. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr*. 2019;1(38):48-79.
267. So Yeon Park, Mi Suk Kim, Joong Sik Eom, Jin Seo Lee, Young Soo Rho. Risk factors and etiology of surgical site infection after radical neck dissection in patients with head and neck cancer. *Korean J Intern Med*. 2016;1(1):162-169.
268. Soeters P., Bozzetti F., Cynober L., Elia M., Shenkin A., Sobotka L. Meta-analysis is not enough: The critical role of pathophysiology in determining optimal care in clinical nutrition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2016;35(3):748-757.
269. Soeters P., Bozzetti F., Cynober L., Forbes A., Shenkin A., Sobotka L. (2017). Defining malnutrition: A plea to rethink. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36(3):896-901.

270. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, Heavilin N, Zumsteg ZS. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017;6(12):2918-2931.

271. Spira A., Yurgelun M. B., Alexandrov L., Rao A., Bejar R., Polyak K., Giannakis M., Shilatifard A., Finn O. J., Dhodapkar M., Kay N. E., Braggio E., Vilar E., Mazzilli S. A., Rebbeck T. R., Garber J. E., Velculescu V. E., Disis M. L., Wallace D. C., Lippman S. M. Precancer Atlas to Drive Precision Prevention Trials. *Cancer research*, 2017;77(7):1510-1541.

272. Steliarova-Foucher E., O'Callaghan M., Ferlay J., Masuyer E., Rosso S., Forman D., Bray F., Comber H. The European Cancer Observatory: A new data resource. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2015;51(9):1131–1143.

273. Sultan A, Hanna GJ, Margalit DN, Chau N, et. all. The use of hyperbaric oxygen for the prevention and management of osteoradionecrosis of the jaw: a Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center multidisciplinary guideline. *Oncologist*. 2017;22(3):343-50.

274. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 71(3):209-249.

275. The Global Burden of Cancer 2013. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncol* 2015;1(4):505-527.

276. Taker M. Oral cancer survivors and quality of life. *Primary health care: Open access*. 2021;11(8):398.

277. Tam M, Wu SP, Gerber NK, Lee A, Schreiber D, Givi B, et al. The impact of adjuvant chemoradiotherapy timing on survival of head and neck cancers. *Laryngoscope*. 2018;128:2326-2332.

278. Tirelli G., Gatto A., Boscolo Nata F., Bussani R., Piccinato A., Marcuzzo A. V., Tofanelli M. Prognosis of oral cancer: a comparison of the

staging systems given in the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on cancer staging manual. *Br J. Oral Maxillofac Surg.* 2018;56(1):8-13.

279. Tuominen H., Rautava J. Oral Microbiota and Cancer Development. *Pathobiology:journal of immunopathology, molecular and cellular biology.* 2021;2(88):116-126.

280. Trifiletti D. M., Smith A., Mitra N., Grover S., Lukens J. N., Cohen R. B., Read P., Mendenhall W. M., Lin A., Swisher-McClure S. Beyond Positive Margins and Extracapsular Extension: Evaluating the Utilization and Clinical Impact of Postoperative Chemoradiotherapy in Resected Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2017;35(14): 1550-1560.

281. Wang H., Funchain P., Bebek G., Altemus J., Zhang H., Niazi F., Peterson C., Lee W. T., Burkey B. B., Eng, C. Microbiomic differences in tumor and paired-normal tissue in head and neck squamous cell carcinomas. *Genome medicine.* 2017;9(1):14.

282. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., Laviano A., Ljungqvist O., Lobo D. N., Martindale R., Waitzberg D. L., Bischoff S. C., Singer P. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).*2017;36(3):623-650.

283. Wiegand S, Zimmermann A, Wilhelm T, Werner JA. Survival after distant metastasis in head and neck cancer. *Anticancer Res.* 2015;35(10):5499-5502.

284. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>. Licence: CC BY-NC-ND 3.0 IGO.

285. Wu G. Dietary protein intake and human health. *Food Funct.* 2016;7(3):1251-65.

286. Varadkar M, Gadgoli C. Preparation and evaluation of wound healing activity of phytosomes of crocetin from *Nyctanthes arbor-tristis* in rats. *J Tradit*

Complement Med. 2021;12(4):354-360.

287. Valerie Horsley, Fiona Watt. Repeal and Replace: Adipocyte Regeneration in Wound Repair. *Cell Stem Cell*. 2017;4(20):424-426.

288. Valdez JA, Brennan MT. Impact of oral cancer on quality of life. *Dent Clin N Am*. 2018;62(1):143-154.

289. Villa A., Sonis S.T. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(13):1801-1807.

290. Vinchurkar K.M., Patil R.S., Togale M., Pattanshetti V. Assessment of masticatory function in oral cancer patients with mandibulectomy followed by pectoralis major myocutaneous flap reconstruction. *Indian J Surg Oncol*. 2019;10(4):620-623.

291. Vissink A, Luijk P, Langendijk JA, Coppes RP. Current ideas to reduce or salvage radiation damage to salivary glands. *Oral Dis*. 2015;21(1):e1-10.

292. Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Perspectives of Induction With Chemo and/or Immune Check Point Inhibition in Head and Neck Organ Preservation Treatment. *Front Oncol*. 2019;9:191.

293. William W. N., Jr Papadimitrakopoulou V., Lee J. J., Mao L., Cohen E. E., Lin H. Y., Gillenwater A. M., Martin J. W., Lingen M. W., Boyle J. O., Shin D. M., Vigneswaran N., Shinn N., Heymach J. V., Wistuba I. I., Tang X., Kim E. S., Saintigny P., Blair E. A., Meiller T., Lippman S. M. Erlotinib and the Risk of Oral Cancer: The Erlotinib Prevention of Oral Cancer (EPOC) Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2016;2(2):209–216.

294. Ueda N., Imai Y., Yamakawa N., Yagyuu T., Tamaki S., Nakashima C., Nakagawa M., Kirita T. Assessment of facial symmetry by three-dimensional stereophotogrammetry after mandibular reconstruction: A comparison with subjective assessment. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*. 2021;122(1):56-61.

295. Yamamoto H, Kawai M, Murakami KI. Pedunculated squamous cell carcinoma on the tip of the tongue. *Oral Heal Case Rep*. 2017;03:3–5

296. Yang S. F., Huang H. D., Fan W. L., Jong Y. J., Chen M. K., Huang C. N., Chuang C. Y., Kuo Y. L., Chung W. H., Su S. C. Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer. *Oral oncology*. 2018;77:1-8.
297. Yang C. Y., Yeh Y. M., Yu H. Y., Chin C. Y., Hsu C. W., Liu H., Huang P. J., Hu S. N., Liao C. T., Chang K. P., Chang Y. L. Oral Microbiota Community Dynamics Associated With Oral Squamous Cell Carcinoma Staging. *Frontiers in microbiology*. 2018;9:862.
298. Yasusei Kudo, Hidesuke Tada, Natsumi Fujiwara, Yoshiko Tada, Takaaki Tsunematsu, Yoichiro Miyake, Naozumi Ishimaru. Oral environment and cancer. *Genes Environ*. 2016;38(1):13.
299. Yen YC, Lin C, Lin SW, Lin YS, Weng SF. Effect of metformin on the incidence of head and neck cancer in diabetics. *Head Neck*. 2015;37(9):1268-1273.
300. Yousof Y, Salleh NM, Yusof F. Quantitative Evaluation of Masticatory Performance with Two-Color Mixing Ability Test: Development of a New Digital Method. *Int J Prosthodont*. 2020;33(2):224-228.
301. Yuwanati M., Gondivkar S., Sarode S. C., Gadbail A., Desai A., Mhaske S., Pathak S. K., N Khatib M. Oral health-related quality of life in oral cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Future oncology (London, England)*. 2021;17(8):979-990.
302. Zhang B., Najarali Z., Ruo L. Effect of Perioperative Nutritional Supplementation on Postoperative Complications - Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Gastrointest. Surg*. 2019;8(23):1682-1693.
303. Zhang L, Liu Y, Zheng HJ, Zhang CP. The Oral Microbiota May Have Influence on Oral Cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;9:476.
304. Zhang C.F., Liu X.J., Liu D.W., Zhang X. Comparison between radial forearm free flap and pectora is major myocutaneous flap for reconstruction in oral cavity cancer patients: assessment of the quality of life. *J Craniofac Surg*. 2022;33(3):906-909.

305. Zhang P. P., Meng L., Shen J., Liu H., Zhang J., Xiang X., Yan Y. B. Free radial forearm flap and anterolateral thigh flap for reconstruction of hemiglossectomy defects: A comparison of quality of life. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(12):2157-2163.

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації:

1. Кушта А.О., Шувалов С.М. Анатомічне обґрунтування удосконалення ультразвукової візуалізації тканин порожнини рота та ротоглотки для вивчення акту ковтання. Вісник проблем біології і медицини. 2020;3(157):192-197.
2. Кушта А.О., Шувалов С.М. Можливості використання методу шкірно-гальванічної реакції у пацієнтів в стоматології та щелепно-лицевій хірургії. Вісник проблем біології і медицини. 2020;4(158):229-235.
3. Кушта А.О., Шувалов С.М. Послеоперационная контролируемая аналгезия у больных с онкопатологией головы и шеи. Georgian Medical News. 2021;2(311):36-40.
4. Кушта А.О. Ультразвукове дослідження особливостей порушення акту ковтання в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота. Запорожский медицинский журнал. 2021;2(125):236-241.
5. Кушта А.О., Шувалов С.М., Криничних Г.І. Язиково-піднебінний рефлекс, як суттєвий фактор успішного ковтання у людини. Вісник стоматології. 2021;2(115);26-30.
6. Кушта А.О., Шувалов С.М. Топографо-анатомічне обґрунтування важкості ковтання в залежності від величини післяопераційного дефекту тканин власної порожнини рота. Вісник стоматології. 2021;3(116);22-27.
7. Кушта А.О. Оцінка загального стану хворих при виявленні злоякісних пухлин порожнини рота та ротоглотки до початку лікування та в післяопераційному періоді. Art of Medicine. 2021;3(19):26-30.
8. Kushta A.A., Shuvalov S.M., Shamrai V.A., Misurko O.I. Development and justification of experimental rat model of alimentary dystrophy. Georgian Medical News. 2021;7-8(316-317):169-173.
9. Кушта А.О. Порівняльна характеристика динамічних жувальних проб. Сучасна стоматологія. 2021;4:46-49.



10. Кушта А.О. Оцінка динаміки відновлення акту ковтання в післяопераційному періоді у хворих з онкопатологією порожнини рота. Вісник Вінницького національного університету. 2022;1(26):31-34.
11. Кушта А.О., Шувалов С.М. Особливості топографо-анатомічної будови криловидно-нижньощелепного простору, які впливають на ефективність проведення анестезій та хірургічних втручань. Вісник проблем біології і медицини. 2022;2(164):33-45.
12. Кушта А.О., Шувалов С.М. Поняття фасціально-зв'язкового футляру ротоглотки, як анатомічна структура та його обґрунтування. Вісник стоматології. 2022;2(119);45-48.
13. Кушта А.О. Вплив комплексної терапії, з застосуванням L-аргініну та глютамінової кислоти на відновні процеси у онкохворих. Вісник Вінницького національного університету. 2022;2(26):225-228.
14. Kushta A.A., Shuvalov S.M. Features of the topographic and anatomical structure of the intratemporal fossa occurring during the blockade of the mandibular nerve adjacent to the foramen ovale. International Journal of Medical Dentistry. 2022;3(26):499-505 .
15. Кушта А.О. Психоемоційний стан пацієнтів з раком порожнини рота та ротоглотки. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022;3(26):486-490.
16. Blesniuk ZV, Kushta AA. Efficiency of replacement of tongue defects and restoration of chewing and swallowing functions. Arch Balk Med Union. 2022;57(4):402-408.
17. Kushta A.A. Bacterial insemination and antimicrobial protection of the oral cavity and its importance in the genesis of cancer in this area. International Journal of Medical Dentistry. 2022;4(26):669-673.
18. Кушта А.О. Нутритивний статус у хворих з раком порожнини рота та ротоглотки в передопераційному періоді. Український журнал медицини, біології та спорту 2022;7(6):136–141.
19. Kushta A.A. Evaluation of efficiency of chewing in patients with

oncopathology of the oral cavity. *Wiad Lek.* 2022;75(12):3000-3003.

20. Кушта А.О. Використання EORTC QLQ - H&N35 в оцінці якості життя хворих з пухлинами порожнини рота та ротоглотки в ході стаціонарного лікування. *Інновації в стоматології.* 2022,2;30-36.

21. Кушта А.О., Шувалов С.М. Експериментальна оцінка впливу додаткового харчування та глутаргіну на регенеративні властивості. *Медичні перспективи.* 2023;28(1):13-21.

22. Kushta A.A., Makarenko O.A. Correction of dysbiosis and elimination of inflammation of the oral cavity in patients with malignant tumors. *International Journal of Medical Dentistry.* 2023;1(27):145-150.

23. Кушта А.О., Мельник А.В., Волощук Н.В. Вплив ентерального харчування в поєднанні з L-аргініном і глутаміновою кислотою на харчовий статус в експерименті. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2023;1(81):88-93.

24. Кушта А.О., Пермінов Д.О, Волощук Н. І., Альчук О.І. Дослідження впливу аргініну глутамату на репаративні процеси у щурів із харчовою деривацією. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2023;8(1):94–99.

25. Кушта А.О., Магдебуря С.О. Шкірно-м'язовий клапот великого грудного м'язу в реконструктивній хірургії ротової порожнини. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* 2023;1:

26. Kushta A.A., Shuvalov S.M. Systematization of degrees of complexity and objectification of clinical assessment of dysphagia of oral and oropharyngeal stages of swallowing. *Acta Balneol.* 2023;1(173):50-54.

27. Blesniuk Z.V., Kushta A.A. Restoration of oral cavity function by combination of reconstruction techniques with COMPUTER-AIDED DESIGN/COMPUTER-AIDED manufacture planning methods. *Arch Balk Med Union.* 2023.

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Кушта А.О. Сучасні методи оцінки важкості больового синдрому у онкологічних хворих з пухлинами голови та шиї. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія», 11 травня 2018, Київ. С. 59-60.

2. Кушта А.О., Блеснюк Ж.В., Орлов І. В., Глушанець В.А. Хірургічні проблеми після лікування раку дна порожнини рота і альвеолярного паростку нижньої щелепи. Матеріали VI зїзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, присвячена 100-річчю з дня створення кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ. 2019. С.78-82.

3. Кушта А.О., Шувалов С.М. Анатомія і ультразвукове дослідження порожнини рота та рото глотки. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології», Чернівці. 2020. С. 22-24.

4. Кушта А.О., Шувалов С.М. Післяопераційний біль та удосконалення методів знеболення при операціях в ділянці голови та шиї. Збірник матеріалів науково-практичної конференції за міжнародною участю з нагоди 100-річчя стоматологічного факультету НМУ. Київ. 2020. С. 69-71.

5. Кушта А.О. Особливості післяопераційної реабілітації хворих з онкопатологією голови та шиї. IV Подільська всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Ключові питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології». 9-10 жовтня 2020, Вінниця. Журнал Подільських конференцій Т. 4 – С. 44-45.

6. Kushta A.A., Shuvalov S.M. Protein metabolism in oncological patients with tumors oral and pharyngs. Multidisciplinary academic explorations. Abstracts of I International Scientific and Practical Conference. Amsterdam, Netherlands 2022. Pp. 56-58. URL: <https://eu-conf.com>

7. Кушта А.О., Шувалов С.М. Фасціальнo-зв'язувальний футляр ротоглотки, як опора її м'язевих структур. Матеріали науково-практичної

конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія». Київ. 2022. С. 100-101.

**Список публікацій, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Кушта А.О., Шувалов С.М. Спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки. Патент на корисну модель № 143135 Україна, МПК (2020) А61ВК31/00 Заявка № u202000961; Заявл. 14.02.2020; Опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13.

2. Кушта А.О., Шувалов С.М., Таран І.В. Спосіб експериментального моделювання аліментарної дистрофії. Патент на корисну модель № 147539 Україна, МПК (2021.01) G09В 19/00 G09В 23/28 (2006.01) G01N 33/48 (2006.01) Заявка № u202007534; Заявл. 26.11.2020; Опубл. 19.05.2021, Бюл. № 20.

3. Кушта А.О., Шувалов С.М., Ключковська О.А. Спосіб визначення ефективності акту ковтання. Патент на корисну модель № 150521 Україна, А61В8/00 Заявка № a201911764; Заявл. 09.12.2019; Опубл. 02.03.2022, Бюл. № 9.

4. Кушта А.О., Шувалов С.М. Спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Київ – 2022. Реєстр. № 163/8/22.

5. Кушта А.О., Шувалов С.М. Методика об'єктивізації клінічної оцінки дисфагії порожнини рота та рото глотки. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114419 від 23.08.2022.

6. Кушта А.О., Шувалов С.М., Криничних Г.І. Язикомо-піднебінний рефлекс як суттєвий фактор успішного ковтання у людини. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114581 від 01.09.2022.

7. Кушта А.О., Шувалов С.М. Поняття фасціально-зв'язкового футляру рото глотки як анатомічна структура та його обґрунтування. Свідоцтво про

реєстрацію авторського права на твір № 114582 від 01.09.2022.

8. Кушта А.О., Шувалов С.М. Методика визначення жувальної ефективності у пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 115597 від 02.11.2022.

## Додаток Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної та  
навчальної роботи  
професор

Оксана СЕРЕБРЕННИКОВА



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** Методика діагностики порушень акту ковтання та комплекс лікувально-реабілітаційних заходів пацієнтів з пухлинами порожнини рота та рото глотки (функціонально-зберігаючі операції, знеболення, лікувальне харчування).
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
3. **Автор впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
4. **Джерела інформації:** Кушта А.О. Ультразвукове дослідження особливостей порушення акту ковтання в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота. Запорізький медичний журнал. 2021; 2(125), 236-241.; Кушта А.О., Шувалов С.М. Postoperative controlled analgesia in patients with head and neck cancer. Georgian Medical News. 2021; 2 (311): 36-40.; Кушта А.О. Вплив комплексної терапії, з застосуванням L-аргініну та глутамінової кислоти на відновні процеси у онкохворих. Вісник Вінницького національного університету, 2022; 2(26), 225-228.
5. **Де впроваджено:** у навчальний процес на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету імені І.М. Пирогова
6. **Термін впровадження:** вересень 2022 р. – листопад 2022 р.
7. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.
8. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/умінь студентів та лікарів-інтернів.
9. **Обговорено і затверджено:** на засіданні кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, протокол №3 від 27 жовтня 2022 року.
10. **Зауваження і пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження,  
Завідувач кафедри хірургічної стоматології  
та щелепно-лицевої хірургії ВНМУ ім. М.І.Пирогова  
д.мед.н., професор

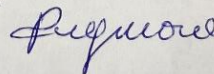
Сергій ШУВАЛОВ

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Директор КНП «Подільський  
 регіональний центр онкології  
 Вінницької обласної Ради»  
 Сергій ПЕРЕГОНЧУК

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
**результатів наукових досліджень**

1. **Пропозиція для впровадження:** Методика діагностики порушень акту ковтання та комплекс лікувально-реабілітаційних заходів пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки (функціонально-зберігаючі операції, знеболення, лікувальне харчування).
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
3. **Автор впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
4. **Джерела інформації:** Кушта А.О. Ультразвукове дослідження особливостей порушення акту ковтання в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота. Запорізький медичний журнал, 2021; 2(125), 236-241.; Кушта А.О., Шувалов С.М. Послеоперационная контролируемая аналгезия у больных с онкопатологией головы и шеи. Georgian Medical News. 2021; 2 (311): 36-40.; Кушта А.О. Вплив комплексної терапії, з застосуванням L-аргініну та глютамінової кислоти на відновні процеси у онкохворих. Вісник Вінницького національного університету, 2022; 2(26), 225-228.
5. **Де впроваджено:** відділення пухлин голови та шиї КНП «ПРЦО»
6. **Термін впровадження:** 2016 р. - 2022 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 39
8. **Результати застосування методу за період:** позитивні: 39, негативні 0, невизначені: 0.
9. **Ефективність впровадження:** покращити лікування та реабілітацію хворих, зменшити кількість ускладнень.
10. Зауваження, пропозиції: **рекомендовано для впровадження в практику охорони здоров'я.**

Відповідальний за впровадження,  
 Завідувач відділення пухлин голови та шиї  
 Подільського регіонального центру онкології  
 Вінницької обласної Ради



Ігор ФЕДЖАГА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Професор кафедри вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи

Буковинського державного

медичного університету

доцент Ігор ГЕРУШ

2022 року.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
**результатів наукових досліджень**

1. **Назва впровадження:** Поняття та значення функціонального елемента глотки - фасціально-язикового футляру ротоглотки: анатомічна структура, що підтримує акт ковтання.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова.
3. **Автори впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.
4. **Джерела інформації:** Кушта АО, Шувалов СМ. Поняття фасціально-язикового футляру ротоглотки, як анатомічна структура та його обґрунтування. *Вісник стоматології.* 2022; 2(119):45-8.
5. **Назва установи, де відбулося впровадження:** кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.
7. **Термін впровадження:** вересень 2022 р. – жовтень 2022 р.
8. **Суть впровадження:** при проведенні функціонально-зберігаючих операцій для збереження фасціально-язувальної основи запропоноване поняття фасціально-язикового футляру ротоглотки має теоретичне та практичне значення для здобувачів вищої освіти та лікарів-інтернів.
9. **Обговорено і затверджено:** на засіданні кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, протокол № 8 від «14» 10 2022 року.
10. **Зауваження, пропозиції:** не має.

«13» 10 2022 року.

Відповідальний за впровадження  
завідувач кафедри хірургічної стоматології  
та щелепно-лицевої хірургії  
Буковинського державного  
медичного університету  
д.мед.н., професор

Наталія КУЗНЯК



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор ОКНП «Чернівецька  
обласна клінічна лікарня»

Дмитро ДОМБРОВСЬКИЙ

\_\_\_\_\_ 2022 р.



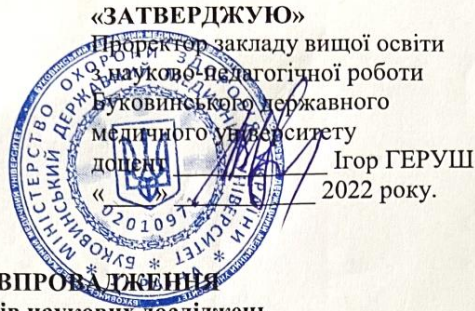
### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. **Назва впровадження:** Спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова.
3. **Автор впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
4. **Джерела інформації:** Патент на корисну модель «Спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки» № 143135 Україна, МПК (2020) А61ВК31/00 Заявка № u202000961; Заявл. 14.02.2020; Опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13.
5. **Де впроваджено:** підрозділ хірургічної стоматології ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня».
6. **Термін впровадження:** вересень 2022 р. – жовтень 2022 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 10
  - а) позитивні (кількість спостережень) – 10;
  - б) негативні (кількість спостережень) – 0;
  - в) невизначені (кількість спостережень) – 0.
8. **Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.4):** покращення лікування та реабілітації хворих, зменшення кількості ускладнень.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано для впровадження в практику охорони здоров'я.

Начальник підрозділу  
хірургічної стоматології  
ОКНП «Чернівецька  
обласна клінічна лікарня»



Олександр КУШНІР



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
**результатів наукових досліджень**

1. **Пропозиція для впровадження:** Поняття та значення язиково-піднебінного рефлексу, як суттєвого фактору успішного ковтання.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова.
3. **Автори впровадження:** Кушпа Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.
4. **Джерела інформації:** Кушпа АО, Шувалов СМ, Криничних ГІ. Язиково-піднебінний рефлекс, як суттєвий фактор успішного ковтання у людини. *Вісник стоматології*. 2021;2(115):26-0.
5. **Назва установи, де відбулося впровадження:** кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.
7. **Термін впровадження:** вересень 2022 р. – жовтень 2022 р.
8. **Суть впровадження:** запропоноване поняття про язиково-піднебінний рефлекс має теоретичне та практичне значення для здобувачів вищої освіти та лікарів-інтернів за спеціальністю 221 «Стоматологія».
9. **Обговорено і затверджено:** на засіданні кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, протокол № 8 від «14» 10 2022 року.
10. **Зауваження, пропозиції:** не має.

«14» 10 2022 року.

Відповідальний за впровадження  
 завідувач кафедри хірургічної стоматології  
 та щелепно-лицевої хірургії  
 Буковинського державного  
 медичного університету  
 д.мед.н., професор

*Кушпа*

Наталія КУЗНЯК



Проректор закладу вищої освіти  
науково-педагогічної роботи  
Буковинського державного  
медичного університету  
Ігор GERUSH 2022 року.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. **Назва впровадження:** Методика тривалого провідникового післяопераційного знеболення у пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова.
3. **Автори впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.
4. **Джерела інформації:** Патент на корисну модель «Спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки» № 143135 Україна, МПК (2020) А61ВК31/00 Заявка № u202000961; Заявл. 14.02.2020; Опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13.
5. **Назва установи, де відбулося впровадження:** кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.
7. **Термін впровадження:** вересень 2022 р. – жовтень 2022 р.
8. **Суть впровадження:** запропонований спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки у пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки має теоретичне та практичне значення для здобувачів вищої освіти та лікарів-інтернів.
9. **Обговорено і затверджено:** на засіданні кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, протокол № 8 від «14» 10 2022 року.
10. **Зауваження, пропозиції:** не має.

«14» 10 2022 року.

Відповідальний за впровадження  
завідувач кафедри хірургічної стоматології  
та щелепно-лицевої хірургії  
Буковинського державного  
медичного університету  
д.мед.н., професор

Наталія КУЗНЯК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Івано-Франківського  
національного медичного університету  
д.біол.н., проф:  Ганна ЄРСТЕНЮК



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ  
результатів наукових досліджень**

1. **Пропозиція для впровадження:** Методика діагностики порушень акту ковтання та комплекс лікувально-реабілітаційних заходів пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки (функціонально-зберігаючі операції, знеболення, лікувальне харчування).
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
3. **Автор впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
4. **Джерела інформації:** Кушта А.О. Ультразвукове дослідження особливостей порушення акту ковтання в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота. Запорізький медичний журнал, 2021; 2(125), 236-241.; Кушта А.О., Шувалов С.М. Послеоперационная контролируемая аналгезия у больных с онкопатологией головы и шеи. Georgian Medical News. 2021; 2 (311): 36-40.; Кушта А.О. Вплив комплексної терапії, з застосуванням L-аргініну та глутамінової кислоти на відновні процеси у онкохворих. Вісник Вінницького національного університету, 2022; 2(26), 225-228.
5. **Де впроваджено:** у навчальний процес на кафедрі хірургічної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету
6. **Термін впровадження:** 2021 р. – 2022 р.
7. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.
8. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/умінь студентів.
9. **Обговорено і затверджено:** на засіданні кафедри хірургічної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету, протокол № 4 від «5» зурно 2022 року.

Завідувачка кафедри онкології  
д.мед.н., професорка



Анна КРИЖАНІВСЬКА

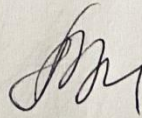
«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Івано-Франківського  
національного медичного університету  
д.біол.н., проф.  Ганна ЄРСТЕНЮК

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ  
результатів наукових досліджень**

1. **Пропозиція для впровадження:** Методика діагностики порушень акту ковтання та комплекс лікувально-реабілітаційних заходів пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки (функціонально-зберігаючі операції, знеболення, лікувальне харчування).
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
3. **Автор впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
4. **Джерела інформації:** Кушта А.О. Ультразвукове дослідження особливостей порушення акту ковтання в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота. Запорізький медичний журнал, 2021; 2(125), 236-241.; Кушта А.О., Шувалов С.М. Послеоперационная контролируемая аналгезия у больных с онкопатологией головы и шеи. Georgian Medical News. 2021; 2 (311): 36-40.; Кушта А.О. Вплив комплексної терапії, з застосуванням L-аргініну та глутамінової кислоти на відновні процеси у онкохворих. Вісник Вінницького національного університету, 2022; 2(26), 225-228.
5. **Де впроваджено:** у навчальний процес на кафедрі хірургічної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету
6. **Термін впровадження:** 2021 р. – 2022 р.
7. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.
8. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/умінь студентів.
9. **Обговорено і затверджено:** на засіданні кафедри хірургічної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету, протокол № 4 від «15» листопада 2022 року.

Завідувач кафедри  
хірургічної стоматології,  
д.мед.н., професор



Василь ПЮРИК



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень


1. **Пропозиція для впровадження:** Методика діагностики порушень акту ковтання та комплекс лікувально-реабілітаційних заходів пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки (функціонально-зберігаючі операції, знеболення, лікувальне харчування).
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
3. **Автор впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
4. **Джерела інформації:** Кушта А.О. Ультразвукове дослідження особливостей порушення акту ковтання в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота. Запорізький медичний журнал, 2021; 2(125), 236-241.; Кушта А.О., Шувалов С.М. Послеоперационная контролируемая аналгезия у больных с онкопатологией головы и шеи. Georgian Medical News. 2021; 2 (311): 36-40.; Кушта А.О. Вплив комплексної терапії, з застосуванням L-аргініну та глютамінової кислоти на відновні процеси у онкохворих. Вісник Вінницького національного університету, 2022; 2(26), 225-228.
5. **Де впроваджено:** КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр ІФ ОР», м. Івано-Франківськ
6. **Термін впровадження:** 2021 р. - 2022 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 20
8. **Результати застосування методу за період:** позитивні: 20, негативні 0, невизначені: 0.
9. **Ефективність впровадження:** покращити лікування та реабілітацію хворих, зменшити кількість ускладнень.
10. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано для впровадження в практику охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження  
 Завідувач відділення пухлин голови та шиї

Василь БОЙКО

## «ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи та  
лікувальної роботи  
Національного медичного  
університету імені О.О. Богомольця

професор  КАНЮРА О.А.

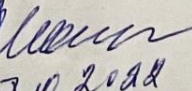
## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

## результатів наукових досліджень

- Пропозиція для впровадження:** Методика діагностики порушень акту ковтання та комплекс лікувально-реабілітаційних заходів пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки (функціонально-зберігаючі операції, знеболення, лікувальне харчування).
- Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
- Автор впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- Джерела інформації:** Кушта А.О. Ультразвукове дослідження особливостей порушення акту ковтання в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота. Запорізьський медичний журнал, 2021; 2(125), 236-241.; Кушта А.О., Шувалов С.М. Послеоперационная контролируемая аналгезия у больных с онкопатологией головы и шеи. Georgian Medical News. 2021; 2 (311): 36-40.; Кушта А.О. Вплив комплексної терапії, з застосуванням L-аргініну та глутамінової кислоти на відновні процеси у онкохворих. Вісник Вінницького національного університету, 2022; 2(26), 225-228.
- Де впроваджено:** у навчальний процес на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
- Термін впровадження:** вересень 2022 р. – листопад 2022 р.
- Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.
- Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/умінь студентів.
- Обговорено і затверджено:** на засіданні кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол № 2 від «27» 09 2022 року.

## Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри хірургічної  
стоматології та щелепно-лицевої хірургії  
Національного медичного  
університету імені О.О. Богомольця,  
член-кореспондент НАМН  
д.мед.н., професор

 МАЛАНЧУК В.О.



ЗАСВІДЧУЮ  
ВІСНИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ  
  
27.10.2022

Університетська клініка  
 Національного медичного університету  
 імені О.О.Богомольця  
 Ідентифікаційний код 02010787  
 04053, м.Київ, вул. Винниченка, 9  
 тел.: (044) 486-00-24

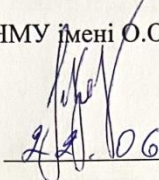
«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор

Університетської клініки

НМУ імені О.О. Богомольця

Красюк С.П.

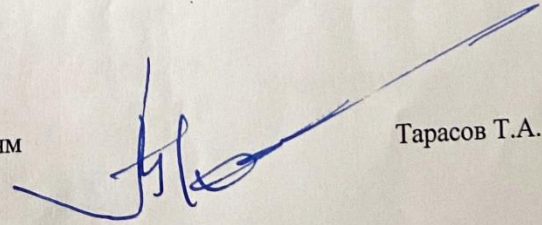
 2022р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

- Пропозиція для впровадження:** Методика діагностики порушень акту ковтання та комплекс лікувально-реабілітаційних заходів пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки (функціонально-зберігаючі операції, знеболення, лікувальне харчування).
- Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
- Автор впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- Джерела інформації:** Кушта А.О. Ультразвукове дослідження особливостей порушення акту ковтання в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота. Запорізький медичний журнал, 2021; 2(125), 236-241.; Кушта А.О., Шувалов С.М. Послеоперационная контролируемая аналгезия у больных с онкопатологией головы и шеи. Georgian Medical News. 2021; 2 (311): 36-40.; Кушта А.О. Вплив комплексної терапії, з застосуванням L-аргініну та глутамінової кислоти на відновні процеси у онкохворих. Вісник Вінницького національного університету, 2022; 2(26), 225-228.
- Де впроваджено:**
- Термін впровадження:** вересень 2022 р. - листопад 2022 р.
- Загальна кількість спостережень:** 10
- Результати застосування методу за період:** позитивні: 10, негативні 0, невизначені: 0.
- Ефективність впровадження:** покращити лікування та реабілітацію хворих, зменшити кількість ускладнень.
- Зауваження, пропозиції:** рекомендовано для впровадження в практику охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий хірургічним відділенням

 Тарасов Т.А.





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з навчальної роботи

Полтавського державного медичного університету

професор

Давид АВЕТИКОВ

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** Методика тривалого післяопераційного провідникового знеболення у пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
3. **Автор впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
4. **Джерела інформації:** Патент на корисну модель «Спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки» № 143135 Україна, МПК (2020) А61ВК31/00 Заявка № u202000961; Заявл. 14.02.2020; Опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13.
5. **Де впроваджено:** у навчальний процес на хірургічній стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету
6. **Термін впровадження:** вересень 2022 р. – жовтень 2022 р.
7. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.
8. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/умінь студентів, лікарів-інтернів.

Завідувачка кафедри хірургічної стоматології  
та щелепно-лицевої хірургії  
Полтавського державного  
медичного університету  
доцент, к. мед.н.

Катерина ЛОКЕС

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Головний лікар КП  
«Полтавська обласна клінічна лікарня  
ім. М.В. Скліфосовського  
Полтавської обласної ради»  
Григорій ОКСАК  
« 26 » 2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**результатів наукових досліджень**

1. **Пропозиція для впровадження:** Схема комплексу лікувально-реабілітаційних заходів у хворих з пухлинами порожнини рота та ротоглотки.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
3. **Автор впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
4. **Джерела інформації:** Патент на корисну модель «Спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки» № 143135 Україна, МПК (2020) А61ВК31/00 Заявка № u202000961; Заявл. 14.02.2020; Опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13. Кушта А.О. (2022). Вплив комплексної терапії, з застосуванням L-аргініну та глутамінової кислоти на відновні процеси у онкохворих. *Вісник Вінницького національного університету*, 2(26), 225-228.
5. **Де впроваджено:** відділення пухлин голови та шиї КНП «Полтавського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру»
6. **Термін впровадження:** вересень 2022 р. – жовтень 2022 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 7
8. **Результати застосування методу за період:** позитивні: 7, негативні 0, невизначені: 0.
9. **Ефективність впровадження:** покращити результати лікування та реабілітації хворих, зменшити кількість ускладнень.
10. **Зауваження, пропозиції:** **рекомендовано для впровадження в практику охорони здоров'я.**

Відповідальний за впровадження,  
завідувач відділення щелепно-лицевої хірургії  
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня  
ім. М.В. Скліфосовського  
Полтавської обласної ради»

Сергій КРАВЧЕНКО



**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Директор ЗВО з навчальної роботи

Полтавського державного медичного університету

професор

Давид АВЕТИКОВ

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ  
результатів наукових досліджень**

1. **Пропозиція для впровадження:** Поняття та значення язиково-піднебінного рефлексу, як суттєвого фактору успішного ковтання.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
9. **Автор впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
3. **Джерела інформації:** Кушта А.О., Шувалов С.М., Криничних Г.І. (2021). Язиково-піднебінний рефлекс, як суттєвий фактор успішного ковтання у людини. *Вісник стоматології*, 2 (115), 26-30.
4. **Де впроваджено:** у навчальний процес на хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 р. – жовтень 2022 р.
6. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.
7. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/умінь студентів, лікарів-інтернів.

**Завідувачка кафедри хірургічної стоматології  
та щелепно-лицевої хірургії  
Полтавського державного  
медичного університету  
доцент, к.мед.н.**

**Катерина ЛОКЕС**



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з навчальної роботи

Полтавського державного медичного університету

професор

Давид АВЕТИКОВ

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** Поняття та значення функціонального елемента глотки - фасціально-зв'язкового футляру ротоглотки, як анатомічної структури, що підтримує акт ковтання.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
3. **Автор впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
4. **Джерела інформації:** Кушта А.О., Шувалов С.М. (2022). Поняття фасціально-зв'язкового футляру ротоглотки, як анатомічна структура та його обґрунтування. *Вісник стоматології*, 2 (119), 45-48.
5. **Де впроваджено:** у навчальний процес на хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету
6. **Термін впровадження:** вересень 2022 р. – жовтень 2022 р.
7. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.
8. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/умінь студентів, лікарів-інтернів.

Завідувачка кафедри хірургічної стоматології  
та щелепно-лицевої хірургії  
Полтавського державного  
медичного університету  
доцент, к.мед.н.

Катерина ЛОКЕС

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Львівського національного медичного  
доц. Солонинико І.І.



«28» 10 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

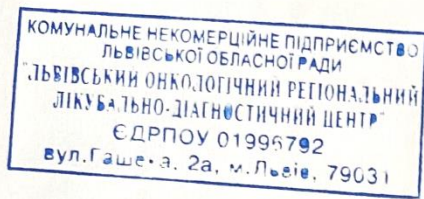
1. **Пропозиція для впровадження:** Поняття та значення функціонального елемента глотки - фасціально-зв'язкового футляру ротоглотки, як анатомічної структури, що підтримує акт ковтання.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
3. **Автор впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
4. **Джерела інформації:** Кушта А.О., Шувалов С.М. (2022). Поняття фасціально-зв'язкового футляру ротоглотки, як анатомічна структура та його обґрунтування. *Вісник стоматології*, 2 (119), 45-48.
5. **Де впроваджено:** у навчальний процес на кафедрі онкології і радіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
6. **Термін впровадження:** вересень 2022 р. – жовтень 2022 р.
7. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.
8. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/умінь студентів, лікарів-інтернів.

Відповідальний за впровадження:


Завідувач кафедри онкології і радіології  
д.мед.н., професор



Володько Н.А.



**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Генеральний директор КНП ЛОР  
 «Львівського онкологічного регіонального  
 лікувально-діагностичного центру»

  
 Ковальчук І.В.  
 « 11 » \_\_\_\_\_ 2022 р.

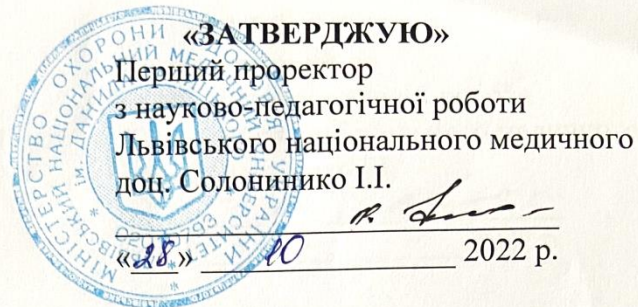
### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** Схема комплексу лікувально-реабілітаційних заходів у хворих з пухлинами порожнини рота та ротоглотки.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
3. **Автор впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
4. **Джерела інформації:** Патент на корисну модель «Спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки» № 143135 Україна, МПК (2020) А61ВК31/00 Заявка № u202000961; Заявл. 14.02.2020; Опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13. Кушта А.О. (2022). Вплив комплексної терапії, з застосуванням L-аргініну та глутамінової кислоти на відновні процеси у онкохворих. *Вісник Вінницького національного університету*, 2(26), 225-228.
5. **Де впроваджено:** відділення пухлин голови та шиї КНП «Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру»
6. **Термін впровадження:** вересень 2022 р. – жовтень 2022 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 8
8. **Результати застосування методу за період:** позитивні: 8, негативні 0, невизначені: 0.
9. **Ефективність впровадження:** покращити результати лікування та реабілітації хворих, зменшити кількість ускладнень.
10. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано для впровадження в практику охорони здоров'я.

Завідувач відділення пухлин голови та шиї  
 д.мед.н., професор



Галай О.О.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Львівського національного медичного  
доц. Солонинико І.І.

«28.» 10 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** Поняття та значення язиково-піднебінного рефлексу, як суттєвого фактору успішного ковтання.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
9. **Автор впровадження:** Кушта Анна Олександрівна, докторант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Шувалов Сергій Михайлович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
3. **Джерела інформації:** Кушта А.О., Шувалов С.М., Криничних Г.І. (2021). Язиково-піднебінний рефлекс, як суттєвий фактор успішного ковтання у людини. *Вісник стоматології*, 2 (115), 26-30.
4. **Де впроваджено:** у навчальний процес на кафедрі онкології і радіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 р. – жовтень 2022 р.
6. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.
7. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/умінь студентів, лікарів-інтернів.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри онкології і радіології  
д.мед.н., професор



## Додаток В





УКРАЇНА

**ПАТЕНТ****НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ****№ 147539****СПОСІБ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛЮВАННЯ  
АЛІМЕНТАРНОЇ ДИСТРОФІЇ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі України корисних моделей  
**19.05.2021.**

Генеральний директор  
Державного підприємства  
«Український інститут  
інтелектуальної власності»



А.В. Кудін





УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ  
№ 143135

СПОСІБ ТРИВАЛОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО  
ПРОВІДНИКОВОГО ЗНЕБОЛЕННЯ ЩЕЛЮПНО-ЛИЦЕВОЇ  
ДІЛЯНКИ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **10.07.2020**.

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України

Д.О. Романович





УКРАЇНА



# СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 114582

Науковий твір «Поняття фасціально-зв'язкового футляру ротоглотки як анатомічна структура та його обґрунтування»

(вид, назва твору)

Автор(и) Кушта Анна Олександрівна, Шувалов Сергій Михайлович

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 1 вересня 2022 р.

В.о. Генерального директора  
Державного підприємства  
«Український інститут  
інтелектуальної власності»

Олександр ОПАНАСЕНКО





У К Р А І Н А



# СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 115597

**Науковий твір «Методика визначення жувальної ефективності у пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки»**

(вид, назва твору)

**Автор(и) Кушта Анна Олександрівна, Шувалов Сергій Михайлович**

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 2 листопада 2022 р.

**В.о. Генерального директора  
Державного підприємства  
«Український інститут  
інтелектуальної власності»**

**Олександр ОПАНАСЕНКО**



УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ  
№ 143135

СПОСІБ ТРИВАЛОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО  
ПРОВІДНИКОВОГО ЗНЕБОЛЕННЯ ЩЕЛЮПНО-ЛИЦЕВОЇ  
ДЛЯНКИ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **10.07.2020**.

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України

Д.О. Романович



# 1. СПОСІБ ТРИВАЛОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПРОВІДНИКОВОГО ЗНЕБОЛЕННЯ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

2. НДР «Розробка методів хірургічного лікування хворих з патологією щелепно-лицевої ділянки з урахуванням корекції супутніх захворювань», номер державної реєстрації: 0118U005403

3. Хірургічна стоматологія

4. 2+; С.

5. Патент на корисну модель № 143135 «Спосіб тривалого післяопераційного провідникового знеболення щелепно-лицевої ділянки.»

6. Немає.

7. В післяопераційному періоді у пацієнтів з патологією щелепно-лицевої ділянки різко виражений больовий синдром, який погіршує загоювання ран і різко перешкоджає акту ковтання. Системні анальгетики забезпечують лише короточасне знеболення, що потребує збільшення їх дози чи число ін'єкцій, що небезпечно для хворого. Розроблений комплекс провідникових блокад, що передбачає тривале підведення місцевого анестетика до нервів, який відрізняється тим, що проводять комбінацію трьох анестезій: центральна анестезія третьої гілки трійчастого нерву біля овального отвору – 2мл анестетика, ангулярний метод знеболення язиковоглоткового нерву – 1 мл, блокада гілок поверхневого шийного сплетення (1 мл анестетика) методом катетеризації.

8. Вищезазначений спосіб забезпечує повне знеболення післяопераційних ран, сприяє безболісному проковтуванню їжі, що дозволяє на 4-5 днів раніше переходити з зондового харчування на звичайне. Запропонований метод завдяки тривалому знеболенню ран сприяє більш ранній реабілітації хворих і значно полегшує

194

післяопераційний період оперованих пацієнтів. Доступність проведення та простота виконання також може полегшити роботу медичного персоналу при усуненні післяопераційного та хронічного больового синдрому у онкологічних пацієнтів. *Медична* – скорочення терміну перебування хворих у стаціонарі, частоти розвитку ускладнень, збільшується тривалість безбольової ремісії; *соціальна* – підвищення ефективності лікування хворих з травмами, новоутвореннями щелепно-лицевої ділянки та гнійно-запальними процесами, підвищується якість життя пацієнта; *економічна* – зменшення витрат на лікування.

9. Катетери 18G (45мм), 20G (33мм), шприц 2,0, 5,0 мл, місцеві анестетики.

10. Знеболення в післяопераційному періоді нижньої третини обличчя та шиї у пацієнтів з пухлинами, травмами та запальними процесами даної локалізації; знеболення в проміжках між ненаркотичними та наркотичними анальгетиками при хронічному больовому синдромі, для зменшення дози цих препаратів та інших клінічних ситуаціях.

11. Алергічна реакція на місцевий анестетик.

12. Можливе травмування верхньощелепної артерії, для запобігання необхідно дотримуватись техніки виконання.

13. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. 21018, Україна, Вінниця, вул. Пирогова, 56.

14. Немає.

15. Доцент Кушта А. О.; проф., д.мед.н. Шувалов С. М.

**Контактна особа:** Кушта А.О. +380 677903790.



## ДОДАТОК Г



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
 ДЕРЖАВНА САНІТАРНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА СЛУЖБА

ДЕРЖАВНА САНІТАРНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА  
 СЛУЖБА УКРАЇНИ  
 (назва установи)  
 вул. Грушевського, 7, м. Київ, 01601  
 (місцезнаходження)  
 253-94-84, 559-29-88

ЗАТВЕРДЖУЮ



## Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи

від 03.07 2014р.

№ 05.03.02-04/ 43429

Фітогель «Лізоцим» за ТУ У 20.4-13903778-032:2012 «Фітогелі»  
 (об'єкт експертизи)

код за ДКПП: 20.42.18

(код за ДКПП, код за УКТЗЕД артикул)

Побут, стоматологічні кабінети, аптечна мережа (в якості супутнього товару), торгівля  
 (сфера застосування та реалізації об'єкта експертизи)

ТОВ «Біохімітех», Україна, 65006, м. Одеса, вул. Ширшова, б. 15., тел.: (048) 728-24-63, т/ф (048)  
 728-24-61, E-mail: bavan@mail.ru., код ЄДРПОУ: 37420386

(країна, виробник, адреса, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, WWW)

ТОВ «Біохімітех», Україна, 65006, м. Одеса, вул. Ширшова, б. 15., тел.: (048) 728-24-63, т/ф (048)  
 728-24-61, E-mail: bavan@mail.ru., код ЄДРПОУ: 37420386

(об'єкт експертизи, адреса, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, WWW)

Вітчизняний виробник

(даний виробник є контрагентом на постачання об'єкта експертизи в Україні)

Об'єкт експертизи відповідає встановленим медичним критеріям безпеки / показникам:

Індекс шкіро-подразнюючої дії – 0 балів, індекс подразнюючої дії на слизові оболонки – 0 балів, індекс  
 сенсibiliзуючої дії – 0 балів, мікробіологічний контроль: кількість мезофільних аеробних та факультативно-  
 анаеробних мікроорганізмів КУО/г (см3) < 100; бактерій сем. Enterobacteriaceae в 1 г (см3) – відсутні,  
 Staphylococcus aureus в 1 г (см3) – відсутні, Pseudomonas aeruginosa в 1 г (см3) – відсутні, кількість дріжджів та  
 пліснявих грибів КУО/г (см3) – відсутні відповідно до вимог ДСанПІН 2.2.9.027-99 "Державні санітарні правила  
 і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості".

(критерії безпеки / показники)

Необхідними умовами використання / застосування, зберігання, транспортування, утилізації, знищення  
 є:

Фітогель «Лізоцим» може бути використаний згідно з призначенням та способом, вказаному на етикетці.  
 Реалізація через стоматологічні кабінети, аптечну мережу (в якості супутнього товару), роздрібну торгівлю при  
 умові дотримання вимог транспортування і зберігання.

(особливості умов використання, застосування, зберігання, транспортування, утилізації, знищення)

За результатами державної санітарно-епідеміологічної експертизи Фітогель «Лізоцим» за ТУ У  
 20.4-13903778-032:2012 «Фітогелі», за наданим заявником зразком відповідає вимогам діючого санітарного  
 законодавства України і за умови дотримання вимог цього висновку може бути використаний в заявленій сфері  
 застосування.

ДКПП 20.42.18

УКНД 11.120

УЗГОДЖЕНО

ДИРЕКТОР  
ДУ «ІСЦІЛІХ НАМН» чл.-кор. НАМН  
України, д-р мед. наук, проф.  
Станіслав ШНАЙДЕР  
«11» червня 2022р.



ЗАТВЕРДЖУЮ

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР НВА  
«ОДЕСЬКА БІОТЕХНОЛОГІЯ»  
Ірина МУСОНОВА  
«11» червня 2022р.



ЗМІНА № 2

ДО ТЕХНІЧНИХ УМОВ

ТУ У 20.4-13903778-032:2012

ФІТОГЕЛІ  
(перевидання)

<p><b>МІНЕКОНОМІКИ</b> Державне підприємство "Одеський регіональний центр стандартизації, метрології та сертифікації" ДП "Одесастандартметрологія" Ідентифікаційний код 04725970 <b>ПЕРЕВІРЕНО</b> на відповідність законодавству України <u>«8» липня 2022р.</u> Внесено до книги обліку за № <u>017577/05/2022</u></p>
--

Дата надання чинності 8.07.2022р.  
Чинні до 31.12.2024р.

РОЗРОБЛЕНО

ДУ «ІСЦІЛІХ НАМН»  
Завідуюча відділу епідеміології та  
профілактики основних стоматологічних  
захворювань дитячої стоматології та  
ортодонтії  
«12» червня 2022  
Оксана ДЕНЬГА

Головний лікар  
«12» червня 2022  
Віталій ІВАНОВ

РОЗРОБЛЕНО

НВА «Одеська біотехнологія»  
Директор НДЦ НВА  
«12» червня 2022  
Ольга МАКАРЕНКО



2022

## ДОДАТОК Д

### Теоретичні відомості

Рівняння багатofакторної лінійної регресії може бути подане у вигляді:  $Y = f(\beta, X) + \varepsilon$ , де  $X = X(X_1, X_2, \dots, X_m)$  – вектор незалежних (пояснюючих) змінних;  $\beta$  - вектор параметрів (що підлягають визначенню);  $\varepsilon$  – випадкова помилка (відхилення);  $Y$  - залежна змінна.

Теоретичне лінійне рівняння багатofакторної регресії має вигляд:  $Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m + \varepsilon$ , де  $\beta_0$  - вільний член, що визначає значення  $Y$ , у разі, коли всі пояснюючі змінні  $X_j$  дорівнюють 0.

Перш ніж перейти до визначення знаходження оцінок коефіцієнтів регресії, необхідно перевірити низку передумов багатofакторної лінійної.

#### Передумови багатofакторної лінійної

1. Математичне очікування випадкового відхилення  $\varepsilon_i$  дорівнює 0 всім спостережень ( $M(\varepsilon_i) = 0$ ).

2. Гомоскедастичність (постійність дисперсій відхилень). Дисперсія випадкових відхилень  $\varepsilon_i$  постійна:  $D(\varepsilon_i) = D(\varepsilon_j) = S^2$  для будь-яких  $i$  та  $j$ .

3. Відсутність автокореляції.

4. Випадкове відхилення має бути незалежно від пояснюючих змінних:  $Y \varepsilon_i = 0$ .

5. Модель є лінійним щодо параметрів.

6. Відсутність мультиколінеарності. Між пояснювальними змінними відсутня строга (сильна) лінійна залежність.

7. Помилки  $\varepsilon_i$  мають нормальний розподіл. Передумова важлива для перевірки статистичних гіпотез та побудови довірчих інтервалів.

Емпіричне рівняння множинної регресії представимо у вигляді:

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_1 X_1 + \dots + b_m X_m + e,$$

де  $b_0, b_1, \dots, b_m$  – оцінки теоретичних значень  $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_m$  коефіцієнтів регресії (емпіричні коефіцієнти регресії);  $e$  – оцінка відхилення  $\varepsilon$ . При виконанні передумов багатofакторної лінійної регресії щодо помилок  $\varepsilon_i$ ,

оцінки  $b_0, b_1, \dots, b_m$  параметрів  $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_m$  множинної лінійної регресії є незміщеними, ефективними і заможними (тобто BLUE-оцінками) . Для оцінки параметрів рівняння множинної регресії застосовують багатofакторної лінійної.

### 1. Оцінка рівняння регресії

Визначимо вектор оцінок коефіцієнтів регресії. Відповідно до методу найменших квадратів, вектор  $s$  виходить із виразу:  $s = (X^T X)^{-1} X^T Y$ .

До матриці зі змінними  $X_j$  додаємо одиничний стовпець:

1	6.68	9.07	6.69
1	6.2	8.62	6.36
1	8	14.04	8.12
1	7.52	13.37	7.77

Матриця  $Y$

37
38
37
37

Матриця  $X^T$

1	1	1	1
6.68	6.2	8	7.52
9.07	8.62	14.04	13.37
6.69	6.36	8.12	7.77

Помножимо матриці,  $(X^T X)$

4	28.4	45.1	28.94
28.4	203.6128	326.894	207.5116
45.1	326.894	532.4478	333.3912
28.94	207.5116	333.3912	211.513

У матриці (ХТХ) число 4, що лежить на перетині 1-го рядка і 1-го стовпця, отримано як сума творів елементів 1-го рядка матриці ХТ і 1-го стовпця матриці Х.

Помножимо матриці, (ХТУ)

149
1057
1677.32
1077.14

Знаходимо обернену матрицю (ХТХ)<sup>-1</sup>

(ХТ Х) <sup>-1</sup> =	85248,6466	26022,1006	7039,3542	-48289,4305
	26022,1006	7989,3121	2150,0194	-14787,5169
	7039,3542	2150,0194	581,4487	-3988,9877
	-48289,4305	-14787,5169	-3988,9877	27402,4377

Вектор оцінок коефіцієнтів регресії дорівнює

Y(X) =	85248,6466	26022,1006	7039,3542	-	*	149	181,1257
				48289,4305		1057	40,395
	26022,1006	7989,3121	2150,0194	-		1677,32	11,6005
				14787,5169		1077,14	-77,6055
	7039,3542	2150,0194	581,4487	-3988,9877			

-	-	-	27402,4377
48289,4305	14787,5169	3988,9877	

Рівняння регресії (оцінка рівняння регресії):

$$Y = 181.1257 + 40.395X_1 + 11.6005X_2 - 77.6055X_3.$$

Інтерпретація коефіцієнтів регресії. Константа оцінює агрегований вплив інших (крім врахованих у моделі  $x_i$ ) факторів на результат  $Y$  і означає, що  $Y$  за відсутності  $x_i$  склала б 181.1257. Коефіцієнт  $b_1$  показує, що зі збільшенням  $X_1$  на 1  $Y$  збільшується на 40.395. Коефіцієнт  $b_2$  вказує, що зі збільшенням  $X_2$  на 1  $Y$  збільшується на 11.6005. Коефіцієнт  $b_3$  вказує, що зі збільшенням  $X_3$  на 1  $Y$  знижується на 77.6055.

## 2. Матриця парних коефіцієнтів кореляції R

Число спостережень  $n = 4$ . Число незалежних змінних у моделі дорівнює 3, а число регресорів з урахуванням одиничного вектора дорівнює числу невідомих коефіцієнтів. З урахуванням ознаки  $Y$ , розмірність матриці стає рівною 5. Матриця незалежних змінних  $X$  має розмірність (4 x 5).

Матриця  $A$ , складена з  $Y$  та  $X$

1	37	6.68	9.07	6.69
1	38	6.2	8.62	6.36
1	37	8	14.04	8.12
1	37	7.52	13.37	7.77

Транспонована матриця.

1	1	1	1
37	38	37	37
6.68	6.2	8	7.52
9.07	8.62	14.04	13.37
6.69	6.36	8.12	7.77

Таблиця ХТХ.

4	149	28.4	45.1	28.94
149	5551	1057	1677.32	1077.14
28.4	1057	203.613	326.894	207.512
45.1	1677.32	326.894	532.448	333.391
28.94	1077.14	207.512	333.391	211.513

Отримана матриця має таку відповідність:

$\Sigma n$	$\Sigma y$	$\Sigma x_1$	$\Sigma x_2$	$\Sigma x_3$
$\Sigma y$	$\Sigma y^2$	$\Sigma x_1 y$	$\Sigma x_2 y$	$\Sigma x_3 y$
$\Sigma x_1$	$\Sigma y x_1$	$\Sigma x_1^2$	$\Sigma x_2 x_1$	$\Sigma x_3 x_1$
$\Sigma x_2$	$\Sigma y x_2$	$\Sigma x_1 x_2$	$\Sigma x_2^2$	$\Sigma x_3 x_2$
$\Sigma x_3$	$\Sigma y x_3$	$\Sigma x_1 x_3$	$\Sigma x_2 x_3$	$\Sigma x_3^2$

Знайдемо парні коефіцієнти кореляції.

$$r_{xy} = \frac{\overline{x \cdot y} - \bar{x} \cdot \bar{y}}{s(x) \cdot s(y)}$$

$$r_{yx_1} = \frac{264,25 - 7,1 \cdot 37,25}{0,702 \cdot 0,433} = -0,74$$

Значення парного коефіцієнту кореляції свідчить про сильний лінійний зв'язок між  $x_1$

та  $y$ .

$$r_{yx_2} = \frac{419,33 - 11,275 \cdot 37,25}{2447 \cdot 0,433} = -0,627$$

Значення парного коефіцієнту кореляції свідчить про помірний лінійний зв'язок між  $x_2$

та  $y$ .

$$r_{yx_2} = \frac{269,285 - 7,235 \cdot 37,25}{0,73 \cdot 0,433} = -0,692$$

Значення парного коефіцієнту кореляції свідчить про помірний лінійний зв'язок між  $x_3$

та  $y$ .

$$r_{yx_3} = \frac{81,724 - 11,275 \cdot 7,1}{0,73 \cdot 0,702} = 0,972$$

Значення парного коефіцієнту кореляції свідчить про вагомо сильний лінійний зв'язок між  $x_2$  та  $x_1$ .

$$r_{x_1x_2} = \frac{83,348 - 7,235 \cdot 11,275}{0,73 \cdot 0,2447} = 0,993$$

Значення парного коефіцієнту кореляції свідчить про вагомо сильний лінійний зв'язок між  $x_3$  та  $x_1$ .

Ознаки x та y	$\sum x_i$	$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$	$\sum y_i$	$\bar{y} = \frac{\sum y_i}{n}$	$\sum x_i \cdot y_i$	$\overline{xy} = \frac{\sum x_i y_i}{n}$
Для y та x1	28.4	7.1	149	37.25	1057	264.25
Для y та x2	45.1	11.275	149	37.25	1677.32	419.33
Для y та x3	28.94	7.235	149	37.25	1077.14	269.285
Для x1 та x2	45.1	11.275	28.4	7.1	326.894	81.724
Для x1 та x3	28.94	7.235	28.4	7.1	207.512	51.878



Для x2 та x3	28.94	7.235	45.1	11.275	333.391	83.348
--------------	-------	-------	------	--------	---------	--------

Дисперсії та середньоквадратичні відхилення.

Ознаки x та y	$D(x) = \frac{\sum x_i^2}{n} - \bar{x}^2$	$D(y) = \frac{\sum y_i^2}{n} - \bar{y}^2$	$s(x) = \sqrt{D(x)}$	$s(y) = \sqrt{D(y)}$
Для y та x1	0.493	0.188	0.702	0.433
Для y та x2	5.986	0.188	2.447	0.433
Для y та x3	0.533	0.188	0.73	0.433
Для x1 та x2	5.986	0.493	2.447	0.702
Для x1 та x3	0.533	0.493	0.73	0.702
Для x2 та x3	0.533	5.986	0.73	2.447

Матриця парних коефіцієнтів кореляції R:

-	y	x1	x2	x3
y	1	-0.7399	-0.6265	-0.6919
x1	-0.7399	1	0.9725	0.9935
x2	-0.6265	0.9725	1	0.9927
x3	-0.6919	0.9935	0.9927	1

Розрахуємо значення t-статистики для  $r_{yx1}$  за формулою:

$$t_{nabl} = r_{yx1} \cdot \frac{\sqrt{n - m - 1}}{\sqrt{1 - r^2_{yx1}}}$$

де  $m = 1$  – кількість факторів у рівнянні регресії.

$$t_{nabl} = 0,74 \cdot \frac{\sqrt{4 - 1 - 1}}{\sqrt{1 - 0,74^2}} = 1,56$$

За таблицею Стюдента знаходимо  $t_{\text{табл}}$

$$t_{\text{крит.}}(n-m-1; \alpha/2) = (2; 0.025) = 6.205$$

$$t_{\text{крит.}} \left( n - m - 1; \frac{\alpha}{2} \right) = (2; 0,025) = 6,205$$

Оскільки  $t_{\text{табл}} < t_{\text{крит.}}$ , то приймаємо гіпотезу про рівність 0 коефіцієнта кореляції.

Іншими словами, коефіцієнт кореляції статистично – не значимий.

Розрахуємо значення t-статистики для  $r_{yx_2}$  за формулою:

$$t_{\text{набл}} = 0,63 \cdot \frac{\sqrt{4 - 1 - 1}}{\sqrt{1 - 0,63^2}} = 1,14$$

### Часткові коефіцієнти кореляції

Коефіцієнт часткової кореляції відрізняється від простого коефіцієнта лінійної парної кореляції тим, що він вимірює парну кореляцію відповідних ознак ( $y$  і  $x_i$ ) за умови, що вплив на них інших факторів ( $x_j$ ) усунуто. З часткових коефіцієнтів можна дійти невтішного висновку про обґрунтованості включення змінних у регресійну модель. Якщо значення коефіцієнта мало або він незначний, це означає, що зв'язок між даним чинником і результативною змінною або дуже слабкий, або зовсім відсутній, тому чинник можна виключити з моделі. Часткові коефіцієнти кореляції обчислюються за такою формулою:

$$r_{ij,s} = - \frac{R_{ij}}{\sqrt{R_{ij} \cdot R_{jj}}}$$

де  $R_{ij}$  - доповнення алгебри елемента  $r_{ij}$  матриці  $R$

$$r_{yx_1/x_2} = - \frac{r_{yx_1} - r_{yx_2} \cdot r_{x_1x_2}}{\sqrt{(1 - r_{yx_2}^2)(1 - r_{x_1x_2}^2)}}$$

$$r_{yx_1/x_2} = - \frac{-0,74 - (-0,627) \cdot 0,972}{\sqrt{(1 - 0,627^2)(1 - 0,972^2)}} = -0,719$$

Тіснота зв'язку сильна.

Оскільки  $t_{\text{набл}} > t_{\text{кр.}}$ , то відхиляємо гіпотезу про рівність 0 коефіцієнта

кореляції. Інакше кажучи, коефіцієнт кореляції статистично – значимий.

Як бачимо, зв'язок у та  $x_3$  за умови, що  $x_1$  увійде в модель, став сильнішим.

При порівнянні коефіцієнтів парної та приватної кореляції видно, що через вплив міжфакторної залежності між  $x_i$  відбувається завищення оцінки тісноти зв'язку між змінними.

### **Аналіз мультиколінеарності**

Якщо факторні змінні пов'язані строгою функціональною залежністю, то говорять про повну мультиколінеарність. У цьому випадку серед стовпців матриці факторних змінних  $X$  є лінійно залежні стовпці, і за якістю визначників матриці,  $\det(X^T X) = 0$ .

Вид мультиколінеарності, при якому факторні змінні пов'язані деякою стохастичною залежністю, називається частковою. Якщо між факторними змінними є високий ступінь кореляції, то матриця  $(X^T X)$  близька до виродженої, тобто  $\det(X^T X) \geq 0$  (чим ближче до 0 визначник матриці міжфакторної кореляції, тим сильніша мультиколінеарність факторів і ненадійніше результати множинної регресії).

Обчислення визначника показано у шаблоні рішення Excel

1. Аналіз мультиколінеарності на основі матриці коефіцієнтів кореляції.

Як правило, якщо матриці є міжфакторний коефіцієнт кореляції  $r_{x_j x_i} > 0.7$ , то даної моделі множинної регресії існує мультиколінеарність. У нашому випадку  $r(x_1 x_2)$ ,  $r(x_1 x_3)$ ,  $r(x_2 x_3)$  мають  $|r| > 0.7$ , що говорить про мультиколінеарність факторів і необхідність виключення одного з них з подальшого аналізу.

Аналіз першого рядка цієї матриці дозволяє відбір факторних ознак, які можуть бути включені в модель множинної кореляційної залежності. Факторні ознаки, які  $|r_{x_i}| < 0.5$  виключають із моделі. Можна дати таку якісну інтерпретацію можливих значень коефіцієнта кореляції (за шкалою Чеддока): якщо  $|r| > 0.3$  – зв'язок практично відсутня;  $0.3 \leq |r| \leq 0.7$  – зв'язок

середній;  $0.7 \leq |r| \leq 0.9$  – зв'язок сильний;  $|r| > 0.9$  – зв'язок дуже сильна.

Перевіримо значущість одержаних парних коефіцієнтів кореляції за допомогою t-критерію Стюдента. Коефіцієнти, котрим значення t-статистики по модулю більше знайденого критичного значення, вважаються значущими.

Таким чином, зв'язок між (у та хх3) є суттєвим. Найбільший вплив на результативну ознаку має фактор х1 ( $r = -0.7399$ ), отже, при побудові моделі він увійде до регресійного рівняння першим. Більше об'єктивну характеристику тісноти зв'язку дають приватні коефіцієнти кореляції, що вимірюють вплив на результат фактора хі при незмінному рівні інших факторів.

### Тестування та усунення мультиколінеарності

*Колінеарність* - залежність між факторами. Як критерій мультиколінеарності може бути прийнято дотримання наступних нерівностей:

$$r(x_j y) > r(x_k x_j); r(x_k y) > r(x_k x_j).$$

Якщо жодної з нерівностей не дотримується, то виключається той параметр хк або хj, зв'язок якого з результативним показником Y виявляється найменш тісним.

Для відбору найбільш значимих факторів хі враховуються такі умови:

- зв'язок між результативною ознакою та факторною має бути вищим міжфакторного зв'язку;
- зв'язок між факторами має бути не більше 0.7. Якщо матриці є міжфакторний коефіцієнт кореляції  $r_{x_j x_i} > 0.7$ , то даної моделі множинної регресії існує мультиколінеарність.;
- за високого міжфакторного зв'язку ознаки відбираються фактори з меншим коефіцієнтом кореляції між ними.

Найбільш повним алгоритмом дослідження мультиколінеарності є алгоритм Фаррара-Глобера. З його допомогою тестують три види мультиколінеарності:

1. Усіх факторів ( $\chi^2$  - хі-квадрат).
2. Кожен чинник з іншими (критерій Фішера).
3. Кожна пара факторів (критерій Стьюдента).

1. Перевіримо змінні на мультиколінеарність методом Фаррара-Глоубера на перший вид статистичних критеріїв (критерій "хі-квадрат").

Формула для розрахунку значення статистики Фаррара-Глоубера:

$$\chi^2 = -[n-1-(2m+5)/6]\ln(\det[R]) = -[4-1-(2*3+5)/6]\ln(0) = 41.75$$

де  $m = 3$  – кількість факторів,  $n = 4$  – кількість спостережень,  $\det[R]$  – визначник матриці парних коефіцієнтів кореляції  $R$ .

Порівнюємо його з табличним значенням при  $v = m/2(m-1) = 3$  степенях свободи та рівні значущості  $\alpha$ . Якщо  $\chi^2 > \chi_{\text{табл}}$ , то вектор факторів присутня мультиколінеарність.

$$\chi_{\text{табл}}(3;0.05) = 7.81473$$

2. Перевіримо змінні на мультиколінеарність за другим видом статистичних критеріїв (критерій Фішера).

Визначаємо зворотну матрицю  $D = R^{-1}$ :

3.4124	8.2145	-5.8506	0
8.2145	38.2022	-32.0048	0
-5.8506	-32.0048	28.4589	0
0.00764	-0.5007	-0.5009	1

Обчислюємо F-критерій Фішера:

$$F_k = (d_{kk} - 1) \frac{n - m}{m - 1}$$

де  $d_{kk}$  – діагональні елементи матриці.

Розраховані значення критеріїв порівнюються з табличними при  $v_1 = nm$  і  $v_2 = m - 1$  степенях свободи та рівні значущості  $\alpha$ . Якщо  $F_k > F_{\text{табл}}$ , то  $k$ -я змінна мультиколінеарна з іншими.

$$v_1 = 4 - 3 = 2; v_2 = 3 - 1 = 3. F_{\text{Табл}}(2; 3) = 9.55$$

3. Перевіримо змінні на мультиколінеарність за третім видом статистичних критеріїв (критерій Стьюдента). І тому знайдемо приватні коефіцієнти кореляції.

### 3. Аналіз параметрів рівняння регресії

Перейдемо до статистичного аналізу отриманого рівняння регресії: перевірки значущості рівняння та його коефіцієнтів, дослідження абсолютних та відносних помилок апроксимації.

Для незміщеної оцінки дисперсії виконаємо такі обчислення: Незміщена помилка  $\varepsilon = Y - Y(x) = Y - X * s$  (абсолютна помилка апроксимації).

Y	Y(x)	$\varepsilon = Y - Y(x)$	$\varepsilon^2$	$(Y - Y_{\text{ср}})^2$	$ \varepsilon: Y $
37	37	0	0	0.0625	0
38	38	0	0	0.563	0
37	37	0	0	0.0625	0
37	37	0	0	0.0625	0
			0	0.75	0

### Показники тісноти зв'язку факторів із результатом

Якщо факторні ознаки різні за своєю сутністю та (або) мають різні одиниці виміру, то коефіцієнти регресії  $b_j$  при різних факторах є непорівнянними. Тому рівняння регресії доповнюють сумірними показниками тісноти зв'язку фактора з результатом, що дозволяють ранжувати фактори за силою впливу на результат.

До таких показників тісноти зв'язку відносять: часткові коефіцієнти еластичності,  $\beta$ -коефіцієнти, часткові коефіцієнти кореляції.

### Часткові коефіцієнти еластичності

З метою розширення можливостей змістовного аналізу моделі регресії використовуються окремі коефіцієнти еластичності, які визначаються за формулою:

$$E_i = b_i \cdot \frac{\bar{x}_i}{\bar{y}}$$

Частковий коефіцієнт еластичності показує, наскільки відсотків у середньому змінюється ознака-результат у зі збільшенням ознаки-фактора  $x_j$  на 1% від свого середнього рівня при фіксованому становищі інших факторів моделі.

$$E_1 = 40,395 \cdot \frac{7,1}{37,25} = 7,699$$

За зміни фактора  $x_1$  на 1%,  $Y$  зміниться на 7.699%. Часткові коефіцієнти еластичності  $|E_1| > 1$ . Отже, він суттєво впливає результативний ознака  $Y$ .

$$E_2 = 11,6 \cdot \frac{11,275}{37,25} = 3,511$$

За зміни фактора  $x_2$  на 1%,  $Y$  зміниться на 3.511%. Часткові коефіцієнти еластичності  $|E_2| > 1$ . Отже, він суттєво впливає результативний ознака  $Y$ .

$$E_3 = -77,605 \cdot \frac{7,235}{37,25} = -15,073$$

За зміни фактора  $x_3$  на 1%,  $Y$  зміниться на -15.073%. Часткові коефіцієнти еластичності  $|E_3| > 1$ . Отже, він суттєво впливає результативний ознака  $Y$ .

### Порівняльна оцінка впливу аналізованих факторів на результативну ознаку

5. Порівняльна оцінка впливу аналізованих факторів на результативну ознаку провадиться:

- середнім коефіцієнтом еластичності, що показує на скільки відсотків середньому за сукупністю зміниться результат у від середньої величини при зміні фактора  $x_i$  на 1% від свого середнього значення;

**5. Перевірка гіпотез щодо коефіцієнтів рівняння регресії (перевірка значущості параметрів множинного рівняння регресії)**

Число  $v = n - m - 1$  називається числом ступенів свободи. Вважається, що при оцінюванні множинної лінійної регресії для забезпечення статистичної надійності потрібно, щоб кількість спостережень принаймні в 3 рази перевищувала кількість параметрів, що оцінюються.

1) t-статистика

$$T_{\text{табл}}(nm-1; \alpha/2) = (0; 0.025) = 0$$

$$T_{\text{табл}}\left(n - m - 1; \frac{\alpha}{2}\right) = (0; 0,025) = 0$$

$$t_i = \frac{b_i}{S_{b_i}}$$

$$t_0 = \frac{181,126}{1,0E - 5} = 17656557,371 > 0$$

Статистична значущість коефіцієнта регресії  $b_0$  підтверджується.

$$t_1 = \frac{40,395}{3,0E - 6} = 12862994,198 > 0$$

Статистична значущість коефіцієнта регресії  $b_1$  підтверджується.

$$t_2 = \frac{11,6}{1,0E - 6} = 13692744,799 > 0$$

Статистична значущість коефіцієнта регресії  $b_2$  підтверджується.

$$t_3 = \frac{-77,605}{6,0E - 6} = 13343424,892 > 0$$

Статистична значущість коефіцієнта регресії  $b_3$  підтверджується.

*Довірчий інтервал для коефіцієнтів рівняння регресії.*

Визначимо довірчі інтервали коефіцієнтів регресії, які з надійністю 95% будуть такими:

$$(b_i - t_{\text{табл}} * S_{b_i}; b_i + t_{\text{табл}} * S_{b_i})$$

$$b_0: (181.126 - 0*1.0E-5; 181.126 + 0*1.0E-5) = (181.126; 181.126)$$

$$b_1: (40.395 - 0*3.0E-6; 40.395 + 0*3.0E-6) = (40.395; 40.395)$$

$$b_2: (11.6 - 0*1.0E-6; 11.6 + 0*1.0E-6) = (11.6; 11.6)$$

$$b_3: (-77.605 - 0*6.0E-6; -77.605 + 0*6.0E-6) = (-77.605; -77.605)$$



## 6. Перевірка загальної якості рівняння множинної регресії

Оцінка значущості рівняння множинної регресії здійснюється шляхом перевірки гіпотези про рівність нулю коефіцієнт детермінації розрахованого за даними генеральної сукупності:  $R^2$  або  $b_1 = b_2 = \dots = b_m = 0$  (гіпотеза про незначущість рівняння регресії, розрахованого за даними генеральної сукупності).

Для перевірки використовують F-критерій Фішера.

При цьому обчислюють фактичне значення F-критерію, що спостерігається, через коефіцієнт детермінації  $R^2$ , розрахований за даними конкретного спостереження.

За таблицями розподілу Фішера-Снідкокора знаходять критичне значення F-критерію ( $F_{кр}$ ). Для цього задаються рівнем значущості  $\alpha$  (зазвичай його беруть рівним 0,05) та двома числами ступенів свободи  $k_1=m$  та  $k_2=nm-1$ .

F-статистика. Критерій Фішера.

$$R^2 = 1 - \frac{S_e^2}{\sum(y_i - \bar{y})^2} = 1 - \frac{0}{0,75} = 1$$

Перевіримо гіпотезу про загальну значущість - гіпотезу про одночасну рівність нулю всіх коефіцієнтів регресії при пояснюючих змінних:

$H_0: R^2 = 0; \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_m = 0.$

$H_1: R^2 \neq 0.$

Перевірка цієї гіпотези здійснюється за допомогою F-статистики розподілу Фішера (правобічна перевірка).

Якщо  $F < F_{кр} = F_{\alpha; nm-1}$ , немає підстав для відхилення гіпотези  $H_0$ .

Табличне значення при ступенях свободи  $k_1 = 3$  і  $k_2 = nm-1 = 4 - 3 - 1 = 0$ ,  $F_{кр}(3; 0) = 0$

Оскільки фактичне значення  $F > F_{кр}$ , то коефіцієнт детермінації статистично значущий і рівняння регресії статистично надійно (тобто коефіцієнти  $b_i$  спільно значимі).

## Висновки

В результаті розрахунків було отримано рівняння взаємопов'язаних подій (кількості хворих, які відновилися після операції та факторів) на основі множинної регресії:

$$Y = 181.1257 + 40.395X_1 + 11.6005X_2 - 77.6055X_3.$$

Можлива інтерпретація параметрів моделі: збільшення  $X_1$  на 1 од. призводить до збільшення  $Y$  в середньому на 40.395 од. збільшення  $X_2$  на 1 од. призводить до збільшення  $Y$  в середньому на 11.6 од. збільшення  $X_3$  на 1 од. призводить до зменшення  $Y$  в середньому на 77.605 од. За максимальним коефіцієнтом еластичності  $E_1=15.073$  робимо висновок, що найбільший вплив на результат  $Y$  надає фактор  $X_1$ .

Статистична значущість рівняння перевірена за допомогою коефіцієнта детермінації та критерію Фішера. Встановлено, що у досліджуваній ситуації 100% загальної варіабельності  $Y$  пояснюється зміною факторів  $X_j$ . Встановлено також, що параметри моделі статистично значущі.