

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Державна установа «ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА
ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ НАМН УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГІНЖУЛ Ігор Васильович

УДК 616.311.2-002+616-006.66:-008.1

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАННОГО
ПАРОДОНТИТУ У ЖІНОК З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ
ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ АНТИНЕОПЛАСТИЧНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

14.01.22 - стоматологія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

_____І.В. Гінжул

(підпис)

Науковий керівник: Шнайдер Станіслав Аркадійович, доктор медичних наук,
професор

Одеса – 2019

АНОТАЦІЯ

Гінжул І.В. Оптимізація лікування генералізованого пародонтиту у жінок з раком молочної залози після проведення антинейопластичної хіміотерапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.22 «Стоматологія» (221 – Стоматологія). – ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2019.

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

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

Проведено 3 серії експериментальних досліджень з використанням 96 білих щурів стадного розведення.

Перший експеримент проведено з метою оцінки впливу протипухлинного препарату циклофосфану на стан неспецифічного імунітету в порожнині рота й в організмі в цілому. Для цього вивчали активність лізоциму у сироватці крові й гомогенатах ясен щурів.

Метою другого експерименту була оцінка впливу імунодефіцитного стану експериментальних тварин на регенеративні можливості слизової оболонки порожнини рота. Тваринам моделювали травматичний стоматит на тлі імунодефіциту, який відтворювали введенням циклофосфану. Визначали мікроскопічні особливості будови слизової оболонки, стану судин, набряку, запальних інфільтратів, ділянок дистрофічних змін, некрозу слизової.

Третій експеримент проведено з метою визначення впливу

гепатопротектору лекасил на стан слизової оболонки щоки щурів в умовах моделювання токсичного гепатиту і порівняння його дії із загальновідомим препаратом квертулін.

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

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

На другому етапі були вивчені клінічні особливості перебігу генералізованого пародонтиту I-II ст. у жінок після хіміотерапії з приводу раку молочної залози (РМЗ/ХТ) у порівнянні з перебігом ГП I-II ст. у жінок без соматичної патології.

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

Запропоноване комплексне лікування включало проведення санації та професійної гігієни порожнини рота (без використання ультразвукових приборів), аплікації, інстиляції антисептику мірамістин, а також призначення лікувально-профілактичних комплексів місцевої (мукозальні гелі з протизапальним, антиоксидантним, імуностимулюючим, антидисбіотичним ефектом та здатністю стимулювати слиновиділення), загальної дії (засоби з імуномодулюючим гепатопротекторним та заспокійливим ефектом) та схема індивідуальної гігієни порожнини рота.

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

За результатами проведених досліджень показано, що у жінок з раком молочної залози, що перенесли хіміотерапію, виявлено 100 % поширеність генералізованого пародонтиту з превалюванням дистрофічних змін в пародонті (ПІ Russel збільшений на 25,9 % у порівнянні з жінками з ГП без

соматичної патології, рецесія ясен – в 1,7 разів, втрата епітеліального прикріплення – на 69,7 %), поганий гігієнічний рівень (збільшення гігієнічних індексів на 33,9-50,6 %), гіпосалівацію III ступеня та значне зниження неспецифічного захисту порожнини рота (знижена в 4,4 рази активність лізоциму з міжгруповою різницею 43,7 %).

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

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

В експерименті в умовах моделювання токсичного гепатиту доведено високу лікувально-профілактичну ефективність нового гепатопротектору, що містить лецитин, макуху розторопші та цитрат кальцію, та показано його здатність гальмувати в слизовій оболонці щоки розвиток запалення (зниження активності еластази на 30,7 %), нормалізувати мікробіocenоз (зменшення активності уреаз на 26,8 %, ступеня дисбіозу в 1,9 рази), збільшувати неспецифічний захист (збільшення активності лізоциму на

44,9 %) в порожнині рота, а також знижувати в сироватці крові експериментальних тварин «печінкові» маркери (рівень білірубіну на 20,4 %, АЛТ на 56,9 %, активність ЛФ на 48,9 %).

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

За результатами біохімічного дослідження ротової рідини пацієнток з раком молочної залози та проведення хіміотерапії встановлено, що застосування запропонованого лікування генералізованого пародонтиту зменшує активність запального процесу, перекисне окислення ліпідів, підвищує неспецифічний і антиоксидантний захист, нормалізує мікробіоценоз порожнини рота хворих, про що свідчить зменшення активності еластази на 44,5 %, вмісту МДА на 55,3 %, уреазі на 69,0 %, збільшення активності каталази в 2,2 рази, індексу АПІ в 4,3 рази.

Доведено здатність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу засобів чинити достовірну імуномодуючу дію при лікуванні ГП у жінок з раком молочної залози після хіміотерапії, про що свідчить збільшення кількості лейкоцитів (на 10 %), лімфоцитів (на 16,5 %), Т-лімфоцитів CD3 (на 28,4 %), Т-хелперів CD4 (на 27,5 %), Т-цитотоксичних-супресорів CD8 (на 26,7 %), В-лімфоцитів CD 19 (на 36,8 %), вмісту природних кілерних клітин CD16 (на 15,4 %), підвищення субпопуляцій лімфоцитів, експресуючих маркер активації інтерлейкіну-2 (CD 25) (на 20,0 %), зниження маркерів адгезії (CD54), апоптозу (CD 95) (на 6,6 % та

16,0 % відповідно), збільшення фагоцитарної активності лейкоцитів (на 23,3 %), а також нормалізація гуморальної ланки (збільшення вмісту Ig A і Ig G на 12,2 % та 10,5 % відповідно при співставленні з групою порівняння).

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

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

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

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

ABSTRACT

Ginzul I.V. Optimization of the treatment of generalized periodontitis in women with breast cancer after antineoplastic chemotherapy. – Qualifying scientific work issued as a manuscript.

Thesis for scientific degree of Candidate of Medical Sciences (PhD), Specialty 14.01.22 «Stomatology» (221 – Stomatology). – State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2019.

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

To achieve the goal and to realize the objectives of the study, a complex of clinical experimental studies was conducted.

Three series of experimental studies were performed using 96 white rats of breeding rats.

The first experiment was conducted to assess the effect of the anticancer drug cyclophosphane on the state of nonspecific immunity in the oral cavity and in the body as a whole. For this purpose, the activity of lysozyme in rat serum and rat gum homogenates was studied.

The purpose of the second experiment was to evaluate the effect of the immunodeficiency state of the experimental animals on the regenerative capacity of the oral mucosa. Animals were modeled with traumatic stomatitis on the background of immunodeficiency, which was reproduced by the introduction of cyclophosphane. Determined microscopic features of the structure of the mucous membrane, the state of vessels, edema, inflammatory infiltrates, areas of dystrophic changes, mucosal necrosis.

The third experiment was conducted to determine the effect of the hepatoprotector drug on the condition of the mucous membrane of the cheeks of rats in the conditions of modeling of toxic hepatitis and to compare its action with the well-known drug quertulin.

126 women, aged 32 to 46, participated in the clinical trials. Clinical and laboratory studies consisted of three stages.

The purpose of the first stage of the work was to evaluate the level of oral hygiene, periodontal tissue status and to analyze the structure of periodontal diseases in women after chemotherapy for breast cancer compared with women of similar age without somatic pathology.

In the second stage, the clinical features of the course of generalized periodontitis (GP) I-II d. were studied. in women after chemotherapy for breast cancer compared with the course of GP I-II d. in women without somatic pathology.

At the third stage of clinical and laboratory studies, the effectiveness of the proposed comprehensive treatment of GP I-II century was performed. in women with breast cancer after chemotherapy.

The proposed complex treatment included the rehabilitation and professional hygiene of the oral cavity (without the use of ultrasonic devices), applications, instillation of antiseptic miramistin, as well as the appointment of therapeutic and prophylactic complexes of local (mucosal gels with anti-inflammatory, antioxidant, immune stimulating, salivation stimulating), general action (agents with immunomodulatory, hepatoprotective and soothing effect) and the scheme of individual oral hygiene.

Clinical and laboratory studies were performed before the start of treatment of women with GP and with breast cancer after chemotherapy, after 1 month and 6 months.

Studies have shown that women with breast cancer who underwent chemotherapy showed a 100% prevalence of generalized periodontitis with prevalence of dystrophic changes in the periodontium (Russel PI increased by

25.9% compared to women with GP without somatic pathology, recession gums - 1.7 times, loss of epithelial attachment - by 69.7%), poor hygienic level (increase in hygiene indices by 33.9-50.6%), hyposalivation of the third degree and a significant decrease in nonspecific protection of the oral cavity (reduced in 4.4 times active lysozyme content with an intergroup difference of 43.7%).

It is shown that in women with breast cancer who have undergone chemotherapy, generalized periodontitis occurs on the background of significant impaired functioning of the immune system (leukopenia, lymphopenia, decrease in the percentage and absolute content of almost all indicators of immunological reactivity of the organism (decrease in the absolute number of T lymphocytes (CD 3) by 57.8%, T-helpers (CD 4) by 53.0%, T-cytotoxic suppressors (CD 8) by 61.9%, natural killers (CD 16) by 50.0%, B lymphocytes (CD 19) by 65.0%, phagocytic activity of granulocytes by 21.8%; reducing the content of immunoglobulins of all classes - in 6,4-13,3%).

The ability of the antitumor drug cyclophosphane to reduce nonspecific immunological reactivity in experimental animals was demonstrated, moreover, a more pronounced decrease in nonspecific immunity was observed in gum tissues (a decrease in lysozyme activity by 39.9%) than in blood serum (by 32.9%), as well as shown negative effect of cyclophosphane on the regenerative properties of the oral mucosa, as evidenced by the hyperactivation of the inflammatory process and, as a consequence, the formation of large necrosis in the mucous membrane of the cheeks will experiment of animals.

In the experiment in the conditions of simulation of toxic hepatitis proved the high therapeutic and prophylactic efficacy of a new hepatoprotector containing lecithin, milkweed thistle and calcium citrate, and showed its ability to inhibit the mucous membrane of the cheeks development of inflammation (decrease in activity of elastasis by 30.7% normastasis) (decrease in urease activity by 26.8%, degree of dysbiosis 1.9 times), increase nonspecific protection (increase in lysozyme activity by 44.9%) in the oral cavity, as well as decrease in serum of

experts mental animals 'liver' markers (bilirubin at 20.4%, alanine aminotransferase at 56.9%, activity of acid phosphatase at 48.9%).

It is shown that the proposed complex treatment of generalized periodontitis in women with breast cancer after chemotherapy allowed to reduce the number of complaints of patients (by 38.1% in the long term), contributed to the improvement of the hygienic condition of the oral cavity (by 22.4-31.8%), reduction of the inflammatory process in the periodontium (by 57.8-71.0%), stimulation of salivation (by 21.9%), which allowed to obtain anti-inflammatory effectiveness 86.3% after 1 month after treatment (36.4% in the control group, 53.3% in the comparison group when using a local action complex), periodontoprotective effectiveness of 23.6% at 6 months (14.6% in the comparison group).

According to the results of biochemical study of the oral fluid of patients with breast cancer and chemotherapy, it is established that the application of the proposed treatment of generalized periodontitis reduces the activity of the inflammatory process, lipid peroxidation, increases nonspecific and antioxidant protection, normalizes oral microbiocenosis, which is confirmed decrease of elastasis activity by 44,5%, malondialdehyde content by 55,3%, urease by 69,0%, increase of catalase activity by 2,2 times, antioxidant-prooxidant index by 4,3 times.

The ability of the proposed therapeutic and prophylactic complex of means to exert a reliable immunomodulatory effect in the treatment of generalized periodontitis in women with breast cancer after chemotherapy, as evidenced by an increase in the number of leukocytes (by 10%), lymphocytes (by 16.5%), T-D lymphocytes (by 28.4%), CD4 T-helper cells (by 27.5%), CD8 T-cytotoxic suppressors (by 26.7%), CD 19 B lymphocytes (by 36.8%), and the content of natural killer cells CD16 (15.4%), increase in lymphocyte subpopulations expressing interleukin-2 activation marker (CD 25) (20.0%), decrease in adhesion markers (CD54) , apoptosis (CD 95) (by 6.6% and 16.0%, respectively), increase in leukocyte phagocytic activity (by 23.3%), and normalization of the humoral level (increase of Ig A and Ig G content by 12.2% and 10.5% respectively when

compared to the comparison group).

Clinical and laboratory studies in long-term observation established the high efficiency of the proposed complex therapy and the scheme of individual oral hygiene in the prevention of exacerbations of generalized periodontitis in patients with breast cancer after chemotherapy (the number of women with exacerbation of GP in the main group was 13.3%, 35.7% in the comparison group and 50.0% in the control group)

It has been shown that in women with oncopathology after chemotherapy, the use of basic periodontitis only for basic therapy or local action is not sufficient to achieve a positive result, which is confirmed by clinical and laboratory indicators obtained 6 months after treatment.

The decrease in the motivation to oral cavity care in women with breast cancer and the maintenance of dental health as a whole due to the psychological stress caused by the diagnosis of cancer, which requires long-term follow-up of women in this category, constant increase in motivation and instrumentation.

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гінжул І.В. Дослідження стану тканин пародонта у пацієнток з раком молочної залози в умовах проведення антинеопластичної хіміотерапії / І. В. Гінжул // East European Scientific Journal (Польща). – 2019. – № 7 (47). – С. 66-69.
2. Шнайдер С.А. Стан імунологічної реактивності організму у пацієнток з генералізованим пародонтитом і генералізованим пародонтитом на тлі раку молочної залози / С. А. Шнайдер, І. В. Гінжул // Вісник стоматології. – 2019. – № 2, Т. 32. – С. 33-37. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі результатів імунологічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*
3. Шнайдер С.А. Клінічна ефективність використання комплексу заходів для лікування генералізованого пародонтиту у жінок після проведеної хіміотерапії х приводу раку молочної залози / С. А. Шнайдер, І. В. Гінжул // Colloquium-Journal (Польща). – 2019. – № 17 (41). – С. 49-54. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні пацієнток, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
4. Гинжул И. В. Влияние гепатопротектора, содержащего жмых расторопши, на состояние слизистой оболочки щеки крыс с токсическим гепатитом / И. В. Гинжул, С. А. Шнайдер, И. А. Селиванская // Вісник стоматології. – 2016. – № 4. – С. 5-8. *Участь здобувача полягає у проведення експериментальних досліджень, заборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
5. Левицкий А.П. Влияние различных патогенов на активность лизоцима в тканях полости рта крыс / А. П. Левицкий, М. А. Остафийчук, О. Е. Успенский, Г. З. Борис, А. И. Фурдычко, И. В. Гинжул, В. Л. Васюк, В. Т. Степан, М. Ф. Ярынич, Е. П. Ступак // Journal of Education, Health and Sport (Польща). – 2017. – Vol. 7, No 8. – P. 1070-1081. *Участь здобувача полягає у проведенні частини експериментальних досліджень з визначення*

патогенетичної дії цитостатику циклофосфану, аналізі отриманих даних, підготовці статті до друку.

6. Гинжол І.В. Исследования влияния различного уровня иммунологической реактивности организма на процессы регенерации слизистой оболочки полости рта и пути их коррекции [в кн. Шнайдер С.А., Скиба В.Я. Экспериментальная терапия воспалительно-дистрофических заболеваний тканей полости рта] / И.В. Гинжол, В.В. Лепский, В.В. Лепский, О.И. Скиба. – Одесса: изд-во КП ОГТ, 2019. – С. 34-57. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних і гістологічних досліджень щодо вивчення дії циклофосфану на регенеративну здатність слизової оболонки порожнини рота, аналізі отриманих даних, написанні розділу монографії.*

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

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

9. Макаренко О. А. Применение биофлавоноидов для профилактики стоматологических заболеваний / О. А. Макаренко, А. И Фурдычко, В. Н. Почтарь, И. В. Гинжол // Достижения клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини : VIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародн. участю, М. Вінниця, 9-10 листопада 2015 р.: тези допов. –

Вінниця, 2015. – С. 175-176. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

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

ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ І ПРОВДИМОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТУ, МЕТОДИ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ (огляд літератури).....	26
1.1. Рак молочної залози та його взаємозв'язок із захворюваннями пародонту.....	26
1.2. Вплив хіміотерапії раку молочної залози на організм людини й тканини порожнини рота.....	33
1.3 Сучасні уявлення про етіологію, патогенез та лікування захворювань пародонту.....	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	53
2.1 Експериментальні дослідження.....	53
2.2 Клінічні дослідження.....	57
2.3. Біохімічні дослідження.....	67
2.4. Імунологічні дослідження.....	68
2.5. Морфологічні дослідження.....	70
2.6. Статистичні дослідження.....	71
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ТА КЛІНІКО- ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ЖІНОК З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ З ПРИВОДУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ.....	72
3.1 Клініко-лабораторна оцінка стану тканин пародонту, рівня гігієни порожнини рота й гомеостазу ротової рідини жінок з генералізованим пародонтитом після ХТ з приводу раку молочної залози.....	72

3.2 Порівняльна оцінка стану тканин пародонту, гомеостазу ротової рідини, функціонального стану слинних залоз та імунологічної реактивності жінок з ГП I-II ступеню в залежності від наявності соматичної патології та проведення ХТ.....	78
3.2.1. Оцінка функціональної активності слинних залоз у жінок з ГП в залежності від наявності РМЗ.....	81
3.2.2. Дослідження маркерів запалення, антиоксидантного та неспецифічного захисту в ротовій рідині жінок з ГП в залежності від наявності РМЗ.....	82
3.2.3. Стан імунологічної реактивності організму у пацієнок з ГП в залежності від наявності РМЗ.....	85
РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ЦИТОСТАТИКУ НА ПОКАЗНИКИ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАХИСТУ Й РЕГЕНЕРАТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТВАРИН.....	96
4.1 Експериментальні дослідження впливу циклофосфану на неспецифічний імунітет щурів.....	96
4.2 Гістологічні дослідження впливу циклофосфану на регенеративні властивості слизової оболонки порожнини рота.....	99
4.3 Експериментальне обґрунтування використання гепатопротектору в умовах токсичного гепатиту.....	104
РОЗДІЛ 5 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КОМПЛЕКСУ ЗАХОДІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ЖІНОК З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ.....	113
5.1 Клінічна ефективність комплексу заходів для лікування ГП у жінок з РМЗ після проведеної ХТ у найближчий термін.....	114
5.2 Біохімічна оцінка змін гомеостазу ротової рідини жінок з РМЗ/ХТ після проведеного лікування ГП I-II ст.....	123

5.3. Оцінка впливу комплексного лікування ГП на імунологічний статус жінок з РМЗ/ХТ.....	127
5.4 Оцінка ефективності проведеного лікування ГП I-II ст. у жінок після РМЗ/ХТ у віддалений термін спостереження.....	133
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	143
ВИСНОВКИ.....	154
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	157
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	158
ДОДАТОК А.....	188

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОС – антиоксидантна система

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс

ВЕП – втрата епітеліального прикріплення

ГІ – гігієнічний індекс

ГП – генералізований пародонтит

ЛПК – лікувально-профілактичний комплекс

ЛФ – лужна фосфатаза

МДА – малоновий діальдегід

ПЗЕ – протизапальна ефективність

ПК – пародонтальний карман

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ППЕ – пародонтопротекторна ефективність

РМЗ – рак молочної залози

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

СД – ступінь дисбіозу

СОПР – слизова оболонка порожнини рота

ХТ – хіміотерапія

РІ – пародонтальний індекс Рассела

ВСТУП

Актуальність теми. Злоякісні пухлини грудної залози займають перше місце в структурі онкологічної захворюваності та смертності від онкопатології жіночого населення в усьому світі [1]. Щорічно реєструють понад 1 млн. жінок з вперше виявленим раком молочної залози (РМЗ) і щороку понад 600 тис. хворих гинуть від цього захворювання [2].

Взаємозв'язок між захворюваннями пародонта і РМЗ показаний багатьма дослідженнями [3, 4]. Доведено, що захворювання пародонту можуть бути потенційним фактором ризику розвитку РМЗ у жінок, а пародонтальна терапія може являти собою ефективну профілактичну міру проти онкологічного захворювання [4-6].

В останні роки підходи до лікування РМЗ суттєво змінилися і торкнулися, переважно, ранньої діагностики РМЗ і ширшого використання хіміотерапії (ХТ), яка при поширених стадіях онкопатології є одним з основних методів лікування, дозволяючи не тільки продовжити життя хворого, але і поліпшити його якість [7-9].

Але проблемою при використанні хіміопрепаратів є їх системна токсичність, пов'язана, в першу чергу, з невибірковою дією на клітини (як на пухлинні, так і на здорові) в фазі мітозу [10].

Доведено, що при проведенні ХТ виникають порушення адаптації основних функціональних систем, що складають основу для формування супутніх патологічних станів в організмі [11]. Наукові досягнення, отримані в експериментальних і клінічних дослідженнях, підтвердили, що при лікуванні онкологічних хворих розвивається ряд метаболічних, судинних порушень і імунологічних реакцій, в результаті яких обтяжується перебіг цілого ряду захворювань, в тому числі і захворювань пародонту. Частота виникнення і поширення захворювань пародонту збільшується, а перебіг їх стає агресивнішим (12-14).

Розвиток або посилення хвороб пародонта у пацієнток, що піддаються ХТ, обумовлений порушенням рівноваги між захисними механізмами пародонту, ротової рідини і патогенною дією мікробіоти порожнини рота. Зниження захисних властивостей пародонту обумовлено нейтропенією, гіпосалівацією і витонченням слизової оболонки порожнини рота (СОПР). Підвищена чутливість слизової оболонки на тлі зниження значущості для пацієнта підтримки особистої гігієни веде до накопичення зубних відкладень і зростанню шкідливої дії умовнопатогенної мікрофлори, що значно обтяжує перебіг захворювань пародонту [15].

Посилює тяжкість перебігу захворювань пародонту у жінок даної категорії те, що патологічні процеси поєднуються з порушеннями в системі мікроциркуляції [16]. На формування клінічної картини при захворюваннях пародонту послідовно впливають мікроорганізми зубного нальоту, порушення мікроциркуляторного гемостазу, дисбаланс системи перекисного окислення ліпідів, порушення регіонарної гемодинаміки, ксеростомія [17, 18].

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

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

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

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

1. Встановити клінічні особливості перебігу генералізованого пародонтиту та гомеостазу ротової рідини у жінок з раком молочної залози після проведення хіміотерапії.
2. Оцінити стан імунологічної реактивності організму жінок з генералізованим пародонтитом в залежності від наявності раку молочної залози та проведення хіміотерапії.
3. Оцінити вплив цитостатику циклофосфану на регенеративні властивості слизової оболонки порожнини рота та неспецифічну імунологічну резистентність експериментальних тварин.
4. Обґрунтувати та експериментально оцінити ефективність використання гепатопротектору з вмістом розторопші для нівелювання токсичного впливу патогенів на тканини порожнини рота.
5. Обґрунтувати, розробити та дослідити ефективність застосування запропонованого комплексу засобів для лікування і профілактики загострень генералізованого пародонтиту I-II ст. у жінок з раком молочної залози після проведеної хіміотерапії у найближчі та віддалені терміни спостереження.

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

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

Методи дослідження: експериментальні – для оцінки впливу цитостатиків на неспецифічну імунологічну резистентність й оцінки

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Оцінка проведеного лікування у віддалений термін спостереження показала високу ефективність запропонованої комплексної терапії та схеми індивідуальної гігієни порожнини рота щодо профілактики загострень

генералізованого пародонтиту у спостережуваних (кількість жінок із загостреним перебігом ГП в основній групі склала 13,3 % проти 35,7 % у групі порівняння та 50,0 % у контрольній групі).

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

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

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

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

Клінічні, експериментальні, біохімічні, морфологічні, імунологічні дослідження виконані автором спільно зі співробітниками консультативно-поліклінічного відділу, лабораторії біохімії, віварію ДУ «ІСЦЛХ НАМН України», Одеського обласного онкологічного диспансеру, лабораторії

імунології ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», лабораторії кафедри гістології, цитології та ембріології Одеського національного медичного університету МОЗ України.

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

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

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 190 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури (274 джерела, з яких 112 написано латиницею) і додатку. Робота ілюстрована 19 рисунками та містить 25 таблиць.

РОЗДІЛ 1
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ І ПРОВОДИМОЇ
ХІМІОТЕРАПІЇ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТУ, МЕТОДИ ЇХ
ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ
(огляд літератури)

1.1 Рак молочної залози та його взаємозв'язок із захворюваннями пародонту

Рак молочної залози (РМЗ) є найбільш поширеним видом раку серед жінок і становить майже 1 з 3 випадків раку. Він також є другою за значимістю причиною смерті від раку серед жінок після раку легенів [19, 20]

За даними GLOBOCAN, РМЗ становить 25,1% від усіх онкологічних захворювань у жінок [21].

Кількість нових випадків раку молочної залози жінки становить 127,5 на 100 000 жінок на рік, а кількість смертей – 20,6 на 100 000 жінок на рік [22].

Згідно двохрічної статистиці Американської онкологічної спільноти (American Cancer Society), включаючи дані про захворюваність, смертність, виживання і скринінг за п'ять років (2012-2016 рр.), показник захворюваності РМЗ збільшувався на 0,3 % на рік, головним чином через зростання захворюваності місцевою стадією і гормон-рецептор-позитивним захворюванням. Навпаки, рівень смертності від раку молочної залози продовжує знижуватися, зменшившись на 40 % з 1989 по 2017 рік [23].

Поширеність раку молочної залози вище у розвинених країнах, а більш високі показники смертності спостерігаються в менш розвинених регіонах [24].

В Україні РМЗ займає перше місце серед злоякісних новоутворень у жінок. Захворюваність РМЗ продовжує зростати з кожним роком. Так, в 2016

р. встановлено 13 974 нових випадків РМЗ і зареєстровано 5911 (16,3%) випадків смерті від даної патології [25].

За даним Американського товариства клінічної онкології (ASCO), 6,6% усіх випадків РМЗ діагностують у хворих віком до 40 років. В Україні даний показник досягає 61,4% [26].

Аналіз поширеності РМЗ на території України в 2016 р. показав, що найбільший її рівень зареєстровано в Київській та Сумській областях (90,0 на 100 000 населених пунктів), найменший – у Волинській, Закарпатській, Івано-Франківській, Чернігівській областях (50 на 100 000 населених пунктів) [27].

За даними Національного інституту раку США, за 2010-2015 рр. показник загальної п'ятирічної виживаності хворих на РМЗ склав 84 %. За аналогічний період в Україні п'ятирічне виживання дорівнювало 56 % [27]

Етіологія більшості видів РМЗ невідома, проте, встановлені деякі фактори ризику, такі як стать, вік, сім'я, пізня менопауза, рання менархе, відсутність пологів, наявність абортів, етнічна приналежність, генетичні чинники ризику [20, 23, 28, 29].

У 3-10 % хворих на РМЗ розвиток захворювання пов'язаний з наявністю мутацій в генах BRCA1, BRCA2, CHEK, NBS1, tP53. В інших пацієнтів РМЗ має спорадичний характер [30].

Встановлено, що молоді пацієнтки мають гірший прогноз порівняно з літніми жінками, що пояснюється більш агресивною формою раку [30].

Одним із молекулярних механізмів розвитку канцерогенезу є окислювальний стрес. В ряді досліджень показано збільшення концентрації малонового діальдегіду (МДА), одного з токсичних продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Було висловлено припущення, що МДА через його високу цитотоксичність діє як промотор пухлини і кокарціногенний агент. Акумуляція токсичних катаболітів ПОЛ при РМЗ супроводжується зниженням рівня ендогенних антиоксидантів в тканинах і крові. Тому застосування антиоксидантів розглядається як перспективний напрямок для

корекції метаболічних порушень і ендогенної інтоксикації, що розвиваються в результаті хіміотерапії раку молочної залози [31]. Раніші дослідження продемонстрували, що МДА використовується як маркер при раку [32].

Також до факторів ризику розвитку даної патології відносять куріння, алкоголь, ендокринні порушення, наявність цукрового діабету, ожиріння або підвищений індекс маси тіла, низьку фізичну активність [33].

Велика кількість вітчизняних і зарубіжних досліджень демонструють поширеність серйозних психічних порушень і психіатричних проблем у онкологічних хворих та свідчить про те, що далеко не всі хворі можуть успішно долати пережитий стрес [34].

Пацієнтки з РМЗ стикаються з двома основними втратами: одна - фізична втрата частини тіла та загроза життю, а друга – втрата жіночності, і, як наслідок, жінки страждають від різних психіатричних проблем, включаючи тривожність та депресію [35].

Так, при проведенні анкетування психологом жінок з успішно проведеним лікуванням РМЗ без ускладнень через півроку після операцій, 127 (66%) пацієнток оцінили результати операції як хороші, 50 (26%) пацієнток – як задовільні, 15 (8 %) – як незадовільні без видимої об'єктивної причини [36].

Психосоціальні проблеми, які у пацієнтів можуть виникнути в довгостроковій перспективі, включають тривожність, траур, безпорадність, стомлюваність, порушення концентрації і сну, психічне та когнітивне резервування, сексуальну дисфункцію, безпліддя, психологічні страждання та психіатричні розлади [37, 38].

Поширеність психологічних розладів у жінок на РМЗ становить від 29 % до 47 %. Автор вважає, що у разі раку молочної залози потенційні психіатричні розлади можуть впливати на прогноз захворювання, прихильність та успішність терапії, соціальне та суспільне функціонування та рівень виживання [39, 40].

В інших дослідженнях показано, що частота діагнозів психіатричних розладів серед жінок з РМЗ коливається від 69,4 % [41] до 97,5 % [42].

Захворювання пародонту й РМЗ. Запалення, спричинене інфекціями, вважається однією з найважливіших причин раку. Хронічне запалення, пов'язане з мікробними інфекціями, аутоімунними захворюваннями, запальними станами невідомого походження та курінням підвищують ризик виникнення деяких видів раку [43].

Пухлини часто оточені запальним мікросередовищем, багатим запальними цитокінами, факторами росту та хемокінами, які активно сприяють зростанню злоякісних клітин. Ці фактори виробляються самою пухлиною та її оточуючою тканиною і сприяють прогресуванню до злоякісності [44].

Епідеміологічні дослідження відносять до 25 % смертей від раку в усьому світі до хронічного запалення [45].

Запалення та канцерогенез можуть бути пов'язані двома можливими способами:

- 1) зовнішній механізм, при якому стійке постійне запальне навантаження може посилити сприйнятливість до початку раку;
- 2) внутрішній механізм, де набуті генетичні зміни можуть викликати розвиток пухлини [44].

Взаємозв'язок між захворюваннями пародонта і РМЗ показаний багатьма дослідженнями [3, 4].

Доведено, що захворювання пародонту можуть бути потенційним фактором ризику розвитку РМЗ у жінок, а пародонтальна терапія може являти собою ефективну профілактичну міру проти онкологічного захворювання [4-6].

У дослідженні, проведеному Sfreddo S.C. із співавт. із залученням 201 жінки, спостерігалася значна асоціація між пародонтитом та раком молочної залози та було показано, що жінки з діагнозом «генералізований

пародонтит» мають в два-три рази більші шанси розвитку РМЗ, ніж жінки без пародонтиту [4].

Також показано, що більший ризик (HR 1.36) виникнення РМЗ мають жінки у постменопаузальному віці, що кинули курити більше 20 років тому [46].

Метааналіз 11 досліджень показав, що наявність пародонтиту значно підвищує ризик РМЗ ($RR = 3,22$). Серед учасників дослідження із захворюваннями пародонту, але з регулярно проводимою пародонтальною терапією, ризик розвитку раку молочної залози був незначним ($RR = 1,23$) [4].

Про значний взаємозв'язок захворювань пародонту і РМЗ вказує Yakov Maña. Так, нею було встановлено, що з РМЗ статистично асоціюються хронічні тривалі захворювання пародонту, які супроводжуються втратою молярів [47].

Shi E. із співавт. у метааналізі восьми досліджень з залученням 168,111 осіб досліджували зв'язок між захворюваннями пародонту і РМЗ. Вони показали, що захворювання пародонту збільшують сприйнятливність до раку молочної залози ($RR = 1,18$, CI 95%: 1,11–1.26) з надійними результатами, підтвердженими аналізом чутливості [48].

В іншому систематичному огляді Corbella. із співавт. спочатку досліджували майже 500 статей, щоб зрозуміти роль пародонтиту в розвитку раку різної локалізації, включаючи РМЗ. За результатами аналізу публікацій встановлено асоціацію між захворюваннями пародонту та новоутвореннями молочної залози ($RR = 1,11$; CI 95%: 1,00-1,23) [5].

У кількох дослідженнях на прикладі контролю зафіксовано сильну асоціацію між декількома показниками, що характеризують пародонтит (таких як втрата зуба, втрата альвеолярної кістки, глибина зондування пародонтального карману, втрата епітеліального прикріплення, індекс ясен, кровотеча при зондуванні) та РМЗ, але не виявлено зв'язку з курінням, вживанням алкоголю та соціально-економічним статусом [49].

Існують наукові повідомлення про те, що в пухлинах молочної залози присутні пародонтопатогенні мікроби, асоційовані з порожниною рота. Пародонтопатогени були виділені з передракових та ракових уражень, а також показано, що вони сприяють прокарциногенному мікросередовищу. Також було показано, що пародонтальні захворювання збільшують ризик загального раку серед жінок похилого віку, незалежно від паління, а деякі анатомічні місця видаються вразливими, і молочна залоза на першому місці за статистикою [50]

Погана гігієна ротової порожнини також була задокументована як незалежний фактор ризику розвитку злоякісності, підвищуючи можливість того, що різноманітні види мікробів (бактерії, віруси та грибки), що знаходяться в ротовій порожнині, можуть мати важливе значення в генезі раку [51].

Дослідження, проведені L. Susan Taichman із співавт. за участю жінок з РМЗ, що вижили (через 6-8 років), показали навпаки, що сам РМЗ суттєво не впливає на поширеність гінгівіту або пародонтиту у обстежених осіб, проте подальше лікування (ХТ, опромінення) сильно погіршують стан тканин порожнини рота [52].

Враховуючи вищенаведене, можна стверджувати, що інтенсивне запалення, яке спостерігається при пародонтиті, може бути ризиком розвитку раку завдяки різним основним механізмам (рис. 1.1).

Пародонтит викликає поглиблення ясенної борозни (формування пародонтального карману), що забезпечує захищену ділянку для накопичення мікробів і змінює місцеве мікросередовище для впливу на екологію мікробів. Зміни у мікробіоті, включаючи спільне заселення складних та різних мікробів, таких як грамнегативні бактерії, грибки та віруси, сприяють канцерогенезу [53, 54, 55].

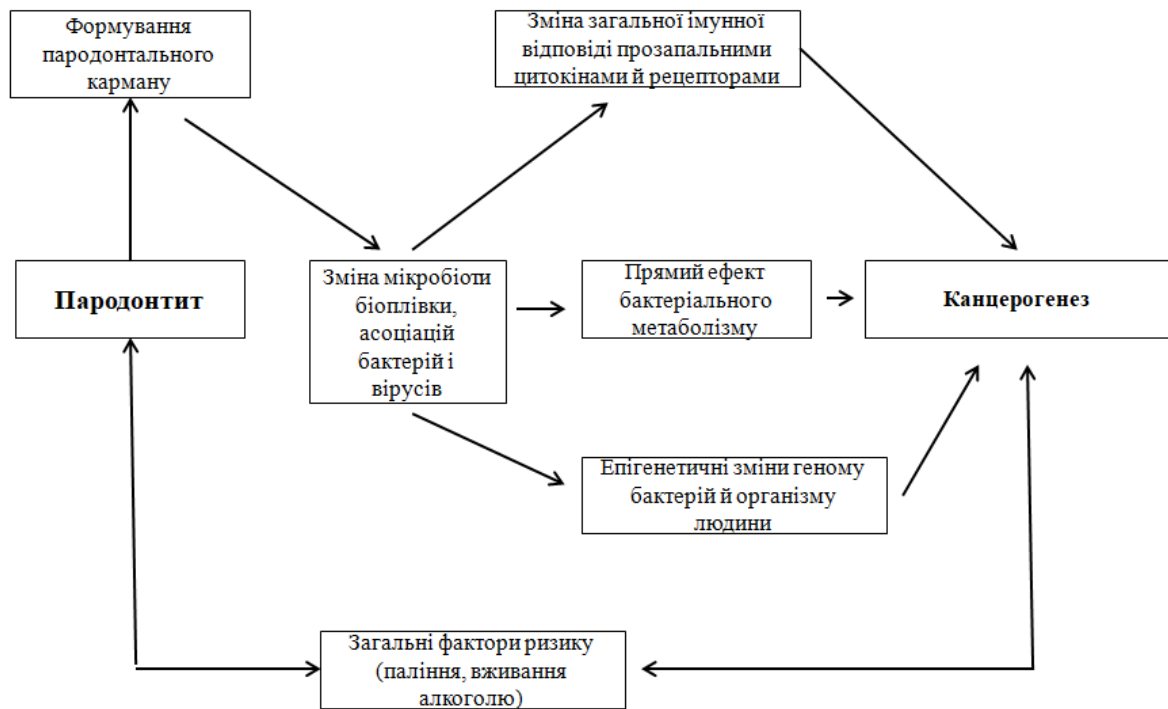


Рис. 1.1. Схематичний огляд механізмів, що пов'язують пародонтит та канцерогенез [44].

Мікроорганізми поодиночі або в симбіотичній асоціації з іншими мікробами сприяють і потенціюють канцерогенез шляхом прямого токсичного впливу їх метаболітів і викликають реакцію господаря, опосередковану різними запальними цитокінами [56, 57].

Окрім цих шляхів, обидва захворювання мають загальні фактори ризику, такі як куріння та алкоголь [58]

Проте деякі автори пишуть, що прямий зв'язок між хворобами пародонту й раком вимагає обережного тлумачення в залежності від всіх факторів: змінних (споживання тютюну, алкоголю), особистих (харчування, стрес, соціально-економічний статус, імунний статус та індекс маси тіла), тому що їх наявність ускладнює отримання чітких співвідношень, що обумовлює проведення більш регульованих, контрольованих, добре спланованих, стандартизованих, спостережувальних та інтервенційних досліджень [59, 60].

Таким чином, контроль або лікування хронічного запалення пародонту може суттєво впливати на зниження загальної захворюваності та поширеності раку людини. Профілактика та лікування пародонтиту може мати суттєвий вплив на здоров'я населення з точки зору профілактики та ранньої діагностики РМЗ, покращуючи прогноз, виживання та зменшуючи захворюваність та смертність, пов'язану з раком людини.

1.2. Вплив хіміотерапії РМЗ на організм людини й тканини порожнини рота

Одним з найбільш значущих видів лікування усіх злоякісних захворювань є хіміотерапія. При РМЗ призначення системної протипухлинної терапії значною мірою залежить від підтипу пухлини. Нараховується більше 30 різних схем ХТ, які ґрунтуються на органотропності препаратів та на індивідуальній чутливості пухлин до лікування. При неможливості визначення індивідуальної чутливості пухлини у схеми ХТ включають препарати, які діють на різні фази клітинного циклу [7, 29].

Однак всі протипухлинні препарати мають токсичну дію. Найчастіше побічні реакції виявляються в органах і тканинах, які швидко оновлюються, тобто в органах кровотворення, а також імунокомпетентних органах, до яких відносяться кістковий мозок, слизова оболонка органів шлунково-кишкового тракту, фолікули волосяних мішечків та ін. Частота виникнення різних видів токсичності в органах і тканинах організму неоднакова. На першому місці знаходиться гематологічна токсичність (більше 90%), за нею йдуть гастроінтестинальна (до 90%), на 3-му і 4-му місцях знаходиться гепатотоксична і нефротропна (40-50%) [61]

До основних ускладнень хіміотерапії відносяться [62]:

I. Ускладнення, пов'язані з цитотоксичною дією препаратів:

1. Місцево подразнююча дія (токсичні дерматити і некрози підшкірної клітковини), флебіти, асептичні цистити і серозити (плеврит, перитоніт і ін.).

2. Системні, відносно неспецифічні ефекти (мієлодепресія, диспепсичний синдром, ураження шкіри і її придатків, слизових оболонок, порушення репродуктивної функції).

3. Системні, порівняно специфічні побічні дії (нейро-, гепато-, панкреато- і кардіотоксична дія, ураження легень, зорового апарату і сечовидільної системи, коагулопатії, ураження зорового апарату), ендокринно-обмінні і хромосомні порушення, тератогенні ефекти, канцерогенну дія у вигляді виникнення інших пухлин.

II. Ускладнення, пов'язані з імунним дисбалансом:

1. Імунодепресивна дію (інтеркуррентна бактеріальна, грибова, вірусна і протозойна інфекція, загострення хронічної інфекції, прогресування пухлинного процесу).

2. Алергічні реакції (шкіри, пульмоніт, анафілактоїдні реакції)

3. Аутоімунні реакції (лейко- і тромбоцитопенія, агранулоцитоз, анемія, васкуліти).

III. Ускладнення, зумовлені непереносимістю цитостатика (врожена надчутливість, ідіосинкразія):

1. Будь-які (непередбачувані) ускладнення, але частіше за все пов'язані з основними цитотоксичними властивостями препарату (наприклад, мієлодепресія, незалежна від дози).

2. Парадоксальні і невластиві фармакологічній дії препаратів реакції (лихоманка і ін.)

IV. Ускладнення, викликані взаємодією в організмі цитостатика з іншими ліками (в тому числі з іншими протипухлинними препаратами):

1. Посилення властивих цитостатиками побічних ефектів.

2. Поява невластивих цитостатиками побічних ефектів за рахунок утворення нових метаболітів або інших механізмів.

3. Посилення цитостатиком токсичності інших лікарських засобів.

За часом виникнення побічні ефекти ХТ розподіляють на:

I. Безпосередні (негайні) – виникають протягом декількох хвилин, годин або максимум доби після введення препарату.

II. Найближчі – розвиваються в другій половині курсу лікування і обумовлені досягненням критичної сумарної дози цитостатика. До цієї групи належать мієлодепресія, диспепсичний синдром (діарея), ураження слизових оболонок (мукозити), неврологічні і аутоімунні порушення, нефротоксичність, токсичні пульмоніти, міокардіопатії, імунодепресія і ендокринно-обмінні порушення.

III. Відстрочені – виявляються через 1-6 тижнів після закінчення курсу і проявляються мієлодепресією, поліневритами і ознаками гепатотоксичності.

IV. Віддалені – проявляються пізніше 6-8 тижнів після закінчення хіміотерапії, але частіше в більш пізні терміни (іноді через роки латентного періоду). До віддалених побічних ефектів відносять кардіотоксичність антрациклінів (частіше доксорубіцину) в вигляді важкої міокардіопатії або канцерогенну дію препаратів на організм [7].

Побічні ефекти хіміотерапії у патогенетичному аспекті можуть бути розділені на первинні, пов'язані безпосереднім побічною дією цитостатиків; вторинні - опосередковані і є наслідком перших.

Сучасна лікарська терапія суттєво збільшила тривалість життя хворих на рак молочної залози, в зв'язку з чим істотне значення набуває її якість, проте кардіальна та інші види токсичності ряду цитостатиків можуть проявлятися через роки після завершення терапії [63].

Однією з найрозповсюдженіших хіміотерапевтичних схем при лікуванні РМЗ є FАС, до якої входять доксорубіцин, циклофосфамід та 5-фторурицил [7, 64, 65, 66, 67, 68]:

Доксорубіцин (doxorubicin) відносять до протипухлинних антибіотиків, антрациклінів та споріднених сполук. Основною фармакотерапевтичною дією є висока протипухлинна та проти лейкозна дія, механізм якої ґрунтується на 36 інтеркаляції доксорубіцину в молекулу клітинної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) і впливу на мембрану клітин, високоактивний відносно великої кількості пухлин різної локалізації та лейкозів.

Побічною дією та ускладненнями при застосуванні доксорубіцину є кардіотоксичність і мієлосупресія; алопеція (як правило, оборотна), можливі гіперчутливість до препарату з алергічними проявами, судинні порушення у вигляді флебосклерозу, втрата апетиту, нудота, блювання, почервоніння навколо вени при швидкому введенні; у випадку екстравазації може настати некроз навколишніх тканин.

Циклофосфамід (cyclophosphamide) – відносять до алкілюючих сполук, антинеопластичних засобів. Основною фармакотерапевтичною дією циклофосфаміду є виражена цитотоксична, протипухлинна та імунодепресивна активність; протипухлинна дія реалізується шляхом його біотрансформації під дією фосфатаз до активного метаболіту, дія якого призводить до порушення життєдіяльності клітин і блокування їх мітотичного поділу; ядра клітин гіперплазованих (пухлинних) тканин та лімфоїдна тканина мають високу чутливість до дії циклофосфаміду.

Побічною дією та ускладненнями при застосуванні циклофосфаміду можуть бути лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія; кардіотоксична дія; нудота, блювання, діарея, біль у шлунку; порушення менструального циклу, аменорея, азооспермія, геморагічний цистит; алопеція, гіперпігментація, внутрішньошкірний крововилив, біль у м'язах та кістках, озноби, головний біль, запаморочення; перешкоджає овуляції та сперматогенезу і може бути причиною безпліддя у чоловіків та жінок; ті особи, які лікувалися циклофосфамідом у препубертантному віці, згодом можуть мати дітей.

Фторурацил (fluorouracil) – відносять до антинеопластичних засобів, антиметаболітів, структурних аналогів піримідину. Це цитостатичний протипухлинний засіб, структурний аналог піримідину; протипухлинна активність зумовлена перетворенням у тканинах на активні метаболіти, у т. ч. 5-фтордезоксидуридин та 5-фторуридин; 5-фтордезоксидуридин, що інгібує тимідилатсинтетазу та блокує реакцію перетворення дезоксиуридиллової кислоти в тимідилову, що призводить до дефіциту тимідину та інгібування синтезу ДНК. 5-фторуридин вбудовується в рибонуклеїнової кислоти (РНК) замість уридину, що призводить до порушення процесингу РНК і синтезу білка; фторурацил пригнічує ріст епітеліальних новоутворень, меншою мірою діє на пухлини залозистого походження.

Побічною дією та ускладненнями при застосуванні фторурацилу є анорексія, блювання, діарея, стоматит, езофагіт, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, геморагії, рідше спостерігаються дерматит та алопеція, гіперпігментація; вплив на кровотворення проявляється в окремих випадках вже в середині курсу, а через 8–14 днів після закінчення курсу лікування; можливі болі в ділянці серця, що супроводжуються змінами на кардіограмі за ішемічним типом, стенокардія, тромбофлебіт; можливі неврологічні порушення, запаморочення, атаксія, тремор, неврит зорового нерву, головний біль, ністагм, порушення зору, ейфорія, дезорієнтація; аменорея, азооспермія; кропивниця, бронхоспазм [69].

Треба відмітити, що у хворих на онкологічні захворювання після проведення комплексного протипухлинного лікування спостерігається імунодепресія змішаного генезу [70, 71].

По-перше, факт розвитку онкологічного процесу дозволяє говорити про наявність вихідного дефекту функції імунного нагляду, що дозволяє безперешкодно розмножуватися клітинам, що малігнізувалися.

По-друге, самі пухлинні клітини надають локальний і імуносупресивний вплив за рахунок вироблення різних субстанцій.

По-третє, сучасне комплексне протипухлинне лікування (ХТ) виявляється потужним фактором, що індукують генералізовану імуносупресію [72].

У хворих на РМХ II-III стадії після проведення радикального хірургічного лікування і 4-6 курсів хіміотерапії за схемою САФ спостерігався розвиток лейкопенії і імунодефіциту з переважним зниженням кількісних і функціональних показників клітинного та гуморального імунітету [73].

Загальновідомо, що провідну роль в патогенезі запально-деструктивних процесів в пародонті грають імунологічні механізми. Саме тому клінічні прояви хронічного генералізованого пародонтиту залежать не стільки від патогенності і вірулентності відповідної мікрофлори, скільки від характеру бактеріально-гостальних взаємин, тобто, багато в чому – від ступеня реактивності макроорганізму, що детермінується функціональним станом імунної системи [74].

Ускладнення ХТ з боку порожнини рота. Терапія РМЗ, здійснюючи неспецифічну дію на організм, може призвести до розвитку захворювань ротової порожнини. ХТ, також як і променева терапія, не є тканинспецифічними, отже, вони здатні вражати не тільки ракові клітини, але й пошкоджувати нормальні клітини в фазі мітозу. Тканини порожнини рота особливо сприйнятливі до цих методів лікування РМЗ [28].

Прояви будь-якого виду токсичності внаслідок хіміотерапії матимуть відповідну клінічну картину і на СОПР. Ці прояви можуть протікати у вигляді цілих захворювань, з конкретною клінічною картиною. Також пацієнти можуть відзначати окремі скарги за відсутності на СОПР клінічних симптомів [15].

У механізмі розвитку ускладнень хіміотерапевтичного лікування в порожнині рота визначальне значення мають такі фактори:

1. При дії хіміотерапевтичних препаратів відбувається порушення бар'єрної функції СОПР і пошкодження судин мікроциркуляторного русла. Регенераторна функція СОПР висока, що пов'язано з ранньою появою в ній

глікогену, підвищеним вмістом РНК, накопиченням кислих мукополісахаридів. Хіміотерапевтичні препарати пригнічують механізми швидкої регенерації СОПР. Існуючі в даний час способи діагностики не дозволяють визначати ступінь виразності пошкодження слизової у відповідь на вплив цитостатиків. Але достовірно встановлено зниження контрасту і зменшення товщини епітеліального шару слизової оболонки порожнини рота [75].

Побічний ефект хіміотерапії проявляється, не тільки лише пошкодженням епітеліального шару слизової, але і реакцією ендотелію судин і сполучної тканини підповерхневого шару. Було так само виявлено, що тільки в середньому через 4,5 місяці після закінчення хіміотерапії відбувається відновлення нормальної мікроструктури слизової оболонки порожнини рота [76].

2. Гіпофункція слинних залоз веде до зниження швидкості слиновиділення і зменшення захисних властивостей ротової рідини (слина має бактеріцидні властивості) [77];

3. Нейтропения. Зниження вмісту нейтрофільних гранулоцитів призводить до того, що бактеріальні та грибові збудники, що попадають в стерильні середовища організму, отримують можливість безперешкодно розмножуватися, формувати локальний осередок, поширюватися і, навіть, викликати септичні стани [78].

Наявність вогнищ хронічної інфекції в порожнині рота і значна різноманітність природної мікрофлори порожнини рота становлять найбільшу небезпеку для здоров'я онкологічних пацієнтів. Безсимптомний перебіг, необхідність спеціальних методів діагностики, широка варіабельність мікрофлори, швидке поширення при зниженні захисних властивостей, представляють серйозну небезпеку для здоров'я і життя пацієнта. Одночасний вплив цих факторів при хіміотерапевтичному лікуванні призводить до розвитку таких патологічних станів в порожнині рота, як гіперчутливість СОПР; ксеростомія; мукозит; стоматити

(кандидозний стоматит, герпетичний гінгівостоматит, виразково-некротичний гінгівіт); захворювання пародонту; захворювання твердих тканин зубів [79].

На думку інших авторів, до основних ускладнень лікування РМЗ з боку порожнини рота можна віднести мукозит, ксеростомію, бактеріальну, грибкову або вірусну інфекцію; карієс зубів; дисгезію та остеонекроз [80], підвищений ризик розвитку умовно-патогенних бактеріальних, грибкових та вірусних інфекцій внаслідок імундепресії, спричиненої хіміотерапією [81], зміни тканин пародонту, включаючи гінгівіт, ясенні кровотечі та пародонтальну інфекцію [82].

Хіміотерапія РМЗ, безумовно, більше пов'язана з цими ураженнями, ніж променева терапія, яка, як правило, обмежена областю пухлини [16, 28].

Мукозит – об'єднує термін для уражень слизової рота, глотки, стравоходу і в цілому шлунково-кишкового тракту в результаті протипухлинного лікування. Найчастіше розвивається на 7-10 день від початку хіміотерапії на тлі нейтропенії. Оральний мукозит – це ураження, що характеризується запаленням і ураженням СОПР. За оцінками, близько у 40 % пацієнтів, які лікувались за стандартною ХТ, розвивається мукозит [83, 84].

Adamietz M. із співавт. повідомили, що мукозит може спостерігатися майже у кожного пацієнта і дуже часто є причиною вимушеного переривання ХТ, що загрожує контролю над пухлиною [85].

Оральний мукозит є результатом двох основних механізмів: пряма токсичність ХТ на слизову оболонку та мієлосупресія завдяки проводимому лікуванню [86].

Стан не має специфічних клінічних проявів. Характеризується гіперемією і сухістю СОПР. З'являються ерозії, що мають тенденцію до зростання і формування виразок. Розвинені виразки дуже болючі, з сильною ексудацією і з товстим мембранозний нальотом, аж до плоских некрозів слизової. На язиці спочатку можуть утворюватися бульбашки (бульозний

глотит). В результаті тромбоцитопенії можуть спостерігатися крововиливи СОПР. Часто прояви мукозиту в порожнині рота обмежені катаральним запаленням слизової оболонки губ, що клінічно проявляється у вигляді стягнення і лущення, дифузного запалення, набряку, гіперемії губ і шкіри навколоротової області. Явища катарального хейліту у хворих, що приймають цитостатики, тривають тривалий час [87].

Комплексне пошкодження механізмів резистентності порожнини рота веде до домінування патогенного мікробного, вірусного або грибкового фактора. Бактеріальними агентами частіше є *Pseudomonas aeruginosa*, грам-бактерії і коагулозонегативні стафілококи, які нерідко колонізують СОПР, граючи роль вторинної інфекції при стоматитах, індукованих хіміотерапією.

Розвиток бактеріальних, вірусних або грибкових стоматитів може бути первинним або ускладнювати аліментарні мукозити. Найчастіше в порожнині рота при хіміотерапевтичному лікуванні розвиваються виразково-некротичний гінгівостоматит, герпетичний гінгівостоматит, оперізуючий лишай, кандидозний стоматит [88].

Розвиток хвороб пародонта обумовлено порушенням рівноваги між захисними механізмами пародонта, ротової рідини і патогенною дією мікрофлори порожнини рота. Зниження захисних властивостей пародонта обумовлено нейтропенією, гіпосалівацією і витонченням СОПР. Підвищена чутливість слизової оболонки на тлі зниження значущості для пацієнта підтримки особистої гігієни веде до накопичення зубних відкладень і зростанню шкідливої дії умовно мікрофлори.

Катаральний гінгівіт при ХТ супроводжується вираженим набряком і гіперемією ясенного краю і сосочка, спонтанною кровоточивістю, протікає у важкій формі. На тлі катарального гінгівіту, в умовах поганої гігієни, може розвинути виразковий або гіперпластичний гінгівіти. При виразковому гінгівіті на ясенних сосочках утворюються ерозії і виразки, які досить болючі і кровоточать. При гіперпластичному гінгівіті набряклі, гіпертрофовані гіперемовані ясна охоплюють більше половини коронки зуба, відзначається

болючість і кровоточивість. Пародонтити протікають в стадії загострення. Відзначається кровоточивість і гноетеча з пародонтальних кишень, збільшення рухливості зубів, болючість при накушуванні, формування пародонтальних абсцесів. Біль і виражена клінічна картина призводять до відмови деяких пацієнтів від використання засобів гігієни порожнини рота, що значно ускладнює перебіг цих захворювань [89, 90].

Ксеростомія є також одним з ускладнень проведи мого цитостатичного лікування. Слинні залози дуже чутливі до хіміотерапії. За даними Taichman Н. із співавт. через 1 тиждень ХТ рівень слиноутворення знижується на 36,67-47,9 %. Вплив на слинні залози також залежить від місця розташування пухлини та техніки. Променева терапія, що застосовується при РМЗ, може викликати лише минущу ксеростомію, тим часом вплив хіміотерапії на слиновиділення є більш серйозним [81, 91].

При дослідженні гістологічних змін слинних залоз, спричинених хіміотерапією, було встановлено, що у 50% пацієнтів спостерігалася дилатація протоки, утворення кісти в тканинах залози, дегенерація ацинарної тканини та інфільтрація запальних клітин. У великих слинних залозах був продемонстрований інтерстиційний фіброз, вакуолізація та набряк [92].

У дослідженні Comerlato Jardim L. із співавт. вивчали здоров'я ротової порожнини (OHRQoL) серед жінок з РМЗ, що вижили. Поширеність негативного впливу становила 58,9 %, який був пов'язаний з депресією, діагностикою раку молочної залози, хіміотерапією, кількістю відновлених зубів та ксеростомією [93].

ХТ спричиняє значні зміни у флорі ротової порожнини із збільшенням карієсогенних мікроорганізмів (*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus*, *Candida*). Карієс зубів є багатофакторним захворюванням і тісно пов'язаний з кількістю та якістю слини. Насправді, слина має миючу здатність, ремінералізуючі властивості і здатність буферизувати кислоти, що виробляються карієсогенними видами бактерій. З цієї причини пацієнти, які проходять ХТ, мають більший ризик розвитку карієсу [28].

Стоматологічне лікування до початку циторедуктивної терапії значно знижує ризик виникнення важких інфекцій [94].

Vargas-Villafuerte K.R. із співавторів оцінювали вплив протипухлинної терапії на пародонтальну терапію: вони бачили, що пацієнти, які отримують хіміотерапію РМЗ, менше реагують на нехірургічне лікування пародонта порівняно з пацієнтами, які не мають раку, і тому потребують подальшого лікування [95].

1.3 Сучасні уявлення про етіологію, патогенез та лікування захворювань пародонту

Захворювання пародонту дистрофічно-запального генезу є серйозною проблемою. Трудомісткість консервативного лікування і різноманітність причин захворювань пародонту змушують знову і знову вивчати фактори, що впливають на етіологію і патогенез даного захворювання.

Із кожним роком захворювання тканин пародонту прогресують, охоплюючи від 65 % до 95 % населення земної кулі і різко поширюється серед осіб молодого віку [96-99]

За даними низки авторів захворювання пародонту зустрічаються у 90 % дорослого населення, серед загальної структури стоматологічних захворювань їх поширеність досягає максимально 85 %, значна частина яких припадає на запальні захворювання пародонту [10-103].

Україна належить до країн зі значною поширеністю даної патології, яка залежить від регіону та віку обстежених і досягає 85-95 % [104].

Сучасний рівень знань дозволяє розглядати етіопатогенез захворювань пародонта як мультифакторну модель, що включає наявність мікробної інвазії (бактеріальні пародонтопатогени), неадекватну захисну реакцію імунної системи або її відсутність, вплив негативних місцевих факторів порожнини рота [105-107].

Мікробний зубний наліт і продукти його життєдіяльності є важливою ланкою в ланцюзі факторів, що викликають запальні та деструктивні зміни в тканинах пародонту. Склалася думка про існування колоній асоціативної пародонтопатогенної мікробіоти, яка проявляє свою найвищу активність у зубоясенних борознах і пародонтальних кишнях. Дослідження культур показують, що більш ніж 500 різних видів мікробів можна знайти в дентальних бляшках [108-110].

Особливого значення надають грамнегативним анаеробам, бактероїдам, фузобактеріям, спірохетам, актиноміцетам, анаеробним кокам [111-113].

Потрібно врахувати, що ясенний бар'єр має цілий ряд особливостей, пов'язаних із будовою слизової цього компонента пародонту. Епітелій сулькулярного відділу ясен, розташований навколо шийки зуба, не має зроговілих клітин. Відстань між епітеліальними клітинами цього відділу більша, ніж в інших відділах слизової оболонки ясен. Ці фактори зумовлюють більш високу проникливість епітелію для мікробних токсинів і лейкоцитів [114].

Багато дослідників вважають, пріоритетними для розвитку захворювань тканини пародонту наступні чинники: стать, куріння, вживання алкоголю та наркотичних середників (спосіб життя), робота на шкідливому виробництві; діабет, захворювання шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи [115, 116], ожиріння та метаболічний синдром; остеопороз, нестача кальцію та вітаміну D; стрес [117-123].

Одним із головних патогенетичних факторів, які призводять до патології тканин пародонту, є порушення регіонарної гемодинаміки та мікроциркуляції [124-126].

Важливими моментами патогенезу пародонтиту є також розлади фермент-інгібіторних систем, біокоагуляційна дистрофія, гіпофункція жувальної системи. Значну роль відводять центральній і периферичній

нервовій системі, порушенням обміну, пародонтопатогенній дії ліпідних медіаторів та розладам ендокринної системи [127-129].

Ряд авторів вважає, що клінічна форма захворювання відображає глибину мікробної інвазії [130-132].

Однією із найбільш популярних і сучасних концепцій етіопатогенезу захворювань пародонту є досить великий комплекс механізмів (імунний, антибактеріальний, регенераційний), але вирішальне значення надається стану резистентності тканин пародонта до бактеріальної інвазії [133-136].

Велика кількість досліджень в останні роки присвячено вивченню стану імунної системи у розвитку та перебігу хронічного пародонтиту [137-139].

У хворих хронічним пародонтитом зареєстровано низку порушень у місцевому імунітеті на рівні власної слизової оболонки ясен [140]. Механізми мікробоцидної дії нейтрофілів реалізуються шляхом фагоцитозу, якому передуює реакція опсонізації [137, 141, 142].

Визначено бактеріостатичну дію лактоферрину — маркерного білка специфічних гранул нейтрофілів [141]. Вивчена роль макрофагів у забезпеченні неспецифічних і специфічних захисних реакцій, що сприяють ефективному руйнуванню чужерідних антигенів в яснах і відновленню пошкоджених тканин. Діяльність макрофагів у деструкції пародонта є одним із можливих шляхів виникнення захворювання, так як макрофаги здатні руйнувати власні тканини пародонта за допомогою синтезу великої кількості прозапальних цитокінів [143, 144].

Дисбаланс цитокінів та імуноглобулінів призводить до значних деструктивних змін в тканинах пародонта при розвитку запалення. Плазматичні клітини в запалених яснах характеризуються активним виробленням імуноглобулінів А і в меншій мірі імуноглобулінів М, проникаючих в рідину ясенної борозни [145-148].

Між тим при дослідженні місцевого імунітету порожнини рота було виявлено зниження рівня імуноглобуліну А, лізоциму і високий вміст

цитокінів в ротовій рідині, при цьому зміна рівнів імуноглобулінів наростала відповідно до тяжкості пародонтиту [149, 150]. Крім того, встановлено, що імуноглобуліни, що знаходять у вогнищі запалення при пародонтиті, мають системне і локальне походження [134, 151].

При дослідженні стану загального гуморального імунітету у хворих пародонтитом виявлена системна поліклональна активація В-лімфоцитів і достовірно підвищені концентрації класів G, M, A внаслідок бактеріальної ендотоксемії [136, 152].

При пародонтиті встановлено пригнічення імунних механізмів на рівні слизової оболонки порожнини рота у вигляді зниження фагоцитозу, підвищення вироблення прозапальних цитокінів – ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, зниження рівня протизапального цитокіна ІЛ-4, причому, виявлена кореляція сироваткової і ясенної концентрацій ІЛ-1(β і ФНП) із тяжкістю пародонтиту [151].

Одні дослідники виявили дисбаланс у співвідношенні CD4-лімфоцитів і CD8-лімфоцитів [153, 154]. Інші вчені вважають, що співвідношення хелперних і супресорних популяцій (CD4/CD8) у крові пацієнтів із пародонтитом є показником активності процесу [141]. Характер перерахованих вище порушень вказує на значний дисбаланс між ланками клітинного та гуморального імунітету [155, 156].

Численні публікації вчених і доповіді експертних комітетів ВООЗ свідчать про значне зростання числа хронічних захворювань, обумовлених придбаною вторинною імунною недостатністю (в тому числі в результаті протипухлинного лікування), що сприяє прогресуванню патологічного процесу, розвитку ускладнень, формуванню торпідності до традиційної терапії [105, 106, 157]

Багатьма клінічними й експериментальними дослідженнями обґрунтовано, що тканини пародонту відрізняються високою чутливістю до стресу [158-161].

Нині вважають, що гострий або хронічний стрес має велике значення в ураженнях тканин пародонта, будучи тим провокаційним фактором, який викликає або стимулює розвиток пародонтиту при різних патологічних ситуаціях [162].

У ряді робіт показано, що при хронічних стресових ситуаціях різні форми ураження пародонту спостерігаються більш ніж в 90% випадків [163, 164].

Існують дослідження, які доводять наявність зв'язку між тяжкістю пошкодження пародонта і тяжкістю стресу [165].

На думку деяких вчених, у формуванні механізмів пошкодження м'яких тканин пародонту при стресі провідну роль відіграє гіпоксія, пов'язана з порушенням зовнішнього дихання і газообміну, транспорту та утилізації кисню, про - і антиоксидантного балансу [159, 166, 167].

При розвитку стрес-реакції нерідко спостерігаються мікроциркуляторні порушення, підвищується вміст глюкокортикоїдів, посилюється перекисне окислення ліпідів, що призводить, в тому числі, до пошкодження тканин пародонта у вигляді дегенеративних і запальних змін слизової оболонки і сполучнотканинної основи ясен, деструктивних змін в м'яких і твердих тканинах пародонту [168-170].

Виконані дослідження свідчать про патогенетичний зв'язок остеопорозу кісткової тканини пародонту при стресі з активацією процесів ПОЛ і обґрунтовують доцільність його профілактики і терапії за допомогою засобів антиоксидантної дії [158].

В ході ще одного експерименту на щурах спостерігалось, що в умовах іммобілізаційного стресу розвивалися наступні місцеві зміни: злущування епітелію, дегенеративні зміни сполучної тканини ясен, зменшувалася кількість її остеотканинної основи, знижувалася кількість остеобластів і розвивався остеопороз [171].

В ході дослідження, проведеного Маскуровою Ю.В. із співавт., також була підтверджена роль стресових факторів в генезі ушкоджень пародонта й

показано, що імунодепресивний ефект стресових факторів безпосередньо впливає на гігієнічний статус і антимікробний захист порожнини рота [172].

Кононова О.В. при визначенні показників клітинної ланки системи імунітету у хворих на генералізований пародонтит підтвердила певний взаємозв'язок між проявами психоемоційного стресу, захворюванням пародонта (генералізованим пародонтитом) і клітинною ланкою імунітету. Так, визначення показників субпопуляційного складу лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+) у даної категорії пацієнтів показало найбільше зниження їх абсолютної кількості в пацієнтів в разі поєднання захворювання пародонта і психоемоційного стресу [173].

Рішення проблеми про прямий вплив стресу на етіологію і динаміку онкологічних захворювань та супутню патологію далеко від свого завершення, однак уже зараз можна стверджувати, що інтенсивні посттравматичні реакції, які присутні у частини хворих на РМЗ (в цьому дослідженні – у 24 % жінок), ускладнюють перебіг онкологічного захворювання та супутньої патології, в тому числі захворювань пародонту, роблячи негативний вплив на імунний статус пацієнтів і збільшуючи ризик рецидиву раку або розвитку іншої патології, в тому числі стоматологічної [174].

Лікування захворювань пародонту. Сучасний комплексний план лікування повинен включати етіотропну терапію, спрямовану на усунення причинних факторів, патогенетичну терапію із застосуванням методів і засобів, які впливають на патогенетичні ланки запально-деструктивного процесу в пародонті, симптоматичну терапію, що передбачає використання засобів, які підсилюють захисно-пристосувальні механізми хворого, відновного лікування (реабілітації) [175, 176].

Зазвичай, комплекс загальних лікувальних заходів поєднує у собі зміцнення адаптаційних механізмів організму, вітамінотерапію, рекомендації з дієтичного харчування [177-181].

Незважаючи на ступінь тяжкості та характер перебігу захворювань пародонту, на початковому етапі проводять професійну гігієну порожнини рота, (видалення зубних відкладень ультразвуковим та ручним методами) [182-184], антимікробну та протизапальну терапію [185-187].

Обов'язково, місцеве лікування включає санацію ротової порожнини та гігієнічний догляд [183]. Медикаментозна терапія спрямована на ліквідацію запального процесу в яснах, усунення гіпоксії й порушень мікроциркуляції, призупинення процесу деструкції кісткової тканини, підвищення регенераторної здатності тканин пародонту [188]. Низка авторів вважають, що основний принцип комплексної терапії патології тканин пародонту полягає у застосуванні прицільної антимікробної терапії у поєднанні з адекватною імунокоригуючою терапією [186, 189].

Для зняття запального процесу у тканинах пародонту застосовують аплікації зрошення та ротові ванночки 0,05-0,2 % розчином хлоргексидину і 0,01 % мірамистину, 1 % водним розчином йодинолу, 0,25 % спиртовим розчином хлорофіліпту, накладають пародонтальні пов'язки з аспіриновою маззю, 25 % гелем «Метрогіл-Дента», стоматологічні плівки, до складу яких входять антисептичні середники, нестероїдні протизапальні засоби, антибіотики [190-193].

Захворювання пародонту, доволі часто, виникають на тлі дисбіозу порожнини рота, прогресування якого співставне з ступенем тяжкості патології пародонту. У зв'язку з цим, обґрунтованим є застосування пре- та пробіотиків у комплексному лікуванні захворювань тканин пародонту [194-196].

Перспективним напрямком у комплексній терапії пародонтиту є системне і місцеве застосування імуномодулюючих препаратів. У ряді досліджень встановлено ефективність місцевого застосування лізоциму [197], кверцетин-лецитинового комплексу [198].

Встановлено системну імунокорегуючу дію імудону із підвищенням у крові рівня IgA і активізацією функцій фагоцитуючих клітин [199].

Доцільно використовувати засоби, до складу яких входить лізоцим, оскільки даний фермент є одним з факторів неспецифічного захисту організму, пов'язаного з функцією моноцитарно-макрофагальної системи. Лізоцим стимулює функціональну активність фагоцитів, синтез антитіл, підвищує адгезивні властивості імунокомпетентних клітин, розеткоутворюючі властивості Т-лімфоцитів, а також викликає лізис та дезінтеграцію імунних комплексів [200].

Хороші клінічні результати показало застосування препаратів остеотропної дії – кальцимін, кальцій-Д3 нікомед, використання яких призводить до активації остеоцитів, завдяки чому знижується резорбція кісткової тканини і підвищується можливість відновлення альвеолярного відростка [201].

У сучасній стоматології широко використовують озоновані розчини та олії для ротових ванночок та інсталяцій у пародонтальні кишені.

Для зняття запалення також використовують нестероїдний протизапальний гель «Диклоран». Максимальний ефект цього препарату досягається при комплексному застосуванні його з антибактеріальним гелем «Метрогіл-Дента» [202, 203].

При вираженій кровоточивості та явищах застою в яснах рекомендується застосування препаратів калію, кальцію, таніну, вітамінів А, В1, С, Е, Р [204].

Доповнення традиційного стоматологічного лікування системним та місцевим застосуванням антиоксидантних препаратів показало зниження показників вільнорадикального окислення і збільшення антиоксидантного захисту [205].

У комплексній терапії запальних захворювань пародонту використовують фізіотерапевтичні процедури, які спрямовані на зменшення активності запальних процесів, покращення трофіки тканин, оптимізацію репаративних процесів і зняття больового синдрому. Напоширенішими є електрофорез лікарських засобів, дарсонвалізація, флюктуоризація,

діатермометрія, ультразвук, ультрафіолетове та лазерне випромінювання, гідротерапія та масаж [143, 204]. Широкого використання з позитивним ефектом набула фотодинамотерапія [206].

На сьогодні, провідні виробники випускають ряд гігієнічних засобів (зубних паст, ополіскувачів), які наділені лікувально-профілактичними властивостями з протизапальною дією на тканини пародонту. Доволі часто до складу таких засобів входять рослинні середники [207, 208].

При призначенні лікування хворим із захворюваннями пародонту слід враховувати наявність супутньої соматичної патології. Особливості розвитку запальних захворювань пародонту на тлі РМЗ після проведеної ХТ вимагають подальшого удосконалення схеми лікування.

Резюме

Отже, отримані результати орієнтовані на два напрямки: з одного боку, пародонтит в уражених жінок призводить до збільшення ризику розвитку РМЗ; з іншого боку, у хворих на РМЗ після лікування самого раку спостерігається більша поширеність пародонтиту. Можливим поясненням є те, що пародонтоз пов'язаний із збільшенням вироблення активних видів кисню, які завдають шкоди клітинам і тканинам господаря. Побічні продукти запалення ротової порожнини потрапляють у кров, що може посилити проліферацію клітин та мутагенез, що дозволяє розвивати та поширювати рак.

Доречно спостерігати, як зниження імунної захисної сили внаслідок пухлини та її лікування може бути фактором, що сприяє розвитку захворювань пародонту, оскільки це має бактеріальну етіологію.

Хвороби пародонта є осередками хронічної одонтогенної інфекції, підвищуючи ризик розвитку септичних станів. Підтримання нормального рівня гігієни порожнини рота, особливо в умовах ксеростомії, буде значно знижувати ризик розвитку і тяжкість перебігу, як захворювань пародонту, так

і захворювань СОПР у хворих з онкологічною патологією, що знаходяться на хіміотерапевтичному лікуванні.

Хіміотерапевтичні препарати надають системну токсичну дію, часто виявляється в порожнині рота у вигляді аліментарного мукозиту, стоматитів, хвороб періодонта, що мають тяжкий перебіг і в деяких випадках є причиною відмови від подальшого хіміотерапевтичного лікування.

Хронічна одонтогенна інфекція на тлі імуносупресивної дії хіміотерапії та стресового стану хворих значно обтяжує перебіг захворювань порожнини рота, а в деяких випадках може бути причиною розвитку септичних станів, що загрожують життю пацієнта.

Профілактикою ускладнень хіміотерапевтичного лікування у хворих на онкологічні захворювання є ретельна діагностика одонтогенної інфекції і санація порожнини рота на етапі підготовки до хіміотерапії. Формування у пацієнта стійкого знання і вміння в підтримці індивідуальної гігієни порожнини рота.

Як було сказано раніше, наслідки терапії раку молочної залози мають величезний вплив на здоров'я ротової порожнини пацієнта; отже, оцінка стану здоров'я ротової порожнини до, під час та в кінці лікування повинна бути включена до протоколів лікування хворих з РМЗ, щоб перехопити початкові ураження та сприяти прихильності пацієнта до лікування.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети і вирішення завдань дисертаційної роботи проведено комплекс експериментально-клінічних досліджень.

Набір й первинне стоматологічне обстеження хворих проведені на базі Комунального некомерційного підприємства «Одеський обласний онкологічний диспансер».

Клінічні, рентгенологічні, експериментальні, лабораторні дослідження проведені на базі Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України », м Одеса.

Морфологічні дослідження виконані на базі Державного закладу «Луганський державний медичний університет» МОЗ України.

Імунологічні дослідження проведені на базі Державної установи «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», м. Одеса.

2.1 Експериментальні дослідження

Експериментальні дослідження проведені згідно вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [209] та Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах [210] з дотриманням біоетичних норм.

Всього було проведено 3 серії експериментальних досліджень (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Характеристика експериментальних досліджень

Серія експерименту	Мета експерименту	Експериментальна модель	Кількість використаних щурів
1	Оцінка впливу протипухлинного препарату циклофосфану на стан неспецифічного імунітету в порожнині рота й в організмі	Імунодефіцит (циклофосфан)	20 білих щурів
2	Оцінка впливу імунодефіцитного стану на регенеративні можливості слизової оболонки порожнини рота	Травматичний стоматит, імунодефіцит (циклофосфан)	48 білих щурів
3	Визначення впливу гепатопротектору «Лекасіл» на стан слизової оболонки щоки щурів з токсичним гепатитом	Токсичний гепатит (гідразин сульфату)	28 білих щурів (самки)

Перший експеримент проведено з метою оцінки впливу протипухлинного препарату циклофосфану на стан неспецифічного імунітету в порожнині рота й в організмі в цілому.

У досліді було використано 20 білих щурів стадного розведення віком 3 місяці з середньої масою тіла 120 ± 12 г. Згідно з метою експерименту тварини були поділені на 2 групи по 10 щурів у кожній:

1 група – контрольна (інтактні щури);

2 група – основна, щурам якої вводили циклофосфан (ОАО «Київмедпрепарат», Україна), внутрішньоочеревно у дозі 45 мг/кг 2 рази.

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

методом, використовуючи в якості субстрату суспензію ацетонового порошку клітин *Mycrococcus lysodeikticus* (стандарт-штам 2665) в фосфатному буфері з рН 6,2 [10]. За 1 одиницю активності приймали зміну оптичної щільності на 1,000 за 1 хвилину інкубації при +30 °С [211].

Метою другого експерименту була оцінка впливу імунодефіцитного стану експериментальних тварин на регенеративні можливості слизової оболонки порожнини рота.

Було використано 48 білих щурів стадного розведення.

Щурам всіх груп був змодельований травматичний стоматит, який відтворювали шляхом нанесення дозованої травми на слизову оболонку щоки очним трепаном діаметром 3 мм шляхом легкого натискання, пошкоджуючи при цьому слизову оболонку. Травму наносили під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг внутрішньоочередно) [212].

В залежності від моделювання зниженого рівня імунологічної реактивності організму щури були поділені на 2 групи:

1 група (контрольна) – 16 щурів, яким моделювали тільки травматичний стоматит;

2 група (основна) – 16 щурів, яким за тиждень до моделювання травматичного стоматиту внутрішньом'язово вводили циклофосфан у дозі 0,6 мг через день протягом тижня.

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

Третій експеримент проведено з метою визначення впливу гепатопротектору «ЛеКаСіл» на стан слизової оболонки щоки щурів з токсичним гепатитом і порівняння його дії із загальновідомим препаратом квертулін. «ЛеКаСіл» містить лецитин соняшниковий, макуху розторопші,

цитрат кальцію та випускається НПА «Одеська біотехнологія» згідно ТУ У 10.8-37420386-004: 2016.

Експеримент проведено на 28 білих щурах стадного розведення (самки, 3 місяці, середня жива маса 115 ± 12 г), розподілених в 4 рівні групи:

1-а група – контрольна (інтактні щури),

2-а група – дослідна, щурам якої відтворювали токсичний гепатит (ТГ) за допомогою гідразин сульфату (50 мг/кг внутрішньоочеревинно щодня протягом 3 днів: на 8-й, 9-й і 10-й дні досвіду [Пустовойт П. И. Ферментные сдвиги в крови и печени при гидразиновой интоксикации / П. И. Пустовойт, Н. Г. Антипов. – Тезисы докладов III съезда фармакологов УССР. – Винница, 1977. – С. 5.].

3-я група – основна, щурам якої відтворювали токсичний гепатит та з першого дня експерименту давали з кормом гепатопротектор «ЛеКаСіл» в дозі 300 мг/кг;

4-а група – порівняння, щурам якої також відтворювали токсичний гепатит та з першого дня експерименту давали з кормом квертулін в такому ж дозуванні (300 мг/кг).

Умертвіння щурів здійснювали на 15-й день досвіду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Забирали слизову оболонку щокі і отримували сироватку крові.

У сироватці крові щурів визначали рівень «печінкових» маркерів: білірубину [213], аланінтрансферази (АЛТ) [213], лужної фосфатази (ЛФ) [214].

Для приготування гомогенатів відібрані зразки слизової оболонки щокі ретельно розтирали у фарфорових ступках зі склом, додавали охолоджений фізіологічний розчин й переносили у васерманівські пробірки для центрифугування, яке проводили при температурі $+4^{\circ}\text{C}$ протягом 15 хв зі швидкістю 3000 об. в хвилину. Гомогенати готували з розрахунку 20 або 50 мг сирової тканини на 1 мл фізіологічного розчину. Всі дослідження проводили в надосадовій рідині центрифугата.

У гомогенатах слизової щочки визначали рівень біохімічних маркерів запалення [215]: вміст малонового діальдегіду (МДА) і активність еластази, показник мікробного обсіменіння – активність уреаз, показник неспецифічного імунітету – активність лізоциму і активність антиоксидантного ферменту каталази.

За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [215], а за співвідношенням відносних активностей уреаз і лізоциму – ступінь дисбіозу [216].

2.2 Клінічні дослідження

У клінічних дослідженнях взяло участь 126 жінок віком від 32 до 46 років. Жінки старшого віку не включалися у дослідження у зв'язку з можливою менопаузою, гормональними перебудовами в організмі й пов'язаними з цим ускладненнями стоматологічного статусу з боку пародонту [217-220].

Клініко-лабораторні дослідження складалися з трьох етапів (табл. 2.2).

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

Було обстежено 58 жінок з РМЗ, в яких з моменту оперативного втручання з приводу РМЗ пройшло 1-1,5 роки та які на момент обстеження пройшли 4-6 курсів ХТ за схемою FAC (фторурацил 500 мг/м² внутрішньовенно в 1-й день, доксорубицин 50 мг/м² внутрішньовенно в 1-й день, циклофосфамід 500 мг/м² внутрішньовенно в 1-й день) [7, 221].

Таблиця 2.2

Розподіл жінок, що прийняли участь у дослідженні

Етап дослідження	Мета дослідження	Група дослідження	Характеристика обстежених
1-й етап	Порівняльна оцінка стану тканин пародонту та рівня гігієни порожнини рота у жінок після проведення ХТ з приводу РМЗ та практично здорових жінок	Група порівняння	24 жінки аналогічного віку, без соматичної патології, що не приймають жодних лікарських засобів протягом тривалого часу
		Основна група	58 жінок з РМЗ/ХТ*
2-й етап	Порівняльна оцінка стану тканин пародонту, гомеостазу ротової рідини, функціонального стану слинних залоз та імунологічної резистентності жінок з ГП в залежності від наявності соматичної патології	Контрольна група	18 жінок без запалення у тканинах пародонту й будь-якої соматичної патології
		Група порівняння	19 жінок з ГП I-II ст., без соматичної патології
		Основна група	49 жінок з ГП I-II ст. + РМЗ/ХТ
3-й етап	Оцінка ефективності застосування лікувально-профілактичних комплексів у жінок з РМЗ/ХТ	Контрольна група	14 жінок з ГП I-II ст. + РМЗ/ХТ + базова терапія
		Група порівняння	18 жінок з ГП I-II ст. + РМЗ/ХТ + місцевий ЛПК
		Основна група	21 жінка з ГП I-II ст. + РМЗ/ХТ + повний ЛПК

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

За стадіями патологічного процесу було: Па стадія (T2N0M0) – 23 жінки (39,7 %); Пб стадія (T2N1M0) – 26 жінок (44,8 %); Ша стадія (T3N1M0, T3N2M0, T4N1M0) – 9 жінок (15,5 %).

Всі жінки знаходилися на диспансерному спостереженні в КНП «Одеський обласний онкологічний диспансер».

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

На другому етапі були вивчені клінічні особливості перебігу ГП I-II ст. у жінок після ХТ з приводу РМЗ у порівнянні з перебігом ГП I-II ст. у жінок без соматичної патології. Жінки з більш важкими стадіями ГП у дослідження не включалися через необхідність проведення хірургічного етапу лікування генералізованого захворювання пародонта, проте більша частина пацієнток після перенесеної ХТ не погоджувалася на проведення оперативних втручань.

На цьому етапі було відібрано 49 жінок з ГП I-II ст., після проведеної ХТ з приводу РМЗ, які склали основну групу. 19 жінок з ГП I-II ст., без соматичної патології, які звернулися за стоматологічною пародонтологічною допомогою або знаходилися на диспансерному спостереженні у лікаря-пародонтолога, склали групу порівняння.

Ще 18 жінок склали контрольну групу. До цієї групи увійшли жінки або з інтактним пародонтом (7 жінок, 38,9 %) або з запальними захворюваннями пародонта (хронічний катаральний гінгівіт) (11 жінок, 61,1 %), які вже були просановані та проліковані лікарем-пародонтологом, тобто на момент обстеження не мали запального процесу в пародонті.

У всіх жінок було досліджено стан тканин пародонту з індексною оцінкою, за допомогою біохімічних досліджень ротової рідини оцінено стан антиоксидантної системи (АОС), перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), неспецифічного захисту та мікробного обсіменіння (за ступенем дисбіозу) порожнини рота, а також визначені основні імунологічні показники сироватки крові, які відбивають загальну імунологічну резистентність організму.

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

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

Критеріями виключення жінок з дослідження через півроку був повторний курс ХТ з приводу онкопатології, інша соматична патологія у стадії декомпенсації (у вигляді ускладнення ХТ або РМЗ), використання інших лікарських засобів або засобів нетрадиційної медицини протягом тривалого часу з метою повної реабілітації, тому через 6 місяців контрольна група була представлена 10 жінками, група порівняння – 14 жінками, основна група – 15 жінками.

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

Мотивація, інструктаж пацієнта і його співпраця з лікарем багато в чому визначають успіх лікування. Мотивація – один з найважчих елементів лікування, якому, на жаль, лікарем приділяється часто недостатньо уваги [222].

Тому перед початком лікування були проведені бесіди зі всіма пацієнтками, що прийняли участь у дослідженні: були пояснені причин виникнення і розвитку захворювань пародонту, а також можливостей їх профілактики та лікування; окреслена роль самих жінок в проведеному

лікуванні (зміна звичок, щоденний самоконтроль гігієни порожнини рота); а також навчання правильному догляду за порожниною рота і контроль гігієнічного стану.

Всім пацієнткам була проведена санація порожнини рота, що включає лікування карієсу і його ускладнень, заміну металевих пломб на композитні, шинування (за показаннями), а також проведена професійна гігієна порожнини рота (scaling, root planning з використанням ручних універсальних кюрет і кюрет Gracey без використання ультразвукових приборів, поліровка зубів з використанням апарату AIR-FLOW S1 та порошку AIR-FLOW Plus або за допомогою циркулярних щіток і полірувальних силіконових чашечок та пасти Detartrine Z, Septodont), аплікації, інстиляції антисептику мірамістин (реєстрація № UA/1804/01/01) [223].

Слід зазначити, що початково у базову терапію ГП був включений 0,05 % розчин хлоргексидину (для використання у домашніх умовах в тому числі), проте вже через декілька днів частка пацієнток (39,6 % осіб) почали скаржитися на ще більш виражене порушення смакової чутливості, деякі з жінок (13,2 %) – на швидку появу твердого нальоту після проведення професійної гігієни порожнини рота, тому хлоргексидин було замінено на мірамістин, після використання якого жінки скарг не пред'являли.

Аналогічна ситуація склалася з рекомендацією використання зубної нитки, при використанні якої жінки скаржилися на больові відчуття й кровоточивість ясен через витончення слизової оболонки порожнини рота.

В залежності від призначеного подальшого лікування було сформовано 3 групи пацієнток з РМЗ/ХТ (див. табл. 2.2):

1 група – контрольна, 14 жінок з ГП I-II ст., яким було проведено базове лікування;

2 група – порівняння, 18 жінок з ГП I, I-II ст., яким додатково до базової терапії був призначений ЛПК місцевої дії.

3 група – основна, 21 жінка з ГП I-II ст., яким були призначені ЛПК місцевої та загальної дії (повний ЛПК) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

**Характеристика лікувально-профілактичного комплексу для
застосування в період активного пародонтологічного лікування
генералізованого пародонтиту у жінок, що пройшли ХТ з приводу РМЗ**

Засіб, що використовується		Діюча речовина	Основна дія	Режим застосування
Місцевої дії	Мукозо-адгезивний гель «Квертулідон»	імудон, інулін, кверцетин, цитрат кальцію	антиоксидантна, нормалізація мікробіоценозу порожнини рота	вранці
	Мукозо-адгезивний гель «Ехіпозол»	ехінацея, подорожник і золототисячник	імуномодельююча, стимуляція слиновиділення, протизапальна, ранозагоююча	ввечері
	Зубна паста «Blend-a-med Pro-Expert Здорова свіжість»	Stannous Complex (розчинний фторид, стабілізоване двоховалентне олово, гекса-метафосфат)	карієспрофілактична, протизапальна, зменшення інтенсивності утворення зубного нальоту/каменю	2 рази на день
Загальної дії	«Лекасил»	лецитин соняшниковий, макуха розторопші, цитрат кальцію	гепатопротекторна, антидисбіотична, ангіопротекторна	по 1-2 табл. 3 рази/день, через 1-1,5 години після прийому їжі, протягом 1 міс.
	«Поліоксидоній»	азоксимеру бромід	імуномодулююча, детоксикаційна, антиоксидантна	по 6 мг в одній ін'єкції 2 рази на тиждень протягом 1 міс.
	«Адаптол»	мебікар	седативна, ноотропна, антиоксидантна	по 1 табл. (500 мг) 2 рази на добу протягом 1 міс.

ЛПК місцевої дії передбачав використання мукозoadгезивних гелів «Квертулідон» і «Ехіпозол» та мультифункціональної зубної пасти «Blend-a-med Pro-Expert Здорова свіжість».

Мукозoadгезивний гель «Квертулідон» містить імуностимулятор імудон, пребіотик інулін, біофлавоноїд кверцетин й цитрат кальцію. Гель розроблений співробітниками ДУ «ІСЦЛХ НАМН», його ефективність доказана багатьма дослідженнями [224-226].

Мукозoadгезивний гелт «Ехіпозол» (Висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-04/46398 від 18.07.2014 р., ТУ У 20.4-02012-001:2012) містить настої лікарських рослин ехінацеї, подорожника і золототисячника, за рахунок яких володіє імуномодулюючою, протизапальною, ранозагоюючою дією та здатністю стимулювати слиновиділення [227].

Мультифункціональна зубна паста «Blend-a-med Pro-Expert Здорова свіжість» містить запатентований комплекс Stannous Complex, який складається з трьох активних компонентів – розчинного фториду, стабілізованого двоховалентного олова і гексаметафосфату.

Розчинний фторид забезпечує ремінералізацію емалі, захищаючи її від руйнівного впливу бактерій. Стабілізоване двоховалентне олово володіє антибактеріальною дією, запобігає утворенню нальоту, знижує чутливість емалі, запобігаючи розвитку її ерозії. Гексаметафосфат – дієвий інгредієнт проти зубного каменю і нальоту [228].

До складу ЛПК загальної дії входили гепатопротектор «Лекасил», імуномодулятор «Поліоксидоній» та седативний засіб «Адаптол».

Гепатопротектор «Лекасил» розроблено співробітниками ДУ «ІСЦЛХ НАМН» та випускається НПА «Одеська біотехнологія» (Дозвіл МОЗ України № 602-123-20-2/12102 від 25. 04. 2017 р.; ТУ У 10. 8-37420386-004: 2016). За рахунок введення до складу лецитину соняшникового, макухи розторопші,

цитрату кальцію засіб володіє гепатопротекторною, антидисбіотичною, ангіопротекторною, остеопротекторною дією.

«Поліоксидоній» (ТОВ "НПО Петровакс Фарм", Російська Федерація) (Реєстрація № UA/5334/01/01 від 25.10.2017 р., необмежена), володіє імуномодулюючою, детоксикаційною, антиоксидантною дією та широко застосовується в медицині для нормалізації імунного статусу в комплексній терапії РМЗ [229-231].

Враховуючи той факт, що РМЗ викликає у жінок важкий психологічний стрес, що нерідко призводить до розвитку тривожно-депресивних симптомів, до ЛПК було включено адаптоген «Адаптол» (АТ "Олайнфарм", Латвія) (Реєстрація № UA/2785/01/02 від 20.08.2015 р., Наказ МОЗ № 537 від 20.08.2015 р.), що володіє не тільки седативною, а й ноотропною та антиоксидантною дією.

Після пародонтологічного лікування жінкам всіх груп спостереження був призначений комплекс засобів індивідуальної гігієни для догляду за порожниною рота в період ремісії генералізованого пародонтиту. Враховуючи, що основними скаргами пацієнток з боку порожнини рота (навіть після лікування ГП) була сухість в порожнині рота, неприємний запах з рота та швидке утворення зубного нальоту, до ЛПК були включені засоби індивідуальної гігієни, які володіють здатністю зменшувати інтенсивність утворення зубного нальоту і каменю, усувають відчуття сухості в порожнині рота, мають протизапальну, протигрибкову дію (табл. 2.4)

Таблиця 2.4

**Схема індивідуальної гігієни порожнини рота для застосування
жінками, що пройшли ХТ з приводу РМЗ, в період ремісії
генералізованого пародонтиту**

Засіб, що використовується	Діюча речовина	Основна дія	Режим застосування
Зубна паста «VITIS gingival»	Провітамін В5, хлорид цетил-піридину, лактат цинку, фторид натрію	зменшення інтенсивності утворення зубного нальоту і каменю, протизапальна, бактерицидна, протигрибкова, ремінералізація емалі	Вранці
Зубний еліксир «Лізодент»	лізоцим з яєчного білка, цетавлон, вітамін В2	антимікробна, ранозагоювальна, протівірусна, імуностимулююча очищувальна, протизапальна	1 ч.л. на 1/4 склянки води, 2-3 рази на добу
Зубна паста для усунення сухості в порожнині рота Dentaïd xeros	бетаїн, фторид натрію, ксиліт, алантоїн	усунення відчуття сухості в порожнині рота, протизапальна, захисна,	Ввечері
Гель для усунення сухості в порожнині рота Dentaïd xeros	бетаїн, фторид натрію, ксиліт, алое вера	зміцнення емалі, запобігання появі неприємного запаху з рота	Ввечері

Перед проведенням клініко-лабораторних досліджень у хворих ретельно збирали анамнез.

Визначення стоматологічного статусу проводили за загально-прийнятою методикою. Оцінювали стан ясенних сосочків, маргінальної та альвеолярної частини ясен, відмічали наявність гіперемії, набряку, кровоточивості, зубних відкладень. Звертали увагу на вираженість рецесії ясен, оголення і підвищену чутливість шийок зубів, наявність травматичної оклюзії.

Стан гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою індексів [232]:

- індексу гігієни Грін-Вермільйона (Green, Vermillion, 1960) з урахуванням компонента зубного каменю (в балах - від 0 до 3);
- індекс Silness-Loe, що дозволяє оцінити кількість м'якого зубного нальоту в приясеній ділянці (в балах - від 0 до 3);
- індексу Stallard, заснованого на визначенні нальоту на вестибулярної поверхні коронки зуба (в балах - від 0 до 3).

Для оцінки стану тканин пародонта використовували [232, 233]:

- папілярний-маргінально-альвеолярний індекс РМА% (Parma C., 1960), який характеризує наявність запального процесу і його поширеність (в % - від 0 до 100 %);
- індекс кровоточивості ясен - «зондова проба» на кровоточивість по Мюллеману-Коуеллу (у балах від 0 до 3);
- пародонтальний індекс (PI) Рассела (Russel A., 1956), що характеризує не тільки ступінь запалення ясен, а й ступінь деструкції кісткової тканини (в балах – від 0 до 8).
- глибина зондування пародонтальних кишень (ПК), яку визначали за допомогою пародонтального зонда з чотирьох сторін зуба.
- втрата епітеліального прикріплення, для оцінки якої визначали відстань від емалево-цементної межі до дна пародонтальної кишені (у мм).

Досліджували наявність і характер ексудату із патологічних кишень. Ступінь рухомості зубів визначали за загальноприйнятою методикою [234].

Оцінка протизапальної ефективності комплексного лікування ГП проводилася за індексом кровоточивості, оцінка пародонтопротекторної ефективності – за індексом Рассела за формулами 2.1 й 2.2 відповідно:

$$ПЗЕ = 100 - \left(\frac{K_{(ос)}}{K_{(пор)}} \cdot 100 \right), \quad (2.1)$$

де ПЗЕ – протизапальна ефективність в процентах, $K_{(ос)}$ и $K_{(пор)}$ – значення індексу кровоточивості в основній групі і групі порівняння відповідно.

$$ППЕ = 100 - \left(\frac{PI_{(oc)}}{PI_{(пор)}} \cdot 100 \right), \quad (2.2)$$

де ППЕ – пародонтопротекторна ефективність в процентах, $PI_{(oc)}$ и $PI_{(пор)}$ – значення пародонтального індексу РІ в основній групі і групі порівняння відповідно.

Діагноз встановлювали згідно класифікації захворювань пародонту Данилевського М.Ф. [235].

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

Функціональну активність слинних залоз визначали за швидкістю нестимульованого слиновиділення, для чого ранком натщесерце збирали ротову рідину в пробірку протягом 5 хвилин [236]

Клініко-лабораторні дослідження були проведені до початку стоматологічного лікування, через 1 місяць, через 6 місяців.

2.3. Біохімічні дослідження

Для об'єктивної оцінки клінічного стану тканин пародонта і впливу використовуваного комплексу заходів проводили лабораторні (біохімічні) дослідження.

Забір ротової рідини для біохімічних досліджень проводили вранці натщесерце, визначали швидкість слиновиділення, після чого проби заморожували для подальших біохімічних досліджень [237].

У ротовій рідині пацієнтів проводили біохімічні дослідження активності лейкоцитарного ферменту еластази [238], активності каталази [215], вмісту МДА [215].

За результатами біохімічних досліджень розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) за формулою 2.3:

$$АПІ = \frac{A_{\text{каталази}}}{C_{\text{МДА}}} \times 10 \quad (2.3)$$

де А каталази – активність каталази (мкат/кг); С_{МДА} – концентрація МДА (ммоль/кг) [239].

Про рівень обсіменіння порожнини рота умовно-патогенною і патогенною мікрофлорою судили за активністю уреазі [215], а неспецифічного антимікробної захисту – за активністю лізоциму [197]. Ступінь дисбіозу (СД) розраховували за співвідношенням відносної активності уреазі до відносної активності лізоциму (за методом Левицького А.П.) [211].

2.4. Імунологічні дослідження

Вивчення особливостей імунологічного статусу у пацієнток з ГП проводилось імуноцитогістохімічним методом з використанням моноклональних антитіл (ПАП-метод з використанням імунного комплексу пероксидаза - антипероксидаза) [240, 241].

У периферичній крові обстежуваного контингенту визначали такі імунологічні показники:

1. Абсолютна кількість лейкоцитів.
2. Відносна кількість лімфоцитів.
3. Абсолютна кількість лімфоцитів.
4. Відносний і абсолютний вміст Т-лімфоцитів по CD3.
5. Відносний і абсолютний вміст Т-хелперів по CD4.
6. Відносний і абсолютний вміст Т-цитотоксичних-супресорів по CD8.
7. Співвідношення (CD3CD4 /CD3CD8) - імуnoreгуляторний індекс (ІРІ).
8. Відносний і абсолютний вміст В-лімфоцитів по CD 19.

9. Відносний і абсолютний вміст природних кілерів по CD16.

10. Відносна кількість фагоцитуючих гранулоцитів.

11. Вміст імуноглобулінів класів А, М і G.

Додатково проводили визначення експресії найбільш показових маркерів лімфоцитів, а саме:

CD25 - функціонує як рецептор інтерлейкіна-2 (ІЛ-2), Тас-антиген-високо О-N-глікозована молекула типу І. Молекулярна маса 55 кД. Виражена експресія у Т-клітинах, які стимулюються фітогемаглютинином (ФГА), у В-клітинах, що стимулюють анти-IgM-антитіла, моноцити, і на макрофагах, активованих ліпополісахарідом (ЛПС).

CD54 - ICAM-1 (intercellular adhesion molecule - 1) - молекула міжклітинної адгезії першого типу, молекула ендотеліальних клітин. Належить до суперсімейства імуноглобулінів, член сімейства IgSF. Молекулярна маса 90 кД. Експресія цих молекул може бути постійною або індукцибельною. Головною функцією ICAM-1 є забезпечення адгезії нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів до активованого судинного ендотелію з наступною їх міграцією у вогнище запалення. ICAM - 1 бере участь також в контактних взаємодіях клітин в імунних реакціях: Т-лімфоцита з моноцитом, цитотоксичного Т-лімфоцита з клітиною-мішенню. Високий рівень експресії CD54 на активованих ендотеліальних клітинах, клітинах деяких пухлин, помірний - на активованих Т-лімфоцитах, активованих В-лімфоцитах і моноцитах. Експресія CD54 індукується на епітеліальних, ендотеліальних клітинах і фібробластах при дії цитокінів (фактору некрозу пухлин (ФНП), інтерлейкіну-1 (ІЛ-1)). Взаємодія з CD 11a/CD18 (LFA - 1) або CD11b/CD18 призводить до розвитку імунних реакцій і/або запалення.

CD95 - антиген апоптозу 1 (APT1), або Fas -антиген з молекулярною масою 45 кД. Опосередкує сигнали, що індукують апоптоз. Трансмембранна молекула першого типу, що відноситься до суперсімейства рецепторів ФНП. Має високий рівень експресії на активованих Т- і В-клітинах.

2.5. Морфологічні дослідження

Об'єктом для проведення морфологічних досліджень була слизова оболонка щоки експериментальних тварин.

Для досліджень виділяли ділянки слизової оболонки щоки, фіксували їх в 10 % нейтральному формаліні, готували зрізи товщиною 3 мкм, препарати зафарбовувалися гематоксилін-еозином по Мак-Манусу. Для ідентифікації окремих структурних компонентів слизової оболонки щоки деякі препарати зафарбовували за Ван-Гізоном. [242].

Після фіксації, проводки в спиртах зростаючої концентрації і занурення в парафін з кожного блоку слизової оболонки щоки експериментальних тварин виготовляли серійні зрізи товщиною 5 мкм. Препарати фарбували гематоксиліном і еозином з наступним мікроскопічним дослідженням при збільшенні $\times 100$ і $\times 400$.

Морфометрія гістологічних препаратів починалася з стереометричного дослідження за допомогою мікроскопа при збільшенні $\times 100$. Морфометрія гістологічних препаратів здійснювалась методом «точкового рахунку». На комп'ютерне зображення гістологічного препарату накладалася сітка з горизонтальних і вертикальних ліній, перетину яких утворювали 100 точок. Кількість точок, що впали на структуру відповідало питомому обсягу цієї структури в тканині [242].

Дослідження слизової оболонки починалося з визначення співвідношень незміненої строми, судин, набряку, запальних інфільтратів, ділянок дистрофічних змін і крововиливів. У кожному спостереженні досліджували 30 полів зору гістопрепаратів, що становило 3000 точок. Реєструвалися точки, які впали на незмінену строму, судини і патологічні зміни в слизовій щоки.

2.6. Статистичні дослідження

Отримані цифрові дані експериментальних, клінічних і лабораторних досліджень піддавалися статистичній обробці відповідно до мети і завдань роботи.

Статистичну обробку результатів проводили біостатистичними методами аналізу на персональному комп'ютері IBM PC в пакетах Microsoft Excel 2010 і Statistica 6.1 (StatSoftInc., Серійний № AGAR909E415822FA) в режимі Windows XP.

Залежно від типу даних (кількісні, якісні), закону розподілу (нормальний, асиметричний) опис результатів дослідження проводився з використанням параметричних і непараметричних статистичних методів [243-246].

Основні статистичні характеристики, наведені в описі результатів дослідження, в таблицях і на графіках, включають: кількість спостережень (n), середню арифметичну (M), стандартне відхилення (SD , σ), стандартну помилку середньої величини (SE , m), рівень статистичної значущості (p).

Статистично значуща відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t -критерію Ст'юдента [247].

РОЗДІЛ 3

**РЕЗУЛЬТАТИ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ТА КЛІНІКО-
ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ЖІНОК З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ
ПАРОДОНТИТОМ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ З
ПРИВОДУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

3.1 Клініко-лабораторна оцінка стану тканин пародонту, рівня гігієни порожнини рота й гомеостазу ротової рідини жінок з генералізованим пародонтитом після ХТ з приводу раку молочної залози

Взаємозв'язок між захворюваннями пародонта і раком молочної залози доведений багатьма дослідженнями [3-5]. Розвиток або посилення хвороб пародонта у пацієнток, що піддаються ХТ, обумовлено порушенням рівноваги між захисними механізмами пародонту, ротової рідини і патогенною дією мікробіоти порожнини рота. Зниження захисних властивостей пародонту обумовлено нейтропенією, гіпосалівацією і витонченням слизової оболонки порожнини рота (СОПР). Підвищена чутливість слизової оболонки на тлі зниження значущості для пацієнта підтримки особистої гігієни веде до накопичення зубних відкладень і зростанню шкідливої дії умовнопатогенної мікрофлори, що значно обтяжує перебіг захворювань пародонту [15]. У зв'язку з цим становить інтерес вивчення стану тканин пародонта у жінок після ХТ з приводу з РМЗ для розробки підтримуючої стоматологічної терапії після проведення антинеопластичного лікування.

Порівняльна оцінка стану тканин пародонту та рівня гігієни порожнини рота була проведена у 24 жінок без соматичної патології аналогічного віку та у 58 жінок після перенесеної ХТ.

Після збору анамнезу у жінок з РМЗ, що пройшли декілька курсів ХТ, було встановлено, що їх основними скаргами з боку порожнини рота були сухість СОПР (93,1 % обстежених), порушення смакової чутливості у вигляді гіпогезії (69,0 %) або дисгезії (24,1 %), набряк бокових поверхонь язика (43,1 %), тріщини губи та ангулярний хейліт (84,5 %) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

**Основні скарги щодо стану порожнини рота у пацієнток після
проведеної ХТ з приводу РМЗ (n = 58)**

Основні скарги	Кількість пацієнток
Сухість СОПР	54 жінки (93,1 %)
Гіпогезія	40 жінок (69,0 %)
Дисгезія	14 жінок (24,1 %)
Набряк язика	25 жінок (43,1 %)
Ангулярний хейліт	49 жінок (84,5 %)
Кровоточивість ясен	27 жінок (46,6 %)
Періодична рухливість зубів	23 жінки (39,7 %)
Наліт	45 жінок (77,6 %)
Неприємний запах з рота	22 жінки (37,9 %)

41 пацієнтка (70,7 %) скаржилися на збільшення частоти рецидивування хронічного герпесу СОПР та губ (з 1-2 раз на рік до лікування РМЗ до 3-6 разів за останній рік), що свідчить про зміну форми герпетичного стоматиту з легкої на середню або важку, що можна пояснити виникненням вторинного імунodefіциту після проведеної ХТ.

Основними скаргами з боку тканин пародонту були кровоточивість ясен (27 жінок, 46,6 %), поява рухливості зубів (23 жінки, 39,7 %), наліт або зубний камінь (45 жінок, 77,6 %), неприємний запах з рота (22 жінки, 37,9 %).

Треба відмітити, що, не дивлячись на наявність скарг та неприємні відчуття з боку тканин порожнини рота, тільки 7 жінок, що складало 12,1 % осіб, зверталися за стоматологічною допомогою протягом останнього року (після початку лікування РМЗ), що можна пояснити психологічними наслідками стресу, викликаного діагностуванням онкологічного захворювання, та зниженням, внаслідок цього, мотивації до догляду за порожниною рота.

За результатами об'єктивного клініко-лабораторного обстеження всіх пацієнток було визначено структуру захворювань пародонту в кожній групі пацієнток. Так, в групі жінок з РМЗ розповсюдженість захворювань пародонту склала 100 %, а в контрольній групі жінок аналогічного віку – 87,5 %, що було на 12,5 % менше ($p < 0,05$).

У всіх пацієнток з РМЗ діагностувався дистрофічно-запальний процес в пародонті у вигляді генералізованого пародонтиту, випадків запальних захворювань пародонту не спостерігалось. Що стосується ступеня тяжкості пародонтиту, то ГП початкового-I ступеня діагностувався у 7 жінок (12,1 %), ГП I-II ступеня – у 33 жінок (56,9 %), ГП II-III ступеня – у 18 жінок (31 %) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Структура захворювань пародонту у жінок після ХТ з приводу РМЗ
та у жінок без соматичної патології аналогічного віку**

Діагноз	Контрольна група (n = 24)	Жінки з РМЗ (n = 58)
Інтактний пародонт	3 жінки (12,5 %)	-
Хронічний катаральний гінгівіт	7 жінок (29,2 %)	-
ГП поч.-I ст.	9 жінок (37,5 %)	7 жінок (12,1 %)
ГП I-II, II ст.	4 жінки (16,6 %)	33 жінки (56,9 %)
ГП II-III ст.	1 жінка (4,2 %)	18 жінок (31 %)

Що стосується жінок контрольної групи, то в них превалював діагноз ГП поч.-І ступеня (37,5 %) та Хронічний катаральний гінгівіт (29,2 %).

У 14 жінок з РМЗ (24,1 %) діагностували локалізований гіпертрофічний гінгівіт, виникнення якого було пов'язано з нераціональним протезуванням (6 жінок, 10,3 %) та з нависаючими краями пломб (8 жінок, 13,4 %).

Загострений перебіг ГП був діагностований майже у половини обстежених пацієток з РМЗ (27 жінок, що склало 46,6 %). Серед пацієток аналогічного віку без соматичної патології захворювання пародонту в стадії загострення діагностували у 5 жінок (20,8 %), що було вдвічі меншим ($p < 0,05$).

З огляду на те, що одним з головних чинників розвитку патології пародонту є незадовільна гігієна порожнини рота, нами була проведена індексна оцінка якості догляду за ротовою порожниною обстежуваних пацієнтів.

Визначення гігієнічних індексів показало поганий рівень гігієнічного догляду за порожниною рота у пацієток з РМЗ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Гігієнічний стан порожнини рота жінок з РМЗ та жінок
без соматичної патології аналогічного віку**

Показник, бали	Контрольна група (n = 24)	Жінки з РМЗ (n = 58)
Індекс Silness-Loe	1,22 ± 0,17	2,46 ± 0,27 $p < 0,05$
Індекс Stallard	1,56 ± 0,32	2,69 ± 0,32 $p < 0,05$
Зубний камінь	1,50 ± 0,19	2,61 ± 0,30 $p < 0,05$

Примітка. p – показник достовірності по відношенню до контрольної групи.

Так, індекс Silness-Loe у пацієток з РМЗ був вище показників контрольної групи в 2,0 рази, індекс Stallard – в 1,7 рази, що свідчить про наявність зубної бляшки і рясного м'якого зубного нальоту. Показник зубного каменю в жінок з РМЗ був в 1,74 рази вищий, що свідчить про зниження значущості для пацієток підтримки індивідуальної гігієни порожнини рота.

При оцінці в цілому рівня гігієни порожнини рота пацієток було встановлено, що серед 58 жінок з соматичною патологією 21 жінка мала поганий гігієнічний рівень, 20 пацієток мали незадовільний рівень і тільки 11 і 6 жінок мали задовільний і добрий рівень догляду за порожниною рота відповідно (рис. 3.1).

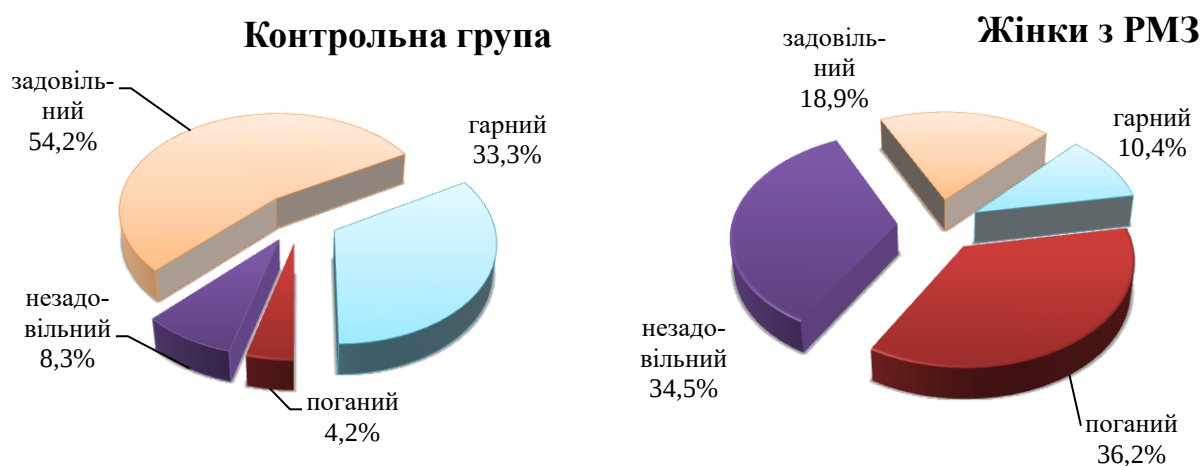


Рис. 3.1. Розподіл жінок з РМЗ після ХТ та жінок контрольної групи в залежності від рівня гігієнічного догляду за порожниною рота (%).

Що стосується жінок контрольної групи, то у них превалював задовільний (13 жінок) і гарний (8 жінок) рівень гігієни порожнини рота.

Отримані дані свідчать про поганий гігієнічний стан порожнини рота жінок з РМЗ, що можна пояснити їх низькою мотивацією до проведення індивідуальної гігієни ротової порожнини.

Результати індексної оцінки стану тканин пародонту представлені в табл. 3.4.

Отримані результати свідчать про збільшення всіх пародонтальних індексів у жінок з РМЗ, що пройшли курс хіміотерапії. Індекс РМА був більший в 2,5 рази, що свідчить про середній ступінь тяжкості симптоматичного гінгівіту.

Таблиця 3.4

Результати індексної оцінки стану тканин пародонту у жінок з РМЗ та у жінок без соматичної патології аналогічного віку

Показник, бали	Група порівняння (жінки без РМЗ) (n = 24)	Основна група (жінки з РМЗ) (n = 58)
РМА, %	19,5 ± 2,1	49,30 ± 3,75*
Проба Шиллера-Писарева, бали	1,68 ± 0,15	2,78 ± 0,31*
Індекс кровоточивості, бали	1,61 ± 0,19	2,12 ± 0,19*
ПІ, бали	1,8 ± 0,08	3,75 ± 0,25*
Рецесія ясен, мм	0,67 ± 0,03	2,01 ± 0,15*
Рухомість зубів, бали	0	0,50 ± 0,05*
ВЕР, мм	0	2,72 ± 0,35*
Глибина зондування ПК	1,02 ± 0,01	3,95 ± 0,12*

Примітка. * - показник достовірності по відношенню до контрольної групи ($p < 0,05$).

Показники проби Шиллера-Писарева, збільшені в 1,7 рази, свідчать про наявність вираженого хронічного запалення в яснах. Значення індексу ПІ та глибини зондування ПК свідчать про наявність у жінок з РМЗ пародонтальних карманів. З'являється рухомість зубів та втрата епітеліального прикріплення.

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

3.2 Порівняльна оцінка стану тканин пародонту, гомеостазу ротової рідини, функціонального стану слинних залоз та імунологічної реактивності жінок з ГП I-II ступеню в залежності від наявності соматичної патології та проведення ХТ

Для визначення особливостей перебігу генералізованого пародонтиту, з метою репрезентативної порівняльної оцінки глибини порушень функціональної активності слинних залоз, гомеостазу ротової рідини та імунологічного статусу пацієнток для подальших клініко-лабораторних досліджень у групи спостереження були відібрані тільки жінки з ГП I, I-II ступеня тяжкості. Групу порівняння склали 19 жінок з ГП без соматичної патології, основну групу – 49 жінок з ГП після проведеної ХТ з приводу РМЗ.

Контролем були показники 18-ти практично здорових пацієнток без запалення у тканинах пародонту й будь-якої соматичної патології.

При дослідженні гігієнічного рівня пацієнток з ГП було встановлено, що гігієнічні індекси були вищими у жінок із соматичною патологією, ніж без останньої. Так, індекс Silness-Loe був збільшений на 42,6 %, індекс Stallard – на 33,9 %, хоча відмінності були недостовірні ($p_2 > 0,05$).

Що стосується зубного каменю, то його показник був достовірно більшим у пацієнток після ХТ (на 50,6 %, $p_2 < 0,05$), що підтверджує їх низьку мотивацію до індивідуальної гігієни порожнини рота (табл. 3.5).

При обстеженні жінок контрольної групи була зафіксована відсутність зубного каменю, індекси Silness-Loe і Stallard свідчили про наявність зовсім незначного нальоту на зубах ($0,9 \pm 0,1$ бали та $0,7 \pm 0,2$ бали відповідно).

Показники гігієни жінок контрольної групи достовірно відрізнялися від показників жінок основної групи і групи порівняння, і були нижчими в 1,9-3,6 рази ($p < 0,01$).

Таблиця 3.5

**Гігієнічний стан порожнини рота жінок з ГП I-II ст.
різних груп спостереження**

Показник, що вивчається	Контрольна група (n = 18)	Група порівняння (ГП I, I-II ст.) (n = 19)	Основна група (ГП I, I-II ст. + РМЗ/ХТ) (n = 58)
Індекс Silness-Loe, бали	$0,9 \pm 0,1$	$1,69 \pm 0,13$ $p < 0,01$	$2,41 \pm 0,24$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
Індекс Stallard, бали	$0,7 \pm 0,2$	$1,86 \pm 0,12$ $p < 0,01$	$2,49 \pm 0,29$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
Зубний камінь, бали	-	$1,70 \pm 0,14$	$2,56 \pm 0,19$ $p_1 < 0,05$

Примітка. p – показник достовірності по відношенню до контрольної групи, p_1 – по відношенню до групи порівняння.

Визначення пародонтальних індексів показало наступне. Всі показники, що вивчаються, були також вищими у жінок основної групи, проте тенденція була різною (табл. 3.6).

Так, достовірні міжгрупові відмінності ($p_2 < 0,05$) мали ПІ Рассела (збільшений на 25,9 %), показник рецесії ясен (збільшена в 1,7 разів), втрата епітеліального прикріплення (збільшена на 69,7 %). У пацієнток з РМЗ з'явилася рухомість зубів ($0,48 \pm 0,05$ бали), тоді як в жодної жінки групи порівняння рухомості не було зафіксовано.

Глибина зондування ПК була майже однаковою (міжгрупова різниця склала 8,3 %, $p_2 > 0,05$).

Таблиця 3.6

**Результати індексної оцінки стану тканин пародонту
у жінок з ГП I-II ст. різних груп спостереження**

Показник, що вивчається	Контрольна група (n = 18)	Група порівняння (ГП I, I-II ст.) (n = 19)	Основна група (ГП I, I-II ст. + РМЗ/ХТ) (n = 58)
РМА, %	$9,0 \pm 0,6$	$36,50 \pm 2,25$	$42,50 \pm 2,85$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
Проба Шиллера-Писарева, бали	$0,8 \pm 0,1$	$2,29 \pm 0,10$	$2,59 \pm 0,21$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
Індекс кровоточивості, бали	0	$1,81 \pm 0,19$	$1,90 \pm 0,14$ $p_1 > 0,05$
ПШ, бали	0	$2,90 \pm 0,13$	$3,65 \pm 0,21$ $p_1 < 0,05$
Рецесія ясен, мм		$1,1 \pm 0,09$	$1,90 \pm 0,14$ $p_1 < 0,05$
Рухомість зубів, бали	0	0	$0,48 \pm 0,05$
ВЕР, мм	0	$1,3 \pm 0,2$	$2,20 \pm 0,19$ $p_1 < 0,05$
Глибина зондування ПК	0	$3,6 \pm 0,4$	$3,90 \pm 0,10$ $p_1 > 0,05$

Примітка. p – показник достовірності по відношенню до контрольної групи, p_1 – по відношенню до групи порівняння.

Що стосується інших пародонтальних індексів, то спостерігалася тенденція до їх збільшення у жінок з РМЗ у порівнянні з пацієнтками без

соматичної патології: індекс РМА був збільшений на 16,4 %, проба Шиллера-Писарева – на 13,1 %, індекс кровоточивості був майже однаковим (збільшеним на 4,9 %).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у жінок після ХТ з приводу РМЗ перебіг ГП характеризується більш вираженими дистрофічними змінами в пародонті й деструкцією кісткової тканини. Показники запалення (симптоматичного гінгівіту) у пацієнток цієї категорії збільшені, але достовірно не відрізняються від аналогічних показників у жінок з ГП без соматичної патології.

3.2.1. Оцінка функціональної активності слинних залоз у жінок з ГП в залежності від наявності РМЗ. При дослідженні швидкості салівації у жінок різних груп спостереження були отримані наступні результати (рис. 3.2).

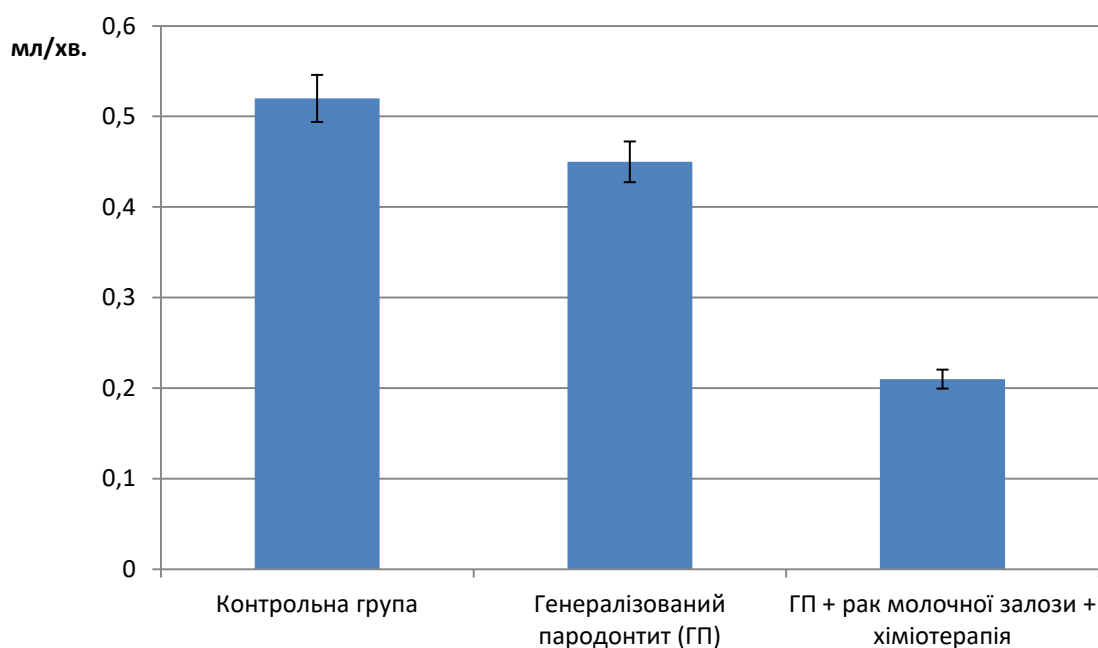


Рис. 3.2. Швидкість салівації у жінок різних груп спостереження в залежності від наявності стоматологічної або соматичної патології, мл/хв.

Так, у жінок контрольної групи був зафіксований нормальний рівень слиновиділення ($0,52 \pm 0,04$ мл/хв.), що відповідає середній даним по Україні [Новицька дисертація].

Що стосується жінок з ГП без соматичної патології, то в них рівень слиновиділення був знижений на 13,5 %, проте дані недостовірні ($0,45 \pm 0,05$ мл/хв., $p > 0,05$).

У жінок з ГП та РМЗ, які пройшли декілька курсів хіміотерапії, швидкість салівації була зниженою в 2,3 рази по відношенню до жінок контрольної групи ($p < 0,01$) та майже в 2 рази по відношенню до жінок з ГП без соматичної патології ($p < 0,01$).

Рівень слиновиділення склав $0,21 \pm 0,03$ мл/хв., що, згідно даних Новицької І.К. (2014), слід розглядувати як гіпосалівацію III ступеня ($0,1-0,24$ мл/хв.).

Отримані результати корелюють з основною скаргою жінок з боку порожнини рота, а саме сухістю СОПР, на яку скаржилися 93,1 % обстежених осіб.

Виникнення ксеростомії у жінок з онкопатологією пояснюється тим, що під впливом хіміотерапії відбувається пошкодження glanduloцитів ацинусів і епітеліоцитів вивідних проток слинних залоз, що призводить до значних змін в секреторній і протоковій системі слинних залоз [248].

3.2.2. Дослідження маркерів запалення, анти-оксидантного та неспецифічного захисту в ротовій рідині жінок з ГП в залежності від наявності РМЗ. При проведенні біохімічних досліджень ротової рідини жінок різних груп спостереження були отримані дані, які свідчать що у жінок з ГП без соматичної патології (група порівняння) та у жінок з ГП та РМЗ після ХТ (основна група), показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту були збільшені по відношенню до жінок контрольної групи, але майже не відрізнялися між собою ($p < 0,05$) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Показники гомеостазу ротової рідини жінок з ГП I-II ст.
різних груп спостереження**

Показник, що вивчається	Групи дослідження		
	Контрольна група (n = 18)	Група порівняння (ГП I, I-II ст.) (n = 19)	Основна група (ГП I, I-II ст. + PM3/XT) (n = 58)
Активність еластази, мк-кат/л	0,79 ± 0,08	2,18 ± 0,11 p < 0,05	2,69 ± 0,21 p < 0,01 p ₁ > 0,05
Активність каталази, мкат/л	0,271 ± 0,039	0,124 ± 0,019 p < 0,05	0,116 ± 0,024 p < 0,05 p ₁ > 0,05
Вміст МДА, ммоль/л	0,21 ± 0,05	0,52 ± 0,08 p < 0,05	0,49 ± 0,09 p < 0,05 p ₁ > 0,05
Індекс АПІ, од.	12,31 ± 1,10	2,34 ± 0,23 p < 0,05	2,36 ± 0,27 p < 0,05 p ₁ > 0,05
Активність уреаз, мк-кат/л	0,134 ± 0,018	0,478 ± 0,032 p < 0,01	0,692±0,054 p < 0,01 p ₁ < 0,05
Активність лізоциму, од./л	97,1 ± 11,2	39,6 ± 4,1 p < 0,05	22,3 ± 2,8 p < 0,01 p ₁ < 0,05

П р и м і т к а . p – показник достовірності, розрахований по відношенню до контрольної групи, p₁ – показник достовірності, розрахований по відношенню до групи порівняння.

Так, активність каталази була зменшена в групі порівняння в 2,3 рази, в основній групі – в 2,2 рази ($p > 0,05$), вміст МДА був збільшений в 2,5 рази і 2,3 рази відповідно ($p < 0,05$).

Індекс АПІ в групі порівняння склав $2,34 \pm 0,23$ ум. од., в основній групі – $2,36 \pm 0,27$ ум. од., що було в 5 разів менше ніж у жінок контрольної групи.

Що стосується показників запалення та неспецифічного захисту ротової рідини пацієнток, то тут була встановлена міжгрупова різниця між показниками всіх груп спостереження.

Активність еластази у жінок групи порівняння була збільшена в 2,8 рази по відношенню до показників жінок контрольної групи, а у жінок основної групи – в 3,4 рази ($p < 0,01$), перевищуючи показники групи порівняння на 23,4 % (проте $p_1 > 0,05$).

Що стосується лізоциму, основного фактору місцевого неспецифічного захисту в порожнині рота, то його активність в ротовій рідині жінок групи порівняння була знижена в 2,5 рази при співставленні з показниками контролю, а в основній групі – в 4,4 рази. Міжгрупова різниця між жінками з ГП і жінками з ГП та соматичною патологією склала 43,7 %, що свідчить про напруження місцевого імунітету порожнини рота у жінок з РМЗ, які пройшли декілька курсів ХТ.

Внаслідок зниження неспецифічної резистентності відбувається збільшення активності уреаз, яка опосередковано характеризує мікробне обсіменіння порожнини рота. Так, серед жінок з ГП без соматичної патології показник, що вивчається, перевищував показники контрольної групи в 3,6 рази, а серед жінок основної групи – в 5,2 рази ($p < 0,05$), перевищуючи показники групи порівняння на 44,8 % ($p_1 < 0,05$).

При визначенні ступеня дисбіозу (СД) за методом Левицького А.П. із співавт. (2007) було встановлено, що за наявності у жінок тільки ГП ступінь дисбіозу в порожнині рота збільшений в 8,2 рази ($p < 0,05$) (рис. 3.3).

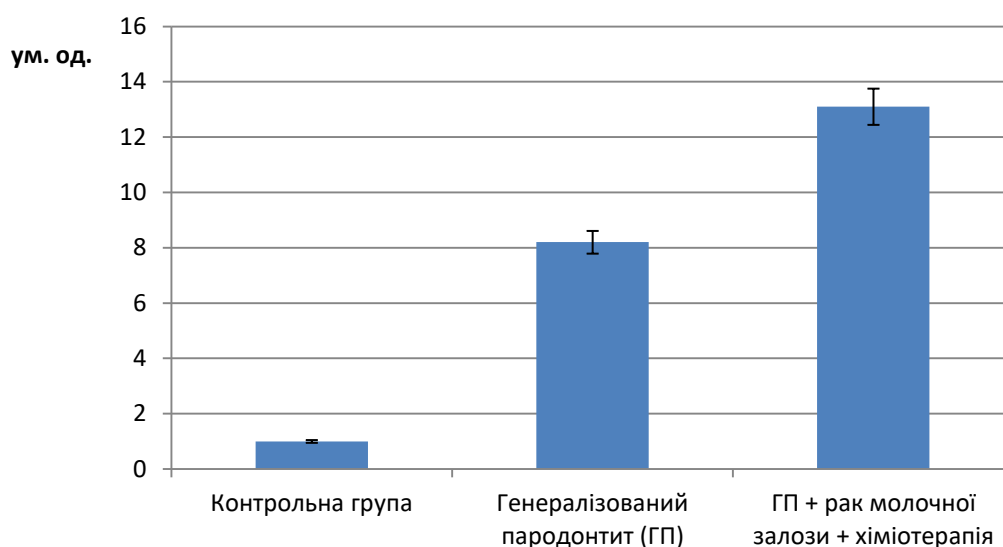


Рис. 3.3. Ступінь дисбіозу ротової рідини жінок різних груп спостереження, ум. од.

Перебіг ГП у жінок з РМЗ та після перенесеної ХТ характеризувався підвищеним в 13,1 рази ступенем дисбіозу ($p < 0,01$). При порівнянні показників, що вивчаються, у жінок з ГП та жінок з ГП та РМЗ, було встановлено, що за наявності соматичної патології та проведеної хіміотерапії СД порожнини рота збільшується на 59,8 % ($p_1 < 0,05$), що можна пояснити суттєвим порушенням місцевого неспецифічного захисту, а саме зниженою активністю лізоциму, внаслідок проведеної ХТ.

Таким чином, біохімічний аналіз ротової рідини жінок з ГП після РМЗ/ХТ показав збільшення вмісту маркерів запалення (активності еластази, МДА), зниження показників антиоксидантного захисту (активності каталази, індексу АПІ), підвищене мікробне обсіменіння та різко знижений неспецифічний захист порожнини рота (за активністю лізоциму).

3.2.3. Стан імунологічної реактивності організму у пацієнток з ГП в залежності від наявності РМЗ.

Проведені останніми роками дослідження в галузі імунології та імунотерапії онкологічних захворювань, у тому числі раку молочної залози (РМЗ), довели, що формування і розвиток РМЗ супроводжується виникненням виражених порушень в системі імунітету і посилюється

діючими лікувальними діями (операція, опромінення, гормональна і лікарська терапія) [249]. Проте, незважаючи на істотні досягнення в терапії РМЗ в цілому, існує ціла група хворих, результативність лікування яких навіть при використанні вискоєфективних алгоритмів терапії залишається невисокою. Вивчення активності різних субпопуляцій Т-лімфоцитів, спеціалізованих маркерів апоптозу, може виявитися необхідним для прогнозування клінічного перебігу патологічного процесу [250]. У зв'язку з цим представляє інтерес вивчення функціонального стану тих молекулярних маркерів імунокомпетентних клітин, які можуть відбивати активність патологічного процесу.

Процентні і абсолютні показники вмісту імунокомпетентних клітин, імуноглобулінів основних класів і фагоцитарної активності гранулоцитів у хворих з ГП і ГП на тлі РМЗ/ХТ, представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Показники імунологічного статусу у пацієнток з генералізованим пародонтитом і раком молочної залози

Показники імунологічного статусу	Контрольна група (n = 18)	Група порівняння (ГП I, I-II ст.) (n = 19)	Основна група (ГП I, I-II ст. + РМЗ/ХТ) (n = 58)
1	2	3	4
Абсолютна к-ть лейкоцитів (x 10 ⁹ /л)	5,59±0,57	4,96±0,9	3,69±0,26*
Відносна к-ть лімфоцитів (%)	32,8±2,84	28,5±2,55	19,23±3,75**
Абсолютна к-ть лімфоцитів (x 10 ⁹ /л)	1,77±0,23	1,41±0,08	0,71±0,13*

Продовження табл. 3.4

1	2	3	4
Відносна к-ть Т - лимфоцитів CD 3 (%)	61,25±5,08	58,94±1,98	49,49±4,14**
Абсолютна к-ть Т -лимфоцитів CD 3 (x10 ⁹ /л)	1,08±0,07	0,83±0,05 *	0,35±0,07**
Відносна к-ть Т - хелперов CD 4 (%)	44,85±2,01	44,11±2,96	38,53±5,52
Абсолютна к-ть Т- хелперів CD4 (x 10 ⁹ /л)	0,79±0,06	0,62±0,04*	0,29±0,06**
Відносна к-ть Т - цитотоксичних супресорів CD8 (%)	15,1±1,81	14,61±1,42	11,91±1,63
Абсолютна к-ть Т -цитотоксичних супресорів CD8 (x10 ⁹ /л)	0,26±0,03	0,21±0,03	0,08±0,02*
Імунорегуляторни й індекс CD4 /CD8	2,99±0,39	3,04±0,27	3,23±0,57
Відносна к-ть В- лімфоцитів CD19 (%)	14,2±1,47	13,83±1,2	10,05±1,8
Абсолютна к-ть В- лімфоцитів CD19 (x 10 ⁹ /л)	0,25±0,04	0,20±0,03	0,07±0,02*
Відносна к-ть NK - клітин CD16 (%)	16,45±2,15	8,67±1,03*	7,65±1,59**

Продовження табл. 3.4

1	2	3	4
Абсолютна к-ть NK -клітин CD16 ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,29 \pm 0,06$	$0,12 \pm 0,03^*$	$0,06 \pm 0,01^{**}$
Відносна к-ть CD25(%)	$21,9 \pm 2,81$	$16,33 \pm 1,85^*$	$10,26 \pm 2,84^*$
Абсолютна к-ть CD25 ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,39 \pm 0,06$	$0,23 \pm 0,03^*$	$0,08 \pm 0,02^*$
Відносна к-ть CD54 (%)	$11,35 \pm 1,66$	$14,17 \pm 1,47$	$29,81 \pm 4,89$
Абсолютна к-ть CD54 ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,21 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,06$
Відносна к-ть CD95 (%)	$13,2 \pm 1,54$	$22,89 \pm 2,64^*$	$33,88 \pm 4,18^{**}$
Абсолютна к-ть CD95 ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,24 \pm 0,04$	$0,32 \pm 0,52$	$0,24 \pm 0,04$
Фагоцитарна активність гранулоцитів (%)	$60,35 \pm 5,09$	$47,89 \pm 3,92^*$	$37,45 \pm 2,95^*$
Імуноглобулін А (г/л)	$1,85 \pm 0,26$	$0,94 \pm 0,28^{**}$	$0,88 \pm 0,14^{**}$
Імуноглобулін М (г/л)	$0,93 \pm 0,13$	$0,86 \pm 0,11$	$0,83 \pm 0,13$
Імуноглобулін G (г/л)	$10,75 \pm 3,11$	$8,93 \pm 1,37$	$7,74 \pm 0,93^*$

Примітка. * - достовірні відмінності від контрольних значень, $p < 0,05$, ** - достовірні відмінності між основною групою та групою порівняння, $p < 0,05$.

Кількість лейкоцитів у хворих групи порівняння склало $4,96 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$, а у пацієток з ГП на тлі РМЗ/ХТ було $3,69 \pm 0,26 \times 10^9/\text{л}$, що достовірно нижче за контрольне (нормативне) значення цього показника

($5,59 \pm 0,57 \times 10^9/\text{л}$). Абсолютний вміст лімфоцитів в крові хворих з ГП дорівнював $1,41 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$, а у пацієток з ГП та РМЗ/ХТ був значно нижче цього показника ($0,71 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$) і нормативного значення ($1,77 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$).

Відсотковий і абсолютний вміст Т-лімфоцитів по експресії CD3 у хворих з ГП складав $58,94 \pm 1,98 \%$ і $0,83 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$. Ці показники практично відповідають контрольним ($61,25 \pm 5,08 \%$ і $1,08 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ відповідно). В групі пацієток з ГП та РМЗ/ХТ ці дані були достовірно нижче і склали $49,49 \pm 4,14 \%$ і $0,35 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ відповідно ($p < 0,05$).

Вміст імунорегуляторних Т-хелперів (CD4) за процентними і абсолютними показниками у хворих з ГП дорівнює $44,11 \pm 2,96 \%$ і $0,62 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ відповідно, що практично не відрізняється від їх нормативних значень ($44,85 \pm 2,01 \%$ і $0,79 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ відповідно). У пацієток основної групи ці показники достовірно знижені і складають відповідно $38,53 \pm 5,52 \%$ і $0,29 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$).

Показники відсоткового вмісту Т-цитотоксичних-супресорів (CD8) у хворих на ГП з РМЗ/ХТ ($11,91 \pm 1,63 \%$) і без цієї патології ($14,61 \pm 1,42 \%$) практично не розрізнялися між собою, проявляючи тенденцію до зниження в порівнянні з групою соматично здорових жінок ($15,1 \pm 1,81 \%$). Для абсолютних значень цього показника ця тенденція придбала достовірні докази. Так, виявлені достовірні відмінності в абсолютних значеннях CD8 у пацієток групи порівняння ($0,21 \pm 0,03 \%$) та основної групи ($0,08 \pm 0,02 \%$, $p < 0,05$).

Враховуючи вищевикладене, не було виявлено достовірних відмінностей в показниках імунорегуляторного індексу в досліджуваних групах жінок.

Аналіз відсоткового і абсолютного вмісту В-лімфоцитів (CD 19), дозволив відмітити достовірну відмінність між групами пацієток з ГП і ГП, який перебігав на тлі РМЗ. Так, у хворих з ГП показник CD 19 був нижчий за нормативні значення і складав $13,83 \pm 1,2 \%$, а у пацієток ГП з РМЗ/ХТ був

знижений ще більше – $10,05 \pm 1,8 \%$, в порівнянні з групою соматично здорових осіб (норма – $14,2 \pm 1,47 \%$). Виявлені відмінності вірні і для абсолютних значень CD 19. У групі жінок з ГП встановлено зниження вмісту В-клітин ($0,20 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$), у порівнянні з контролем, а в групі пацієток ГП з РМЗ/ХТ спостерігається достовірне зниження показників ($0,07 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$).

Що стосується такої важливої ланки гуморального імунітету як імуноглобуліни, то спостерігалася наступна картина: у пацієток з ГП спостерігалось достовірне зниження вмісту імуноглобулінів класу А (Ig A) в сироватці крові до $0,94 \pm 0,28 \text{ г/л}$, в порівнянні з нормативним показником $1,85 \pm 0,26 \text{ г/л}$, ($p < 0,05$). У пацієток з ГП після РМЗ/ХТ кількість імуноглобулінів класу А також була достовірно знижена і склала $0,88 \pm 0,14 \text{ г/л}$, ($p < 0,05$). Така ж тенденція відмічена і для імуноглобулінів класу М (Ig M) і імуноглобулінів класу G. Так, кількість Ig M в сироватці крові обстежених пацієток з ГП була трохи нижче ($0,86 \pm 0,11 \text{ г/л}$), ніж у соматично здорових жінок ($0,93 \pm 0,13 \text{ г/л}$). У групі хворих з ГП та РМЗ/ХТ, це значення склало $0,83 \pm 0,13 \text{ г/л}$. Вміст Ig G в сироватці крові у пацієток з ГП склав $8,93 \pm 1,37 \text{ г/л}$, а у хворих з ГП на тлі РМЗ – $7,74 \pm 0,93 \text{ г/л}$ (достовірно нижче, в порівнянні з контролем $10,75 \pm 3,11 \text{ г/л}$). Таким чином, за наявності ГП спостерігається поєднане зниження усіх ланок системи гуморального імунітету. Ускладнений перебіг захворювання при РМЗ демонструє картину виснаження продукції гуморальної ланки імунологічного захисту, недостатньої кількості захисних чинників слизових оболонок, що є несприятливою прогностичною ознакою.

Якщо у осіб без стоматологічної патології (контрольна група), процентна кількість природних кілерних клітин (CD16) складала $16,45 \pm 2,15 \%$ і $0,29 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$, то у хворих на ГП вона була достовірно знижена і досягала $8,67 \pm 1,03 \%$ і $0,12 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$). У пацієток з ГП, що перебігав на тлі РМЗ, цей показник демонстрував подальшу тенденцію до зниження і складав $7,65 \pm 1,59 \%$ і $0,06 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$. Оскільки,

за даними багатьох авторів, головну роль в протипухлинному імунітеті грає клітинна імунна відповідь, ключовими учасниками якої є CD8 - цитотоксичні Т-лімфоцити і природні кілерні клітини (С16), що виявляють пряму (в результаті апоптозу або шляхом виділення гранзима В і перфोरіна) або непряму (за допомогою цитокінів) цитотоксичну дію на клітини-мішені [251], виявлене нами зниження CD 16 може вважатися несприятливою прогностичною ознакою.

Останніми роками вивчення нових пептидів імунної системи (інтерлейкінів) придбало широке поширення, оскільки важко переоцінити їх роль у регуляції імунітету. Пониження рівня експресії маркера CD 25 свідчить про пригнічення у спостережуваних хворих синтезу Т-лімфоцитами інтерлейкіну-2. Як відомо, інтерлейкін-2 є регуляторним агентом, який здатний аутокринно впливати на клітини, в яких він був синтезований, : при його недостатній кількості, в цих клітинах пригнічується процес ділення, за рахунок чого пригніблюються функції усієї популяції Т-лімфоцитів. Це продемонстровано на прикладі досліджуваної групи хворих. Так, у групі пацієнток з ГП, відсотковий і абсолютний вміст лімфоїдних клітин, експресуючих CD 25 було достовірно знижено $16,33 \pm 1,85 \%$ і $0,23 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, в порівнянні з групою здорових жінок $21,9 \pm 2,81 \%$ і $0,23 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$. У пацієнток з ГП, що страждають на РМЗ, ці показники були ще нижчі $10,26 \pm 2,84 \%$ і $0,08 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$. Таким чином, в обстежуваних групах хворих доведена недостатність регуляторної ланки імунної системи.

Функцією CD54 (ICAM – 1) є участь у контактних взаємодіях клітин в імунних реакціях, взагалі цитотоксичного Т-лімфоцита з пухлинною клітиною-мішенню. Безумовно важливим для ініціації імунної відповіді на пухлинний антиген, є експресія на Т-лімфоцитах антиген-презентуючого рецептора (ліганд В7ВВ1). Значно посилюють ці сигнали рецепторно-лігандні пари (LFA - 1 - ICAM - 1 (CD 54)). Достовірна активація субпопуляцій лімфоцитів, експресуючих антигени CD 54, спостерігається в

групі пацієнток з генералізованим пародонтитом, що страждають на РМЗ - $29,81 \pm 4,89$ %, в порівнянні з $14,17 \pm 1,47$ % в групі жінок з ГП без соматичної патології (у соматично здорових жінок $11,35 \pm 1,66$ %, $p < 0,05$).

Підтримка клітинного гомеостазу в організмі здорової людини підтримується балансом між проліферацією, диференціюванням і елімінацією клітин. Оскільки в процесі клітинного диференціювання навіть в здоровому організмі виникає безліч дефектних імунокомпетентних клітин, існує механізм видалення старіючих, аномальних клітин. Дослідження молекулярних механізмів запрограмованої загибелі клітин стало в останні роки однією з найважливіших і актуальніших проблем медико-біологічних наук. Важливість цієї проблеми очевидна - незважаючи на велику кількість експериментальних даних, досі не досліджено багато механізмів, не до кінця з'ясовані шляхи регуляції апоптозу окремих клітин в цілісному багатоклітинному організмі [252]. У сучасній науці однією з актуальних проблем експериментальної і клінічної медицини є вивчення патогенетичної ролі порушень молекулярних механізмів апоптозу в розвитку цілого ряду захворювань. У роботах сучасних дослідників показано існування взаємозв'язку між порушеннями регуляції процесу апоптозу і розвитком онкологічних, і інших захворювань, яке супроводжується зниженням ефективності імунологічного нагляду [253]. Актуальні дослідження виявили нові механізми пригнічення імунологічного контролю при онкологічному процесі, пов'язані з апоптозом і Fas-рецептором [254]. Як показали проведені дослідження, процентні значення рівня експресії маркера апоптозу CD95 на лімфоцитах периферичної крові пацієнток з генералізованим пародонтозом збільшені майже у 2 рази ($22,89 \pm 2,64$ %), а у хворих ГП з РМЗ достовірно збільшені в 3 рази ($33,88 \pm 4,18$ %) в порівнянні з групою соматично здорових жінок ($13,2 \pm 1,54$ %, $p < 0,05$).

Аутодеградація основних компонентів клітини, що відбувається при апоптозі, обумовлена змінами в цитоплазматичній мембрані, дією внутрішньоклітинних протеаз і ендонуклеаз, які активують фагоцитуючи

клітини. Фагоцитарний процес завершує деградацію апоптичних клітин, дозволяє уникнути розвитку запальних реакцій, які зазвичай супроводжують некротичну загибель клітин [255]. Проте, у ряді випадків підвищення фагоцитарної активності не відбувається, завдяки виснаженню усієї системи імунологічного захисту. Саме це відбувається в спостережуваних групах хворих, особливо у пацієнток з ГП, які перенесли ХТ з приводу РМЗ.

Так, показники фагоцитарної активності гранулоцитів у хворих з ГП були достовірно знижені $47,89 \pm 3,92 \%$ в порівнянні з контрольною групою соматично здорових жінок ($60,35 \pm 5,09 \%$, $p < 0,05$). У пацієнток з ГП та РМЗ/ХТ спостерігалось ще більше пригнічення системи фагоцитарного захисту організму, порушення хемотаксису гранулоцитів, їх здібності до фагоцитозу ($37,45 \pm 2,95 \%$, $p < 0,05$). Недостатність фагоцитуючих нейтрофілів призводить до активізації і хронізації процесу пародонтиту, оскільки ці клітини здійснюють в ротовій порожнині свою найважливішу і безпосередню функцію – фагоцитоз мікроорганізмів.

Таким чином, показники імунологічного статусу у хворих хронічним пародонтитом характеризуються достовірним зниженням наступних показників: природних кілерів (CD 16), фагоцитарної активності гранулоцитів, імуноглобулінів класів М і G.

Стан імунологічної реактивності організму у пацієнток з ГП, після проведення ХТ з приводу РМЗ, характеризується серйозними дефектами функціонування імунної системи: лейкопенія, лімфопенія, зниження відсоткового і абсолютного вмісту практично усіх ланок імунологічної реактивності організму (Т-лімфоцитів (CD 3), Т-хелперів (CD 4), Т-цитотоксичних-супресорів (CD 8), природних кілерів (CD 16), В-лімфоцитів (CD 19) фагоцитарної активності гранулоцитів; зниження вмісту імуноглобулінів всіх класів).

Порівняльне вивчення функціонального стану рецепторного апарату імунокомпетентних клітин у пацієнток з генералізованим ураженням тканин пародонту дозволило встановити деякі відмінності по рівню активації

молекулярних маркерів субпопуляцій лімфоцитів. У хворих з ГП (без РМЗ/ХТ) відмічене достовірне підвищення процентного і абсолютного рівню лімфоцитів, експресуючих маркери адгезії (CD 54) і апоптозу (CD 95), також зниження молекулярного маркеру активації інтерлейкіну-2 (CD 25). У пацієнток з РМЗ/ХТ ці показники були знижені у декілька разів більше.

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

Резюме

За результатами проведеного клініко-лабораторного обстеження пацієнток встановлено, що наявність РМЗ та проведення ХТ суттєво впливає на стан тканин пародонту, що підтверджується 100 %-ю розповсюдженістю у них генералізованого пародонтиту, переважно I-II ступеню, та результатами оцінки пародонтальних індексів в порівнянні з практично здоровими жінками аналогічного віку.

Показано зниження у жінок з РМЗ мотивації до догляду за порожниною рота й збереження стоматологічного здоров'я в цілому внаслідок психологічного стресу, викликаного діагностуванням онкологічного захворювання.

При порівняльній оцінці перебігу ГП у жінок з РМЗ/ХТ та у жінок з ГП без соматичної патології були встановлені гірші показники стану пародонту з превалюванням дистрофічних змін в пародонті й деструкцією кісткової тканини. Функціональна активність слинних залоз була знижена в 2 рази, що відповідало гіпосалівації II ступеню.

Стан імунологічної реактивності організму у пацієнток з ГП, після проведення ХТ з приводу РМЗ, характеризується серйозними дефектами функціонування імунної системи: лейкопенія, лімфопенія, зниження відсоткового і абсолютного вмісту практично усіх ланок імунологічної реактивності організму.

Клінічне значення ГП визначає необхідність подальших випробувань засобів і методів та розробку нових підходів до лікування цієї патології у жінок після проведеної ХТ з приводу РМЗ.

За матеріалами розділу надруковано наступні праці:

1. Гінжол І.В. Дослідження стану тканин пародонта у пацієнток з раком молочної залози в умовах проведення антинеопластичної хіміотерапії / І. В. Гінжол // East European Scientific Journal. – 2019. – № 7 (47). – С. 66-69.
2. Шнайдер С.А. Стан імунологічної реактивності організму у пацієнток з генералізованим пародонтитом і генералізованим пародонтитом на тлі раку молочної залози / С. А. Шнайдер, І. В. Гінжол // Вісник стоматології. – 2019. – № 2, Т. 32. – С. 33-37.

РОЗДІЛ 4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ЦИТОСТАТИКУ НА ПОКАЗНИКИ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАХИСТУ Й РЕГЕНЕРАТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТВАРИН

4.1 Експериментальні дослідження впливу циклофосфану на неспецифічний імунітет щурів

Загальновідомо, що цитостатики в високих дозах і при багаторазовому введенні володіють мієло-, лімфо- та імуносупресивною дією, що підтверджується змінами складу периферичної крові, структури червоного кісткового мозку, органів лімфоїмунотопії і субпопуляційного складу лімфоцитів експериментальних тварин [256, 257].

При лікуванні РМЗ найбільш ефективною комбінацією препаратів є чергування таксанов і антрациклінів. До найбільш ефективних антрациклінів відносяться доксорубицин, епірубіцин, а також циклофосфан, який завжди застосовується у подвійних (АС, ЕС) і потрійних (FAC, FEC) комбінаціях хіміотерапії РМЗ [68, 258].

Тому метою наступних експериментальних досліджень було визначення впливу протипухлинного препарату циклофосфану на активність основного показника неспецифічного імунітету – активність лізоциму в сироватці крові і в гомогенатах ясен експериментальних тварин.

Було встановлено, що внутрішньочеревне введення циклофосфану на протязі експерименту призводить до зниження активності лізоциму з 76 ± 9 од/кг до 51 ± 1 од/кг у сироватці крові щурів (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Активність лізоциму в сироватці крові та яснах щурів
при дії циклофосфану**

Об'єкт дослідження	Лізоцим, од/л / од/кг		% зниження
	1 група (контроль)	2 група (циклофосфан)	
Сироватка крові	76 ± 9	51 ± 1 p < 0,05	32,9 %
Гомогенати ясен	326 ± 42	196 ± 37 p < 0,05	39,9 %

Що стосується гомогенатів ясен, то в них було зафіксовано ще більше зниження активності лізоциму (на 39,9 %, $p < 0,05$), що підтверджує дані стосовно імуносупресивних властивостей цитостатиків, і циклофосфану зокрема.

Нами був проведений порівняльний аналіз впливу циклофосфану на неспецифічний імунітет експериментальних тварин з іншими загальновідомими патогенами, що викликають розвиток соматичної і стоматологічної патології, а саме протамін сульфат, гідразин сульфат, бджолина отрута, лінкоміцин, що були отримані іншими авторами (Левицкий А.П., 2018, 2019; Остафийчук М.А., 2019; Фурдичко А.І., 2019).

Встановлено, що токсична дія циклофосфану по відношенню до активності лізоциму в гомогенатах ясен щурів знаходиться майже на рівні токсичної дії протамін сульфату ($p < 0,05$), перевищує дію гідразин сульфату (на 19,7 %, $p < 0,05$), поступається бджолиній отруті (на 18,9 %) та лінкоміцину (на 9,6 %) ($p < 0,05$) (рис. 4.1).

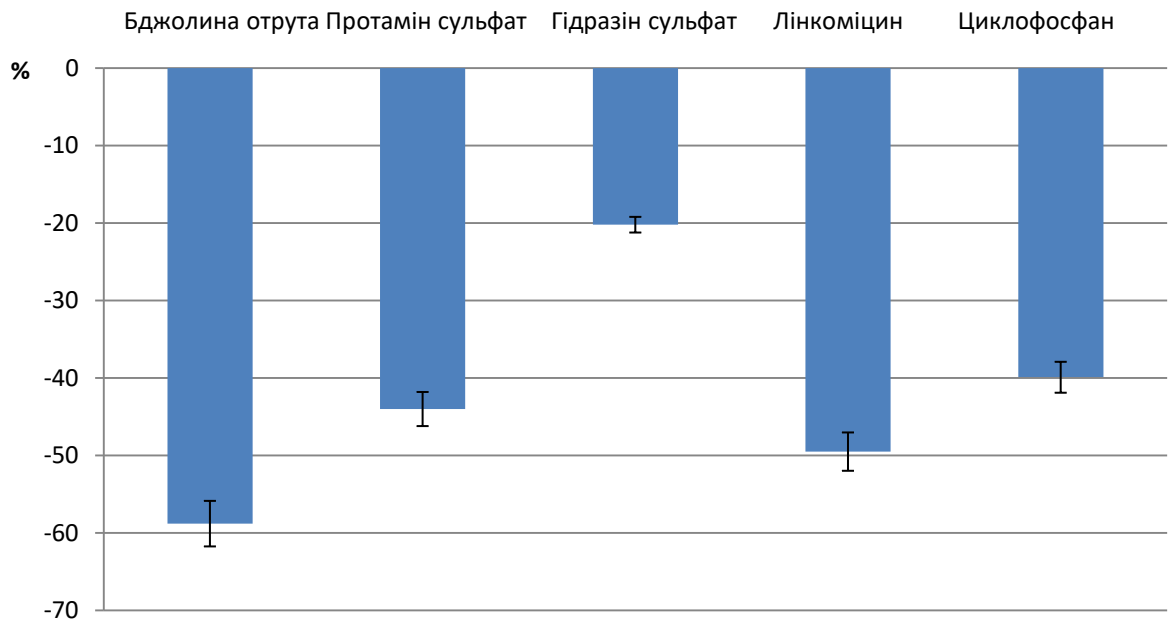


Рис. 4.1. Степінь зниження активності лізоциму в гомогенатах ясен щурів при дії різних патогенів, %.

Що стосується зниження активності лізоцима в сироватці крові під дією різних речовин, то спостерігається дещо інша динаміка. Антилізоцимна активність циклофосфану продовжує залишатися на рівні протамін сульфату ($p < 0,05$), проте поступається лише гідразін сульфату (на 8,6 %, $p < 0,05$) (рис. 4.2).

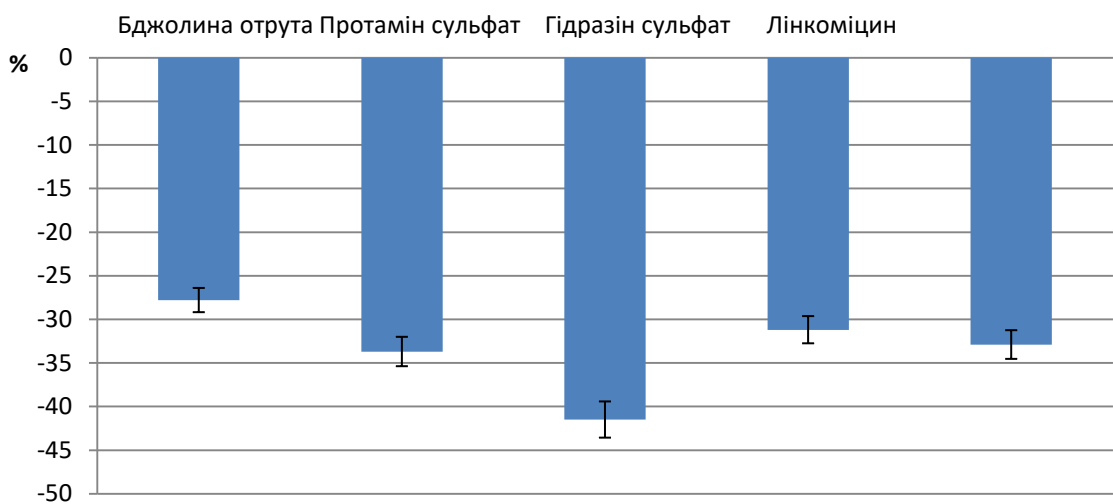


Рис. 4.2. Степінь зниження активності лізоциму в сироватці крові щурів при дії різних патогенів, %.

Таким чином, отримані дані свідчать про виражені імуносупресивні властивості циклофосфану. Показано, що циклофосфан оказує достатньо виражений вплив на активність лізоциму не тільки в організмі в цілому, а і в порожнині рота, причому в тканинах ясен спостерігалось більш виражене зниження неспецифічного імунітету (на 39,9 %), ніж в сироватці крові (32,9 %).

Отримані дані дають підстави для включення в комплексне лікування захворювань пародонту в осіб з імунодефіцитом після проведеної хіміотерапії препаратів лізоциму для поповнення його дефіциту або імуностимуляторів загальної дії.

4.2 Гістологічні дослідження впливу циклофосфану на регенеративні властивості слизової оболонки порожнини рота

Загальновідомо, що інтенсивність запалення залежить не тільки від природи етіологічного фактору, а і від реактивності організму [259].

Нами були проведенні дослідження по вивченню процесу регенерації слизової оболонки порожнини рота при зниженій імунологічній реактивності організму. Для пригнічення імунітету експериментальним тваринам вводили циклофосфан.

У піддослідних тварин всіх досліджуваних груп в перші дні після нанесення травматичних уражень в тканинах рани щоки та суміжних з нею зонах були однотипними. Відмінності полягали лише в ступені вираженості деяких морфологічних ознак, які відображені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Гістологічні зміни тканин слизової оболонки щоби через 3 доби та 10 діб
після відтворення травматичного стоматиту**

Препарат	Термін спостереження	Покривний епітелій			Слизова, підслизова, м'язові шари оболонки				
		дефект покривного епітелію, наявність виразки	регенерація покривного епітелію	осумкування вогнища ушкодження	некроз	запалення	розростання грануляційної тканини	розширення дрібних судин; стази, лейкоцит. емболи	набряк, розволокнення волокнистих структур
Контрольна група	3 доби	+++	++	-	++	+++	-	++	+++
Основна група (циклофосфан)		+++	+	-	+++	++++	-	++	++++
Контрольна група	10 діб	-	++++	+++	-	-	+++	-	-
Основна група (циклофосфан)		+	++	-	-	++	+	+	+

П р и м і т к а . + слабо виражені зміни; ++ помірно виражені зміни; +++ значно виражені зміни; ++++ різко виражені зміни; - відсутність змін.

Через 3 доби після нанесення травми на СОПР у тварин контрольної групи мікроскопічно виявляється дефект стінки щоки, що охоплює слизову, підслизову і м'язову оболонки. Дно рани виконано некротизованими тканинами. У тканинах, суміжних з вогнищем пошкодження, спостерігаються: набряк, гіперемія судин, розволокнення фібрилярних структур і виражена інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами і лімфоцитами. У просвітах дрібних кровоносних судин, місцями різко розширених, спостерігаються скупчення сегментоядерних лейкоцитів. В окремих кровоносних судинах розвинувся стаз крові.

Реактивне запалення поширюється на суміжні з місцем травми фрагменти всіх шарів слизової оболонки щоки. У цих місцях слизова оболонка покрита непошкодженим багатошаровим плоским зроговілим епітелієм.

По краях травматичного дефекту відбувається регенерація покривного епітелію. Він представлений порівняно тонким шаром новостворених, що блідо забарвлюються, епітеліоцитів і позбавлений характерних для епітеліальних тканин виростів (гребенів, що вивищуються із сполучнотканними сосочками). В результаті зростання новоствореного епітелію по поверхні життєздатних тканин відбувається відмежування і подальше відторгнення некротично змінених клітин.

Через 10 діб після нанесення травми у контрольних тварин на місці дефекту слизової щоки відзначається практично повна регенерація багатошарового плоского епітелію, хоча останній є порівняно молодим і незроговілим. В шарах, що підлягають, на місці нанесеного ушкодження, відбувається розростання грануляційної тканини, в якій ще зберігається запальна реакція.

Що стосується основної групи щурів, то введення циклофосфану призводить до порушення регенерації раневого дефекту щоки.

У щурів цієї групи через 3 доби після нанесення травми слизової оболонки щоки спостерігалися більш виражені некротичні зміни

пошкоджених тканин, потовщення стінки щоки за рахунок набряку і запальної клітинної інфільтрації всіх її шарів (рис. 4.3-4.4).



Рис. 4.3. Введення циклофосфану. 3-я доба після відтворення травматичного стоматиту. Осередок некрозу і різко виражене запалення тканин щоки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 100$.



Рис. 4.4. Введення циклофосфану. 3-я доба після відтворення травматичного стоматиту. Виражене потовщення стінки щоки, набряк і запальна клітинна інфільтрація глибоких її шарів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 100$

На 10 добу після відтворення травматичного стоматиту, незважаючи на деяке ослаблення запальної реакції, потовщення стінки щоки було все ще значним (рис. 4.5), відзначався набряк тканин, повнокров'я і розширення дрібних кровоносних і лімфатичних судин (рис. 4.6).



Рис. 4.5. Введення циклофосфану. 10-а доба після відтворення травматичного стоматиту. Потовщення тканин слизової оболонки щоки. Некротичні зміни. Набряк і запально-клітинна інфільтрація в ній. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 100$.

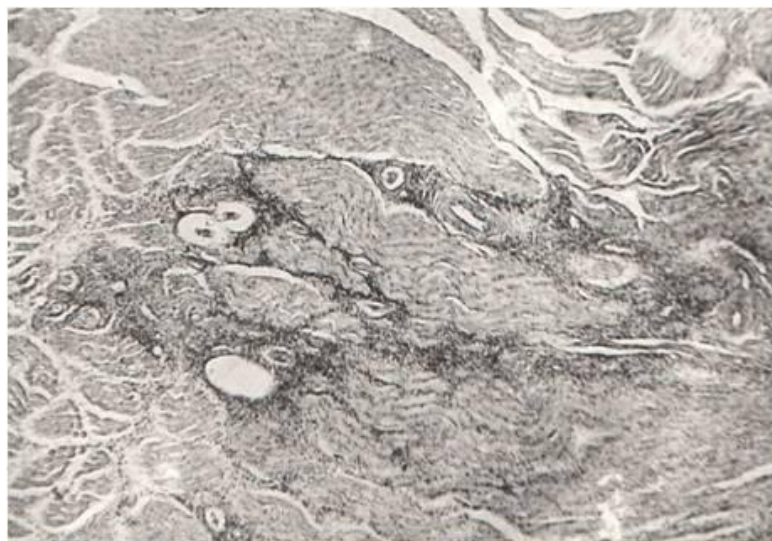


Рис. 4.6. Введення циклофосфану. 10-а доба після відтворення травматичного стоматиту. Запально-клітинні інфільтрати, розташовані периваскулярно в міжм'язовій просторах і м'язі щоки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 80$.

Регенерація покривного епітелію помірно виражена. Отже, утворення грануляційної тканини в порівнянні з контрольною групою тварин помітно відстало по часу. Зазначалося і безліч запально-клітинних інфільтратів в сполучній тканині навколо дрібних слинних залоз та їх вивідних протоків.

Таким чином, проведені нами морфологічні дослідження показали, що введення експериментальним тваринам цитостатику чинить негативний вплив на регенерацію тканин слизової оболонки порожнини рота. Встановлено, що при введенні циклофосфану спостерігається гіперактивація запального процесу і, як наслідок, утворення великих некрозів в слизовій оболонці щокви.

4.3 Експериментальне обґрунтування використання гепатопротектору в умовах токсичного гепатиту

Основним шляхом виведення хіміотерапевтичних засобів (фторурацилу, доксорубіцину, циклофосфамиду), які володіють протипухлинною активністю і використовується для лікування РМЖ в комплексній терапії, є гепатобілярна система. Тому одним із видів відстрочених (проявляються через 4-8 тижнів після закінчення курсу ХТ) загальних ускладнень, пов'язаних з цитотоксичною дією препарату, є токсичне ураження печінки, роль якої у розвитку різної соматичної патології доказана багатьма авторами [260, 261].

Виникнення патологічних змін в тканинах порожнини рота при експериментальному гепатиті різного генезу розглядається як гепато-оральний синдром через порушення антимікробної функції печінки [262, 263].

Окрім того, печінка має свої особливі функції в імунитеті. Саме в печінці, в синусоїдах, у людини локалізована велика частина особливих лімфоїдних клітин – нормальних кілерів (NK), які є частиною вродженого (неспецифічного) імунітету. Вони відіграють важливу роль у захисті

організму від вірусних інфекцій та є невід'ємною складовою протипухлинного імунітету [264].

Онкологічні ускладнення у хворих із дефіцитом природних кілерів можна пояснити втратою безпосереднього імунного нагляду за мутантними клітинами, а також реактивацією деяких лімфотропних вірусів з онкогенними властивостями, зокрема – EBV. Водночас самі природні кілери можуть компенсувати інші імунодефіцити [265].

Крім того, в печінці міститься широкий спектр специфічних антигенів, що дозволяє їй брати участь в синтезі імуноглобулінів, компонентів комплементу, інактивації чужорідних антигенів [266].

В даний час є велика кількість даних, що свідчать про зміну імунного статусу організму при різних захворюваннях печінки та її експериментальних ушкодженнях. Печінка дорослого організму може як стимулювати, так і пригнічувати імунну відповідь. Маючи все необхідне для формування імунної відповіді на своїй території, печінка в нормальних умовах забезпечує обмеження імунних реакцій. При патології печінки можлива зміна імунного гомеостазу організму, а також порушення захисних механізмів для розвитку імунних реакцій на території печінки і включення їх в патогенез будь-яких захворювань. За різноманітністю і складу клітин, що беруть участь у формуванні імунної відповіді, вона не поступається селезінці і периферичній крові [267].

Все це разом робить печінку одним з найбільш функціонально активних органів імунітету, який за кількісним і якісним складом імунокомпетентних клітин займає одне з провідних місць в організмі.

Порушення функції і структури печінки, що виникають при її захворюваннях, можуть викликати не тільки серйозні порушення метаболізму, а й імунного статусу організму.

Тому використання гепатопротекторів як для зменшення токсичної дії хіміотерапевтичних препаратів на гепатобіліарну систему, нормалізації імунного гомеостазу організму, а також для профілактики виникнення

патології тканин і органів порожнини рота, у хворих є науково обґрунтованим.

Для відновлення функцій печінки ефективно використовують вітчизняний препарат квертулін, який містить кверцетин, інулін і цитрат кальцію [268], проте недоліком цього препарату є його висока вартість, обумовлена використанням кверцетину.

Колективом авторів було запропоновано новий гепатопротектор «Лекасіл», в якому замість кверцетину використовується макуха з насіння розторопші, що містить флаволігнан сілімарин, що володіє гепатопротекторними властивостями [269, 270]. Крім того, для посилення гепатопротекторних властивостей до складу «Лекасілу» введений лецитин соняшниковий і цитрат кальцію.

Ефективність нового гепатопротектору була вже доведена в ряді досліджень [271-273], проте метою цього дослідження стало визначення впливу лекасілу на стан слизової оболонки щок щурів з токсичним гепатитом і порівняння його дії із загальновідомим препаратом квертулін.

У таблиці 4.3 представлені результати визначення печінкових маркерів в сироватці крові щурів з токсичним гепатитом, які отримували різні засоби.

З цих даних видно, що оскільки рівень всіх трьох маркерів достовірно збільшився (білірубін на 39,9%, АЛТ на 84,6%, а ЛФ в 4 рази) можна говорити про наявність токсичного гепатиту.

Введення лекасілу знижує рівень білірубіну на 20,4 %, а введення Квертуліна – на 28,2 %. Лекасіл знижує рівень АЛТ на 56,9 %, а квертулін – на 43,1%. Лекасіл знижує рівень ЛФ на 48,9 %, тоді як квертулін лише на 16,8%.

Гепатопротекторні властивості лекасіла по двом з трьох показників достовірно перевищують аналогічні показники для квертуліна.

Таблиця 4.3

Рівень «печінкових» маркерів в сироватці крові щурів з токсичним гепатитом, які отримували різні гепатопротектори

Показник, що вивчається	Досліджувані групи тварин			
	Група 1 (контроль)	Група 2 (токсичний гепатит, ТГ)	Група 3 (ТГ + лекасіл)	Група 4 (ТГ + квертулін)
Білірубін, мк-моль/л	2,38 ± 0,24	3,33 ± 0,15 p < 0,05	2,65 ± 0,81 p > 0,03 p ₁ > 0,05	2,39 ± 0,80 p > 0,5 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,3
АЛТ, мк-кат/л	0,39 ± 0,05	0,72 ± 0,04 p < 0,01	0,31 ± 0,03 p > 0,05 p ₁ < 0,001	0,41 ± 0,02 p > 0,5 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05
ЛФ, мк-кат/л	1,60 ± 0,11	6,56 ± 0,40 p < 0,01	3,35 ± 0,44 p < 0,05 p ₁ < 0,01	5,46 ± 0,86 p < 0,01 p ₁ > 0,1 p ₂ < 0,05

Примітка : p – показник достовірності розрахований у порівнянні з групою 1; p₁ – з групою 2; p₂ – з групою 3.

У таблиці 4.4 представлені результати визначення ряду біохімічних показників в слизовій оболонці щоки щурів з токсичним гепатитом. Видно, що достовірно підвищується активність еластази, уреазы та індекс АПІ, однак спостерігається лише тенденція до підвищення рівня МДА, проте достовірно (більш, ніж в 3 рази) знижується активність лізоциму. Введення лекасіла достовірно знижує активність уреазы (на 30,7 %), тоді як введення квертуліна – на 34,6 %.

Лекасіл знижує активність уреазы на 26,8 %, а квертулін – на 16 %. Лекасіл підвищує активність лізоциму на 81,4 %, квертулін – в 2 рази. Лекасіл знижує активність каталази на 5 %, тоді як квертулін підвищує на 9,8 %. Лекасіл мало впливає на індекс АПІ, тоді як Квертулін його підвищує на 10 % (проте p > 0,05).

Таблиця 4.4

Вплив гепатопротектора «Лекасіл» на біохімічні показники слизової оболонки щок щурів при токсичному гепатиті

Показник, що вивчається	Досліджувані групи тварин			
	Група 1 (контроль)	Група 2 (токсичний гепатит, ТГ)	Група 3 (ТГ + лекасіл)	Група 4 (ТГ + квертулін)
МДА, ммоль/кг	12,9 ± 0,3	13,2 ± 0,6 p > 0,3	12,8 ± 0,4 p > 0,6 p ₁ > 0,3	13,4 ± 0,3 p > 0,3 p ₁ > 0,5 p ₂ > 0,05
Еластаза, мк-кат/кг	39,0 ± 6,1	59,6 ± 5,4 p < 0,05	41,3 ± 7,7 p > 0,5 p ₁ < 0,05	39,0 ± 3,3 p = 1,0 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,3
Уреаза, мк-кат/кг	2,57 ± 0,17	4,37 ± 0,27 p < 0,01	3,20 ± 0,27 p < 0,05 p ₁ < 0,05	3,67 ± 0,22 p < 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05
Лізоцим, од./кг	360 ± 42	102 ± 25 p < 0,01	185 ± 10 p < 0,05 p ₁ < 0,05	210 ± 34 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,3
Каталаза, мкат/кг	5,33 ± 0,23	6,35 ± 0,14 p < 0,01	6,03 ± 0,15 p < 0,05 p ₁ > 0,05	7,12 ± 0,18 p < 0,01 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05
АПІ, од.	4,13 ± 0,09	4,18 ± 0,15 p < 0,05	4,71 ± 0,14 p < 0,05 p ₁ > 0,3	5,29 ± 0,28 p < 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05

Примітка : p – показник достовірності розрахований у порівнянні з групою 1; p₁ – з групою 2; p₂ – з групою 3.

Як видно з рис. 4.7, обидва гепатопротектора чинять приблизно однакову антидисбіотичну дію.

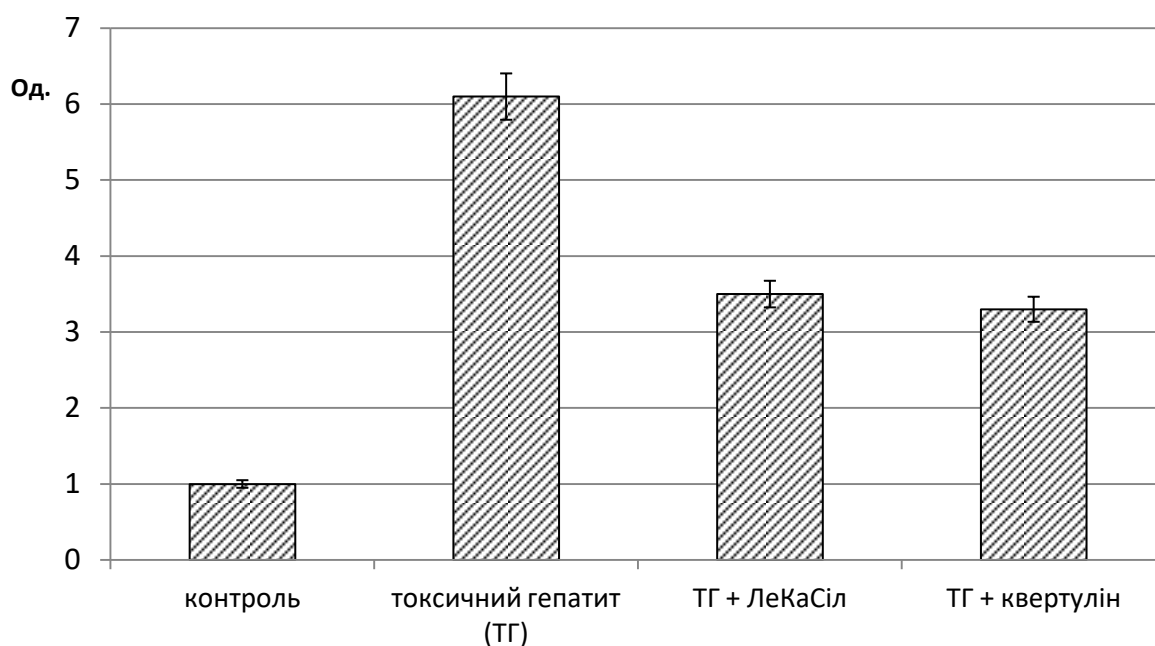


Рис. 4.7. Вплив гепатопротекторів на ступінь дисбіозу в слизовій оболонці щоки щурів з токсичним гепатитом.

Іншими словами, лекасіл мало відрізняється по характеру впливу на слизову порожнину рота від квертуліна, надаючи протизапальну, антидисбіотичну і антиоксидантну дію.

Проведені нами дослідження показали, що менш дорогий препарат лекасіл надає сильнішу гепатопротекторну дію і по ряду показників не поступається квертуліну в мукозопротекторній дії.

Таким чином, при токсичному гепатиті в слизовій оболонці порожнини рота розвивається запалення, збільшується мікробне обсіменіння, знижується активність лізоциму, проте зростає активність каталази і індекс АПІ. Гепатопротектор з вмістом розторопші знижує запальну реакцію, знижує мікробну забрудненість і збільшує активність лізоциму.

По силі своєї дії на слизову оболонку порожнини рота лекасіл не поступається квертуліну за винятком сильнішого впливу Квертуліна на активність каталази та, як наслідок, індекс АПІ.

Резюме

За результатами проведених експериментальних досліджень показано, що введення протипухлинного засобу циклофосфану викликає імуносупресивний стан в організмі експериментальних тварин, знижує неспецифічну імунологічну реактивність, причому в тканинах ясен спостерігалось більш виражене зниження неспецифічного імунітету (на 39,9 %), ніж в сироватці крові (на 32,9 %).

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

Доведено високу лікувально-профілактичну ефективність нового гепатопротектору, що містить лецитин, макуху розторопші та цитрат кальцію, та показано його здатність гальмувати розвиток запалення, збільшення мікробного обсіменіння, зниження неспецифічного й антиоксидантного захисту в порожнині рота тварин в умовах моделювання токсичного гепатиту.

Матеріали розділу опубліковані у наступних роботах:

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

2. Левицкий А.П. Влияние различных патогенов на активность лизоцима в тканях полости рта крыс / А. П. Левицкий, М. А. Остафийчук, О. Е. Успенский, Г. З. Борис, А. И. Фурдычко, И. В. Гинжол, В. Л. Васюк, В. Т. Степан, М. Ф. Ярынич, Е. П. Ступак // Journal of Education, Health and

Sport. – 2017. – Vol. 7, No 8. – P. 1070-1081. *Участь здобувача полягає у проведенні частини експериментальних досліджень з визначення патогенетичної дії протипухлинного препарату циклофосфану, аналізі отриманих даних, підготовці статті до друку.*

3. Гинжул И.В. Исследования влияния различного уровня иммунологической реактивности организма на процессы регенерации слизистой оболочки полости рта и пути их коррекции [в кн. Шнайдер С.А., Скиба В.Я. Экспериментальная терапия воспалительно-дистрофических заболеваний тканей полости рта] / И.В. Гинжул, В.В. Лепский, В.В. Лепский, О.И. Скиба. – Одесса: изд-во КП ОГТ, 2019. – С. 34-57. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних і гістологічних досліджень щодо вивчення дії циклофосфану на регенеративну здатність слизової оболонки порожнини рота, аналізі отриманих даних, написанні розділу монографії.*

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

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

6. Левицкий А.П. Алиментарные та дисбиотические аспекты патогенезу і профилактики стоматологических заболеваний / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. П. Ступак, И. В. Гинжул, Т. В. Томіліна // Клінічна

стоматологія (Інноваційні технології в стоматології : VII наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 25 вересня 2015 р.: тези допов.). – 2015. – № 3-4 (12-13). – С. 94. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень з використання цитостатику, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КОМПЛЕКСУ ЗАХОДІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ЖІНОК З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

Роботами багатьох науковців доведено, що наявність онкологічних захворювань та наступне проведення ХТ викликають у хворих порушення адаптації основних функціональних систем, що складають основу для формування супутніх патологічних станів в організмі, в тому числі в порожнині рота [11].

Численні наукові результати, отримані в експериментальних і клінічних дослідженнях, підтвердили, що при лікуванні онкологічних хворих розвивається ряд метаболічних, судинних порушень і імунологічних реакцій, в результаті яких обтяжується перебіг цілого ряду захворювань, в тому числі і захворювань пародонту: частота виникнення і поширеність збільшується, а перебіг їх стає агресивнішим [12-14, 274].

Проведення стандартного лікування захворювань пародонту у хворих цієї категорії часто не дає очікуваного позитивного результату, що продовжує тривалість лікування, скорочує терміни ремісії ГП і знижує якість життя таких пацієнтів.

Тому для жінок з РМЗ, що перенесли декілька курсів ХТ, були запропоновані комплекси засобів місцевої і загальної дії (див. розділ 2, табл. 2.3) для лікування й продовження ремісії ГП, а метою подальших досліджень була клініко-лабораторна оцінка ефективності їх використання у жінок після РМЗ/ХТ у найближчі (через 1 місяць) і віддалені терміни спостереження (через 6 і 12 місяців).

5.1 Клінічна ефективність комплексу заходів для лікування ГП у жінок з РМЗ після проведеної ХТ у найближчий термін

При проведенні клінічних досліджень пацієток з РМЗ/ХТ через 1 місяць від початку лікування було відмічено значне зменшення кількості скарг хворих, особливо в основній групі. Жінки відмічали нормалізацію смакової чутливості, загоєння тріщин верхньої і нижньої губи та зменшення кількості ангулярного хейліту.

Пацієнтки вказували на поліпшення стану тканин пародонту (зменшення гіперемії, набряку, кровоточивості), відсутність неприємних або болісних відчуттів, а також зменшення або практичну відсутність неприємного запаху з порожнини рота.

Визначення індексів гігієни показало значне покращення гігієнічного рівня порожнини рота жінок всіх груп (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Динаміка змін гігієнічного стану порожнини рота жінок з ГП та РМЗ/ХТ під впливом різного лікування

Показник, що вивчається	Термін спросте- реження	Жінки з ГП I-II ст. на тлі РМЗ/ХТ (n = 53)		
		Контрольна група (базова терапія) (n = 14)	Група порівняння (ЛПК місцевої дії) (n = 18)	Основна група (повний ЛПК) (n = 21)
1	2	3	4	5
Індекс Silness- Loe, бали	До лікування	$2,19 \pm 0,13$	$2,22 \pm 0,29$ $p_1 > 0,05$	$2,31 \pm 0,24$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	Через 1 місяць	$0,80 \pm 0,05$ $p < 0,05$	$0,93 \pm 0,08$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	$0,76 \pm 0,06$ $p < 0,01$ $p_{1-2} > 0,05$

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4	5
Індекс Stallard, бали	До лікування	$2,55 \pm 0,19$	$2,49 \pm 0,40$ $p_1 > 0,05$	$2,61 \pm 0,39$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	Через 1 місяць	$0,80 \pm 0,07$ $p < 0,05$	$0,91 \pm 0,07$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$0,82 \pm 0,06$ $p < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
Зубний камінь, бали	До лікування	$2,30 \pm 0,16$	$2,54 \pm 0,29$ $p_1 > 0,05$	$2,48 \pm 0,31$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	Через 1 місяць	$0,81 \pm 0,06$ $p < 0,01$	$0,71 \pm 0,09$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	$0,39 \pm 0,05$ $p < 0,01$ $p_{1-2} < 0,05$

Примітка. p – показник достовірності по відношенню до показника до лікування; p_1 – по відношенню до показника контрольної групи на тому ж терміні спостереження; p_2 – по відношенню до показника групи порівняння на тому ж терміні спостереження.

Так, індекс Silness-Loe у пацієток контрольної групи зменшився на 63,5 %, групи порівняння - на 58,1 %, а у жінок основної групи – на 67,1 %, індекс Stallard – на 68,6 %, 63,5 % та 68,9 % відповідно. Показники у групі порівняння були дещо гірші ніж у контрольній та основній групах (на 5,1-9,0 %), проте міжгрупові відмінності недостовірні ($p_2 > 0,05$).

Що стосується показника зубного каменю, то він також зменшився в усіх групах: в контрольній – на 64,8 %, в групі порівняння – на 72,1 %, в основній групі – на 84,3 %. Враховуючи те, що динаміка змін в групах була різною, через 1 місяць в основній групі вивчає мий показник був на 45,1 % меншим показника групи порівняння й на 51,9 % меншим від показника

контрольної групи, що забезпечило достовірність міжгрупових відмінностей ($p_2 < 0,05$).

До початку лікування у всіх обстежених жінок превалював незадовільний та поганий рівень гігієни порожнини рота. Через 1 місяць після проведення гігієнічних та лікувальних процедур не було жодної пацієнтки з поганим рівнем гігієни порожнини рота, найменша кількість осіб з незадовільним рівнем гігієни була в основній групі.

В групі порівняння кількість жінок з гарним рівнем гігієни склала 66,6 %, що було меншим від основної групи на 5,2 %, з задовільним рівнем – 16,7 % проти 23,1 % в основній групі, з незадовільним рівнем – 16,7 %, що було на 11,6 % більше ніж в основній групі (рис. 1).

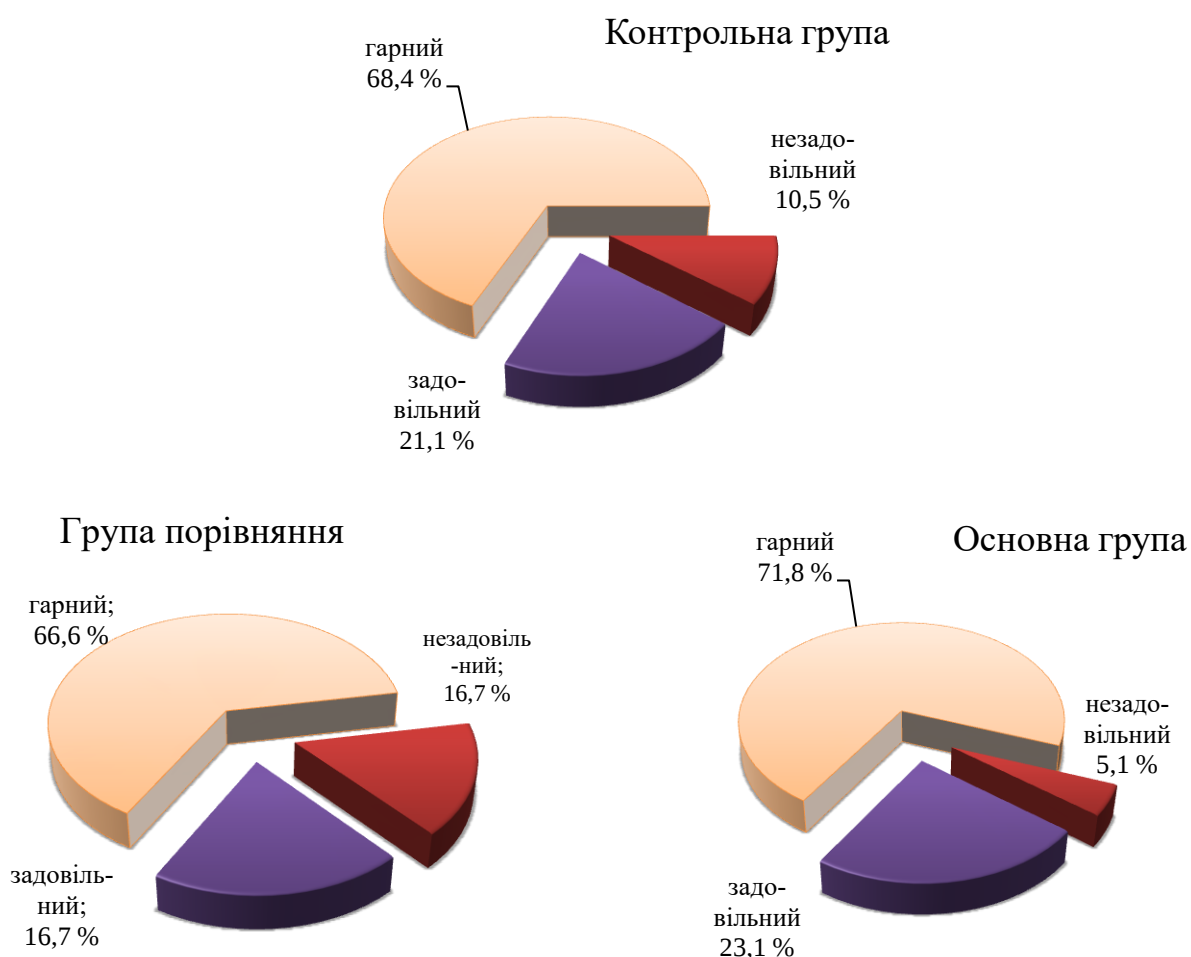


Рис. 5.1. Розподіл жінок з РМЗ різних груп спостереження в залежності від рівня гігієнічного догляду за порожниною рота (%).

Що стосується показників жінок контрольної групи, то гарний рівень гігієни був зафіксований у 13 пацієток (68,4 %), задовільний – у 4 пацієток (21,1 %), незадовільний – у 2 жінок (10,5 %).

Таким чином, оцінка гігієнічного догляду за порожниною рота обстежених жінок показала значне покращення гігієнічного рівня в усіх групах дослідження, проте що стосується показника зубного каменю, то через 1 місяць з початку лікування найкращі показники були зафіксовані в групі жінок, які використовували повний ЛПК.

Отримані дані свідчать про підвищення мотивації до проведення індивідуальної гігієни порожнини рота серед обстежених та покращення внаслідок цього гігієнічного стану ротової порожнини.

Не дивлячись на майже однакові гігієнічні показники порожнини рота, при проведенні індексної оцінки стану тканин пародонту пацієток різних груп через 1 місяць були встановлені значні міжгрупові відмінності. Так, індекс РМА % у контрольній групі зменшився на 43,3 %, в групі порівняння – на 54,5 %, а в основній групі – на 83,8 % (або в 6,2 рази), що було меншим контрольної групи та групи порівняння на 73,7 % та 62,8 % відповідно ($p_{1-2} < 0,05$) (табл. 5.2).

Проба Шиллера-Писарева й індекс кровоточивості мали аналогічну динаміку. Так, показник хронічного запалення ясен зменшився у контрольній групі на 37,7 %, у групі порівняння на 44,1 %, в основній групі – на 77,2 %, залишаючись нижчим за показники контрольної групи та групи порівняння на 62,4 % та 57,8 % відповідно ($p_{1-2} < 0,05$).

Зміни індексу кровоточивості були наступні: зменшення в 1,6 рази у контрольній групі, в 2,2 рази у групі порівняння, в 7,1 рази в основній групі, що забезпечило достовірні міжгрупові відмінності між основною групою і контрольною групою (79,2 %, $p_1 < 0,05$) та групою порівняння (71,0 %, $p_2 < 0,05$).

Таблиця 5.2

**Динаміка змін показників запалення в пародонті у жінок після РМЗ/ХТ
під впливом різних лікувально-профілактичних комплексів**

Показник, що вивчається	Термін спросте- реження	Жінки з ГП I-II ст. на тлі РМЗ/ХТ (n = 53)		
		Контрольна група (базова терапія) (n = 14)	Група порівняння (ЛПК місцевої дії) (n = 18)	Основна група (повний ЛПК) (n = 21)
РМА, %	До лікування	52,4 ± 3,1	47,9 ± 3,7 $p_1 > 0,05$	50,1 ± 4,2 $p_{1-2} > 0,05$
	Через 1 місяць	29,7 ± 2,1 $p < 0,05$	21,8 ± 1,9 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	8,1 ± 0,6 $p < 0,01$ $p_{1-2} < 0,05$
Проба Шиллера-Писарева, бали	До лікування	2,65 ± 0,29	2,63 ± 0,40 $p_1 > 0,05$	2,72 ± 0,32 $p_{1-2} > 0,05$
	Через 1 місяць	1,55 ± 0,09 $p < 0,05$	1,47 ± 0,04 $p < 0,05$ $p_1 > 0,01$	0,62 ± 0,03 $p < 0,01$ $p_{1-2} < 0,05$
Індекс кровото-чивості, бали	До лікування	2,20 ± 0,19	2,14 ± 0,16 $p_1 > 0,05$	2,11 ± 0,18 $p_{1-2} > 0,05$
	Через 1 місяць	1,4 ± 0,08 $p < 0,05$	1,0 ± 0,07 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	0,29 ± 0,03 $p < 0,05$ $p_{1-2} < 0,01$

Примітка. p – показник достовірності по відношенню до показника до лікування; p_1 – по відношенню до показника контрольної групи на тому ж терміні спостереження; p_2 – по відношенню до показника групи порівняння на тому ж терміні спостереження.

Найбільш позитивна динаміка показників запалення пародонту була у жінок основної групи, які приймали повний ЛПК, проте якщо порівнювати показники контрольної групи та групи порівняння, то використання ЛПК

тільки місцевої дії також забезпечило достовірні міжгрупові відмінності у порівнянні з базовою терапією. Так, через 1 місяць індекс РМА у групі порівняння був меншим на 26,6 % ($p_1 < 0,05$) від контрольної групи, проба Шилера-Писарева – на 10,9 % (проте $p_1 > 0,05$), індекс кровоточивості – на 28,6 % ($p_1 < 0,05$), що свідчить про те, що запропонований ЛПК місцевої дії має виражений протизапальний ефект.

Протизапальна ефективність (ПЗЕ), яка була розрахована за індексом кровоточивості, через один місяць склала 36,4 % в контрольній групі, 53,3 % в групі порівняння, а в основній групі ПЗЕ склала 86,3 %, що на 33,0 % більше, ніж при використанні тільки місцевого ЛПК ($p_2 < 0,05$), й на 49,9 % більше, ніж при застосуванні базової терапії ($p_1 < 0,01$) (рис. 5.2).

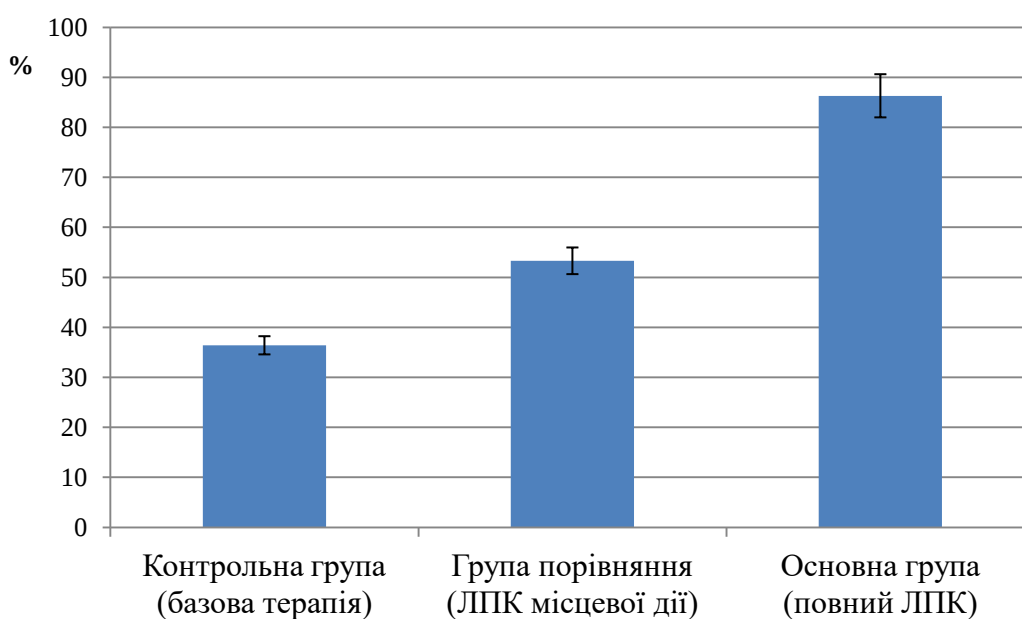


Рис. 5.2. Протизапальна ефективність проведеного лікування в різних групах жінок з РМЗ/ХТ, %.

Що стосується пародонтального індексу, то динаміка була наступною: у жінок контрольної групи він недостовірно знизився на 11,7 %, групи порівняння – на 19,5 % ($p > 0,05$), а у жінок основної групи зниження індексу РІ (на 33,0 %) носило достовірний характер у порівнянні з вихідними даними ($p < 0,05$). При міжгруповому порівнянні через 1 місяць було встановлено зниження показника, що вивчається, в основній групі на 19,2 % при

співставленні з групою порівняння та на 26,8 % при співставленні з контрольною групою, проте $p_{1-2} > 0,05$ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка змін індексу РІ, глибини зондування пародонтальних карманів та рухомості зубів у жінок з РМЗ/ХТ під впливом різних лікувально-профілактичних комплексів

Показник, що вивчається	Термін спостереження	Жінки з ГП I-II ст. на тлі РМЗ/ХТ (n = 53)		
		Контрольна група (базова терапія) (n = 14)	Група порівняння (ЛПК місцевої дії) (n = 18)	Основна група (повний ЛПК) (n = 21)
РІ, бали	До лікування	$3,51 \pm 0,19$	$3,49 \pm 0,21$ $p_1 > 0,05$	$3,39 \pm 0,23$ $p_{1-2} > 0,05$
	Через 1 місяць	$3,10 \pm 0,29$ $p > 0,05$	$2,81 \pm 0,13$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	$2,27 \pm 0,22$ $p < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
Глибина зондування ПК, мм	До лікування	$3,92 \pm 0,21$	$3,88 \pm 0,15$ $p_1 > 0,05$	$3,83 \pm 0,19$ $p_{1-2} > 0,05$
	Через 1 місяць	$3,22 \pm 0,18$ $p > 0,05$	$2,91 \pm 0,14$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$2,26 \pm 0,11$ $p < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
Рухомість зубів, бали	До лікування	$0,48 \pm 0,05$	$0,46 \pm 0,05$ $p_1 > 0,05$	$0,48 \pm 0,04$ $p_{1-2} > 0,05$
	Через 1 місяць	$0,46 \pm 0,04$ $p > 0,05$	$0,44 \pm 0,06$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	$0,40 \pm 0,03$ $p > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$

Примітка. p – показник достовірності по відношенню до групи порівняння, p_1 – показник достовірності по відношенню до показника до лікування, p_2 – показник достовірності по відношенню до показника групи порівняння на тому ж терміні спостереження.

Зміни глибини зондування ПК були достовірними тільки у жінок основної групи, як по відношенню до показника до лікування, так і по відношенню до інших груп дослідження через 1 місяць. Так, вивчаємий показник під впливом проведеного лікування зменшився у контрольній групі на 17,9 % ($p > 0,05$), у групі порівняння – на 25,0 % ($p < 0,05$), в основній групі – на 40,9 % ($p < 0,01$). Через 1 місяць глибина зондування ПК в основній групі була меншою за показник контрольної групи на 29,8 %, за показник групи порівняння – на 22,3 % ($p_{1-2} < 0,05$).

Рухомість зубів через 1 місяць після лікування мала тенденцію до зниження: в основній групі вона була нижче вихідних показників на 16,7 % (4,4 % у групі порівняння, 4,2 % у контрольній групі) та меншою у порівнянні з жінками, яким була проведена базова терапія (на 13,0 %) та групою жінок, які приймали місцевий ЛПК (на 9,1 %) на відповідному терміні спостереження, проте всі отримані дані недостовірні ($p_{p-1-2} > 0,05$).

Оцінка функціональної активності слинних залоз жінок з ГП після РМЗ/ХТ показала наявність гіпосалівації III ступеня у всіх пацієнток з соматичною патологією (див. розділ 3, рис. 3.2). При дослідженні впливу призначеного лікування в різних групах пацієнток були отримані наступні результати: у жінок контрольної групи швидкість салівації не змінилася ($0,23 \pm 0,01$ мл/хв. проти $0,22 \pm 0,03$ мл/хв. до лікування, $p > 0,05$) і продовжувала відповідати гіпосалівації III ступеня (рис. 5.3).

У жінок групи порівняння швидкість слиновиділення збільшилась на 34,4 % і склала $0,32 \pm 0,04$ мл/хв. ($p < 0,05$), що перевищувало показники контрольної групи на 25,0 % ($p_1 < 0,05$).

Повний ЛПК, які приймали жінки основної групи, сприяв збільшенню функціональної активності слинних залоз на 56,1 % ($0,41 \pm 0,03$ мл/хв., $p < 0,05$), що було більше на 21,9 % показників групи порівняння ($p_1 > 0,05$) та на 41,5 % більше показників контрольної групи ($p_2 < 0,05$).

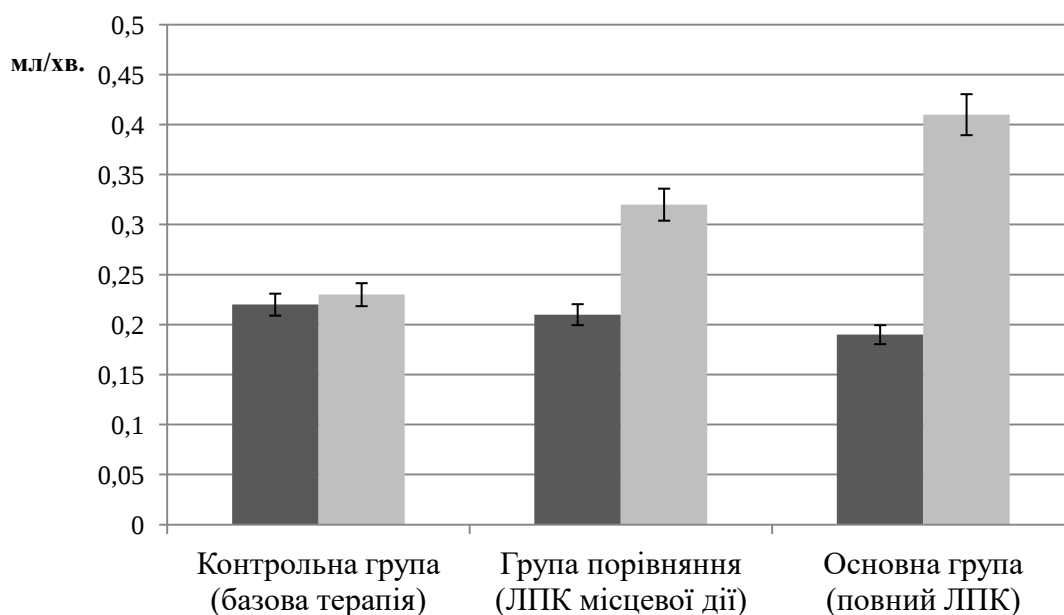


Рис. 3.2. Динаміка змін швидкості саливації у жінок з ГП та РМЗ/ХТ різних груп спостереження в залежності від призначеного лікування, мл/хв.

Таким чином, включення в ЛПК місцевої дії мукозoadгезивного гелю «Ехіпозол», одним з головних діючих компонентів якого є золототисячник, що має здатність стимулювати слиновиділення, сприяє збільшенню функціональної активності слинних залоз у жінок з РМЗ/ХТ.

Таким чином, за результатами проведених клінічних досліджень доведена ефективність запропонованого комплексу засобів для включення в місцеве лікування ГП у жінок після РМЗ/ХТ, використання якого сприяє покращенню гігієнічного стану порожнини рота, зменшенню запального процесу в пародонті, стимуляції слиновиділення, що дало можливість отримати пародонтопротекторну ефективність 53,3 % через 1 місяць після лікування.

Доведено, що при лікуванні ГП у пацієток зазначеної категорії недостатньо тільки засобів місцевої терапії. Включення у лікувально-профілактичний комплекс засобів загальної дії (гепатопротектора, імуномодулятора та заспокійливого) підвищує пародонтопротекторну ефективність проведеного лікування на 33,0 %.

5.3 Біохімічна оцінка змін гомеостазу ротової рідини жінок з РМЗ/ХТ після проведеного лікування ГП I-II ст.

Результати біохімічного дослідження ротової рідини жінок з ГП I-II ст. після РМЗ/ХТ до лікування показали збільшення вмісту маркерів запалення, зниження показників антиоксидантного захисту, підвищене мікробне обсіменіння та різко знижений неспецифічний захист порожнини рота, про що свідчить збільшена активність еластази, уреаз, підвищений вміст МДА, знижена активність каталази, знижений індекс АПІ та зменшена активність лізоциму.

Лабораторні дослідження, проведені через 1 місяць після початку лікування ГП у пацієнток з РМЗ/ХТ, показали нормалізацію показників, що вивчаються, у всіх групах хворих, проте динаміка їх змін в контрольній групі вірогідно відрізнялася від показників групи порівняння та основної групи (в 1,7-2,1 рази).

Так, активність еластази зменшилася в контрольній групі на 15,9 %, в групі порівняння – на 49,5 %, в основній групі – на 44,5 %, що перевищувало показник контрольної групи в 2 рази та свідчило про менш виражене запалення в порожнині рота (табл. 5.4).

Активність каталази, що характеризує антиоксидантний захист, збільшилася у контрольній групі на 34,1 %, у групі порівняння та основній групі – в 2,0 рази та 2,2 рази відповідно.

Під впливом проведеного лікування змінилася активність перекисного окислення ліпідів, про що свідчить зменшення вмісту МДА: на 24,3 % в контрольній групі, на 57,7 % у групі порівняння, на 55,3 % в основній групі.

Збільшення активності каталази та зменшення вмісту МДА призвело до збільшення індексу АПІ, проте в контрольній групі він збільшився на 52,8 %, а в групах жінок, що приймали ЛПК різної дії – в 4-4,3 рази.

Таблиця 5.4

**Показники гомеостазу ротової рідини жінок з ГП I-II ст.
різних груп спостереження**

Показник, що вивчається	Термін спросте- реження	Жінки з ГП I-II ст. на тлі РМЗ/ХТ (n = 53)		
		Контрольна група (базова терапія) (n = 14)	Група порівняння (ЛПК місцевої дії) (n = 18)	Основна група (повний ЛПК) (n = 21)
1	2	3	4	5
Активність еластази, мк-кат/л	До лікування	2,58 ± 0,21	2,97 ± 0,34 $p_1 > 0,05$	2,38 ± 0,19 $p_{1-2} > 0,05$
	Через 1 місяць	2,17 ± 0,19 $p > 0,05$	1,50 ± 0,11 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	1,32 ± 0,14 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Активність каталази, мкат/л	До лікування	0,114 ± 0,021	0,129 ± 0,011 $p_1 > 0,05$	0,120 ± 0,013 $p_{1-2} > 0,05$
	Через 1 місяць	0,173 ± 0,019 $p > 0,05$	0,259 ± 0,021 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,263 ± 0,024 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Вміст МДА, ммоль/л	До лікування	0,49 ± 0,08	0,52 ± 0,07 $p_1 > 0,05$	0,47 ± 0,05 $p_{1-2} > 0,05$
	Через 1 місяць	0,37 ± 0,03 $p > 0,05$	0,22 ± 0,02 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,21 ± 0,02 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Продовження табл. 5.4

1	2	3	4	5
Індекс АПІ, од.	До лікування	$2,31 \pm 0,24$	$2,45 \pm 0,32$ $p_1 > 0,05$	$2,34 \pm 0,27$ $p_{1-2} > 0,05$
	Через 1 місяць	$4,60 \pm 0,38$ $p < 0,05$	$9,80 \pm 0,61$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	$10,11 \pm 0,93$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Активність уреази, мк- кат/л	До лікування	$0,701 \pm 0,056$	$0,628 \pm 0,074$ $p_1 > 0,05$	$0,669 \pm 0,061$ $p_{1-2} > 0,05$
	Через 1 місяць	$0,427 \pm 0,031$ $p < 0,05$	$0,201 \pm 0,027$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	$0,214 \pm 0,018$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Активність лізоциму, од./л	До лікування	$23,1 \pm 2,6$	$21,4 \pm 1,9$ $p_1 > 0,05$	$22,6 \pm 2,7$ $p_{1-2} > 0,05$
	Через 1 місяць	$39,8 \pm 2,7$ $p < 0,05$	$58,5 \pm 4,1$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	$74,5 \pm 5,9$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітка. p – показник достовірності по відношенню до групи порівняння, p_1 – показник достовірності по відношенню до показника до лікування, p_2 – показник достовірності по відношенню до показника групи порівняння на тому ж терміні спостереження.

Що стосується активності уреази, яка опосередковано відбиває мікробне обсіменіння порожнини рота, то її активність змінилася наступним чином: в контрольній групі вона знизилася на 39,1 %, у групі порівняння та в

основній групі – на 68,9 % та 69,0 % відповідно, що було більше показників контрольної групи в 1,9-2 рази.

Застосування жінками запропонованих ЛПК призвело до підвищення неспецифічного захисту в порожнині рота, що підтверджується достовірним збільшенням активності лізоциму. В контрольній групі цей показник збільшився в 1,7 рази, в групі порівняння – в 2,7 рази, в основній групі – в 3,3 рази.

Розрахована за відносними активностями уреазі і лізоциму ступінь дисбіозу свідчила про нормалізацію мікробіоценозу порожнини рота пацієнток групи порівняння та основної групи, тоді як в контрольній групі продовжувала перевищувати норму в 5,45 рази (рис. 3.3).

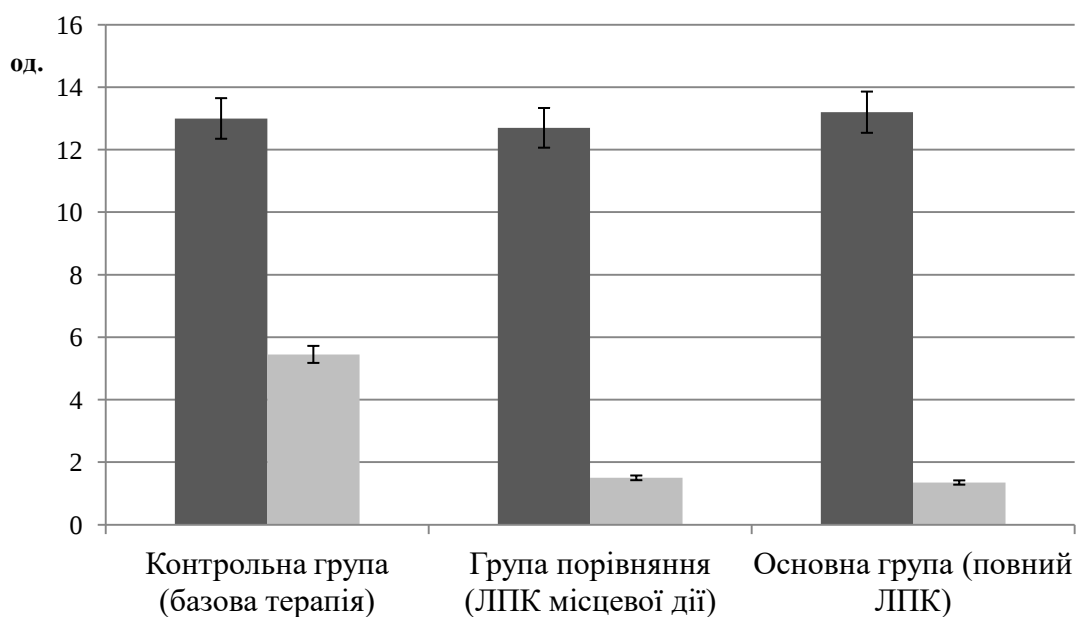


Рис. 5.3. Динаміка зміни ступеня дисбіозу ротової порожнини жінок різних груп спостереження під впливом лікування, ум. од.

При співставленні показників ротової рідини жінок групи порівняння, що застосовували тільки ЛПК місцевої дії, та жінок основної групи, що приймали повний ЛПК, то вони достовірно відрізнялися тільки за активністю лізоциму ($p_2 < 0,05$), що можна пояснити включенням у ЛПК загальної дії в основній групі імуномодулятору поліоксидонію.

Таким чином, за результатами біохімічного дослідження ротової рідини пацієнток з ГП I-II ступеня після РМЗ/ХТ встановлено, що використання запропонованих ЛПК як місцевої дії, так і в поєднанні з ЛПК загальної дії призводить до ліквідації запального процесу, зменшення перекисного окислення ліпідів, підвищення неспецифічного та антиоксидантного захисту, нормалізації мікробіоценозу порожнини рота хворих.

5.3. Оцінка впливу комплексного лікування ГП на імунологічний статус жінок з РМЗ/ХТ

Слід підкреслити, що застосування біологічної імунотерапії у онкологічних хворих – це складне завдання, яке вимагає ретельного підходу до свого вирішення. Вибір адекватної імунокорекції має бути обґрунтований результатами вивчення імунологічного статусу хворих, а також моніторингу в процесі лікування. Враховуючи виявлені дефекти функціонування імунної системи жінок після РМЗ/ХТ (лейкопенія, лімфопенія, зниження відсоткового і абсолютного вмісту практично усіх ланок імунологічної реактивності організму) після консультації з лікарями-інтерністами нами у ЛПК був включений імуномодулятор поліоксидоній та проведена оцінка ефективності використання ЛПК.

Динаміка імунологічних показників після проведеного комплексного лікування ГП у жінок різних груп дослідження представлена в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Показники імунологічного статусу пацієнток з генералізованим
пародонтитом і РМЗ/ХТ до і після лікування**

Показники імунологічного статусу	Жінки з ГП I-II ст. на тлі РМЗ/ХТ (n = 53)		
	До лікування (n = 58)	Група порівняння (ЛПК місцевої дії) (n = 18)	Основна група (повний ЛПК) (n = 21)
1	2	3	4
Абсолютна к-ть лейкоцитів ($\times 10^9/\text{л}$)	3,69 $\pm$ 0,26	4,05 $\pm$ 0,19	4,47 $\pm$ 0,43
Відносна к-ть лімфоцитів (%)	19,23 $\pm$ 3,75	22,63 $\pm$ 1,46	27,13 $\pm$ 2,07*
Абсолютна к-ть лімфоцитів ($\times 10^9/\text{л}$)	0,0,71 $\pm$ 0,13	0,0,98 $\pm$ 0,24	1,21 $\pm$ 0,14*
Відносна к-ть Т - лімфоцитів CD 3 (%)	49,49 $\pm$ 4,14	53,79 $\pm$ 1,18	56,82 $\pm$ 3,09*
Абсолютна к-ть Т - лимфоцитів CD 3 ($\times 10^9/\text{л}$)	0,0,35 $\pm$ 0,07	0,0,48 $\pm$ 0,03	0,0,67 $\pm$ 0,07*
Відносна к-ть Т - хелперів CD 4 (%)	38,53 $\pm$ 5,52	41,1 $\pm$ 0,94	43,19 $\pm$ 2,03*
Абсолютна к-ть Т- хелперів CD4 ($\times 10^9/\text{л}$)	0,0,29 $\pm$ 0,06	0,0,37 $\pm$ 0,02	0,0,51 $\pm$ 0,05**
Відносна к-ть Т - цитотоксических супресорів CD8 (%)	11,91 $\pm$ 1,63	12,3 $\pm$ 1,4	12,54 $\pm$ 0,83
Абсолютна к-ть Т - цитотоксичних супресорів CD8 ($\times 10^9/\text{л}$)	0,00,08 $\pm$ 0,02	0,0,11 $\pm$ 0,01	0,0,15 $\pm$ 0,02*
Імунорегулятор ний індекс CD4 /CD8	3,23 $\pm$ 0,57	3,49 $\pm$ 0,36	3,37 $\pm$ 0,27

Продовження табл. 5.5

1	2	3	4
Відносна к-ть В-лімфоцитів CD19 (%)	10,05±1,8	13,26±0,99	14,1±3,4
Абсолютна к-ть В-лімфоцитів CD19 (х 10 ⁹ /л)	0,00,07±0,02	0,0,12±0,01	0,0,19±0,03**
Відносна к-ть NK - клітин CD16 (%)	7,65±1,59	11,05±1,03	12,04±1,34
Абсолютна к-ть NK - клітин CD16(х 10 ⁹ /л)	0,00,06±0,01	0,0,11±0,02	0,0,13±0,04
Відносна к-ть CD25 (%)	10,26±2,84	13,11±2,18	14,57±1,97*
Абсолютна к-ть CD25 (х 10 ⁹ /л)	0,00,08±0,02	0,0,12±0,01	0,0,15±0,04*
Відносна к-ть CD54 (%)	29,81±4,89	21,37±1,42	19,95±1,33
Абсолютна к-ть CD54(х 10 ⁹ /л)	0,0,21±0,06	0,0,19±0,02	0,0,18±0,03
Відносна к-ть CD95 (%)	33,88±4,18	27,1 ±1,2	23,37±1,91**
Абсолютна к-ть CD95 (х 10 ⁹ /л)	0,0,24±0,04	0,0,25±0,02	0,0,21±0,04
Фагоцитарна активність гранулоцитів (%)	37,45±2,95	40,95±1,4	53,4±6,2**
Імуноглобулін А (г/л)	0,0,88±0,14	1,08±0,16	1,23±0,11*
Імуноглобулін М (г/л)	0,0,83±0,13	0,0,96±0,14	0,0,98±0,14
Імуноглобулін G (г/л)	7,74±0,93	8,67±0,48	9,65±0,25*

Примітка. * - достовірні відмінності по відношенню до показників до лікування, $p < 0,05$; ** - достовірні відмінності між основною групою і групою порівняння, $p < 0,05$.

З приведених у табл. 5.5 даних видно, що кількість лейкоцитів у хворих групи порівняння продемонструвала тенденцію до збільшення. На початку лікування значення цих показників було на рівні - $3,69 \pm 0,26 \times 10^9/\text{л}$, в групі порівняння - $4,05 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$, в основній групі - $4,47 \pm 0,43 \times 10^9/\text{л}$.

Процентна кількість лімфоїдних клітин була значно знижена до лікування ($19,23 \pm 3,75 \%$), достовірно підвищилася в результаті застосування повного ЛПК і склала після закінчення дослідження - $27,13 \pm 2,07 \%$ ($p < 0,05$). Зростання цього показника є сприятливим прогностичним чинником у хворих з онкологічною патологією.

Абсолютна кількість лімфоцитів також збільшується під впливом терапії, змінюючись від $0,71 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$ на початку лікування до $1,21 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$ після використання повного ЛПК ($p < 0,05$).

Відсотковий і абсолютний вміст Т-лімфоцитів по експресії CD3 у хворих з ГП і РМЗ/ХТ складав до лікування $49,49 \pm 4,14 \%$ і $0,35 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$. Після проведеного стандартного лікування ці показники продемонстрували тенденцію до підвищення, а у пацієток основної групи достовірно підвищилися - до $56,82 \pm 3,09 \%$ і $0,67 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$).

Динаміка відносного і абсолютного вмісту Т-хелперів по експресії маркера CD4 у хворих з ГП після РМЗ/ХТ в процесі лікування демонструє аналогічну картину. Так, на початку лікування показник Т-хелперів дорівнював $38,53 \pm 5,52 \%$ і $0,29 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$, проведення базової терапії і використання ЛПК місцевої дії призвело до його підвищення $41,1 \pm 0,94 \%$ і $0,37 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$, але $p > 0,05$. В групі пацієток, що отримували повний ЛПК, спостерігалось достовірне відновлення кількості Т-лімфоцитів-хелперів, яке досягло значень $43,19 \pm 2,03 \%$ і $0,51 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Варто відмітити той факт, що у жінок основної групи відбулося повне відновлення процентної кількості CD 4 (контрольні значення - $44,85 \pm 2,01 \%$). Проте, не відбулося відновлення абсолютних значень цього показника, що пов'язано з лімфопенією, що спостерігається в усіх групах пацієток. Вище було відмічено, що відновлення процентної і абсолютної

кількості лімфоцитів не сталося (кількість лімфоїдних клітин у соматично здорових жінок склала $32,8 \pm 2,84$ % (див. табл. 3.4, розділ 3).

Відсотковий вміст Т-цитотоксичних-супресорів (CD8) у хворих основної групи не змінювався в процесі проведеної терапії. Проте аналіз абсолютних значень цього показника показав його достовірне збільшення в групі пацієнток, що отримували у складі лікування повний ЛПК з $0,08 \pm 0,02 \times 10^9$ /л до лікування до $0,15 \pm 0,02 \times 10^9$ /л після лікування ($p < 0,05$). Імунорегуляторний індекс в обстежуваних групах хворих не змінювався.

Абсолютний вміст В-лімфоцитів (CD 19) підвищувався у хворих групи порівняння з $0,07 \pm 0,02 \times 10^9$ /л до лікування до $0,12 \pm 0,01 \times 10^9$ /л після лікування ($p < 0,05$), проте призначення повного ЛПК значно збільшує значення цього показника, причому не лише в процентних, але і в абсолютних значеннях: $10,05 \pm 1,8$ % і $0,07 \pm 0,02 \times 10^9$ /л до лікування, $14,3 \pm 3,4$ % і $0,19 \pm 0,03 \times 10^9$ /л відповідно після курсу лікування, достовірно відрізняючись від показника групи порівняння ($p_{p-1} < 0,05$).

Що стосується впливу проведеної терапії на основну ланку гуморального імунітету (імуноглобуліни основних класів), то спостерігалася наступна картина: до лікування у хворих з ГП після РМЗ/ХТ спостерігалася значне зниження вмісту імуноглобулінів А класу (Ig A) в сироватці крові $0,88 \pm 0,14$ г/л (в порівнянні з нормативними значеннями - $1,85 \pm 0,26$ г/л, $p < 0,05$), а після проведеної терапії цей показник хоч і збільшився в обох групах хворих і склав у групі порівняння $1,08 \pm 0,16$ г/л, в основній групі $1,23 \pm 0,11$, але не досяг нормативного значення.

Така ж тенденція відзначалася і відносно кількісного вмісту Ig G. Було відмічено підвищення його кількості в обох групах хворих: $7,74 \pm 0,93$ г/л до лікування, $8,67 \pm 0,48$ г/л у групі порівняння, $9,65 \pm 0,25$ г/л в основній групі при використанні повного ЛПК ($p < 0,05$), проте вищезгаданий показник не досяг нормативного значення $10,75 \pm 3,11$ г/л.

У пацієнток з генералізованим пародонтитом і раком молочної залози було відмічено підвищення вмісту імуноглобулінів класу М (Ig M). Цей

показник, рівний $0,83 \pm 0,13$ г/л до лікування, збільшувався в досліджуваних групах хворих і досяг значення $0,96 \pm 0,14$ г/л у групі порівняння і $0,98 \pm 0,14$ г/л в основній групі. Слід зазначити, що цей показник досягає свого нормативного значення у $0,93 \pm 0,13$ г/л після проведеного лікування.

Спостерігалось достовірне підвищення відсоткового і абсолютного вмісту природних кілерних клітин (CD16) в групі пацієток, в терапію яким був включений повний ЛПК. До лікування кількість природних кілерів, по рецепції CD16 складало – $7,65 \pm 1,59$ % і $0,06 \pm 0,01 \times 10^9$ /л, а після застосування повного комплексу – $12,04 \pm 1,34$ % і $0,13 \pm 0,04 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$).

Порівняльне вивчення стану імунологічної реактивності організму і кількісного вмісту лімфоїдних клітин, експресуючих маркери активації інтерлейкіну-2 (CD25), адгезії (CD54), апоптозу (CD 95) у пацієток основної групи дозволило підтвердити раніше відмічену тенденцію підвищення імунологічного захисту в процесі лікування.

Було встановлено достовірне підвищення показників процентного і абсолютного рівня субпопуляцій лімфоцитів, експресуючих маркер активації інтерлейкіну-2 (CD 25) у хворих основної групи. Так, до лікування ці показники складали $10,26 \pm 2,84$ % і $0,08 \pm 0,02 \times 10^9$ /л. Після використання ЛПК місцевої дії показники, що вивчаються, збільшилися до $13,11 \pm 2,18$ % і $0,12 \pm 0,01 \times 10^9$ /л., а у хворих основної групи до $14,57 \pm 1,97$ % і $0,15 \pm 0,04 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$).

В процесі лікування спостерігалася позитивна динаміка зміни маркерів адгезії (CD54) і апоптозу (CD95) у досліджуваних групах пацієток. Так, до проведення лікування у досліджуваних хворих показники маркера адгезії CD 54 складали $29,81 \pm 4,89$ % і $0,21 \pm 0,06 \times 10^9$ /л, а після проведеного лікування у групі порівняння – $21,37 \pm 1,42$ % і $0,19 \pm 0,02 \times 10^9$ /л; в основній групі – $19,95 \pm 1,33$ % і $0,18 \pm 0,03 \times 10^9$ /л відповідно ($p < 0,05$).

Сприятливим прогностичним чинником можна вважати зниження молекулярного маркеру апоптозу CD95. Його значення до лікування у

хворих з ГП та РМЗ/ХТ складали $33,88 \pm 4,18 \%$ і $0,24 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$, після застосування місцевого ЛПК $-27,1 \pm 1,2 \%$ і $0,25 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$. Після застосування ЛПК місцевої і загальної дії кількість лімфоїдних клітин, експресуючих маркер апоптозу, зменшувалась ще більше: до $23,37 \pm 1,91 \%$ і $0,21 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ після лікування ($p < 0,05$). Слід зазначити, що, незважаючи на достовірне зниження вищезгаданого показника, маркер апоптозу не досяг нормативного значення ($13,2 \pm 1,54 \%$ і $0,24 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$).

Проведені дослідження по вивченню динаміки фагоцитарної активності нейтрофілів у пацієнток з ГП і РМЗ/ХТ показали наступне. Якщо до лікування вона була значно понижена – $37,45 \pm 2,95 \%$ (в порівнянні з контрольними показниками $60,35 \pm 5,09 \%$, $p < 0,05$), то після лікування цей показник достовірно збільшився в основній групі пацієнток, що отримували повний ЛПК ($53,4 \pm 6,2 \%$, $p_{p-1} < 0,05$), проте не досяг нормативного значення.

Таким чином, результати визначення основних імунологічних показників сироватки крові показали, що застосування запропонованого ЛПК загальної дії, що передбачає використання поліоксидонію, лекасілу та адаптолу, при лікуванні ГП у жінок після РМЗ/ХТ чинить достовірний імуномодуючий ефект.

5.4 Оцінка ефективності проведеного лікування ГП І-ІІ ст. у жінок після РМЗ/ХТ у віддалений термін спостереження

Для підтвердження ефективності запропонованих ЛПК були проведені клініко-лабораторні обстеження жінок з ГП та РМЗ/ХТ, які взяли участь у дослідженні, через 6 місяців після лікування.

Критеріями виключення жінок з дослідження через півроку був повторний курс ХТ з приводу онкопатології, інша соматична патологія у стадії декомпенсації (у вигляді ускладнення ХТ або РМЗ), використання інших лікарських засобів або засобів нетрадиційної медицини протягом

тривалого часу з метою повної реабілітації, що могло оказати вплив на результати лікування.

При зборі скарг хворих було встановлено, що через 6 місяців їх кількість у жінок контрольної групи не зменшилася і була такою ж, як і на етапі до лікування (табл. 5.1, див. табл. 3.1).

Таблиця 5.6

**Основні скарги щодо стану порожнини рота у пацієток з РМЗ/ХТ
через 6 місяців після проведеного лікування ГП**

Показник, що вивчається	Жінки з ГП I-II ст. на тлі РМЗ/ХТ (n = 39)		
	Контрольна група (базова терапія) (n = 10)	Група порівняння (ЛПК місцевої дії) (n = 14)	Основна група (повний ЛПК) (n = 15)
Сухість СОПР	9 (90,0 %)	10 (71,4 %)	5 (33,3 %)
Гіпогезія	6 (60,0 %)	5 (35,7 %)	1 (6,7 %)
Ангулярний хейліт	7 (70,0 %)	4 (28,6 %)	1 (6,7 %)
Кровоточивість ясен	7 (70,0 %)	5 (35,7 %)	2 (13,3 %)
Періодична рухливість зубів	3 (30,0 %)	0	0
Наліт	7 (70,0 %)	5 (35,7 %)	2 (13,3 %)
Неприємний запах з рота	5 (50,0 %)	5 (35,7 %)	3 (20 %)

Використання ЛПК місцевої дії дозволило знизити кількість скарг хворих, проте через півроку 71,4 % осіб продовжували скаржитися на сухість в порожнині рота, 35,7 % – на змінену смакову чутливість, кровоточивість ясен та неприємний запах з рота.

Що стосується жінок основної групи, то на сухість СОПР скаржилися тільки 33,0 % пацієток, інші скарги носили поодинокий характер.

Об'єктивна оцінка стану тканин пародонту дозволила встановити, що кількість жінок з загостреним перебігом ГП в контрольній групі склала 5 жінок (50,0 %), в групі порівняння – 5 жінок (35,7 %), в основній групі – 2 жінки (13,3 %).

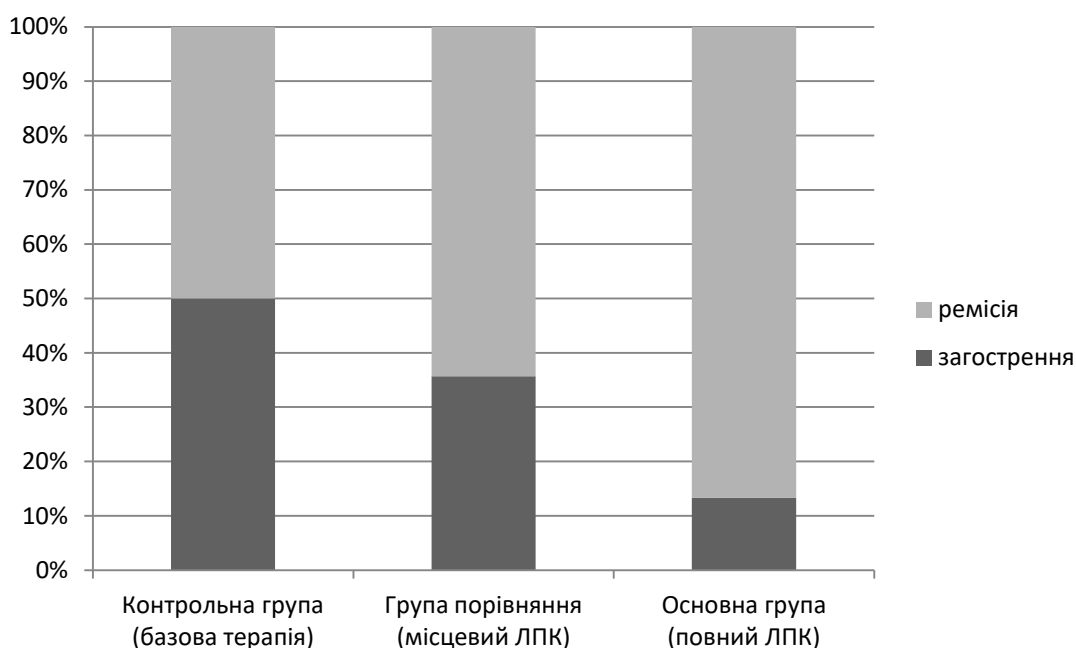


Рис. 5.4. Розподіл жінок з РМЗ/ХТ за перебігом ГП через 6 місяців після лікування, %.

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

Визначення гігієнічних та пародонтальних індексів у жінок з РМЗ/ХТ показало погіршення всіх показників, що вивчаються, у порівнянні з показниками, отриманими через 1 місяць після початку лікування ГП.

Однак оцінка гігієнічного рівня жінок через 6 місяців показала більш менші значення індексів по відношенню до показників до лікування, однак призначене лікування та обрана схема догляду за порожниною рота оказали різний вплив (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

**Динаміка змін гігієнічного стану порожнини рота жінок з ГП та РМЗ/ХТ
під впливом різного лікування**

Показник, що вивчається	Термін спросте- реження	Жінки з ГП I-II ст. на тлі РМЗ/ХТ (n = 53)		
		Контрольна група (базова терапія) (n = 10)	Група порівняння (ЛПК місцевої дії) (n = 14)	Основна група (повний ЛПК) (n = 15)
1	2	3	4	5
Індекс Silness- Loe, бали	До лікування	2,19 ± 0,13	2,22 ± 0,29 $p_1 > 0,05$	2,31 ± 0,24 $p_{1-2} > 0,05$
	Через 6 місяців	1,80 ± 0,09 $p < 0,05$	1,23 ± 0,08 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,66 ± 0,06 $p < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
Індекс Stallard, бали	До лікування	2,55 ± 0,19	2,49 ± 0,40 $p_1 > 0,05$	2,61 ± 0,39 $p_{1-2} > 0,05$
	Через 6 місяців	1,90 ± 0,07 $p < 0,05$	1,01 ± 0,09 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,68 ± 0,08 $p < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
Зубний камінь, бали	До лікування	2,30 ± 0,16	2,54 ± 0,29 $p_1 > 0,05$	2,48 ± 0,31 $p_{1-2} > 0,05$
	Через 6 місяців	1,56 ± 0,10 $p < 0,05$	1,31 ± 0,08 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,90 ± 0,08 $p < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$

Примітка. p – показник достовірності по відношенню до показника до лікування; p_1 – по відношенню до показника контрольної групи на тому ж терміні спостереження; p_2 – по відношенню до показника групи порівняння на тому ж терміні спостереження.

Так, індекс Silness-Loe через півроку був менший за вихідні дані на 17,8 % у контрольній групі, на 44,6 % у групі порівняння, на 71,4 % в

основній групі, що було меншим на 63,3 % та 46,3 % за показники контрольної групи та групи порівняння відповідно.

Індекс Stallard демонстрував аналогічну динаміку: зменшення на 25,5 % у контрольній групі, на 46,8 % у групі порівняння, на 73,9 % в основній групі. Міжгрупова різниця склала 64,2 % з контрольною групою, 32,7 % з групою порівняння.

Що стосується показника зубного каменю, то він був меншим за вихідні показники на 32,2 %, 48,4 % та 63,7 % у контрольній групі, групі порівняння та основній групі відповідно.

Індексна оцінка стану тканин пародонту у жінок різних груп показала аналогічну динаміку. Так, показники індексу РМА, кровоточивості та проби Шилера-Писарева у жінок контрольної групи не відрізнялися від показників до лікування ($p > 0,05$), у групі порівняння вони були меншими від вихідних показників в 1,38-1,4 рази ($p < 0,05$), а в основній групі вони вірогідно відрізнялися і від вихідних показників і від показників контрольної групи та групи порівняння (табл. 5.8).

Індекс РМА був меншим в 3,6 рази за показник до лікування, в 2,5 рази меншим показника групи порівняння, в 3,5 рази меншим показника контрольної групи ($p_{1-2} < 0,05$).

Проба Шилера-Писарева в групі хворих, що приймали повний ЛПК, була меншою в 2,7 рази за показник групи жінок з базовою терапією та в 2,1 рази у порівнянні з жінками, що застосовували місцевий ЛПК. По відношенню до вихідного рівня він був меншим в 3,1 рази.

При аналізі змін індексу кровоточивості було показано його зменшення в 2,8 рази щодо вихідного рівня, в 2,6 рази щодо контрольної групи, в 2,0 рази щодо осіб групи порівняння.

Таблиця 5.8

**Динаміка змін показників запалення в пародонті у жінок після РМЗ/ХТ
під впливом різного лікування через 6 місяців**

Показник, що вивчається	Термін спросте- реження	Жінки з ГП I-II ст. на тлі РМЗ/ХТ (n = 53)		
		Контрольна група (базова терапія) (n = 10)	Група порівняння (ЛПК місцевої дії) (n = 14)	Основна група (повний ЛПК) (n = 15)
РМА, %	До лікування	52,4 ± 3,1	47,9 ± 3,7 $p_1 > 0,05$	50,1 ± 4,2 $p_{1-2} > 0,05$
	Через 6 місяців	49,5 ± 4,3 $p > 0,05$	35,8 ± 2,1 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	14,1 ± 0,9 $p < 0,01$ $p_{1-2} < 0,05$
Проба Шиллера- Писарева, бали	До лікування	2,65 ± 0,29	2,63 ± 0,40 $p_1 > 0,05$	2,72 ± 0,32 $p_{1-2} > 0,05$
	Через 6 місяців	2,48 ± 0,19 $p > 0,05$	1,90 ± 0,16 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,90 ± 0,07 $p < 0,01$ $p_{1-2} < 0,05$
Індекс кровото- чивості, бали	До лікування	2,20 ± 0,19	2,14 ± 0,16 $p_1 > 0,05$	2,11 ± 0,18 $p_{1-2} > 0,05$
	Через 6 місяців	2,00 ± 0,18 $p > 0,05$	1,5 ± 0,09 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,35 ± 0,04 $p < 0,01$ $p_{1-2} < 0,05$

Примітка. p – показник достовірності по відношенню до показника до лікування; p_1 – по відношенню до показника контрольної групи на тому ж терміні спостереження; p_2 – по відношенню до показника групи порівняння на тому ж терміні спостереження.

Значення пародонтального індексу РІ та глибини зондування пародонтальних карманів у жінок контрольної групи через 6 місяців

погіршилися у порівняння з показниками після лікування й дорівнювали вихідним значенням (до лікування) (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Динаміка змін індексу РІ, глибини зондування пародонтальних карманів у жінок з РМЗ/ХТ під впливом різних лікувально-профілактичних комплексів

Показник, що вивчається	Термін спостереження	Жінки з ГП I-II ст. на тлі РМЗ/ХТ (n = 53)		
		Контрольна група (базова терапія) (n = 10)	Група порівняння (ЛПК місцевої дії) (n = 14)	Основна група (повний ЛПК) (n = 15)
РІ, бали	До лікування	3,51 ± 0,19	3,49 ± 0,21 $p_1 > 0,05$	3,39 ± 0,23 $p_{1-2} > 0,05$
	Через 6 місяців	3,48 ± 0,24 $p > 0,05$	2,98 ± 0,15 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	2,59 ± 0,18 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Глибина зондування ПК, мм	До лікування	3,92 ± 0,21	3,88 ± 0,15 $p_1 > 0,05$	3,83 ± 0,19 $p_{1-2} > 0,05$
	Через 6 місяців	3,85 ± 0,21 $p > 0,05$	2,99 ± 0,18 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,74 ± 0,17 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітка. p – показник достовірності по відношенню до групи порівняння, p_1 – показник достовірності по відношенню до показника до лікування, p_2 – показник достовірності по відношенню до показника групи порівняння на тому ж терміні спостереження.

Хоча відмінності показників жінок групи порівняння та основної групи не мали достовірних відмінностей, проте динаміка їх змін була різною. Індекс РІ у жінок групи порівняння був на 14,6 % нижче за вихідні значення,

а у жінок основної групи – на 23,6 %. Глибина зондування ПК під впливом ЛПК місцевої дії була меншою на 22,9 %, а під впливом повного ЛПК – меншою на 28,6 % за показники до лікування.

Що стосується функціональної активності слинних залоз, то у пацієнток контрольної групи він погіршився не тільки по відношенню до показників одразу після лікування, але і по відношенню до вихідних показників (рис. 5.5).

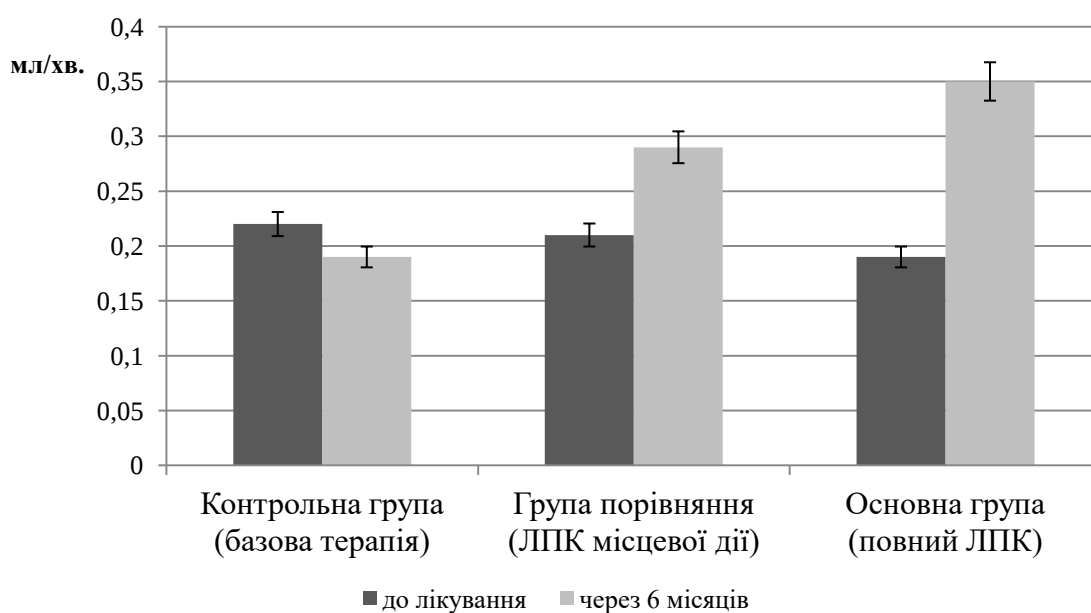


Рис. 5.5. Динаміка змін швидкості салівації у жінок з ГП та РМЗ/ХТ різних груп спостереження в залежності від призначеної терапії через 6 місяців після лікування, мл/хв.

У групі порівняння швидкість салівації була вище вихідних значень на 28,5 %, в основній групі – майже в 2 рази, хоча і не досягла нормального рівня і розцінювалася як гіпосалівація. Слід вказати, що жінки основної групи майже не скаржилися на сухість СОПР, що можна пояснити включенням у схему гігієнічного догляду за порожниною рота засобів, що мають здатність усувати сухість в порожнині рота (зубна паста та гель Dentaaid xeros).

Таким чином, отримані результати свідчать про високу ефективність комплексного лікування ГП у жінок з РМЗ/ХТ, що включає комплекс препаратів місцевої та загальної дії (пародонтопротекторна ефективність склала 23,6 % порти 14,6 % у групі порівняння), і недостатності проведення тільки базової терапії ГП або використання ЛПК тільки місцевої дії, що підтверджується тривалістю ремісії захворювання, показниками гігієнічних та пародонтальних індексів, функціональною активністю слинних залоз..

Резюме

За результатами проведених клініко-лабораторних досліджень доведена ефективність запропонованого комплексу засобів для включення в місцеве лікування ГП у жінок після РМЗ/ХТ, який передбачає застосування мукозо-адгезивних гелів «Квертулідон» і «Ехіпозол» та зубної пасти «Blend-a-med Pro-Expert Здорова свіжість», використання якого сприяє покращенню гігієнічного стану порожнини рота, зменшенню запального процесу в пародонті, стимуляції слиновиділення, що дало можливість отримати пародонтопротекторну ефективність 53,3 % через 1 місяць після лікування.

Доведено, що при лікуванні ГП у пацієток після проведеної ХТ недостатньо тільки засобів місцевої терапії. Включення у лікувально-профілактичний комплекс засобів загальної дії (гепатопротектора «Лекасіл», імуномодулятора «Поліоксиданой» та заспокійливого «Адаптол») підвищує пародонтопротекторну ефективність проведеного лікування на 33,0 %.

За результатами біохімічного дослідження ротової рідини пацієток з ГП I-II ступеня після РМЗ/ХТ встановлено, що використання запропонованих ЛПК як місцевої дії, так і в поєднанні з ЛПК загальної дії призводить до ліквідації запального процесу, зменшення перекисного окислення ліпідів, підвищення неспецифічного та антиоксидантного захисту, нормалізації мікробіоценозу порожнини рота хворих.

Імунологічними дослідженнями доведений виражений імуномодулюючий ефект ЛПК загальної дії, до складу якого входить поліоксидоній, лекасіл та адаптол, що дозволило збільшити пародонтопротекторну ефективність лікування ГП у жінок з РМЗ/ХТ.

Оцінка проведеного лікування у віддалений термін спостереження показала високу ефективність повного ЛПК щодо профілактики загострень ГП у спостережуваних жінок і недостатність проведення тільки базової терапії ГП або використання ЛПК тільки місцевої дії, що підтверджується тривалістю ремісії захворювання, показниками гігієнічних та пародонтальних індексів, функціональною активністю слинних залоз.

За матеріалами розділу надруковано наступні праці:

1. Шнайдер С.А. Клінічна ефективність використання комплексу заходів для лікування генералізованого пародонтиту у жінок після проведеної хіміотерапії х приводу раку молочної залози / С. А. Шнайдер, І. В. Гінжол // Colloquium-Journal (Польща). – 2019. – № 17 (41). – С. 49-54.

2. Макаренко О. А. Применение биофлавоноидов для профилактики стоматологических заболеваний / О. А. Макаренко, А. И Фурдычко, В. Н. Почтарь, И. В. Гинжол // Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини : VIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародн. участю, М. Вінниця, 9-10 листопада 2015 р.: тези допов. – Вінниця, 2015. – С. 175-176.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Рак молочної залози є найбільш поширеним видом раку серед жінок і становить майже 1 з 3 випадків раку. Він також є другою за значимістю причиною смерті від раку серед жінок після раку легенів.

При лікуванні РМЗ виявилося, що він чутливий до більшості сучасних протипухлинних препаратів, перш за все, до доксорубіцину (ефективний у 40 % хворих), циклофосфаміду (35 %) і фторурацилу (25 %). За даними багатьох дослідників, включення ХТ в схему лікування хворих з РМЗ достовірно скорочує показники рецидивування захворювання на 23,8 %, а смертності – на 15 %.

Однак хіміотерапія РМЗ в обов'язковому порядку призводить до розвитку ускладнень, які вимагають стоматологічної корекції, так як тягнуть за собою виражені функціональні зміни і оказують несприятливий вплив на якість життя даної категорії хворих.

Роботами багатьох авторів науково доведено, що при лікуванні онкологічних хворих розвивається ряд метаболічних, судинних порушень і імунологічних реакцій, в результаті яких обтяжується перебіг цілого ряду захворювань, в тому числі і захворювань пародонту. Частота виникнення і поширення захворювань пародонту збільшується, а перебіг їх стає агресивнішим.

На формування клінічної картини при захворюваннях пародонту послідовно впливають мікроорганізми зубного нальоту, порушення мікроциркуляторного гемостазу, дисбаланс системи перекисного окислення ліпідів, порушення регіонарної гемодинаміки, ксеростомія.

Таким чином, все вищевикладене в значній мірі ускладнює перебіг захворювань пародонту, а проведене стандартне їх лікування часто не дає очікуваного позитивного результату. Недостатньо ефективні лікувальні

заходи, тривалість лікування і зниження працездатності таких пацієнтів визначають актуальність проблеми, її медичну, економічну та соціальну значимість.

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

Для досягнення мети дослідження було проведено комплекс клініко-експериментальних досліджень.

Проведено 3 серії експериментальних досліджень з використанням 96 білих щурів стадного розведення.

Перший експеримент проведено з метою оцінки впливу протипухлинного препарату циклофосфану на стан неспецифічного імунітету в порожнині рота й в організмі в цілому. Для цього вивчали активність лізоциму у сироватці крові й гомогенатах ясен щурів.

Метою другого експерименту була оцінка впливу імунодефіцитного стану експериментальних тварин на регенеративні можливості слизової оболонки порожнини рота. Тваринам моделювали травматичний стоматит на тлі імунодефіциту, який відтворювали введенням циклофосфану. Визначали мікроскопічні особливості будови слизової оболонки, стану судів, набряку, запальних інфільтратів, ділянок дистрофічних змін, некрозу слизової.

Третій експеримент проведено з метою визначення впливу гепатопротектору лекасил на стан слизової оболонки щоби щурів в умовах моделювання токсичного гепатиту і порівняння його дії із загальновідомим препаратом квертулін.

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

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

На другому етапі були вивчені клінічні особливості перебігу генералізованого пародонтиту I-II ст. у жінок після хіміотерапії з приводу раку молочної залози (РМЗ/ХТ) у порівнянні з перебігом ГП I-II ст. у жінок без соматичної патології.

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

Запропоноване комплексне лікування включало проведення санації та професійної гігієни порожнини рота (без використання ультразвукових приборів), аплікації, інстиляції антисептику мірамістин, а також призначення лікувально-профілактичних комплексів місцевої (мукозальні гелі з протизапальним, антиоксидантним, імуностимулюючим, антидисбіотичним ефектом та здатністю стимулювати слиновиділення), загальної дії (засоби з імуномодулюючим гепатопротекторним та заспокійливим ефектом) та схема індивідуальної гігієни порожнини рота.

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

При проведенні першого етапу клінічних досліджень після збору анамнезу у жінок з РМЗ/ХТ було встановлено, що їх основними скаргами з боку порожнини рота були сухість СОПР, порушення смакової чутливості у вигляді гіпогезії або дисгезії, набряк бокових поверхонь язика, тріщини губи та ангулярний хейліт. 41 пацієнтка скаржилися на збільшення частоти рецидивування хронічного герпесу СОПР та губ, що можна пояснити виникненням вторинного імунодефіциту після проведеної ХТ.

Основними скаргами з боку тканин пародонту були кровоточивість ясен, поява рухливості зубів, наліт або зубний камінь, неприємний запах з

рота. Треба відмітити, що, не дивлячись на наявність скарг та неприємні відчуття, тільки 12,1 % осіб зверталися за стоматологічною допомогою протягом останнього року (після початку лікування РМЗ), що можна пояснити психологічними наслідками стресу, викликаного діагностуванням онкологічного захворювання, та зниженням, внаслідок цього, мотивації до збереження стоматологічного здоров'я.

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

У 14 жінок з РМЗ/ХТ діагностували локалізований гіпертрофічний гінгівіт, виникнення якого було пов'язано з нераціональним протезуванням та з нависаючими краями пломб.

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

Визначення гігієнічних індексів показало поганий рівень гігієнічного догляду за порожниною рота у пацієнток з РМЗ/ХТ, незадовільний і поганий рівень гігієни мали 70,7 % жінок проти 12,5 % у контролі.

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

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

Виконання другого клінічного етапу роботи показало вищі гігієнічні індекси (на 42,6-50,6 %) у жінок з ГП та РМЗ/ХТ проти жінок з ГП без соматичної патології.

Показники запалення (індекс РМА, проба Шилера-Писарева, індекс кровоточивості) у пацієнток з ГП та РМЗ/ХТ збільшені, але достовірно не відрізняються від аналогічних показників у жінок з ГП без соматичної патології.

Достовірні міжгрупові відмінності мали ПІ (збільшений на 25,9 %), рецесія ясен (збільшена в 1,7 разів), ВЕП (збільшена на 69,7 %). У пацієнток з РМЗ/ХТ з'явилася рухомість зубів, тоді як в жодної жінки групи порівняння рухомості не було зафіксовано, що свідчить про те, що у жінок з РМЗ/ХТ перебіг ГП характеризується більш вираженими дистрофічними змінами в пародонті.

Функціональна активність слинних залоз на тлі РМЗ/ХТ відповідала гіпосалівації ІІІ ст., що корелювало з основною скаргою жінок з РМЗ/ХТ, а саме сухістю СОПР (93,1 %).

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

Що стосується показників запалення і неспецифічного захисту ротової рідини пацієнток, то тут була встановлена міжгрупова різниця: активність еластази у жінок з РМЗ/ХТ перевищувала аналогічний показник у жінок без соматичної патології на 23,4 %, активність лізоциму – на 43,7 %, що свідчить

про більшу інтенсивність запального процесу та напруження місцевого неспецифічного імунітету порожнини рота.

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

При оцінці стану імунологічної реактивності організму у пацієнок з ГП та РМЗ/ХТ встановлено серйозні дефекти функціонування імунної системи: лейкопенія, лімфопенія, зниження відсоткового і абсолютного вмісту практично усіх показників імунологічної реактивності організму (Т-лімфоцитів (CD 3), Т-хелперів (CD 4), Т-цитотоксичних-супресорів (CD 8), природних кілерів (CD 16), В-лімфоцитів (CD19); підвищення процентного і абсолютного рівню лімфоцитів, експресуючих маркери адгезії (CD 54) і апоптозу (CD 95), зниження молекулярного маркера активації інтерлейкіну-2 (CD 25); фагоцитарної активності гранулоцитів; зниження вмісту імуноглобулінів всіх класів – Ig A, Ig M, Ig G).

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

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

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

організму, що є несприятливою прогностичною ознакою у прогресуванні захворювань пародонту.

При проведенні експериментальних досліджень було встановлено, що внутрішньочеревне введення циклофосфану експериментальним тваринам призводить до зниження активності лізоциму, що свідчить про зниження неспецифічного імунітету, більш виражене в тканинах ясен (39,9 %), ніж в сироватці крові (32,9 %), що підтверджує отримані в клініці дані.

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

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

При оцінці лікувально-профілактичної дії гепатопротектору лекасилу в умовах моделювання токсичного гепатиту було доведено його високу ефективність, що підтверджується зниженням інтенсивності запального процесу в слизовій оболонці порожнини рота (зниження активності еластази на 30,7 %), нормалізацією мікробіоценозу (зменшення активності уреазу на 26,8 %, ступеня дисбіозу в 1,9 рази), підвищенням неспецифічного захисту (збільшення активності лізоциму на 44,9 %) в порожнині рота, а також

зниженням в сироватці крові експериментальних тварин «печінкових» маркерів (рівень білірубину на 20,4 %, АЛТ на 56,9 %, активність ЛФ на 48,9 %).

Таким чином, за результатами експериментальних досліджень доведено здатність протипухлинних засобів знижувати неспецифічну імунологічну реактивність та оказувати виражену негативну дію на регенеративні властивості слизової оболонки порожнини рота, а також доведено високу лікувально-профілактичну ефективність нового гепатопротектору в умовах моделювання токсичного гепатиту.

Виконання третього етапу клініко-лабораторних досліджень (оцінка ефективності застосування запропонованого комплексного лікування ГП I-II ст. у жінок з РМЗ/ХТ) показало значне зменшення кількості скарг хворих, особливо в основній групі. Жінки відмічали нормалізацію смакової чутливості, загоєння тріщин верхньої і нижньої губи та зменшення кількості ангулярного хейліту. Пацієнтки вказували на поліпшення стану тканин пародонту.

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

Не дивлячись на майже однакові гігієнічні показники порожнини рота, при проведенні індексної оцінки стану тканин пародонту пацієнток різних груп через 1 місяць були встановлені значні міжгрупові відмінності. Так, індекс РМА % в основній групі був меншим контрольної групи та групи порівняння на 73,7 % та 62,8 % відповідно, проба Шиллера-Писарева – на 62,4 % та 57,8 % відповідно, індекс кровоточивості – на 79,2 % і 71,0 % відповідно. ПЗЕ через один місяць склала 36,4 % в контрольній групі, 53,3 % в групі порівняння, 86,3 % в основній групі.

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

Через 1 місяць у жінок контрольної групи швидкість салівації не змінилася, у жінок групи порівняння збільшилась на 34,4 %, у жінок основної групи, що приймали повний ЛПК, збільшилась на 56,1 %.

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

При співставленні показників ротової рідини жінок групи порівняння, що застосовували тільки ЛПК місцевої дії, та жінок основної групи, що приймали повний ЛПК, встановлено, що динаміка змін ферментативної активності слини була більш вираженою у жінок основної групи, проте достовірно вони відрізнялися тільки за активністю лізоциму, що можна пояснити включенням у лікувально-профілактичний комплекс загальної дії в основній групі імуномодулятору.

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

23,3 %), а також нормалізація гуморальної ланки (збільшення вмісту Ig A і Ig G на 12,2 % та 10,5 % відповідно при співставленні з групою порівняння).

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

Кількість жінок з загостреним перебігом ГП в контрольній групі склало 50,0 %, в групі порівняння – 35,7 %, в основній групі – 13,3 %. Пацієнтки із загостреним перебігом ГП скаржилися на дискомфорт або постійний біль в яснах, запах з рота, виражену кровоточивість (при прийомі їжі, чищення зубів). Об'єктивно відзначалася набряклість ясен, гіперемія, виражена кровоточивість при зондуванні, наявність грануляційної тканини в ПК, у деяких пацієнтів сформувалися пародонтальні абсцеси. Загострення супроводжувалося погіршенням загального стану (головний біль, нездужання).

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

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

лікування дозволило отримати ППЕ (за PI Russel) у 23,6 % в основній групі (при 14,6 % у групі порівняння).

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

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

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

ВИСНОВКИ

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

1. У жінок з раком молочної залози, що перенесли хіміотерапію, встановлено 100 % поширеність генералізованого пародонтиту з превалюванням дистрофічних змін в пародонті (ІІ Russel збільшений на 25,9 % у порівнянні з жінками з ГП без соматичної патології, рецесія ясен – в 1,7 разів, втрата епітеліального прикріплення – на 69,7 %), поганий гігієнічний рівень (збільшення гігієнічних індексів на 33,9-50,6 %), гіпосалівацію ІІІ ступеня та значне зниження неспецифічного захисту порожнини рота (знижена в 4,4 рази активність лізоциму з міжгруповою різницею 43,7 %).

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

3. В експерименті у мовах моделювання токсичного гепатиту доведено високу лікувально-профілактичну ефективність нового гепатопротектору, що містить лецитин, макуху розторопші та цитрат кальцію, та показано його

здатність гальмувати в слизовій оболонці щоки розвиток запалення (зниження активності еластази на 30,7 %), нормалізувати мікробіоценоз (зменшення активності уреазы на 26,8 %, ступеня дисбіозу в 1,9 рази), збільшувати неспецифічний захист (збільшення активності лізоциму на 44,9 %) в порожнині рота, а також знижувати в сироватці крові експериментальних тварин «печінкові» маркери (рівень білірубину на 20,4 %, АЛТ на 56,9 %, активність ЛФ на 48,9 %).

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

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

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

мікробіоценоз порожнини рота хворих (зменшення активності еластази на 44,5 %, вмісту МДА на 55,3 %, уреазі на 69,0 %, збільшення активності каталази в 2,2 рази, індексу АПІ в 4,3 рази).

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

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

а) місцевої дії:

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

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

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

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

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

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

- зубна паста «VITIS gingival» (вранці);

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

- зубна паста «Dentaid xeros» (ввечері)

- гель «Dentaid xeros» (ввечері)

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

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Рагимзаде С.Э. Рак молочной железы: эпидемиология, факторы риска, патогенез, диагностика, прогноз. *Міжнародний медичний журнал*. 2017. № 2. С. 60-64.
2. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2017. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>.
3. Sfreddo CS, Maier J, De David SC, Susin C. Periodontitis and breast cancer: A case-control study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2017;00:1–7. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12318>.
4. Shao Jun, Lan Wu, Wei-Dong Leng et al. Periodontal Disease and Breast Cancer: A Meta-Analysis of 1,73,162 Participants. *Frontiers in Oncology*. 2018. Vol. 8. Article 601. DOI: 10.3389/fonc.2018.00601.
5. Corbella S, Veronesi P, Galimberti V, Weinstein R, Del Fabbro M, Francetti L (2018) Is periodontitis a risk indicator for cancer? A metaanalysis. *PLoS ONE* 13(4): e0195683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195683/>
6. Evaluation of cancer risk in patients with periodontal diseases. Deniz Can GÜVEN et al. *Turk J Med Sci* (2019) 49: 826-831 doi:10.3906/sag-1812-8.
7. Оценка гематологической токсичности химиотерапии по схеме FАC у больных со злокачественными опухолями грудной железы / И.А. Крячок и др. *Клиническая онкология*. 2012. № 7 (3). С. 1-5.
8. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы / М. Б. Стенина и др. *Злокачественные опухоли*. 2018; Том 8, №3, спецвыпуск 2. С 113-144.
9. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018) / F. Ayala de la Peña et al., *Clinical and Translational Oncology*, 2018; October. doi.org/10.1007/s12094-018-1973-6.

10. Орлова Р.В., Вайзьян Р.И., Иванова А.К., Тихонова Е.К., Зорина Е.Ю. Химиотерапия злокачественных опухолей: проблемы и перспективы / Р.В. Орлова и др. *Вопросы онкологии*. 2015;61(2):244- 251. PMID: 26087606.
11. Late toxicities due to multimodal treatment of head and neck cancer (HNC) / J. Buentzel et al. *Radiotherapy and oncology*. 2014. Vol. 73 (suppl. 1), abst. 716.
12. Иванова О.В. Обоснование комплексной терапии стоматологических заболеваний у больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта : дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.14, 14.01.12 / Саратов, 2016. – 218 с.
13. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US / S. Jones et al. *Oncology Research trial* 9735. JCO 2009; 27: 1177-1183.
14. Chung CW, Lee S, Hwang SW, Park EH. Systematic Review of Exercise Effects on Health Outcomes in Women with Breast Cancer. *Asian Nursing Research*. Volume 7, Issue 3, September 2013, Pages 149–159.
15. Третьякович А.Г., Пищинский И.А., Хотайт А.Х. Проявления в полости рта токсичности химиотерапевтических препаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями ЖКТ. *Медицинский журнал*. 2013. URL: <https://www.bsmu.by/medicaljournal/af3697298a6d8754329c49e62878d772/>
16. Sartaj Singh Wazir, Geetanjali Sikka, Shalini Kapoor, Pallak Arora Chemotherapy And Oral Complications – The Most Neglected Side Of Cancer. *J Clin Den Res Edu*. 2014. Volume 3, Number 9. P. 46-53.
17. Окрут И.Е., Конторщикова К.Н., Шакерова Д.А. Клинико-лабораторная оценка эндотелиальной дисфункции и активности свободно-радикального окисления при раке молочной железы. *Медицинский альманах*. 2012;2:68-70.
18. Chemotherapy: oral side effects and dental interventions. A review of the literature / A. Pouloupoulos et al. *Stomatological Dis Sci* 2017;1:35-49 DOI: 10.20517/2573-0002.2017.03.

19. DeSantis C., Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jan-Feb;64(1):52-62. doi: 10.3322/caac.21203.
20. Zohre Momenimovahed, Hamid Salehiniya. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2019; 11: 151–164. doi: 10.2147/BCTT.S176070.
21. Ghoncheh Mahshid, Pournamdar Zahra, Salehiniya Hamid. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pacific journal of cancer prevention*: 2016;17(sup3):43-46. DOI: 10.7314/APJCP.2016.17.S3.43
22. Cancer Stat Facts: *Female Breast Cancer*. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
23. Breast cancer statistics, 2019. C.E. DeSantis et al. *CA Cancer J Clin.* 2019 Nov;69(6):438-451. doi: 10.3322/caac.21583.
24. Ghoncheh M, Mohammadian-Hafshejani A, Salehiniya H. Incidence and Mortality of Breast Cancer and their Relationship to Development in Asia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16(14):6081-7.
25. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Лебедева О.И. Рак грудной железы и репродуктивная функция женщины: рак грудной железы у беременных и вопросы сохранения фертильности после лечения. *Клиническая онкология*. 2012. №5(1). С. 59-63
26. Рак в Україні / З.П. Федоренко та ін. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. Київ, 2015-2016. №18. С. 46-47
27. Шевченко А.И., Левик Е.Н., Алещенко А.С. Эпидемиология рака грудной железы за период с 2011 по 2016 год. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2018. Т. 11, № 2(27). С. 220–224. DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133191.
28. Vigano Luca, Casu Cinzia, Oliveira Andrea, Guerrieri Pierluigi. Breast Cancer and its Treatment: Impact on Oral Health. A Traditional Review. *Acta scientific microbiology* (ISSN: 2581-3226). 2018. Volume 1, Issue 12. P. 44-50.

29. Лобода А.Д. Комплексне лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Нац. інститут раку. Київ, 2019. 180 с.

30. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.

31. Окислительный стресс при раке молочной железы. Л.Е. Муравлёва и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28590>

32. Kangari P, Zarnoosheh Farahany T, Golchin A, Ebadollahzadeh S, Salmaninejad A, Mahboob SA, et al. Enzymatic antioxidant and lipid peroxidation evaluation in the newly diagnosed breast cancer patients in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19:3511-5

33. Рак молочной железы: Клинические рекомендации, Россия, 2018. http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_molochnoy_zhelezy_pr2018.pdf

34. Стресс и его последствия для больных раком молочной железы. Н.В. Тарабрина и др. *Вестник РФФИ*, 2015. № 6. С. 10-20.

35. Kyung Bong Koh. Psychiatric Care for Patients with Breast Cancer. *Yonsei Medical Journal* 2015. 40(5):496-505. DOI: 10.3349/ymj.2015.40.5.496

36. Ярема В. И., Фатуев О. Э., Степанянц Н. Г., Сафронова В. В. Ближайшие и отдаленные результаты хирургических вмешательств на молочной железе. *Исследования и практика в медицине*. 2019;6(2):110-119. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-2-11>.

37. Московченко Д.В. Совладающее поведение женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы: дис. ... канд. психол. наук: 19.00.04 / ГБОУ ВПО «Моск. гос. медико-стомат. ун-т им. А.И. Евдокимова», Москва, 2016. – 218 с.

38. Howard-Anderson J , Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Mar 7;104(5):386-405. doi: 10.1093/jnci/djr541.
39. İzci Filiz, Serkan Ilgün Ahmet, Ebru Fındikli, Vahit Özmen. Psychiatric Symptoms and Psychosocial Problems in Patients with Breast Cancer. *J Breast Health.* 2016 Jul; 12(3): 94–101. DOI: 10.5152/tjbh.2016.3041.
40. Associations Between Breast Cancer Survivorship and Adverse Mental Health Outcomes: A Systematic Review. Helena Carreira et al. Journal of the National Cancer Institute, 2018;110(12):1311–1327, <https://doi.org/10.1093/jnci/djy177>.
41. Jafari A., Hossein Goudarzian A., Bagheri Nesami M. Depression in Women with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 19 (1), 1-7. DOI:10.22034/APJCP.2018.19.1.1.
42. Dilek Anuk, Mine Özkan, Ahmet Kizir & Sedat Özkan. The characteristics and risk factors for common psychiatric disorders in patients with cancer seeking help for mental health. *BMC Psychiatry.* 2019; 19: 269. doi.org/10.1186/s1288-019-2251-z.
43. Slattery ML, Wolff RK, Herrick J, Caan BJ, and Samowitz W. Tumor markers and rectal cancer: support for an inflammation-related pathway. *Int J Cancer.* 2009;125:1698-704. doi: 10.1002/ijc.24467.
44. Chronic Inflammation and Carcinogenesis - Emerging Role of Chronic Inflammatory Periodontal Disease. Vishakha Grover et al. *Cancer Research Frontiers.* 2016 May; 2(2): 200-225. doi: 10.17980/2016.200.
45. Jacqueline AG, Jurgen HC, Richard B, Goel A. Interleukin-6 Promotes Tumorigenesis by Altering DNA Methylation in Oral Cancer Cells. *Int J Cancer.* 2011;129(5):1053–63.
46. Periodontal disease and breast cancer: Prospective cohort study of postmenopausal women. Jo L. Freudenheim et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Jan; 25(1): 43–50. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0750.

47. Yakob M. Associations between oral biofilm, periodontal disease, and systemic health with a focus on atherosclerosis and breast cancer. Stockholm and Helsinki, 2012. 63 p.

48. Periodontal disease and susceptibility to breast cancer: A meta-analysis of observational studies. E. Shi et al. *Journal of Clinical Periodontology* (2018).

49. Chrysanthakopoulos NA. (2018). Periodontal Disease - Cancer Association and the Specific Role of Periodontal Disease in Lung Cancer Pathogenesis. *Mathews J Dentistry*. 3(1): 018.

50. Periodontal Disease and Incident Cancer Risk among Postmenopausal Women: Results from the Women's Health Initiative Observational Cohort. Ngozi N. Nwizu et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26:1255-1265.

51. Sahingur SE, Yeudall WA. Chemokine function in periodontal disease and oral cavity cancer. *Front Immunol*. 2015; 6: 214. doi: 10.3389/fimmu.2015.00214.

52. Periodontal health, perceived oral health, and dental care utilization of breast cancer survivors. L. Susan Taichman et al. *Journal of Public Health Dentistry*. 75 (2015) 148–156. doi: 10.1111/jphd.12084.

53. Chronic periodontitis and the risk of head and neck squamous cell carcinoma: Facts and figures. SM Gondivkaret al. *Exp Oncol*. 2013;35(3):163–67.

54. Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. AB Gallimidi et al. *Oncotarget*. 2015; 6(26): 22613–22623.

55. Ahn J., Segers S., Hayes RB. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. *Carcinogenesis*. 2012; 33(5):1055–58. doi: 10.1093/carcin/bgs112.

56. *Candida albicans* and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression? A. Ramirez-Garcia et al. *Crit Rev Microbiol*. 2014;1–13. doi: 10.3109/1040841X.2014.913004

57. Yaegaki K. Oral malodorous compounds are periodontally pathogenic and carcinogenic. *Japanese Dental Science Review*. 2008; 44: 100-108.
58. Periodontal Inflammation as Risk Factor for Pancreatic Diseases. J. Milasin et al. *Inflammatory Diseases - A Modern Perspective*. 2011; 12: 444-3.
59. Soory M. Oxidative Stress Induced Mechanisms in the Progression of Periodontal Diseases and Cancer: A Common Approach to Redox Homeostasis?. *Cancers*. 2010; 2: 670-92.
60. Migliorati CA. Periodontal diseases and cancer. *Reflection and Reaction*. 2008; 9(6): p510–512.
61. World Cancer Report 2018. // WHD, IARC. - Lion, 2018.
62. Side Effects of Chemotherapy in Cancer Patients and Evaluation of Patients Opinion about Starvation Based Differential Chemotherapy. Muhammad Aslam et al. *Journal of Cancer Therapy*. 2014 5. 817-822. 10.4236/jct.2014.58089.
63. Болотина Л.В., Овчинников А.Г. Проблемы сердечно-сосудистых осложнений, индуцированных химиотерапией и таргетными препаратами. *Исследования и практика в медицине*. 2015;2(4):106-114. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-77>.
64. Persistent major alopecia following adjuvant docetaxel for breast cancer: incidence, characteristics, and prevention with scalp cooling. M. Martín et al. *Breast Cancer Res Treat* (2018) 171: 627. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4855-2>.
65. de Almeida F.K., Rosa D.D. ,Adjuvant Dose-Dense Chemotherapy for Breast Cancer: Available Evidence and Recent Updates. *Breast Care* 2018;13:447-452. <https://doi.org/10.1159/000488026>.
66. Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы как фактор, отражающий метастатический потенциал и чувствительность опухоли к химиотерапии. Т. С. Геращенко и др. *Acta naturae*. 2017. Т. 9, № 1 (32). С. 60-68.

67. Непосредственная эффективность неoadъювантной химиотерапии с включением капецитабина и отдаленные результаты комплексного лечения операбельного рака молочной железы. Е.М. Слонимская и др. *Siberian journal of oncology*. 2016. Vol. 15, № 3. P. 37–42. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-37-42.

68. Тюляндин С.А. Поиск оптимальной адъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы с метастазами в подмышечные лимфоузлы *RosOnkoWeb*. 2015. URL: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2015/05/08-2/>.

69. Pharmacogenetics of FAC chemotherapyside effects in breast cancer patients. K. Tecza et al.: *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2015; 13(Suppl 2):A10.

70. Иммунная система и эффективность противоопухолевого лечения / Ю.Г. Кжышковска, М.Н. Стахеева, Н.В. Литвяков и др.; под ред. Ю.Г. Кжышковской, Н.В. Чердынцевой. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2015. – 164 с.

71. Рекалова Е.М. Механизмы формирования вторичной иммунной недостаточности и возможности ее коррекции. *Астма та алергія*. 2013. № 1 С. 13-16.

72. Гриневич Ю.А. Пути развития иммунотерапии в онкологии. *Клиническая онкология*. 2016. №1 (21). <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2016/05/523.pdf?upload=>.

73. Особенности иммунодефицита у больных раком молочной железы и возможности его коррекции. Селихова Ю.Б. с соавт. *Russian J. Immunol.*, 2004: vol. 9, suppl. 1, p. 300.

74. Крайнов С.В. Оптимизация лечения хронического генерализованного пародонтита у лиц пожилого возраста: дис. ... канд. мед.наук: 14.01.14 / ФГБОУВО «Волг. гос. мед. ун-т», Волгоград, 2017, 173 с.

75. Hai Ming Wong. Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 581795. doi: 10.1155/2014/581795.
76. Oral Implications of Cancer Chemotherapy. Nicholas Toscano et al. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*. 2014, Vol. 1, No. 5. P. 51-67.
77. Huan-Keat Ch., Ismail S. Side Effects of Chemotherapy among Cancer Patients in a Malaysian General Hospital: Experiences, Perceptions and Informational Needs from Clinical Pharmacists. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15 (13), 5305-5309. DOI:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.13.5305>.
78. Acharya S, Pai KM, Bhat S, Mamatha B, Bejadi VM, Acharya S. Oral changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer. *Indian J Dent Res* 2017;28:261-8.
79. American Cancer Society. *Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2016-2017*. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
80. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. Naidu MUR. et al. *Neoplasia* 6 (2004): 423-431.
81. Oral Health-Related Complications of Breast Cancer Treatment: Assessing Dental Hygienists' Knowledge and Professional Practice. Taichman H. et al. *J Dent Hyg*. 2014 Apr; 88(2): 100–113.
82. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol*. 2011;47(6):441–448. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
83. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. Volpato P. et al. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 73 (2017): 562-568.
84. Шуміліна К.С. Клініко-лабораторне обґрунтування комплексного методу профілактики та лікування ускладнень хіміотерапії в порожнині рота хворих на рак молочної залози: автореф. дис. ... канд.. мед. наук: 14.01.22 / ДУ «ІС НАМНУ», Одеса, 2014, 20 с.

85. Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radio chemotherapy. Adamietz P. et al. *Support Care Cancer* 6 (2014): 373-377.
86. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Trotti A. et al. *Radiotherapy Oncology* 66 (2003): 253-262.
87. Marwan El Mobadder, Fadi Farhat, Wassim El Mobadder, Samir Nammour. Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Oral Mucositis, Dysphagia, Oral Dryness, Taste Alteration, and Burning Mouth Sensation Due to Cancer Therapy: A Case Series. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 4505; doi:10.3390/ijerph16224505.
88. Seher Çakmak RN , Nesrin Nural RN. Incidence of and risk factors for development of oral mucositis in outpatients undergoing cancer chemotherapy. *Int J Nurs Pract.* 2019;25:e12710. doi.org/10.1111/ijn.12710.
89. Robert S Negrin, Joseph A Toljanic. Oral toxicity associated with chemotherapy. 2019. <https://www.uptodate.com/contents/oral-toxicity-associated-with-chemotherapy>.
90. Iole Vozza Vito Caldarazzo Antonella Polimeni Livia Ottolenghi/ Periodontal disease and cancer patients undergoing chemotherapy. *International Dental Journal.* 2015; 65: 45–48. doi: 10.1111/idj.12133.
91. Scully C., Epstein J.B. Xerostomia and Hyposalivation in Patients with Cancer. *Head and Neck Surgery.* 2012; 27: P. 310-323. <http://oralmedicinepacific.com/docs/whats-new/Hyposalivation-in-Cancer-Patients-Chapter-27-OTO-2013.pdf>
92. Jensen S.B., Pedersen A.M., Reibel J., Nauntoft B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* (2003) 11:207–225. DOI 10.1007/s00520-002-0407-7.

93. Oral health-related quality of life in breast cancer survivors. Comerlato Jardim L. et al. *Supportive Care Cancer* 2019 28(1). DOI: 10.1007/s00520-019-04792-3.
94. Chaveli López B, Gavalda Esteve C, Sarrión Pérez MG. Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *J Clin Exp Dent*. 2011;3(1):e31-42. doi:10.4317/jced.3.e31.
95. Preliminary Results of Non-Surgical Periodontal Treatment in Patients with Breast Cancer Undergoing Chemotherapy. KR Vargas-Villafuerte et al. *J Periodontol*. 2016 Nov;87(11):1268-1277. DOI: 10.1902/jor.2016.160101.
96. Гафуров Г. А. Оценка состояния общесоматического здоровья больных пародонтитом // Ин-т стоматологии. 2016. №4. С. 94–95.
97. Годована О. І. Сучасні основи етіології та патогенезу генералізованих дистрофічно-запальних захворювань пародонту з супутньою системною остеопенією. *Вісник проблем біології та медицини*. 2017. Т.1, №137. С. 36–41.
98. Гриник Б. С., Різник С. С., Різник Ю. Б. Хвороби пародонта. Курс лекцій для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів. Львів, 2017. 123 с.
99. Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, and Treponema denticola / Prevotella intermedia co-infection areas associated with severe periodontitis in a thai population. K. Torrungruang, S. Jitpakdeebordin, O. Charatkulangkun. *PLoS One*. 2015. №10(8). e0136646.
100. Возрастная эпидемиология заболеваний пародонта / А. К. Иорданишвили, А. В. Тихонов, А. Л. Арьев, С. В. Солдатов // Пародонтология. 2010. №1(54). С. 25–28.
101. Dong Y., Huihui Z., Li C. Piperine inhibit inflammation, alveolar bone loss and collagen fibers breakdown in a rat periodontitis model // *J. Periodontal Res*. 2015. №2.12262.
102. Global oral health inequalities: task group – periodontal disease / Jin L. J., Armitage G. C., Klinge B [et al.] *Adv Dent Res*. 2011. №23(2). P. 221–226.

103. Lopez R., Dahlen G., Baelum V. Subgingival microbial consortia and the clinical features of periodontitis in adolescents. *European journal of oral sciences*. 2011. №119(6). P. 455–462.
104. Чумакова Ю. Г., Вишневская А. А., Островский А. В. Состояние микробиоценоза полости рта у лиц молодого возраста с воспалительными заболеваниями пародонта. *Вісник стоматології*. 2012. №3. С. 28–32.
105. Годованець ОІ. Аналіз чинників розвитку захворювань тканин пародонта у дітей, хворих на дифузний нетоксичний зоб. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016;1(55):43-46.
106. Пародонтит / Под ред. проф. Л. А. Дмитриевой. М.: МЕДпресс. - 2007. - 504 с.
107. Celeste RK. Contextual effect of socioeconomic status influences chronic periodontitis. *The journal of evidence-based dental practice*. 2017; Mar;7(1):29-30.
108. Зорина О. А., Кулаков А. А., Грудянов А. И. Микробиоценоз полости рта в норме и при воспалительных заболеваниях *Стоматология*. 2011. №1. С. 73–78.
109. Кісельнікова Л. П. Роль біоплівки в розвитку карієсу, захворювань пародонту та методи її усунення. *Новини стоматології*. 2010. №2. С. 36–37.
110. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Салина, С. П. Рассанов. Нижний Новгород: НГМА, 2004. 156 с.
111. Демкович А. Є. Особливості формування мікробиоценозу в розвитку запальних захворювань пародонта. *Інфекційні хвороби*. 2015. №1. С. 87–92.
112. Янковский Д. С., Дымент Г. С. Микрофлора и здоровье человека. Київ: Червона Рута-Турс, 2008. 552 с.
113. Marsh P. D. Contemporary perspective on plaque control. *British Dental J*. 2012. №212(12). P. 601–606.

114. Тактика місцевого лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості. Т. О. Петрушанко, П. М. Скрипников, І. Ю. Литовченко, С. В. Коломієць. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т4(166), 12. С. 351–353.
115. Суховолець І. О., Мацко Н. В. Вплив серцево-судинної патології на перебіг запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта. *Клінічна стоматологія*. 2014. №4. С. 18–21.
116. Фурдичко А. І., Ільчишин М. П. Изучение клинической эффективности фитопрепаратов в комплексной терапии хронического генерализированного пародонтита у пациентов с табачной зависимостью. Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию основания учреждения образования «Гомельский гос. мед. ун-т». 05-06.11.2015. С 1017-1019.
117. Аль Зоман Х. Сахарный диабет и заболевания пародонта – изучая взаимосвязь. *Лечащий Врач*. 2014. №3. С. 6–8.
118. Деньга О. В., Ефремова О. В., Деньга Э. М. Комплексная профилактика и лечение основных стоматологических заболеваний в работников химического производства. *Вісник стоматології*. 2014. №4. С. 14–17.
119. Дурягіна Л. Х. Вплив психічного стану на перебіг захворювань тканин пародонту в клінічному аспекті. *Укр. мед. альманах*. 2012. Т. 15, №6. С. 194–198.
120. Елисеева А. Ф. Сочетанное поражение пародонта и сердечно-сосудистой системы, клинико-морфологическое и микробиологическое исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14. Санкт-Петербург, 2014. 24 с.
121. Зубачик В. М., Федун І. Р. Біохімічні показники ротової рідини у наркозалежних хворих на хронічний генералізований пародонтит. *Клінічна стоматологія*. 2017. №2. С. 9–15.

122. Basha N. Osteoporosis and periodontitis. *OA Dentistry*. 2014. №2(1). P. 2.
123. Role of nitro-oxidative stress in the pathogenesis of experimental rat periodontitis. / A. B. Boşca, V. Miclăuş, A. Ilea et al. *Clujul. Med.* 2016. №89(1). P. 150–159.
124. Зубачик В. М., Різник Ю. Б. Патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонта у формуванні та перебігу пародонтиту. *Соврем. стоматология*. 2013. №4. С. 50–53.
125. Козодаева М. В., Иванова Е. В., Манулов Б. М. Состояние пародонта у больных сахарным диабетом (обзор). *Пародонтология*. 2011. Т.1, №58. С. 3–6.
126. Пупін Т. І., Шкребнюк Р. Ю. Поширеність генералізованого пародонтиту в пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу на фоні діабетичної кардіоміопатії *Вісник наукових досліджень*. 2015, №4. С. 65–67.
127. Ашуров Г. Г., Исмоилов А. А. Незультаты оценки состояния тканей пародонта у больных с общесоматической патологией. *Вестн. последиплом. образования в сфере здравоохранения*. 2012. №4. С. 10–12.
128. Особливості клінічного перебігу захворювань пародонта у хворих із різною супутньою патологією / С. І. Бойцанюк, М. С. Залізник, Н. В. Чорній та ін. *Клінічна стоматологія*. 2016. №2. С. 14–19.
129. Проданчук А. І., Кіюн І. Д., Кройтор М. О. Захворювання пародонта і соматична патологія *Буковинський медичний вісник*. 2012. Т. 16, №2 (62). С. 164–168.
130. Генетические факторы предрасположенности к развитию агрессивного пародонтита: белки матрикса, матриксины и их регуляторы. О.А. Зорина, О.А. Борискина, О.А. Леонтович и др.. *Стоматология*. 2013;1:76-83.
131. Gursoy UK. Salivary MMP-8, TIMP-1 and ICTP as markers of advanced periodontitis. *Clin. Periodontol.* 2010;Vol. 37(6):487-493.

132. Nevins M. Classical versus contemporary treatment planning for aggressive periodontal disease. *J. Periodontol.* 2010;Vol. 81(5):767-775.

133. Мащенко ІС, Самойленко ВА, Пиндус ТО. Діагностична і прогностична значущість показників біоценозу та локального імунітету при хронічному генералізованому катаральному гінгівіті в юнаків. *Современная стоматология.* 2012;3:54.

134. Палійчук ІВ. Вивчення стану місцевого імунітету та мікробіоценозу ротової порожнини в осіб, схильних і не схильних до виникнення протезних стоматитів при лікуванні знімними пластинковими протезами із акрилових пластмас. *Український стоматологічний альманах.* 2010;5:29-34.

135. Сергеева ІЕ. Исследование функциональных особенностей клеток иммунной системы у больных генерализованным пародонтитом. *Запорожский медицинский журнал.* 2010;т.12, 3:48-50.

136. Стасюк НО, Нейко НВ. Показники імунітету у хворих на генералізований пародонтит на тлі ішемічної хвороби серця. *Галицький лікарський вісник.* 2010;2 частина 1:97-100.

137. Дземан НА, Дынник НВ. Особенности состояния резистентности и реактивности организма у больных с сочетанной патологией пародонта и гастродуоденальной зоны. *Фундаментальные науки и практика: сб. науч. трудов 3-й Международной телеконференции (Томск, 25 октября – 6 ноября, 2010).* Томск : СибГМУ; 2010: 44-45.

138. Терапевтическая стоматология / Н. Ф. Данилевский, А. А. Борисенко, Л. Ф. Сидельникова та ін. Киев: Медицина, 2013. 576 с.

139. Beklen A, Ainola M, Hukkanen M. MMPs, IL-1, and TNF are Regulated by IL-17 in Periodontitis. *Journal of dental research.* 2007;Apr;86(4):347-51.

140. Чорній А.В. Клініко-лабораторне обґрунтування лікування хворих із захворюваннями пародонта на тлі первинного гіпотиреозу: авт.. дис. ... канд.. мед. наук.: 14.01.22 / ДУ «ІСЩЛХ НАМН», Одеса, 2019, 20 с.

141. Франк А, Сканапіско І. Запалення пародонта: від гінгівіту до системного захворювання. *Современная стоматология*. 2008;1:62-65.
142. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008;Vol. 79, 8 Suppl:1601-1608.
143. Борисенко АВ. Заболевания пародонта : учеб. пособие. К. : Медицина;2013. 456 с.
144. Ялчин Ф. Заболевания пародонта и общее здоровье: существует ли взаимосвязь? *Лечащий Врач*. 2013;3:77-78.
145. Глазунов О. А. Современные взгляды на взаимосвязь между заболеваниями пародонта и ревматоидным артритом *Вісник стоматології*. 2018. № 3. С. 82-88.
146. Зубачик ВМ, Ліснічук МВ, Потьомкіна ГО. Місцева гуморальна протибактеріальна резистентність у хворих на генералізований пародонтит. *Современная стоматология*. 2009;1:38 – 42.
147. Матвійків ТІ, Герелюк ВІ. Оцінка показників імунітету ротової порожнини, про- та протизапальних цитокінів у хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі системної антибактеріальної терапії супутнього захворювання. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2013;Том 13, Випуск 3(43):54-58
148. Чорній АВ, Шманько ВВ. Дослідження місцевого імунітету порожнини рота у пацієнтів із первинним гіпотиреозом поєднаними із захворюваннями тканин пародонта. *ScienceRise: MedicalScience*. 2016; Volume 10(6):59-62.
149. Новикова МА, Городенко ЭА. Состояние местного иммунитета при заболеваниях пародонта. *Вісник стоматології*. 2011;1:29-31.
150. Клініко-імунологічна ефективність мінеральної води курорту Моршин в комплексній терапії генералізованого пародонтиту у хворих з хронічним гастритом / І. Є. Швець, А. В. Марков, К. А. Мороз, Т. І. Пуп та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 2, Т. 4. С. 364-366.

151. Рябоконь ЄМ, Худякова МБ, Черепінська ЮА. Вміст ІЛІ у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит хронічного перебігу І–ІІ ступеня при місцевому медикаментозному лікуванні ліпосомальним кверцетин-лецитиновим комплексом. *Стоматолог. Харьков*. 2010;2:55-57.
152. Терапевтична стоматологія /За ред. проф. А.К. Ніколішина.– Вінниця: Нова Книга, 2012. С. 379-427.
153. Заболотний ТД, Борисенко АВ. Запальні захворювання пародонта. Львів: ГалДент, 2013;205 с.
154. Tonetti MS. Biological approaches to the development of novel periodontal therapies-consensus of the Seventh European Workshop on. *J. Clin. Periodontol*. 2011;Suppl. 11:114-118.
155. Чумакова ЮГ. Сравнительная оценка чувствительности бактерий пародонтального кармана к разным антибиотикам. *Современная стоматология*. 2012;2:70-73.
156. Global oral health inequalities: task group – periodontal disease / L. J. Jin, G. C. Armitage, B. Klinge [et al.]. *Adv. Dent. Res*. 2011;Vol. 23, 2:221-226.
157. Авдєєв ОВ. Лікування дистрофічно-запальних захворювань пародонта при різній реактивності організму. *Вісник стоматології*. 2012;3:33-37.
158. Петрушанко Т.А., Девяткина Т.А., Тарасенко Л.М. Стрессорная реакция костной ткани пародонта крыс и ее коррекция антиоксидантами. 2007.
http://elib.umsa.edu.ua/bitstream/umsa/8373/1/Stress_reaction_of_bone_tissue_of_periodontal_rats_and_its_correction.pdf
159. Романенко Р.Г. Стресс-индуцированные нарушения метаболизма тканей пародонта и способы их коррекции: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / ФГБОУ ВО «Ставропольский гос. мед. у-т», Ставрополь, 2019. 123 с.
160. Петрушанко Т.А. Адаптация тканей пародонта к стрессорным влияниям: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Полтава, 1992. 22 с.

161. Association among stress, salivary cortisol level and chronic periodontitis / Z. Refulio et al. *J. Periodontal Implant. Sci.* 2015. V. 43 (2). P. 96-100.

162. Витальный стресс вызывает длительные расстройства поведения и обмена липидов у самок крыс. С.Г. Цикунов и др. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2016. Т. 14. № 4. С. 32-41.

163. Дзущева Ф.А., Гацалова А.О. Влияние комплекса профилактических мероприятий на состояние тканей пародонта у детей, перенесших острый стресс. *Dental Forum.* 2017. № 3 (66). С. 50-53.

164. Changes in salivary microbiota increase volatile sulfur compounds production in healthy male subjects with academic-related chronic stress. B.D. Nani et al. *PLOS One*, 2017; 12 (3): e0173686. doi: 10.1371/journal.pone.0173686.

165. Галиуллина, Э.Ф. Новые подходы к этиологии заболеваний пародонта в свете современной концепции их патогенеза (обзор литературы) *Пародонтология.* 2017. Т. 22. № 2 (83). С. 21-24.

166. Основные аспекты гипоксически-метаболического состояния тканей полости рта при заболеваниях пародонта. А.В. Борисенко и др. *Современная стоматология.* 2017. № 3. С.32-36.

167. Нагаева М.О., Мирошниченко В.В. Роль морфо-конституциональных факторов и системной патологии в развитии стоматологических заболеваний *Медицинская наука и образование Урала.* 2017. Т. 18. № 1 (89). С. 160-165.

168. Большедворская Н.Е., Казанкова Е.М. Этиопатогенетические особенности воспалительных заболеваний пародонта. *Безопасность здоровья человека.* 2017. № 3. С. 26-35.

169. Cadherin-11 modulates cell morphology and collagen synthesis in periodontal ligament cells under mechanical stress. L.S. Feng et al. *Angle Orthodontist*, 2017; 87 (2): 193-199. doi: 10.2319/020716-107.1

170. Wang G., Wang ., Li J., Huang S.G. Effect of hyperbaric oxygen on HIF-1 alpha expression in rat experimental periodontitis with psychological stress. *International journal of clinical and experimental medicine*, 2017; 10 (8): 11866-11875.

171. Аширбекова Ж.Ж. Психоемоциональный стресс как фактор развития заболеваний пародонта. *Международный студенческий научный вестник*. 2018. № 6. URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=19344>.

172. Маскурова Ю.В., Лалиева З.В., Гайворонская Т.В., Рисованная О.Н. Повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта на фоне психоемоционального напряжения. *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28471>.

173. Кононова О.В. Показники клітинної ланки імунітету у хворих на генералізований пародонтит в умовах психоемоційного стресу. *Сучасна стоматологія*. 2019. № 1. С. 42-45. DOI: 10.33295/1992-576X-2019-1-42-45.

174. Взаимосвязь психологических характеристик посттравматического стресса и иммунологических параметров у больных раком молочной железы Н. В. Тарабрина и др. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018. 5. С. 22-29.

175. Борисенко АВ, Антоненко МЮ, Сідельнікова ЛФ. Практична пародонтологія: довідник лікаря "Стоматолог". К.: Здоров'я України;2011. 469 с.

176. Протоколи надання медичної допомоги за спеціальністю «Терапевтична стоматологія». Нормативне виробничопрактичне видання. - К.: МНІАЦ медичної статистики; МВЦ «Медінформ». 2007. 236 с.

177. Гажва С. И., Воронина А. И., Ясин М. В. Влияние антибактериальных препаратов на состояние местного иммунитета полости рта у больных с хроническим генерализованным пародонтитом. *Ин-т стоматологии*. 2010. №3. С. 70–73.

178. Ефективність застосування гелю та ополіскувача з протизапальним ефектом у хворих на генералізований пародонтит / Н. М. Ісакова, Ю. В. Філімонов, П. А. Ісаков, О. С. Киніна // *Вісник вінницького національного медичного університету*. 2014. Т.18, №1. С. 70–73.
179. Лысенко Е. А. Оценка эффективности различных методов лечения хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта // *Современная стоматология*. 2012. №4. С. 34–36.
180. Мазур И. П., Бакшутова Н. А., Ставская Д. М. Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта *Современная стоматология*. 2014. №1. С. 32–38.
181. Микитенко А. О. Патогенетичне обґрунтування ефективності мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит (експериментально-клінічне дослідження): автореф дис. ... канд мед наук: 14.03.04. Суми, 2015. 26 с.
182. Белоклицкая Г. Ф., Волинская Т. Б. Азбука ручного скейлинга. Киев: КИТ; 2011. 68 с.
183. Эффективная гигиена полости рта – важный этап профилактики стоматологических заболеваний / Л. Ф. Сидельникова, И. Г. Дикова, С. М. Захарова, Н. Н. Могилевская *Современная стоматология*. 2014. №1. С. 66–69.
184. Comparison of nonsurgical periodontal therapy with oral hygiene instruction alone for chronic periodontitis /M. Asad, A. W. Abdul Aziz, R. P. Raman [et al.] *J Oral Sci*. 2017. №59(1). P. 111–120.
185. Визначення антибактеріальної дії компонентів медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих із захворюваннями пародонта / А. В. Борисенко, О. С. Куваєв, Г. Л. Леснухіна [та ін.] *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Т. 2, №3(130). С. 306–311.

186. Использование биорастворимого чипа с хлоргексидином для лечения пародонтита у взрослых: клинические и рентгенологические результаты / К. J. Marjorie, K. G. Palcanis, W. W. Thomas [et al.] // *Современная стоматология*. 2015. №4. Р. 32–6.

187. Тактика місцевого лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості / Т. О. Петрушанко, П. М. Скрипников, І. Ю. Литовченко, С. В. Коломієць *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т4(166), 12. С. 351–353.

188. Мельничук А. С., Кашівська Р. С., Мельничук Г. М. Результати комплексного лікування генералізованого пародонтиту з використанням препаратів на основі екстракту гінкго білоби та осейн-гідроксиапатитного комплексу *Клінічна стоматологія*. 2015. №2. С. 50–56.

189. Effect of a chlorhexidinemouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: a systematis review / D. A. Van Sliedonck, D. E. Slot, U. Van der Velden, F. Van der Weijden *J.Clin. Periodontol*. 2012. №39(11). Р. 1042–1055.

190. Григорьян А. С., Рахметова С. Ю., Зырянова Н. В. Микроорганизмы в заболеваниях пародонта: экология, патогенез, диагностика. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 56 с.

191. Труфанова М. С. Применение Препарата Холисал В лечении генерализованного пародонтита *Укр. мед. альманах*. 2010. Т.13, №2. С. 53–55.

192. Herrera D. Clorhexidine mouthwash reduces plaque and gingivitis // *Evid Based Dent*. 2013. №14(1). Р. 17–18.

193. Treatment of periodontitis and endothelial function / M. S. Tonetti, F. D'Aiuto, Nibali L, A. Donald et al. *N Engl J Med*. 2007. №356(9). Р. 911–920.

194. Годованець О. І., Мороз А. В., Попеску Д. Г. Застосування пробіотиків у стоматології *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016. Т. 15, №2. С. 206–209.

195. Деньга О. В., Шуміліна К. С., Макаренко О. А. Порівняльна оцінка лікувальнопрофілактичної дії оральних мукозопротекторів "капосол" і "квертулін" *Вісник стоматології*. 2013. №1. С. 29–31.
196. Семенюк Г. Д. Клініко-лабораторне обґрунтування застосування синбіотиків у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит: авторефер. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. Івано-Франківськ, 2016. 23с.
197. Левицкий АП. Лизоцим вместо антибиотиков. Одесса: КП ОГТ, 2005. 74 с.
198. Левицкий АП, Скидан КВ, Скидан МИ. Применение кверцетина в стоматологии. *Вісник стоматології*. 2010;1:81-87. 90.
199. Мазур ИП, Бикшутова ИА, Ставская ДМ. Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта. *Современная стоматология*. 2014;1:20-26.
200. The influence of different pathogens on lysozyme activity into tissues of rat oral cavity / A. P. Levitsky, M. A. Ostafiichuk, O. E. Uspenskii [et al.] // *Journal of education, health and sport formerly journal of health sciences*. 2017. №7(8). P. 1070–1081.
201. Поворознюк ВВ, Гаркуша МА, Бистрицька МА, Балацька МІ. Вплив лікарських засобів кальцію та вітаміну D на процеси регенерації та мінеральну щільність кісткової тканини у оварієктомованих щурів. *Проблеми остеології*. 2013;Том 16,1:22-30.
202. Визначення антибактеріальної дії компонентів медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих із захворюваннями пародонта / А. В. Борисенко, О. С. Куваєв, Г. Л. Лєснухіна [та ін.] *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Т. 2, №3(130). С. 306–311.

203. Межвидовое взаимодействие бактерий и образование смешанной (полимикробной) биопленки / А. Н. Маянский, И. В. Чеботарь, Н. И. Евтеева, Е. И. Руднева *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012. №1. С. 93–101.
204. Лукиных Л. М., Жулев Е. Н., Чупрунова И. Н. Болезни пародонта. Нижний Новгород: Изд-во Нижегородс. гос. мед академии, 2015. 322с.
205. Бутюгин ИА, Корнилова НВ, Абрамов ОВ. Сравнительный анализ эффективности местного применения антиоксидантов в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. *Стоматология*. 2013;1:31-34.
206. Личковська О. Л., Мельничук Г. М. Вплив комплексного лікування із використанням фотодинамотерапії на стан тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит *Світ медицини і біології*. 2014. №2(44). С. 54–57.
207. Косенко К.М., Терешина Т.П. Профилактическая гигиена полости рта. Одесса: КП ОГТ, 2013. 296 с.
208. Emerging Trends of Herbal Care in Dentistry // G. Kumar, Md. Jalaluddin, P. Rout // *J Clin Diagn Res*. 2013. №7(8). P. 1827–1829.
209. Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» / Відомості Верховної Ради України. – Офіц. вид. – 2006. – № 27. – С. 990, ст. 230
210. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах / Офіційний вісник України. – Офіц. вид. – 2012 р. – № 24. – С. 82. – (Нормативний документ Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України. Наказ від 01.03.2012 № 249).
211. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.] – К.: ГФЦ, 2007. – 23 с.

212. Скиба В. Я. Доклінічне вивчення засобів для лікування та профілактики захворювань слизової оболонки порожнини рота / В. Я. Скиба, К.М.Косенко, Левицький А.П., Скиба О. І. [та ін.]. – Київ: Державний фармакологічний центр МОЗ України, 2002. – 19 с.

213. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. Изд. 3-е исп. и доп. Одеса: Екологія, 2005. 616 с.

214. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: методические рекомендации. А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. К.: ГФЦ, 2005. 50 с.

215. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / Левицкий А. П., Деньга О. В., Макаренко О. А. [и др.] Одесса: КП ОГТ, 2010. 16 с.

216. Патент на корисну модель, Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. – Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.

217. Dutt P. Oral health and menopause: a comprehensive review on current knowledge and associated dental management / P. Dutt [et al.] / *Ann. Med. Health. Sci. Res.* 2013. Vol. 3. P. 320–323.

218. Николаева А.В. Заболевания пародонта у женщин с нарушением секреции эстрогенов / А. В. Николаева, В. Ф. Нагорная *Вісник наукових досліджень*. 2016. № 2. С. 73-75.

219. Щербаков И.В. Проблемы стоматологического здоровья у женщин при выраженном дефиците эстрогенов / И.В. Щербаков // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015. № 2. URL: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1691>;

220. Кузенко Є.В. Запальні захворювання пародонта: патогенез та морфогенез / Є. В. Кузенко, А. М. Романюк. Суми: Сумський державний університет, 2016. – 137 с.

221. Buzdar AU, Morris A, Hortobagyi GN et al. Prospective randomised trial of Taxol alone versus fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide (FAC) as an induction therapy in patients with operable breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 16: 141.

222. Борисенко Л. Г. Диагностика и комплексное лечение заболеваний периодонта : учеб.-метод. пособие / Л. Г. Борисенко, Е. А. Мирная. Минск : БГМУ, 2014. – 63 с.

223. Профессиональная и индивидуальная гигиена полости рта у взрослых / А.И. Николаев, Л.М. Цепов, И.М. Макеева, А.П. Ведяева. М. : МЕДпресс-информ, 2018. 192 с.

224. Левицкий А.П. Лечебное действие антидисбиотического препарата "Квертулидон" на состояние тканей полости рта крыс при антихеликобактерной терапии / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.] *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2015. № 2. – С. 137-143.

225. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их профилактика антидисбиотическим препаратом «Квертулидон» / Шухтина И.Н., Петренко А.А., Успенский О.Е., Гоженко А.И. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. № 6 (6). P. 619-628.

226. Михальченко С.В. Патогенетичне обґрунтування профілактики та лікування захворювань пародонту у робітників шинного виробництва : дис. на здобуття наукового ступеня канд.. мед. наук : 14.01.22 стоматологія / С.В. Михальченко. Одеса, 2018. 142 с.

227. Карампіні Н. Г. Клініко-експериментальне обґрунтування методу профілактики гінгівіту у дітей пубертатного віку: автореф. дис. на здоб. наук. ступ. к.м.н. : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / Наталя Георгіос Карампіні. Одеса, 2016. 20с.

228. Марченко Н.С., Терешина Т.П. Карієспрофілактична ефективність індивідуальних засобів по догляду за порожниною рота, що містять стабілізований фторид, у осіб молодого віку з високою інтенсивністю карієсу. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика*. 2015. № 24 (1). С. 555-561.

229. Артамонова Е.В. Место иммуномодуляторов в терапии рака молочной железы *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2007. № 1-2. С. 23-26

230. Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизм действия и клиническое применение / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, А.В. Некрасов [и др.] *Медицинская иммунология*. 2000. Т. 2, № 3. С. 271-278.

231. Влияние полиоксидония на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета при узловой форме рака молочной железы на начальных стадиях развития неоплазии / Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А., Бизенкова М.Н. *Фундаментальные исследования. Медицинские науки*. 2012. №7. С. 420-423.

232. Данилевский Н. Ф., Борисенко А. В. Заболевания пародонта. – Киев: Здоров'я, 2000. – 462 с.

233. Куцевляк В. Ф., Лахтін Ю.В. Індексна оцінка пародонтального статусу : навч.-метод. посіб. Суми: ВВП «Мрія-1» ЛТД, 2002. 80 с.

234. Попович І. Ю., Петрушанко Т.О. Об'єктивізація стану пародонта та ступеня рухомості зубів. *Вісник проблем біології і медицини* 2016. Вип. 2, Том 1 (128). С. 258-260.

235. Терапевтична стоматологія: у 4 томах. – Том 3. Захворювання пародонта: підручник / М.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко, М.Ю. Антоненко та ін.; за ред. А.В. Борисенка. Київ, Медицина, 2018. 624 с.

236. Детская терапевтическая стоматология : Национальное руководство / Под ред. В.К. Леонтьева, Л.П. Кисельниковой Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 952 с.

237. Левицкий А. П. Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Россаханова *Вісник стоматології*. 2005. Спецвыпуск, № 2. С. 7-8.
238. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. К.: ГФЦ, 2002. 15 с.
239. Левицький А. П. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксами / А. П. Левицький, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридінна *Одеський мед. журн*. 2006. № 1. С. 22-25.
240. Ускоренная первичная оценка иммунологического статуса: методические рекомендации. Т.В. Дегтяренко, Н.Н. Бушуева, Н.И. Усов. Одесса. 1999. 24 с.
241. Dellaporta S.L., Wood J., Hicks J.B. A Plant DNA Mini Preparation: Version II. *Plant Mol. Biol. Rep.* 1983. V. 1. P. 19-21.
242. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия [руководство]. М. : Медицина, 1990. 384 с.
243. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 379 с.
244. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев, 2006 558 с.
245. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В Губенко., П.Н. Бабич. К.: МОРИОН, 2000. 320 с.;
246. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с.

247. Манцевичюте-Эрингете Е.В. Упрощенные математические методы в медицинской исследовательской работе. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1964. №4. С.71-78.

248. Геращенко С.Б., Гвоздик І.М., Дельцова О.І. Морфо-функціональні зміни піднижньощелепної слинної залози під впливом цисплатину та їх корекція ентеросгелем в експерименті. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*. 2010. Вип. 38. С. 7-11.

249. Барышников А.Ю. Взаимодействие опухоли и иммунной системы организма *Практическая онкология*, том 4, 2003, № 3, 127-130.

250. Особенности Т-клеточного иммунитета при раке молочной железы. Л.В. Скотаренко, И.К. Воротников, З.Г. Кадагидзе, Ф.А. Шамилов *Опухоли репродуктивной системы* № 4, 2011 с. 24-27.

251. Natural killer T cell - mediated antitumor immune responses and their clinical applications / Seino K., Motohashi S., Fujisawa T., Taniguchi M. *Cancer Sci*. 2006. № 97 (9). P. 807-812.

252. Глухова Е.И. Экспрессия белков, контролирующих апоптоз, при раке молочной железы : автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук / Е.И. Глухова. Москва, 2003. 22 с.

253. Koff L. Jean. A Time to Kill : Targeting Apoptosis in Cancer / Jean L. Koff, Sampath Ramachandiran, Leon Bernal - Mizrachi *International Journal of Molecular Sciences*.2015. Vol. 16. P.2942-55.

254. New frontiers in promoting tumour cell death: Targeting apoptosis, necroptosis and autophagy J.S. Long et al. *Oncogene*. 2012. Vol. 31. P. 5045-60/

255. Участие системы FAS/FAS–лиганд в регуляции гомеостаза и функционировании клеток иммунной системы/ Фильченков А.А., Степанов Ю.М., Липкин В.М., Кушлинский Н.Е. *Аллергология и иммунология*. 2002. Том 3, № 1. С. 24-35.

256. Лебединская Е. А. Морфологические характеристики индуцированной иммуносупрессии / Е. А. Лебединская, О. В. Лебединская, А. П. Годовалов [и др.] // Новые задачи современной медицины: материалы Междунар. науч. конф., г. Пермь, январь 2012 г. Пермь: Меркурий, 2012. С. 63-67. URL <https://moluch.ru/conf/med/archive/51/1614/>;

257. Мелешкин Н. С. Основные характеристики циклофосфана и его применение в медицине в качестве цитостатического препарата. *Международный студенческий научный вестник*. 2017. № 5; URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=17456>.

258. Del Mastro L. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open label, 2x2 factorial, randomised phase 3 trial / L. Del Mastro, S. De Placido, P. Bruzzi [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2015. – № 385 (9980). – P. 1863-72. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62048-1.

259. Висмонт Ф.И. Воспаление (патофизиологические аспекты). Мн.: БГМУ, 2016. 48 с.

260. Мамаев С. Н., Каримова А. И. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2008. – т. 18, № 6. – С. 4-13.

261. Ивашкин В. Т. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения / В. Т. Ивашкин, М. А. Морозова, М. В. Маевская. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2008. № 2. С. 12-17.

262. Демьяненко С.А. Состояние пародонта у крыс с гепато-оральным синдромом *Вісник стоматології*. 2015. № 4. С. 24-27.

263. Левицкий А. П., Демьяненко С.А. Геато-оральний синдром. Симферополь, 2012. 140 с.

264. Новиков Д.К. Медицинская иммунология. Витебск, 2002. 234 с.

265. Мальцев Д.В., Недопако Я.Я. Дефіцит природних кілерів: гетерогенність клініка, діагностика, лікування, клінічні приклади *Український медичний часопис*. 2013. № 2 (94). С. 139-142.

266. Горецкая М.В. Синтетическая функция печени и гуморальные факторы иммунитета *Журнал ГрГМУ*. 2008. № 2. С. 7-11.
267. Сивоконюк О. В., Даниленко А. И. Патоморфологические аспекты периферической иммунной системы при экспериментальном токсическом гепатите *Досягнення біології та медицини*. 2010. № 1 (15). С. 14-17.
268. Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / Левицкий А. П. и др. Одесса: КП ОГТ, 2012. 20 с.
269. Вовк Е.И. Расторопша в современной гепатологии. *Medical Nature*. 2011. № 6. С. 29-31.
270. Биофлавоноидные гепатопротекторы / Левицкий А. П. и др. Одесса: КП ОГТ, 2014. 86 с.
271. Бочаров А.В. Антизапальна і антидисбіотична дія флавановмісних засобів на слизову оболонку товстої кишки щурів, які отримували переокиснену соняшникову олію *Journal of Education, Health and Sport*. 2017 № 7 (6). Р. 1137-1144.
272. Васюк В.Л. Порівняльна гепатопротекторна, антидисбіотична і гіполіпідемічна ефективність флавановмісних засобів за умов експериментального токсичного гепатиту. *Одеський медичний журнал*. 2017. № 4 (162). С. 5-9.
273. Васюк В.Л., Фурдичко А.І. Порівняльна гепатопротекторна ефективність флавановмісних антидисбіотичних засобів у щурів з токсичним гепатитом. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2017. № 2 (48). С. 60-65.
274. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M et al. CAELYX Breast Cancer Study Group: Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2014, 15:440-449.

ДОДАТОК А

1. Гінжул І.В. Дослідження стану тканин пародонта у пацієнток з раком молочної залози в умовах проведення антинеопластичної хіміотерапії / І. В. Гінжул // East European Scientific Journal (Польща). – 2019. – № 7 (47). – С. 66-69.
2. Шнайдер С.А. Стан імунологічної реактивності організму у пацієнток з генералізованим пародонтитом і генералізованим пародонтитом на тлі раку молочної залози / С. А. Шнайдер, І. В. Гінжул // Вісник стоматології. – 2019. – № 2, Т. 32. – С. 33-37. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі результатів імунологічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*
3. Шнайдер С.А. Клінічна ефективність використання комплексу заходів для лікування генералізованого пародонтиту у жінок після проведеної хіміотерапії х приводу раку молочної залози / С. А. Шнайдер, І. В. Гінжул // Colloquium-Journal (Польща). – 2019. – № 17 (41). – С. 49-54. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні пацієнток, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
4. Гинжул И. В. Влияние гепатопротектора, содержащего жмых расторопши, на состояние слизистой оболочки щеки крыс с токсическим гепатитом / И. В. Гинжул, С. А. Шнайдер, И. А. Селиванская // Вісник стоматології. – 2016. – № 4. – С. 5-8. *Участь здобувача полягає у проведення експериментальних досліджень, заборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
5. Левицкий А.П. Влияние различных патогенов на активность лизоцима в тканях полости рта крыс / А. П. Левицкий, М. А. Остафийчук, О. Е. Успенский, Г. З. Борис, А. И. Фурдычко, И. В. Гинжул, В. Л. Васюк, В. Т. Степан, М. Ф. Ярынич, Е. П. Ступак // Journal of Education, Health and Sport (Польща). – 2017. – Vol. 7, No 8. – P. 1070-1081. *Участь здобувача*

полягає у проведенні частини експериментальних досліджень з визначення патогенетичної дії цитостатику циклофосфану, аналізі отриманих даних, підготовці статті до друку.

6. Гинжул И.В. Исследования влияния различного уровня иммунологической реактивности организма на процессы регенерации слизистой оболочки полости рта и пути их коррекции [в кн. Шнайдер С.А., Скиба В.Я. Экспериментальная терапия воспалительно-дистрофических заболеваний тканей полости рта] / И.В. Гинжул, В.В. Лепский, В.В. Лепский, О.И. Скиба. – Одесса: изд-во КП ОГТ, 2019. – С. 34-57. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних і гістологічних досліджень щодо вивчення дії циклофосфану на регенеративну здатність слизової оболонки порожнини рота, аналізі отриманих даних, написанні розділу монографії.*

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

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

9. Макаренко О. А. Применение биофлавоноидов для профилактики стоматологических заболеваний / О. А. Макаренко, А. И Фурдычко, В. Н. Почтарь, И. В. Гинжул // Достижения клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини : VIII Всеукр. наук.-практ.

конф. з міжнародн. участю, М. Вінниця, 9-10 листопада 2015 р.: тези допов. – Вінниця, 2015. – С. 175-176. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

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

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бюллетень XIV чтений им. В.В. Подвысоцкого, м. Одеса, 27-28 мая 2015 року - тези.

2. Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини : VIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Вінниця, 9-10 листопада 2015 року – стендова доповідь, тези.

3. Інноваційні технології в стоматології : VII науково-практична конференція, м. Тернопіль, 25 вересня 2015 року – стендова доповідь, тези.

4. Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, присвяченій 25-річчю Національної академії медичних наук України, м. Київ, 23 березня 2018 року – стендова доповідь.