

П. А. Ткаченко, Ю. В. Попело, С. О. Білоконь  
 ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

## РЕАКЦІЯ ПРИВУШНИХ ЗАЛОЗ І БУКАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІУ У ДІТЕЙ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ НА ТЛІ ОТРИМАННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ

У роботі представлено результати клінічного обстеження 21 дитини віком від 7 до 16 років зі злякисними пухлинами різної анатомічної локалізації в різні періоди хіміотерапевтичного лікування. Вивчення функціональної активності привушних слинних залоз встановило зменшення продукції паротидного секрету і збільшення в ньому кількості клітин периферійної крові запального ряду. Спостерігалось підвищення десквамації букального епітелію та ступеня контамінації його мікроорганізмами. Ці зміни мали тенденцію до прогресування, в залежності від тривалості протипухлинної поліхіміотерапії.

**Ключові слова:** діти, злякисні пухлини, привушні залози, букальний епітелій, хіміотерапія, цитограма.

*Робота є фрагментом НДР «Інтегративно-диференційоване обґрунтування вибору оптимальних методик оперативних втручань та обсягу лікувальних заходів при хірургічній патології щелепно-лицевої ділянки», державний реєстраційний № 0116U003821.*

Виходячи із даних літературних джерел щодо клінічних спостережень винятково тяжким за перебігом, виснажливим та небажаним побічним ефектом хіміотерапії є ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та порожнини рота. Захворюваність на оральний мукозит, головним чином, варіює в залежності від режиму хіміотерапії і метода лікування та створює потенційні перепони для успішної терапії із-за затримки лікування чи зниження його інтенсивності [5, 7, 16, 17, 21, 22].

Ураження слизової оболонки порожнини рота на тлі протипухлинної терапії спостерігаються в більшому відсотку випадків в молодому віці. На думку вчених це обумовлено більшою інтенсивністю оновлення базального шару епітелію в порівнянні з контингентом старшої вікової групи. Також відмічено, що у осіб жіночої статі стоматити (мукозити) виникають раніше, ніж у чоловічої і перебіг у них складніший [2, 6, 10, 11, 18, 19].

Додатковим провокуючим фактором в умовах хіміотерапії є ксеростомія, яка пов'язана з тим, що великі слинні залози, зокрема привушні, мають здатність накопичувати в собі цитотоксичні препарати, які впливають на їх функціональну активність. У зв'язку з цим переважна більшість онкопацієнтів за умов отримання поліхіміотерапії страждають на гіпосалівацію, яка у подальшому трансформується в прояви ксеростомії, що сприяє розвитку стоматологічної патології [9, 14, 15, 20].

Що стосується безпосередньо гомеостазу ротової порожнини, то основна роль у його підтримці відводиться великим слинним залозам, адже у зв'язку з їх функціональною різнобічною спрямованістю відмічається і суттєвий вплив на діяльність організму. Вони, завдяки особливостям анатомічної будови, іннервації та секреторній активності, досить чутливо реагують на дію зовнішніх і внутрішніх подразників, контролюючи та відновлюючи постійність констант біологічної ніші за законами формування адаптаційно-компенсаторних механізмів [1, 4, 13, 15].

Одним із дієвих факторів є також і бар'єрна функція різних ділянок епітелію порожнини рота, яка досягається завдяки постійно протікаючим процесам проліферації та диференціювання клітин. Зокрема, при захворюваннях тканин пародонту відбуваються якісні та кількісні зміни в клітинному складі епітелію ясен, а у пацієнтів з соматичною патологією дана інформація вміщує ознаки характерні саме для окремих нозологічних форм захворювання, що може використовуватися для раннього виявлення патології інших органів і систем. Функціональний і морфологічний стан епітеліоцитів впливає на колонізаційну резистентність тканин порожнини рота, запобігаючи прикріпленню та контамінації мікроорганізмів на слизовій оболонці [3, 8, 16].

**Метою** роботи було вивчення функціональної активності привушних слинних залоз, клітинного складу паротидного секрету та букального епітелію у дітей, які отримували поліхіміотерапію.

**Матеріал та методи дослідження.** В основу даної наукової роботи покладено результати клінічного і спеціального обстеження 21 дитини зі злякисними пухлинами черевної порожнини, які отримували поліхіміотерапію згідно протоколів лікування. Усі показники, що нами вивчалися, підлягали контролю до призначення цитостатиків та протягом I і II курсів комплексного лікування.

Сіалометрію привушних слинних залоз виконували ранком натщесерце протягом 10 хв за методикою запропонованою П.І. Ткаченко [12]. Цитологічне дослідження паротидного секрету здійснювалося згідно загальноприйнятої методики. Забір і вивчення клітинного складу мазків-перевідбитків, отриманих із слизової оболонки щоки, проводилося за допомогою пристрою, запропонованого співробітниками нашої кафедри [13]. Мазки фарбувалися за Романовським-Гімзе. Підрахунок клітинних елементів в обох випадках визначався в 10 полях зору, візуально оцінювалася їх структура та проводилося визначення кількості клітин в розрахунок на одне поле зору.

У 15 дітей контрольної групи кількість паротидного секрету, в розрахунок на одну залозу, становила  $0,59 \pm 0,02$  мл і в цитограмах якого на 10 полів зору інколи зустрічалися поодинокі нейтрофіли, а із слизової оболонки букальної ділянки до 2-3 клітини плоского епітелію.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При вивченні секреторної активності привушних слинних залоз на час госпіталізації встановлено зменшення продукції паротидного секрету в 1,2 рази, в порівнянні з контрольною групою дітей. По завершенню першого циклу поліхіміотерапії його кількість стала меншою в порівнянні з попереднім терміном обстеження в 1,4 рази, а з контрольними величинами в 1,7 рази.

Перед проведенням другого курсу, після перерви в 3-4 тижні визначено, що функціональна активність привушних залоз незначно поліпшувалась в порівнянні зі строками закінчення першого. Сіалометрія, яка була проведена після закінчення другого курсу комплексного лікування, дозволила виявити прогресуюче зниження продукції секрету в 2 рази при порівнянні з контрольною групою дітей і в 1,3 - з початком другого курсу.

Вивчення клітинного складу паротидного секрету на час первинного обстеження дозволило виявити на фоні нещільного білкового субстрату поодинокі розрізнені деструйовані в різній мірі нейтрофіли (рис.1).

В цитограмах, отриманих із мазків-перевідбитків букального епітелію, визначалися поодинокі та групами по 3 - 4 епітеліоцити в полі зору з ядрами округлої форми, розташованих центрично, однакових розмірів, зустрічалися поодинокі «голі ядра» та прослідковувалася втрата цілісності клітинної мембрани епітеліальних структур. Визначалася помірна контамінація мікроорганізмами як самого фону, так і клітинних елементів (рис. 2).

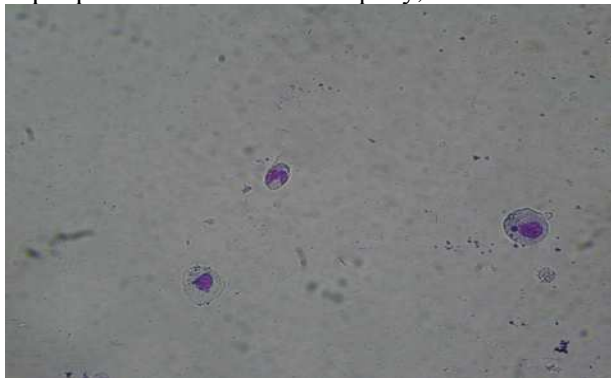


Рис. 1 Мікрофотограма мазка секрету лівої привушної залози хворого В., 8 років, історія хвороби № 541 на час первинного обстеження.

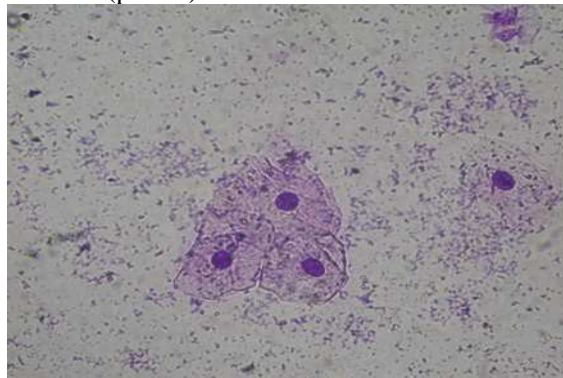


Рис.2 Мікрофотограма мазка-перевідбитка з поверхні слизової оболонки щоки того ж хворого.

Оцінка клітинного складу паротидного секрету по завершенню I курсу хіміотерапії дозволила встановити підвищення щільності білкового субстрату, наявність значної кількості фрагментованих нейтрофілів, поодиноких лусочок плоского безядерного епітелію та окремо згрупованих колоній мікроорганізмів, розташованих як внутрішньоклітинно, так і за їх межами. Більшість клітинних структур на цей період спостереження мали ознаки гідропічної дистрофії.

При вивченні цитограм з букальним епітелієм констатовано збільшення кількості епітеліальних клітин, які мали поліморфні розміри, форму, «голі ядра» і виражене забруднення їх і фонового поля скупченням мікроорганізмів. Подекуди визначалися ознаки гідропічної дистрофії.

На початок проведення II курсу протокольного комплексного лікування з залученням цитостатиків клітинний склад паротидного секрету і цитограм букального епітелію значно не відрізнявся від попереднього терміну обстеження, але прослідковувалося деяке зменшення деструйованих форм нейтрофілів та наявність «голих ядер».

На час завершення II курсу поліхіміотерапії звертала на себе увагу наявність в паротидному секреті значної кількості деструйованих і видозмінених нейтрофільних лейкоцитів,

виразнішими проявами в них гідропічної дистрофії з появою поодиноких випадків балонної дистрофії. Збільшувалася кількість фрагментованих і деструйованих клітинних структур з підвищенням ступеню щільності фонового поля (рис.3).

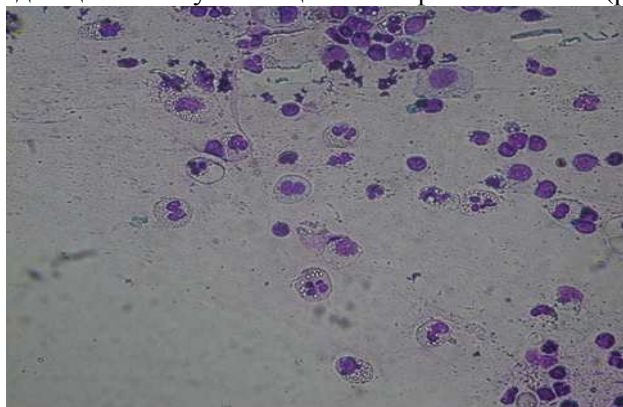


Рис.3 Мікрофотограма мазка секрету лівої привушної залози того ж хворого.

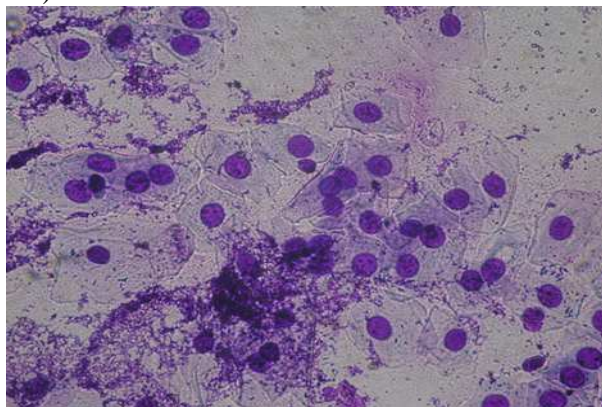


Рис. 4 Мікрофотограма мазка-перевідбитка зі слизової оболонки щоки того ж хворого.

Вивчення цитограм, отриманих із мазків-перевідбитків слизової оболонки щоки, дозволило встановити значне збільшення в полях зору епітеліальних клітин у вигляді скупчення їх пластами з різними розмірами і формою ядерної субстанції та самого епітелію, що свідчить про значне підвищення його десквамації і втрату функціональної активності. Прослідковувалась виражена контамінація всіх полів зору мікроорганізмами у вигляді окремих штамів і щільних скупчень (рис.4).

#### Висновки

1. У дітей зі злоякісними пухлинами, які отримують поліхіміотерапію прослідковується зменшення продукції паротидного секрету, кількість якого на час завершення II курсу знижується в 2,0 рази, у порівнянні з контрольною групою і в 1,5 з періодом першого обстеження.
2. В цитограмах паротидного секрету спостерігається динамічне збільшення кількості, як збережених так і деструйованих нейтрофілів з ознаками гідропічної дистрофії, що опосередковано вказує на наявність реактивних змін в привушних залозах та підвищення ступеню проникності судин їх мікроциркуляторного русла.
3. Застосування хіміотерапевтичних препаратів сприяє прискореній десквамації букального епітелію, збільшенню кількості його зруйнованих форм, появи в цитограмах нейтрофілів, та посиленню ступеня контамінації їх мікроорганізмами, прогресування яких поглиблюється по мірі пролонгації тривалості проведення протипухлинної терапії.

*Перспективи подальших досліджень.* Застосування представлених об'єктивних маркерів з успіхом може використовуватися для визначення ефективності лікувально-профілактичних заходів на рівні порожнини рота в динаміці спостереження за хворими зі злоякісними пухлинами, що отримують поліхіміотерапію.

#### Список літератури

1. Afanasev V. V. Rol slyunnyh zhelez v gomeostaze organizma / V. V. Afanasev // Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal. – 2010. – No.5. – S.26 - 27.
2. Bykov V. L. Tkanevnye vzaimodeystviya v slizistoy obolochke polosti rta pri vvedenii tsitostatikov / V. L. Bykov, I. V. Leonteva / Morfologiya. – 2011. – T.138, No.3. – S. 7 – 14.
3. Vlasova L. F. Tsitologicheskiy analiz poverhnostnyh sloev epiteliya slizistoy obolochki polosti rta / L. F. Vlasova, L. M. Nepomnyaschih, E. O. Reznikova // Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny. – 2000. – No.1. – S. 113 - 116.
4. Vaschenko I. Yu. Kliniko-laboratorne obruntuvannya korektsiyi porushen gomeostazu rotovoyi porozhnini u ditey z gostrim limfoblastnim leykozom ta limfогranulematozom: avtoref. dis. na zdobuttya stupenya kand.med.nauk: spets. 14.01.22 «Stomatologiya» / I. Yu. Vaschenko // – Poltava, - 2006. – 20 s.
5. Geraschenko S. B. Toksichna diya tsisplastinu na slizovu obolonku rotovoyi porozhnini ta yiyi korektsiya enterosgelem / S. B. Geraschenko, O. I. Deltsova, I. M. Gvozdk // Klinichna anatomiya ta operativna hirurgiya. – 2010, T. 9, No. 1. – S. 73 - 76.
6. Kanaev S. V. Rol preparata «Tantum Verde» v profilaktike i lechenii porazheniya slizistoy obolochki polosti rta pri tsitostaticheskoj terapii i obluchenii u onkologicheskikh bolnyih / S. V. Kanaev, M. L. Gershanovich // Vopr. onkol. – 2004.– No. 5. – S. 618 - 622.
7. Kaprin A. D. Otsenka povrezhdeniy slizistoy obolochki mochevogo puzyrya pri rake stadii T1-T2N0M0, lechenom luchevoj ili vnutripuzyrnoy himioterapiy / A. D. Kaprin // Vopr. onkol. – 2007, T. 53, No. 4.- S. 473- 476.
8. Leonteva I.V. Morfofunktsionalnaya charakteristika epiteliya slizistoy obolochki polosti rta pri vvedenii tsitostatika / I.V. Leonteva, V.L. Bykov // Morfologiya. – 2011. – T.138, No.1. – S. 52 - 60.
9. Novitskaya I.K. Mehanizm snizheniya salivatsii u bolnyih s somaticheskoy patologiyey pri narushenii funktsionalnoy aktivnosti slyunnyh zhelez raznogo geneza / I.K. Novitskaya, T.P. Tereshina // Visnik problem biologiyi i meditsini. – 2014. – Vip. 3, Tom 2. (111). – S. 369 - 373.

10. Suhina I. S. Osobennosti sostoyaniya slizistoy obolochki rotovoy polosti i gub u patsientok s rakom molochnoy zhelezyi na etapah adyuvantnoy polihimioterapii / I. S. Suhina, I. I. Sokolova // *VIsnik problem biologiYi ta meditsini*. – 2012. – Vip. 2, T.2 (93). – S. 251 - 255.
11. Suhina I.S. Zmini funktsionalnoyi aktivnosti slinnih zaloz u hvorih na rak molochnoyi zalozi pid chas provedennya polihimioterapiyi / I.S. Suhina // *Suchasni dosyagnennya u profilaktitsi, diagnostitsi ta likuvannya stomatologichnih zahvoryuvan: III Slobozhanskiy stomatologichniy forum: materiali kongresu, Harkiv, 21-23 listopada 2013 r.* – Harkiv, - 2013. – S. 95 - 96.
12. Tkachenko P. I. Patogenetichni osoblivosti zapalnih protsesiv schelepno-litsevoyi dilyanki u ditey ta diferentsiyovani pidhodi do yih likuvannya: dis. doktora med. nauk: spets. 14.00.21 / Tkachenko Pavlo Ivanovich – Poltava, - 1998. – 416 s.
13. Tkachenko P. I. Rats. propozitsiya RP No. 0032 Ukrayina (Pristriy dlya zaboru tsitologichnogo materialu / P. I. Tkachenko, M. P. Mitchenok // *zayavnik ta patentovlasnik VDNZ Ukrayini «UMSA»*. – Protokol No.2 vid 18.06.2009.
14. Tkachenko P. I. Izmeneniya pokazateley rotovoy zhidkosti u detey s solidnyimi opuholyami raznoy anatomicheskoy lokalizatsii na fone polucheniya himioterapevticheskogo lecheniya / P.I. Tkachenko, Yu.V. Popelo // *Molodoy ucheniy*. – Kazan, 2014. – Chast II. – No. 18 (77). – S. 167–170.
15. Tkachenko P. I. Korektsiya sekretornoj aktivnosti slinnih zaloz ta yakisnih vlastivostey rotovoyi ridini u ditey zi zloyakisnimi puhlinami cherevnoyi porozhnini, yaki otrimuyut tsitostatchni preparati / P. I. Tkachenko, Yu. V. Popelo // *Svit meditsini ta biologiyi*. – 2016. – No.1. – S. 88 - 92.
16. Yurkevich N. V. Strukturno-metabolicheskaya reorganizatsiya epitelitsitov slizistoy obolochki denyi pri yazvennoy bolezni zheludka / N.V. Yurkevich, M.A. Bakarev, G.I. Oskolskiy // *Fundamentalnye issledovaniya*. – 2011. – No.10, Ch.2. – S.414 - 417.
17. Holmes A. R. Saliva promotes Candida albicans adherence to human epithelial cells / A. R. Holmes, B. M. R. Bandara, R.D. Cannon // *Journal of Dental Research*. – 2002. – Vol. 21, №1. – P. 28 - 32.
18. Ryu J. K. The impact of concurrent granulocytemacrophage colony stimulating factor on radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled prospective phase III study by Radiation Therapy Oncology Group 9901 / J.K. Ryu, S.S. Swann, F. LeVegue [et al.]. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 67. №3. - P 643-650.
19. Tkachenko P. I. CLINICAL AND TACTICAL approaches in the diagnosis of malignant tumors of maxillofacial area in children / P. I. Tkachenko, I. I. Starchenko, S. A. Belokon [et al.] // *Armenian medical journal*. - 2016.- Vol.10, №3. - P. 27 - 33.
20. Sastry J. Severe neurotoxicity ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose cisplatin and amifostine / J. Sastry, S.J. Kellie // *Pediatr. Hematol. Oncol.* - 2005. - Vol. 22, № 5. - P. 441-445.
21. Sonis S. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis / S. Sonis // *Oral Oncol.* - 2009. - Vol. 45. - P. 1015 - 1020.
22. Sonis S. New thoughts on the initiation of mucositis / S. Sonis // *Oral Dis.* – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 597–600.

## Реферати

### РЕАКЦИЯ ОКОЛОУШНЫХ СЛОННЫХ ЖЕЛЕЗ И БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Ткаченко П. И., Попело Ю. В., Белоконь С. О.

В работе представлены результаты обследования 21 ребенка в возрасте от 7 до 16 лет с солидными опухолями брюшной полости, которые проходили два курса полихимиотерапии. Изучение секреторной активности околоушных желез позволило выявить уменьшение продукции паротидного секрета, появление в цитограммах клеток периферической крови, как разрушенных так и сохраненных форм с превалированием среди них лейкоцитов с признаками гидропической дистрофии. В мазках-переводках, полученных со слизистой оболочки щек, определялось большое количество десквамированных клеток буккального эпителия с признаками разрушения ядер, клеточных мембран и повышенной контаминацией микроорганизмами, степень выраженности которых зависела от длительности проведения полихимиотерапии. Эти маркеры могут служить объективными критериями для оценки состояния тканей и органов полости рта, определения эффективности лечебно-профилактических мероприятий у детей, которые получают полихимиотерапию.

**Ключевые слова:** дети, злокачественные опухоли, околоушные железы, буккальный эпителий, химиотерапия, цитограмма.

### REACTION OF PAROTID GLANDS AND BUCCAL EPITHELIUM IN CHILDREN WITH MALIGNANCIES OF THE ABDOMINAL CAVITY IN THE BACKGROUND RECEIVING CHEMOTHERAPY

Tkachenko P. I., Popelo Yu. V., Bilokon S. O.

The paper presents the results of a survey of 21 children aged 7 to 16 years with solid tumors of the abdomen, which took two courses of chemotherapy. The study of the secretory activity of the parotid glands revealed a decrease in the production parotid secret, and the appearance in zithromax as destroyed, and the preserved forms of peripheral blood cells with a predominance among them of white blood cells with signs of dystrophy gtopo. In smears-perevod obtained from buccal mucosa was determined in a large number of desquamation of buccal epithelium cells with signs of destruction of the nuclei, cell membranes and increased their contamination with microorganisms, the severity of which depended on the duration of carrying out of chemotherapy. These markers can serve as objective criteria for the assessment of tissues and organs of the oral cavity and to determine the effectiveness of preventive measures in children receiving chemotherapy.

**Key words:** children, malignant tumor of the parotid gland, buccal cells, chemotherapy, citogramma.

Стаття надійшла 27.01.2017 р.

Рецензент Старченко І.І.