

УДК 616.311-084:618.19-006-08:615.277

**О.В. Деньга,
Е.С. Шумилина**

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЙ СОПР, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ, У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины»
Одесса, 65000, Украина
SE « Institute of Dentistry of NAMS of Ukraine»
Odessa, 65000, Ukraine

Ключевые слова: комплексная профилактика, лечение, мукозит, химиотерапия, рак молочной железы
Key words: comprehensive prophylaxis, treatment, mucositis, chemotherapy, breast cancer

Реферат. Профилактика та лікування уражень СОПР, зумовлених хіміотерапевтичним лікуванням, у хворих на рак молочної залози. Деньга О.В., Шуміліна К.С. Метою цієї роботи було вивчення в клініці ефективності розробленого комплексного лікування та профілактики ускладнень хіміотерапії в порожнині рота у хворих на рак молочної залози. У ротовій рідині хворих на рак молочної залози після проведення хіміотерапії, санації, професійної гігієни порожнини рота і призначення комплексу супровідної терапії досліджували активність еластази, лізоциму, каталази, уреаз, вміст малонового діальдегіду і ступінь дисбіозу. Активність еластази при первинному обстеженні перевищувала норму в 4 рази. Через 1 місяць зменшилася в 2,1 разу. Через 6 місяців знизилася до нормального рівня. Первинний аналіз активності лізоциму показав зниження її в 9 разів. Через 1 місяць вона зросла в 4,4 разу, а через 6 місяців - в 9,7 разу. Активність уреаз на першому етапі в кілька разів перевищувала нормальні показники. Через 1 місяць знизилася на 49,0%, а через 6 місяців - до нормального рівня. Розрахунок ступеня дисбіозу (СД) в ротовій порожнині виявив дуже високі значення цього показника (в середньому 46). Через 6 місяців СД становив 1,5. Активність каталази при первинному обстеженні була на порядок знижена. Через 1 місяць підвищилася в 4,3 разу і на останньому етапі відповідала нормальним значенням. Вміст малонового діальдегіду (МДА) при первинному обстеженні був підвищений у середньому на 66,7%. Через 1 місяць знизився на 40,4% і відповідав нормальним значенням. Через 3 та 6 місяців цей показник зберігався на низькому рівні. Проведені дослідження показали високу терапевтичну ефективність запропонованого комплексу супровідної терапії у порожнині рота і є підставою для впровадження схеми лікування мукозиту, індукованого хіміотерапією.

Abstract. Prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced oral lesions in patients with breast cancer. Denga O.V., Shumilina Ye.S. Our aim was to study the efficacy of developed multimodality therapy and prophylaxis of complications of chemotherapy in the oral cavity of patients with breast cancer. We studied activity of elastase, lysozyme, catalase, urease, malondialdehyde content and the degree of dysbiosis in the oral fluid of patients with breast cancer after chemotherapy, dental prophylaxis, professional oral hygiene and accompanying multimodality therapy. At baseline elastase activity was above normal by 4 times. In 1 month it decreased by 2.1 times. After 6 months it decreased to normal level. The primary analysis showed a decrease of lysozyme activity by 9 times. After 1 month it increased by 4.4 times, and after 6 months – by 9.7 times. At baseline urease activity was several times higher than normal level. After 1 month it decreased by 49.0%, and after 6 months - up to the normal level. The degree of dysbiosis (DD) in the oral cavity revealed a very high values of this parameter (mean - 46). After 6 months DD was 1.5. At baseline catalase activity was low. After 1 month it increased by 4.3 times, and then it correspond to the normal values. At baseline the content of malondialdehyde (MDA) was increased by 66.7%. After 1 month it decreased by 40.4% and corresponded to normal values. After 3 and 6 months the rate remained at a low level. Study showed a high therapeutic efficacy of the proposed multimodality therapy. The scheme can be used for treatment of chemotherapy-induced mucositis.

Проведенные нами исследования показали высокую распространенность заболеваний твердых тканей зуба и пародонта, а также изменений в СОПР, вызванных химиотерапевтическим лечением [4].

Целью данной работы было изучение в клинике эффективности разработанной комплексной поддерживающей терапии химиотерапевтического лечения больных раком молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ротовой жидкости больных раком молочной железы после проведения химиотерапии и назначения комплекса поддерживающей терапии оценивали уровень воспалительного процесса по активности эластазы [1], состояние неспецифической резистентности по активности лизоцима [6], уровень антиоксидантной защиты по активности каталазы [3], степень микробной

обсеменённости полости рта по активности уреазы [2], содержание малонового диальдегида (ПОЛ) [8] и степень дисбиоза (соотношение уреазы/лизоцим) [9]. Всем пациенткам проводили

санацию и профессиональную гигиену полости рта. В основной группе назначали комплекс препаратов (табл.1), а в группе сравнения базовую терапию.

Таблица 1

Комплексная терапия и профилактика поражений слизистой оболочки полости рта после химиотерапевтического лечения

Препарат	Способ применения и дозы
За неделю до 2-го курса ХТ, через 6 мес. – 1 месяц	
Кальцид	1 таб. 3 раза в день
Намацит	3 г на 250 мл воды 2 раза в день
Лактовит	1 капсул. 2 раза в день
За 1 нед. до и 2 нед. после каждого курса ХТ	
Лизомукоид	2 чайн. ложки эликсира на 0,25 мл воды, полоскать полость рта 4-5 раз в день
Квертулин (гель)	3-4 раза в день после еды аппликации на слизистую оболочку полости рта

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследования активности эластазы в ротовой жидкости больных раком молочной железы свидетельствуют о выраженном воспалительном процессе в полости рта после проведения химиотерапии (табл. 2). Уровень этого маркера воспаления в ротовой жидкости при первичном обследовании превышал эти показатели у пациентов без соматической патологии более, чем в 4 раза. Анализ ротовой жидкости, проведенный через 1 месяц, показал достоверное снижение активности эластазы в обеих группах. При этом в группе сравнения этот показатель уменьшился в 1,4 раза ($p_1 < 0,01$), а в основной группе – в 2,1 раза ($p_1 < 0,001$). Если при первичном исследовании в уровне активности эластазы между группами не было различий ($p > 0,4$), то через 1 месяц изучаемый показатель в основной группе пациенток, получавших комплексную терапию, был досто-

верно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). Через 3 месяца активность эластазы в ротовой жидкости наблюдаемых пациенток была низкой по сравнению с исходными значениями. При этом уровень этого показателя в основной группе был в 1,5 раза ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,02$), что свидетельствует о меньшей выраженности воспаления в полости рта пациенток основной группы. Проведение биохимического анализа через 6 месяцев зарегистрировало снижение активности эластазы в ротовой жидкости пациенток основной группы до нормального уровня. А в ротовой жидкости группы сравнения активность эластазы, несмотря на снижение по отношению к исходному уровню, была в 2 раза выше нормальных значений (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о выраженном противовоспалительном действии комплекса поддерживающей терапии.

Таблица 2

Активность эластазы в ротовой жидкости пациенток после химиотерапии рака молочной железы, мк-кат/л

Группы	Норма	Исходный	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Сравнения	0,36±0,09	1,47 ± 0,09	1,06 ± 0,08 $p_1 < 0,01$	0,90 ± 0,07 $p_1 < 0,001$	0,72 ± 0,09 $p_1 < 0,001$
Основная		1,60 ± 0,11 $p > 0,4$	0,74 ± 0,05 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$	0,61 ± 0,08 $p < 0,02$ $p_1 < 0,001$	0,43 ± 0,05 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$

Примечания: в табл. 2-б. p – достоверность отличий между группами, p_1 – достоверность отличий по отношению к исходному уровню.

В таблице 3 обобщены результаты исследования активности лизоцима в ротовой жидкости пациенток на различных сроках лечения. Первичный анализ, проведенный через 4 дня после химиотерапии, показал очень резкое снижение этого показателя неспецифической резистентности в полости рта. По сравнению с нормальными значениями активность лизоцима в ротовой жидкости наблюдаемых пациенток после проведения химиотерапии снижена почти в 9 раз, что говорит о существенном угнетении

местного неспецифического иммунитета и большой вероятности развития стоматологической патологии. Через 1 месяц после проведения санации полости рта у пациенток группы сравнения активность лизоцима в их ротовой жидкости выросла в 2,2 раза. При этом в основной группе после дополнительного назначения комплекса поддерживающей терапии активность лизоцима повысилась более существенно – в 4,4 раза ($p < 0,001$).

Таблица 3

Активность лизоцима в ротовой жидкости пациенток после химиотерапии рака молочной железы, ед/л

Группы	Норма	Исходный	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Сравнения		4,7 ± 0,6	10,3 ± 1,1 $p_1 < 0,002$	21,8 ± 1,9 $p_1 < 0,001$	18,1 ± 2,4 $p_1 < 0,001$
	97±16				
Основная		6,2 ± 0,9 $p > 0,2$	27,5 ± 0,03 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	39,6 ± 5,3 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$	60,4 ± 7,2 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Оценивая активность лизоцима через 3 месяца, мы отметили дальнейший рост этого показателя неспецифического иммунитета в ротовой полости пациенток обеих групп. Однако в основной группе рост активности лизоцима был более значителен ($p < 0,01$). На заключительном этапе биохимического исследования уровень лизоцима в основной группе в 3,3 раза превышал значения этого показателя в группе сравнения ($p < 0,001$). В конечном итоге за наблюдаемый период активность лизоцима в группе сравнения увеличилась в 3,8 раза, а в основной – в 9,7 (табл. 3). Полученные результаты позволяют отметить выраженное иммуностимулирующее действие предложенного комплекса, что весьма важно для пациентов со злокачественными новообразованиями. К сожалению, уровень этого основного показателя неспецифической резистентности в полости рта даже у пациенток основной группы за 6 месяцев не достиг нормальных значений. Возможно, для полной нормализации уровня лизоцима в полости рта необходим более длительный прием комплекса, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

В таблице 4 представлены результаты оценки активности уреазы – фермента, который вырабатывают условно-патогенные и патогенные микроорганизмы. Поэтому по уровню активнос-

ти этого фермента можно косвенно судить о степени микробной обсемененности ротовой полости. Как видно из представленных данных, активность уреазы в ротовой жидкости обеих групп на первом этапе исследования в несколько раз превышала эти показатели у пациентов без соматической патологии. При проведении исследований ротовой жидкости через 1 месяц было установлено снижение активности уреазы в ротовой жидкости группы сравнения на 23,4% ($p_1 > 0,1$), а в основной группе – на 49,0% ($p < 0,05$). Достоверное уменьшение активности уреазы в ротовой жидкости группы сравнения было зарегистрировано только через 6 месяцев после начала наблюдения.

При этом в ротовой жидкости основной группы пациенток активность уреазы была на достоверно высоком уровне на всех этапах применения комплекса поддерживающей терапии ($p < 0,02 - 0,05$, табл. 4). Важно подчеркнуть, что через 6 месяцев активность уреазы в ротовой жидкости пациенток основной группы, которым назначали исследуемый комплекс препаратов, снизилась до нормального уровня. Вероятно, полученный результат связан с повышением неспецифической резистентности в ротовой полости под влиянием назначения регулярных курсов разработанного комплекса.

**Активность уреазы в ротовой жидкости пациенток после химиотерапии
рака молочной железы, мк-кат/л, M±m**

Группы	Норма	Исходный	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Сравнения	0,185-0,200	0,47 ± 0,05	0,36 ± 0,02 p ₁ > 0,1	0,41 ± 0,04 p ₁ > 0,4	0,28 ± 0,03 p ₁ < 0,01
Основная		0,53 ± 0,04 p > 0,4	0,27 ± 0,03 p < 0,05 p ₁ < 0,001	0,30 ± 0,02 p < 0,02 p ₁ < 0,001	0,19 ± 0,02 p < 0,02 p ₁ < 0,001

Расчет степени дисбиоза (СД) в ротовой полости по соотношению активности лизоцима и уреазы (метод А.П. Левицкого и др., 2007) выявил очень высокие значения этого показателя. Так, если при III степени дисбиоза, соответствующей декомпенсированной стадии, уровень СД находится в пределах 8-20, то у пациенток после химиотерапии он составил в среднем 46 (рис. 1). Как показали дальнейшие расчеты, СД в полости

рта пациенток группы сравнения снижался в ходе наблюдения и через 6 месяцев составил 7,6, что соответствует II субкомпенсированной стадии дисбиоза. Тогда как у пациенток основной группы под влиянием комплекса сопроводительной терапии уровень СД уменьшался более значительно и достиг к 6 месяцу 1,5, что характеризуется как компенсированная I стадия дисбиоза [9].

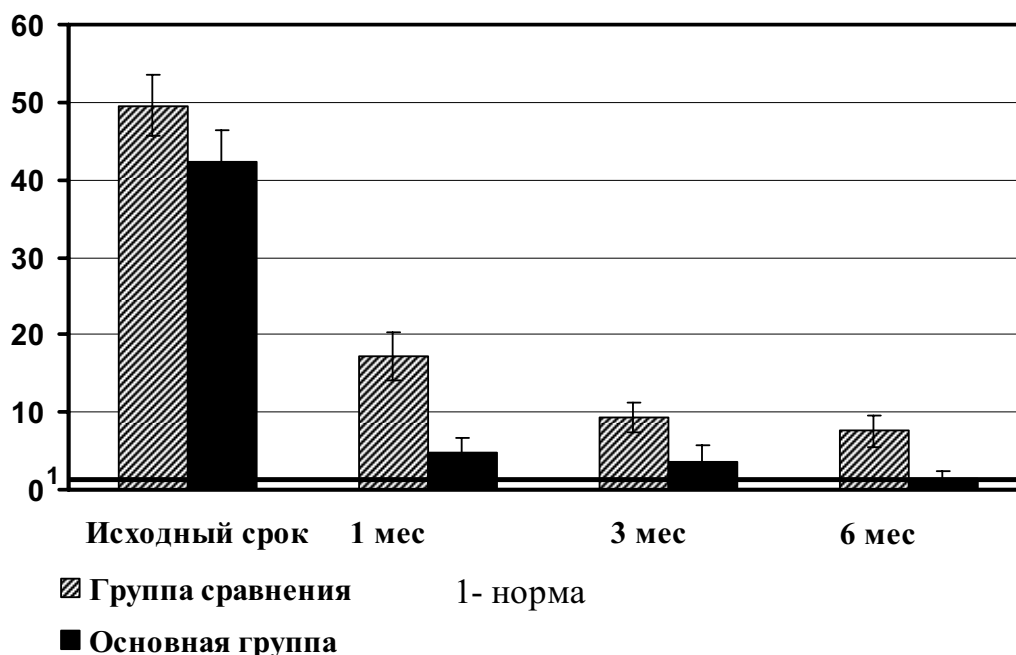


Рис. 1. Изменения степени дисбиоза в полости рта пациенток после химиотерапии рака молочной железы под влиянием комплекса поддерживающей терапии

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной пребиотической эффективности кверцетина и инулина, входящих в состав Квертулина. Известно, что эти компоненты способствуют росту и размножению пребиотической микрофлоры, улучшая состояние микробиоценоза [5].

Как видно из результатов, представленных в табл. 5, активность основного антиоксидантного фермента каталазы в ротовой жидкости наблюдаемых пациенток при первичном обследовании после проведения химиотерапии была на порядок снижена, что свидетельствует о резком угнетении антиоксидантной защиты в полости рта

и является весомым фактором для развития стоматологической патологии. Проведение биохимического анализа ротовой жидкости через месяц показало повышение активности каталазы в группе сравнения в 3,3 раза, а в основной – в 4,3 раза ($p < 0,01$). Более значительное повышение активности одного из основных показателей антиоксидантной защиты в ротовой жидкости основной группы свидетельствует о стимуляции антиоксидантной защиты ротовой полости под влиянием предложенного комплекса (табл. 5). Более высокие, достоверно отличимые ($p < 0,001$),

значения активности каталазы в ротовой жидкости пациенток основной группы зарегистрированы при обследовании через 3 и через 6 месяцев. Важно отметить, что на последнем этапе активность каталазы в основной группе соответствовала нормальным значениям, в группе сравнения так и не достигла уровня нормы. Полученные результаты подтверждают многочисленные факты о выраженной антиоксидантной эффективности кверцетина, входящего в состав Квертулина [7].

Таблица 5

Активность каталазы в ротовой жидкости пациенток после химиотерапии рака молочной железы, мкат/л, $M \pm m$

Группы	Норма	Исходный	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Сравнения	0,15-0,20	0,017±0,002	0,056±0,006 $p_1 < 0,001$	0,083±0,009 $p_1 < 0,001$	0,097±0,013 $p_1 < 0,001$
Основная		0,019±0,003 $p > 0,6$	0,082±0,007 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$	0,124±0,011 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	0,163 ± 0,020 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Содержание малонового диальдегида (МДА) в ротовой жидкости наблюдаемых пациенток при первичном обследовании было повышено в среднем на 66,7 % (табл. 6). Это свидетельствует об интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ротовой полости пациенток после проведения химиотерапии. Проведение базовой терапии в группе сравнения не повлияло на этот показатель, который сохранялся на исходном уровне через 1 и 3 месяца ($p_1 > 0,2-0,25$). Только через 6 месяцев в ротовой жидкости группы сравнения содержание МДА достоверно умень-

шилось ($p_1 < 0,02$, табл. 6). При этом в ротовой жидкости основной группы уже после назначения первого курса комплекса сопроводительной терапии уровень МДА снизился на 40,4% и соответствовал нормальным значениям ($p_1 < ,01$). На последующих этапах биохимического исследования через 3 и 6 месяцев этот показатель интенсивности ПОЛ сохранялся на низком уровне, что подтверждает выраженные антиоксидантные свойства исследуемого комплекса препаратов (табл. 6).

Таблица 6

Содержание малонового диальдегида в ротовой жидкости пациенток после химиотерапии рака молочной железы, ммоль/л, $M \pm m$

Группы	Норма	Исходный	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Сравнения	0,25-0,35	0,48 ± 0,04	0,41 ± 0,05 $p_1 > 0,25$	0,39 ± 0,05 $p_1 > 0,2$	0,30 ± 0,04 $p_1 < 0,02$
Основная		0,52 ± 0,06 $p > 0,6$	0,31 ± 0,04 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$	0,27 ± 0,03 $p < 0,05$ $p_1 < 0,002$	0,24 ± 0,02 $p > 0,2$ $p_1 < 0,001$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные биохимические исследования ротовой жидкости пациенток после химиотерапии рака молочной железы показали высокую

терапевтическую эффективность предложенного поддерживающего комплекса. Уже через месяц предложенная схема привела к позитивным

изменениям в ротовой жидкости: снижению степени воспаления, микробной обсеменённости, дисбиоза, ПОЛ на фоне повышения местной антиоксидантной защиты и неспецифического

иммунитета. Данные исследования являются основанием для внедрения схемы лечения мукозита, индуцированного химиотерапией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, О.А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.
2. Гаврикова Л.М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л.М. Гаврикова, И.Т. Сегень // *Стоматология*. – 1996. – Спец. вып. – С. 49-50
3. Гирин С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С.В. Гирин // *Лаб. диагностика*. – 1999. – № 4. – С. 45-46.
4. Деньга О.В. Особенности стоматологического статуса больных раком молочной железы на фоне химиотерапии / О.В. Деньга, Е.С. Шумилина // *Вісник стоматології*. – 2012. – № 4. – С. 32-34.

5. Левицкий А.П. Инулин – пища для бактерий, лекарство для людей / А.П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2003. – 28 с.
6. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / А.П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – С. 55-56.
7. Макаренко О.А. Биохимические механизмы остеотропного действия флавоноидов. автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра. биол. наук / О.А. Макаренко. – Одесса, 2011. – 40 с.
8. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. – М.: Медицина, 1977. – С. 66 – 68.
9. 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. – 26 с.

REFERENCES

1. Levickij AP, Den'ga OV, Makarenko OA. Biohimicheskie markery vospaleniya tkanej rotovoj polosti: metod rekomendacii. Odessa. 2010;16.
2. Gavrikova LM, Segen' IT. Ureaznaja aktivnost' rotovoj zhidkosti u bol'nyh s ostroj i odontogennoj infekciej cheljustno-licevoj oblasti. *Stomatologija*. 1996;Spec vyp:49-50.
3. Girin SV. Modifikacija metoda opredelenija aktivnosti katalazy v biologicheskikh substratah. *Lab diagnostika*. 1999;4:45-46.
4. Den'ga OV, Shumilina ES. Osobennosti stomatologicheskogo statusa bol'nyh rakom molochnoj zhelezy na fone himioterapii. *Visnik stomatologii*. 2012;4:32-34.

5. Levickij AP. Inulin – pishha dlja bakterij, lekarstvo dlja ljudej. Odessa: KP OGT. 2003;28.
6. Levickij AP. Lizocim vmesto antibiotikov. Odessa KP OGT. 2005;55-56.
7. Makarenko OA. Biohimicheskie mehanizmy osteotropnogo dejstvija flavonoidov avtoref dis na zdobuttja nauk stupenja d-ra biol nauk. Odessa. 2011;40.
8. Stal'naja ID, Garishvili TG. Sovremennye metody v biohimii. M: Medicina. 1977;66-68.
9. Levickij AP, Makarenko OA, Selivanskaja IA. Fermentativnyj metod opredelenija disbioza polosti rta dlja skringinga pro- i prebiotikov: metod rekomendacii. K: GFC; 2007.

