

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Державна установа
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

КУШТА АННА ОЛЕКСАНДРІВНА

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

**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

РЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса – 2023

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Шувалов Сергій Михайлович**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, завідувач кафедри.

Офіційні опоненти:

- член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Маланчук Владислав Олександрович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, завідувач кафедри;

- член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Рожко Микола Михайлович**, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, ректор;

- доктор медичних наук, професор **Ткаченко Павло Іванович**, Полтавський державний медичний університет МОЗ України, кафедра дитячої хірургічної стоматології, завідувач кафедри.

Захист відбудеться 10 липня 2023 р. о __ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 при Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», м. Одеса.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», м. Одеса.

Учений секретар докторської ради 41.563.01

Ганна БАБЕНЯ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пухлини голови та шиї є значною групою злоякісних новоутворень, що характеризуються прогресуючим зростанням захворюваності. 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 (Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., 2018). Згідно Національного канцер-реєстру України (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 (Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 20, 2019).

Особливостями плоскоклітинного раку ротової порожнини та ротоглотки є висока агресивність, швидке інфільтративне зростання, 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. 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) (Галай О.О., 2011, Процик В.С., Кравець О.В., 2019). 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 (Ferlay J., Ervik M., Lam F., 2015, Маланчук В.О., 2016, Рожко М.М., 2020).

Серед усього комплексу проблем лікування і реабілітації онкологічних хворих, 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 (Гафаров Х.О., 2014, Аветіков Д.С., Буханченко О.П., 2017, Столяренко П. Ю., Байриков И. М., Солтанов А. Д., 2019). 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 (Лісний І.І., 2016, Овечкин О.М., 2016).

Ще однією проблемою, яка далека до свого остаточного розв'язання, є об'єктивне обстеження зони ураження з оцінкою функціональних порушень ротової порожнини та глотки (Рожко М.М., 2021). Використання тільки рентгенологічного та нерентгенологічного методу (навіть застосування МРТ та КТ), є недостатнім в оцінці функціональних порушень (Langmore S.E., 2015).

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 (Лошилов В.І., 1999, Хілл К., 2008, Мітьков В.В., 2019).

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 онкологічних хворих та його вплив на процеси регенерації післяопераційних ран.

Проблеми з ковтанням при раку голови та шії можуть бути пов'язані, перш за все, з видом та розміром самої пухлини, яка порушує можливість прийому їжі. Порушення проштовхування 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 (Пачес А.І, Любаєв В.Л., 1999, Маланчук В.О., 2018). Крім того, існують ранні та пізні порушення нормального ковтання після проведення променевої та хіміотерапії з приводу злоякісних пухлин ротової порожнини, рото- та гортаноглотки, гортані.

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 (Любаєв В.Л., 1988, Уваров А.А., 1997, Соловйов М.М., 1998, Пачес А.І., 2000, Матякін Є.Г., 2009, Галай О.О., 2011, Кравець О.В., Процик В.С., 2018), але ж у них практично немає опису порушення функції ковтання. Проте залишається відкритим питання щодо особливостей післяопераційного харчування таких пацієнтів та раціональна суппортивна терапія в післяопераційному періоді, оскільки це є передумовою своєчасного загоювання раньового дефекту та відновлення порушених фізіологічних функцій травлення.

Таким чином, створення умов для нормалізації прийому їжі, ковтання протягом усього терміну лікування є актуальною проблемою. Пухлини ротової порожнини, що вимагають хірургічного висічення, можуть викликати створення дефектів та видалення частини глотки. Важкість порушення ковтання напряму залежить від об'єму висікання тканин, пошкодження основних нейро-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 видаляється, при збереженні функції ковтання, остаточно не вирішена. Вимоги онкології полягають в радикальному видаленні пухлини, але досить часто виявляються в протиріччі зі збереженням органу.

Тому, дослідження спрямоване на раціональне поєднання радикальних оперативних втручань з максимально можливим збереженням функції ковтання, одночасним проведенням заміщення дефектів, зняття 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 анатоμο-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 анатоμο-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 блокад 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, діагностиці та корекції жування, дисфагії, нутритивного статусу та місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини та строків загоювання ран.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблена нова патогенетично обґрунтована 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 пережовуванні 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-лицевої 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 енерального 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 ефективної лікувальної та реабілітаційної допомоги 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 лікувальної та реабілітаційної допомоги 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 ентєральним 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.

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 шиї» (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 симпозіумі «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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети було проведено експериментальні та клінічні дослідження. В експерименті було проведено дві серії дослідів.

Об'єктами дослідження служили статевозрілі щури самці лінії Вістар масою (210±20) грамів, з середнім віком 15 тижнів, отриманих з віварію ДУ "Інституту фармакології та токсикології НАМН України". 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). 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.

В першій серії дослідів щури були поділена на 3 групи для підтвердження запропонованої моделі аліментарної дистрофії.

В другій серії дослідів експеримент проведено на 60 тваринах, які 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 щурів, які 10 діб перебували на часовій харчовій депривації, а з 10 доби проводили компенсаторне ентеральне харчування спеціальною харчовою сумішшю «Рертатен»; 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 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)

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.

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 мм²) кровоносних судин в тканинах навколо ранового дефекту та в грануляційній тканині; щільність (кількість в 1 мм²) елементів запального клітинного інфільтрату та його склад; щільність (кількість в 1 мм²) клітин фібробластичного ряду.

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).

Клінічно було обстежено 133 особи (57 осіб без патології ротової порожнини та порушення ковтання і 76 хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки). 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., яка є базою кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Клінічні спостереження були проведено на 76 операбельних хворих зі злоякісними пухлинами ротової порожнини та ротоглотки I-IVa стадією, з відсутньою важкою декомпенсованою супутньою патологією. Вік хворих складав 57,9±12,3 років. Пацієнти із IV стадією захворювання з наявністю віддалених метастазів у дослідження не були включені. Проведено спостереження за відновленням функцій органів ротової порожнини із застосуванням комплексного лікування хворих з корекцією нутритивного статусу та дисбіозу ротової порожнини з урахуванням більшого синдрому.

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.

У 57 осіб без патології ротової порожнини та порушення ковтання був обстежений акт ковтання за допомогою ультразвукового дослідження та виведені показники скорочення м'язів для нормального акту ковтання.

Характеристика антропометричних показників. Вимірювали і розраховували індекс маси тіла (ІМТ), окружність плеча (ОП) і товщину шкірно-жирової згортки трицепса (ШЖЗТ). Оцінка стану харчування по ІМТ проводили відповідно до рекомендацій ВООЗ (1980): при показниках <18,5 кг/м² (гіпотрофія), 18,5-24,9 кг/м² (норма), 25,0-29,9 кг/м² (надлишок маси), >30,0 кг/м² (ожиріння). Зауважимо, що діапазон значень від 18,5 до 19,9 кг/м² 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.

Лабораторні методи дослідження. 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. Визначали лабораторні показники - біохімічні маркери: загальний білок, альбумін, трансферин, абсолютну кількість лімфоцитів.

В ротовій рідині хворих визначали вміст ланового діальдегіду (МДА), активність каталази, уреазі, лізоциму. За співвідношенням активності каталазу та вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), за співвідношенням відносних активностей уреазі і лізоциму – ступінь дисбіозу.

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

Функціональні методи дослідження жування та ковтання. Жувальну пробу визначали за допомогою жувальних гумок Orophys Hue-check gum (Швейцарія), яка базується у змішуванні гумок двох кольорів за 20 жувальних рухів і враховує функціональну активність органів ротової порожнини (зубів, м'яких тканин). Акт ковтання вивчали за допомогою ультразвукового дослідження. Сканування м'язів у зоні до- та післяопераційної рани виконували в сагітальній і фронтальній площинах датчиком 7,5 мГц у двох режимах (В і М) у спокої та під час акту ковтання в кілька етапів на апараті TOSHIBA (Model USDI-A500A/EL; Serial № ELA14Z2082).

Нами була розроблена і опрацьована власна методика ультразвукової оцінки акту ковтання. 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.

Опитувальники та об'єктивні методи дослідження вираженості больового синдрому, психоемоційного стану та оцінка якості життя хворого. Важкість

більшого синдрому визначали за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ, Visual Analogue Scale, VAS, яка запропонована Huskisson (1974)). Для оцінки ступеня тривожного стану і болісності ковтання визначали показники ШГР (шкірно-гальванічна реакція) з попередньо виведеними показниками. Психологічний стан визначали по госпітальній шкалі тривоги та депресії (Hospital Anxiety Depression Scale – HADS (1983)). Якість життя хворих оцінювали 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. 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 більшого 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.

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. Результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики. Достовірність відмінностей оцінювали за критерієм Стюдента, а взаємозв'язок параметрів – за коефіцієнтом кореляції.

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті першого етапу експериментального 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 «Pertamen»; 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 протигагу 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 «Pertamen» (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 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 ($p < 0,05$).

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 щурів, 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 поєднаному 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-реактивів 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-реактивів – 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-реактивів – 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 (тривале післяопераційне провідникове знеболення (ТППЗ) і нестероїдні протизапальні засоби (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 анатоμο-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 відчутти 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 анатоμο-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. 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.

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 АПШ). Отримані результати свідчать про зниження місцевої імунної відповіді.

При операціях з приводу видалення злоякісних пухлин нами вивчено 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 АПШ 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 збільшилась 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 зменшилась 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.

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 ($p < 0,05$).

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 катетеру.

При аналізі жувальної ефективності у доопераційному періоді відмічено зниження жувальних показників при онкопатології ротової порожнини, але усі вони відповідали хорошему 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 – помірно 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 проведені 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 % - помірно. 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 помірно 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.

Була розроблена методика ультразвукового дослідження акту ковтання з математичним відображенням величини скорочення м'язів.

При ультразвуковому дослідженні акту ковтання в В- та М-режимі було виявлено зниження амплітуди скорочення м'язів надпід'язикової групи в повздовжній проекції у хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, яке становило менше 35 % в В-режимі та 40 % в М-режимі. Спостерігається зменшення показника в бічній проекції переднього черевця двочеревцевого м'язу на стороні локалізації пухлини під час ковтання і складає 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 відновлення акту ковтання по даним ультразвукового дослідження скорочення м'язів при їх математичному відображенні.

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 повздовжньої 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 повздовжньої 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 повздовжньої 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.

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 діб ($36,2 \pm 3,4$), 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 І ступеня, тобто недостатність харчування, лише у 9 хворих, у яких ІМТ становив $14,9-18,6 \text{ кг/см}^2$. 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 кетонів у 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.

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, при чому у 81 % присутній середній та високий рівень тривожності. У теперішній час використання шкірно-гальванічної реакції є єдиним об'єктивним методом дослідження на протигагу опитувальникам. У хворих з онкопатологією цей метод був застосований вперше в країні.

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.

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 шиї, 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-QLQHN35, 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 ($p < 0,05$).

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, фасціальнo-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 – фасціальнo-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 школою - 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-реактивів – 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 катетерізацією 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 психоемоційний стан хворого на 44,5 % ($p<0,05$)

10. У хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки в ротовій рідині відмічається порушення перикисного 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 обміненість 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 % ($p1<0,001$), зменшенню рівня малонового діальдегіду майже в 2,5 рази ($p1<0,001$), 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 % ($p1<0,001$) в порівнянні з значенням цього показника до операції, а активність уреазу зменшується на 68,1 % ($p1<0,001$), 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 аутотрансплантату 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 процеси 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 назезофагального 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ 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. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

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. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

3. Кушта А.О., Шувалов С.М. Послеоперационная контролируемая алгезия у больных с онкопатологией головы и шеи. Georgian Medical News. 2021;2(311):36-40. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

4. Кушта А.О. Ультразвукове дослідження особливостей порушення акту ковтання в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота. Запорізьський медичний 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. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

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. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*
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. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*
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. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*
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. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*
13. 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.
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. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*
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. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

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 oncopatology 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. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*
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. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*
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. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*
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. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*
25. 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. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*
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. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*
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. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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>
35. 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:

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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
40. 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
41. 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
42. Кушта А.О., Шувалов С.М. Поняття фасціально-зв'язкового фулгару рото глотки як анатомічна структура та його обґрунтування. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114582 від 01.09.2022
43. 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.
44. 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.

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 методику ультразвукового дослідження акту ковтання, в зв'язку із складністю анатомічної будови та інтерпретації на ультразвуковому зображенні.

Залишаються несефективними 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 методики 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 рефлекторного 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 фасціально-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 декомпенсованою 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 пластикою 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 пластикою 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 блокад, який блокує широкі анастомози шийного сплетення, язиковоткового 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, ентральне 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 ± 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 phytozel 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 of 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, regeneration, enteral nutrition, oral fluid, local immunity, tongue-palate reflex, fascial-ligamentous compartment, anxiety, quality of life.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс
- ВАШ – візуально-аналогова шкала
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- Г – глютаргін
- ЕХ – ентеральне харчування
- ЖП – жувальний показник
- ІМТ – індекс маси тіла
- МДА – малоновий діальдегід
- МКХ – Міжнародна класифікація хвороб
- НЕЖК – неестерифікованих жирних кислот кетонівих 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