

С.В. Сергєєв

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

ПЕРСПЕКТИВИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ НА ТЛІ ЦИТОСТАТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

В статті розглянуті результати місцевої терапії уражень слизової оболонки ротової порожнини у хворих на лейкемію на фоні цитостатичного лікування. Виявлено, що при застосуванні комплексного місцевого лікування виразково-некротичних пошкоджень та геморагічних ускладнень із застосуванням репаруючих та протиінфекційних препаратів у більшості хворих досягається клінічне покращення, більш виражене при хронічних лейкеміях. Розглянуті можливості удосконалення алгоритмів лікування таких ускладнень у онкогематологічних хворих.

Ключові слова: лейкемія, слизова ротової порожнини, ускладнення, цитостатична терапія.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Фармакоекономічні та маркетингові дослідження лікарських засобів» № держ.реєстрації 0109U003605.

Проблема комплексного лікування лейкемії – злоякісного захворювання органів кровотворення, при якому в результаті прогресуючої клітинної гіперплазії в кістковому мозку пухлинні осередки кровотворення утворюються у різних органах, у тому числі і в слизовій оболонці порожнини рота (СОПР), становить актуальну проблему сучасної медицини [3].

Відомо, що кровоточивість ясен є першою клінічною ознакою гострої лейкемії. [1]. Водночас, як при гострих так і при хронічних лейкеміях, ураження ротової порожнини можуть виникати й в результаті не тільки пухлинної інфільтрації і геморагічного синдрому, але й інфекційних ускладнень. При цьому гіперплазія й інфільтрація ясен лейкозними клітинами бувають настільки значними, що коронки зубів майже повністю закриваються рихлим, місцями виявленим валом, що заважає хворому їсти і розмовляти. Досить розповсюдженим є некротичне виразкування після видалення зубів, або після проведення протипухлинного лікування [8]. Виходячи з цього вважають, що при хронічному лейкозі перебіг уражень СОПР більш сприятливий, але має більш тривалу течію, ніж за гострого лейкозу. Також при хронічному лейкозі рідше спостерігались ускладнення та приєднання вторинної інфекції [9]. Нажаль, питанню адекватного та диференційованого лікування уражень ротової порожнини при онкогематологічній патології та цитостатичній хіміотерапії приділяється недостатня увага клініцистів, як стоматологів, так і гематологів. Незважаючи на те, що деструктивні процеси у ротовій порожнині суттєво погіршують якість життя пацієнта і можуть стати причиною розвинення більш важких ускладнень у хворого, стандарти лікування для них залишаються мало деталізованими [2,6]. Однак, саме з такими проявами онкогематологічних захворювань найчастіше стикаються лікарі-стоматологи

Метою роботи було вивчення ефективності комплексної терапії виразково-некротичного синдрому у онкогематологічних хворих під час цитостатичного лікування в залежності від певних форм ураження ротової порожнини.

Матеріал та методи дослідження. Нами були обстежені 102 пацієнти з онкогематологічного патологією, які лікувались в гематологічному відділенні ВОКЛ ім.М.І.Пирогова у період 2009-2012 років. Вік хворих був у межах, у жінок 19-54 років і у чоловіків – 35-74 років. Серед хворих 63 був з гострою лейкемією, і, відповідно, 39 - з хронічними лейкеміями (табл. 1). Крім загально клінічних методів обстеження у хворих проводився стоматологічний огляд, та, при необхідності, стоматологічне лікування. Перший етап роботи включав поглиблений аналіз історій хвороб, в подальшому проводилось клінічне обстеження пацієнтів із оцінкою уражень ротової порожнини. На другому етапі була приділена особлива увага групі пацієнтів з виразково-некротичним стоматитом СОПР. До цієї групи увійшли 69 хворих, які проходили лікування у гематологічному відділенні ВОКЛ ім. М.І. Пирогова, за період 2009-2012 рр. Зокрема, пацієнтів з гострим лейкозом було 39, з хронічним - 30. Середній вік жінок становив 32 років, чоловіків – 42 роки (табл. 3). Всім хворим проводилось лікування згідно протоколів надання медичної допомоги затверджених МОЗ України [7]

Результати дослідження та їх обговорення. На основі проведених обстежень та вивчення історій хвороб гематологічних хворих, встановлено (табл. 1), що найчастіше некрози виявляються на мигдаликах, в ретромолярній ділянці, рідше в інших відділах порожнини рота. Спостерігалось розповсюдження уражень на межуючій ділянці слизової оболонки, що за даними літератури [8] є особливістю некротичного процесу при гострому лейкозі. При цьому поширені виразки з неправильними контурами були вкриті сірим некротичним нальотом, але реактивні зміни навколо виразки були відсутні або виражені слабко, що, можливо, вказує на розвиток цитостатичної хвороби. Гіперсаливація у досліджуваній групі хворих відмічалась у випадках початкових стадій виразково-некротичного процесу, в подальшому кількість слини зменшувалась, що можна пояснити дистрофічними процесами в слинних залозах, полі етіологічного характеру – як внаслідок інфекційного ускладнення, так і впливу цитостатичної терапії. Також у хворих на гостру лейкемію спостерігалось набухання ясен, які ставали рихлими, соковитими. Водночас, на них,аналогічно до інших відділів порожнини рота, з'являлись виразки діаметром 1,5 – 2 см, покриті біло-сірим нальотом, при видаленні яких оголювалося дно, що кровоточило. Наприкінці процесу спостерігалось розхитування зубів, що вимагало видалення з наступною рясною і тривалою кровотечею. У більшості пацієнтів: язик збільшувався і ставав набряклим, покриваючись темно-бурим нальотом, з дефектами, виразкуванням, що призводило до зміни артикуляції.

За даними літератури [1] виразково-некротичне ураження слизових оболонок у хворих на гострий лейкоз розвивається на місці великих лейкомічних інфільтратів або крововиливів. Важливим моментом, що обумовлює розвиток некрозу, є дія зовнішніх чинників, особливо мікробів. Лімфатичні вузли при гострому лейкозі збільшуються трохи -- до 0,5-1 см, вони м'які, безболісні [5]. У наших пацієнтів ми теж спостерігали явища лімфаденопатії, які не можна однозначно розцінити як реактивні, оскільки не корелювали із ступенем некротичного ураження. Описано, що гострий лейкоз може протікати з утворенням виражених специфічних лейкомічних інфільтратів в шкірі і слизовій оболонці порожнини рота, інколи як первинна маніфестація захворювання [4]. В результаті утворення інфільтратів в яснах відбувається різка деформація ясневого краю та піднебіння і такий стан часто діагностують як гіпертрофічний гінгівіт. Лейкемічні інфільтрати можуть покритися виразками, що нерідко приводить до кровотеч. В досліджуваних групах серед пацієнтів з гострою лейкомією у 6 (9,8 %) визначались явища гіпертрофічного гінгівіту (табл. 1). Але в наших спостереженнях цей симптом не був першим проявом захворювання, хоча і являвся ознакою лейкомічної інфільтрації, що важко коригувалось місцевим лікуванням, навіть при сумісному веденні хворого у гематолога та стоматолога.

Таблиця 1

Частота уражень слизової оболонки ротової порожнини при лейкоміях

№	Клінічна ознака	Абс. кількість	%
Гостра лейкомія			
1	Кровоточивість ясен	31	49,2
2	Гіпертрофічний гінгівіт	6	9,5
3	Крововиливи на яснах, піднебінні	2	3,2
4	Гіперсалівація	3	4,8
5	Виразково – некротичні ураження	21	33,3
Всього		63	100
Хронічна лейкомія			
1	Геморагії (пурпура)	27	69,2
2	Виразково-некротичні ураження	8	20,5
3	Пухлинні розростання	4	10,3
Всього		39	100

Для лікування гострого лейкомії та його ускладнень застосовували цитостатики, кортикостероїди, антибіотики широкого спектру дії. При цьому слід мати на увазі, що цитостатики можуть викликати ускладнення у вигляді ерозивно-виразкової ураження слизової оболонки рота [7]. Нами проводилась місцева фармакотерапія, яка полягала в регулярній обробці порожнини рота антисептичними і знеболюючими речовинами. (0,06% р-н хлоргексидіна, 0,5-1% розчином перекису водню, а потім знеболювання 2% розчином лідокаїну).

У пацієнтів з хронічною лейкомією за нашими спостереженнями ураження СОПР відрізняється від таких на фоні гострої лейкомії відносно сприятливішим перебігом. При хронічній лейкомії слизова оболонка рота вражалась рідше, ніж при гострій (табл.1). Можна відмітити, що в період загострення хронічної лейкомії відмічались зміни слизової оболонки порожнини рота у вигляді геморагій, виразково-некротичних ураженнях і лейкомічної інфільтрації. За нашими спостереженнями геморагії у таких хворих у вигляді пурпури з ділянками некрозу із розмірами 2-3 мм. В період термінальної стадії хвороби нерідко спостерігались дифузні виразково-некротичні ураження слизової оболонки порожнини рота. Різноманітність уражень на фоні лікування хронічної лейкомії представлена у табл. 1. Для лікування обстежених хворих нами була розроблена і застосована комплексна схема лікування уражень СОПР на фоні лейкомії (табл. 2).

Таблиця 2

Алгоритм лікування хворих з ураженням слизової оболонки рота при лейкоміях

Етапи лікування	Методи та засоби	Мета використання	Напрямки дії засобів
Вивчення історії хвороби	Інструментальний метод	Вибір плану лікування	
Дослідження стомат. статусу			
Нейтралізація місцевого травматичного фактору при хронічному травмуванні: • Шліфування гострих країв зубів та протезів • Корекція протезів • Санация порожнини рота	Карборундові диски Полірувальні резинки Лікування каріозних зубів а патології пародонту	Профілактика наступних травмувань СОПР	
Знеболення	Лідокаїн, 2% р-н	Для проведення обробки, перед прийомом їжі	Блокування чутливих нервових закінчень на СОПР
Використання ферментативних препаратів (для виразок з некротичним нальотом)	Протеолітичні ферменти	Лізіс некротичних тканин	Розщеплення некротичних тканин
Антисептична обробка СОПР - Полоскання	Таблетки для смоктання «Септифріль», 0,06% р-н хлоргексидину біглоконату 1:5000 р-н фурациліну Настоянки календули, прополіса Лізоцим	Антисептика та профілактика інфекційних ускладнень	Бактеріостатична дія
Аерозольна обробка	Ангілекс/оросепт		
Використання епітелізуючих препаратів	Олійні розчини віт. Е, А, каратолін, олія обліпихи, метилурацилова мазь з мірамистином, мазь «мефенат»	Сприяння епітелізації	Регенерація СОПР, профілактика вторинних бак. уражень, кандидамікозу.

Основними етапами запропонованої нами терапії було поетапне надання стоматологічної допомоги яке включало: зашліфовування гострих країв зубів та протезів, з подальшою санацією порожнини рота, з метою профілактики травмування СОПР. Після цього проводилось знеболювання СОПР з використанням аплікації 2% розчину лідокаїну, оскільки больовий синдром був провідним у більшості пацієнтів і вимагав негайної корекції.

Для виразок з некротичним нальотом використовувались ферментативні препарати (аплікація не більше 5 хв.), з метою лізування некротичних тканин, що в свою чергу підвищує ефективність подальшого антисептичного впливу препаратів – хлоргексидину та фурациліну. За нашими спостереженнями хлоргексидину біглюконат маючи поверхневоактивну дію, є одним з найактивніших антисептичних засобів, але при реакції подразнення на даний препарат можна застосовувати фурацилін.

Також спостерігалась позитивна динаміка при використанні препарату «Оросепт»-в аерозолі як місцевого і місцевого анестезуючого засобу для оброблення слизової оболонки порожнини рота та глотки. Антисептичний ефект мають: ферментний препарат лізоцим і ліки природного походження: настойка календули та прополісу настойка, що мають комбіновану бактерицидну та протизапальну дію з подальшим покращенням процесу регенерації СОПР. Ці настойки рідко викликають алергічні реакції і не мають токсичного впливу.

Серед препаратів місцевої дії нами надавалась перевага застосуванню «Септефрилу» (декаметоксину) який володіє широким спектром антимікробної, протигрибкової та анти протозойної дії, тобто впливає на найбільш часті збудники некротичного ураження СОПР на фоні лейкемій.

З метою корекції комплексного ураження СОПР нами запропоновано використання аерозольного препарату Ангілекс, вплив якого зумовлений дією трьох його активних інгредієнтів - гексетидину, холіну саліцилату, хлорбутанолу. Ця комбінація речовин справляє антимікробну та протигрибкову дію за рахунок гексетидину, що має широкий спектр, в тому числі антианаеробний. Поряд з цим інші компоненти зменшують запалення та мають анагетичний вплив.

Після антисептичної обробки СОПР нами запропоновано до використання регенеруючі препарати на основі олійних розчинів вітамінів Е, та А, каратолін, олію шипшини, олію обліпихи, які прискорюють загоєння ран, метилурацилову мазь з мірамістином (для профілактики кандидозу СОПР). Але найбільш доцільно за нашими спостереженнями використання в якості мазьової основи поліетиленоксид який поєднує стимулюючий вплив на процеси загоєння раньової поверхні із покращенням проникнення інших діючих речовин в глибокі прошарки шкіри та слизових оболонок, адсорбує раньовий детрит, продукти запалення. Підсумовуючи зазначимо, що місцеве лікування СОПР треба вести разом з загальним лікуванням, всі схеми лікування треба обговорювати з гематологом враховуючи потенційну стимулюючу дію деяких репаративних препаратів на пухлинні клітини. Лікування має проводитись тривало і комплексно. Саме застосування комплексного лікування дозволяє досягнути суттєвого покращення у більшості хворих з хронічною та гострою лейкемією (табл. 3).

Таблиця 3

Результати лікування хворих з ураженням слизової оболонки рота при лейкеміях при застосуванні програмного лікування

Результати	Гострий лейкоз		Хронічний лейкоз	
	абс	%	абс	%
Без змін	8	20	2	7
Покращення	30	77	28	93
Погіршення	1	3	0	
Всього	39	100	30	100

Висновки

1. Ураження СОПР у хворих на гостру та хронічну лейкемію є частим проявом основного захворювання. При цьому на фоні гострої лейкемії переважають процеси виразково- некротичного характеру (30 %) та кровоточивість ясен (50 %), у той час як на тлі хронічної лейкемії у пацієнтів основним клінічним проявом слід вважати геморагії (60 %). Таким чином, ведення онкогематологічних хворих з ураженням СОПР вимагає специфічної стоматологічної тактики лікування із застосуванням сучасних фармакотерапевтичних препаратів, з обов'язковим урахуванням типу ураження.
2. Також в процесі терапії необхідно враховувати, що при гострому лейкозі загоєння було більш важким, частіше спостерігались ускладнення, а саме: вторинне зараження, кандидоз СОПР та виражений больовий синдром.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення патогенетичних механізмів впливу цитостатичних препаратів та репаруючих і антибактеріальних засобів на клітини СОПР з метою розробки специфічного за ураженням СОПР алгоритму ведення онкогематологічних хворих із застосуванням сучасних фармакотерапевтичних препаратів.

Література

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: в 3-х т. / А.И. Воробьев // - М., 2005. - Т. 2. - 277 с.
2. Боровський С.В. Захворювання слизової оболонки порожнини рота і губ / Боровський С.В., А.Л. Машкиллейсон // - М.: МЕДпресс, 2001. С. 147-155.
3. Глузман Д.Ф. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей (цитоморфология, иммуноцитохимия, алгоритмы диагностики) / Д.Ф. Глузман, Л.М. Склярченко, В.А. Надгорная // - К. ДИА 2008. - 196 с.
4. Жамлиханова В.О. Особенности патогенеза и диагностики поражений в полости рта при лейкозах: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / В.О. Жамлиханова // - М., 1993. - 18 с.
5. Луцкая И.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта / И.В. Луцкая // - М.: Медицинская литература, 2007. — 288 с.
6. Мельниченко Е.М. Диагностика та лікування стоматитів у дітей, хворих на гострий лімфобластний лейкоз / Е.М. Мельниченко, Т.В. Попруженко, О.В. Алейникова // - Мн., 1995. - 19 с.

7. Наказ МОЗ України від 30.06.2010 № 647 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія" http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100630_647.html

8. Савченко В.Г. Лечение острых лейкозов / В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова // - М.: Медпресс-информ, 2004. - 224 с.

9. Третьяк Н.М. Цитостатична та супровідна терапія гемобластозів: Стандарти лікування / Н.М. Третьяк // - К. Авторграф 2007. – 175 с.

Реферати

ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ НА ФОНЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ Сергеев С.В.

В статье представлены результаты местной терапии поражений слизистой оболочки ротовой полости у больных лейкоемиями на фоне цитостатической терапии. Обнаружено, что при применении комплексного местного лечения язвенно-некротических повреждений и гемморрагических осложнений с применением репарантов и противомикробных препаратов у большинства больных достигается клиническое улучшение, более выраженное при хронических лейкоемиях. Рассмотрены возможности усовершенствования алгоритмов лечения подобных осложнений у онкогематологических больных.

Ключевые слова: лейкоемия, слизистая ротовой полости, осложнения, цитостатическая терапия.

Стаття надійшла 14.02.2013 р.

PROSPECTS PHARMACOTHERAPY ORAL MUCOSAL LESIONS AGAINST CYTOSTATIC TREATMENT Sergveyev S.V.

The results of local therapy lesions of the oral mucosa in patients with leukemia against cytostatic therapy. It was found that the application of the integrated local treatment of necrotizing lesions and bleeding complications with the use of drugs for the repair and anti infectious agents in the majority of patients achieved clinical improvement was more pronounced in chronic leukemias. The possibilities of improving treatment algorithms such complications in cancer patients with hematologic.

Key words: leukemia, oral mucosa, complications, cytostatic therapy

УДК:616.314.25/26+611.63/.69

Л.В. Смаглюк, А.В. Ляховська

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

ОСОБЛИВОСТІ ПРИКУСУ У ДІВЧАТ ІЗ ПОРУШЕННЯМ ФОРМУВАННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ

Визначені особливості прикусу у 40 дівчат з порушенням формування репродуктивної системи. У всіх дівчат основної групи в порівнянні з контрольною групою спостерігалось погіршення соматичного здоров'я: патологія опорно-рухового апарату (порушення постави) діагностована частіше у 1,3 рази, органів дихання у 2,5, хвороби очей у 4, захворювання ендокринної системи у 6 разів частіше. В структурі зубощелепних аномалій I клас за Angle Е.Н. у дівчат основної групи зустрічається на 14,4% частіше, ніж у дівчат контрольної ($p \leq 0,05$). У них визначені більш складні форми аномалій положення окремих зубів фронтальної ділянки, скупченості зубів, прикріплення м'яких тканин порожнини рота. Всі дівчата основної групи потребували ортодонтичного лікування.

Ключові слова: прикус, дівчата-підлітки, репродуктивне здоров'я.

Збереження та зміцнення здоров'я підлітків відноситься до пріоритетних проблем державної політики України. Серйозною проблемою сьогодення є значне погіршення репродуктивного здоров'я молоді. Адже у підлітковому віці починає активно функціонувати нейроендокринна система, виробляються статеві гормони, які впливають на розвиток багатьох систем організму та формування репродуктивного здоров'я. Саме під дією стероїдних гормонів відбувається активний розвиток кістково-м'язової системи, що проявляється прискоренням загального росту тіла та, зокрема, зубо-щелепно-лицевого росту. Недостатня секреція естрогенів приводить до порушення мінералізації кісткової тканини та може бути причиною аномалій в щелепно-лицевій ділянці [2,5].

Проте до цього часу залишається недостатньо вивченим питання розповсюдженості та структури ЗЩА, особливостей прикусу у дівчат із порушенням становлення репродуктивної системи.

Саме вивченню цієї актуальної проблеми присвячене наше дослідження.

Як свідчать дані літератури [11], у дітей із зубо-щелепною патологією досить часто відмічається порушення формування піка кісткової маси і достовірно низькі показники мінеральної щільності кісток скелета. У них часто спостерігаються порушення формування опорного скелету, сколіотична хвороба. У цьому аспекті недостатню щільність кісткової тканини, остеопенію можна розглядати як першопричину розвитку захворювань опорного апарату, зубощелепних аномалій [3].

На процес формування піка кісткової маси опорного скелета і альвеолярної кістки можуть чинити негативний вплив несприятливі генетичні, екзо- і ендогенні фактори, порушення нейрогуморальної регуляції і становлення статевої функції [9]. Відсутність належних матеріальних умов для забезпечення повноцінного харчування та інших видів споживання не може не позначитися на стані загального здоров'я молоді. Близько 15% дітей в Україні є недорозвиненими в термінах відповідності зросту і віку внаслідок недостатнього харчування, вживання переважно картоплі, хліба та круп, зменшення в своєму раціоні рибопродуктів, м'яса та фруктів протягом тривалого періоду часу, що приводить до патології з боку кісткової тканини. Дані фактори сприяють гальмуванню процесів остеосинтезу остеобластами органічного матриксу кісткової тканини і наступній мінералізації, що призводить до недостатнього розвитку альвеолярної кістки щелеп, виникнення зубо-щелепно-лицьових аномалій, патологій прикусу [4]. Уран Хаг та Джон Тарангер [10] відмічають постійну і статистично достовірну кореляцію між патологією постійного прикусу та станом соматичного здоров'я у підлітковому віці. Зустрічаються роботи стосовно зв'язку загальної соматичної патології, зокрема захворюваннями ендокринної, опорно-рухової, сечо-видільної систем, вегето-судинною дистонії та функціональними порушеннями формування репродуктивної системи у дівчат-підлітків [8].