

УДК 616.31 – 002 – 84: 615.28: 612.08

**О. В. Деньга, д. мед. н., Е. С. Шумилина**

Государственное учреждение «Институт стоматологии национальной академии медицинских наук Украины»

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОГО КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для эффективного лечения осложнений химиотерапии в полости рта у онкологических больных необходим дифференцированный, патогенетически обоснованный, индивидуальный подход к выбору схемы лечения и используемых препаратов, благодаря мониторингу генетической предрасположенности к оральному мукозиту перед введением химиотерапии, а также динамики стоматологического здоровья пациента в процессе лечения.

**Ключевые слова:** генетические маркеры, лечение, оральный мукозит, химиотерапия, рак молочной железы.

**О. В. Деньга, К. С. Шуміліна**

Державна установа «Інститут стоматології національної академії медичних наук України»

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНОГО КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ХІМІОТЕРАПІЇ У ПОРОЖНИНІ РОТА ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

Отримані результати свідчать про те, що для ефективного лікування ускладнень хіміотерапії в порожнині рота у онкологічних хворих необхідний диференційований, патогенетично обґрунтований, індивідуальний підхід до вибору схеми лікування і використання препаратів, завдяки моніторингу генетичної схильності до орального мукозиту перед введенням хіміотерапії, а також динаміки стоматологічного здоров'я пацієнта в процесі лікування.

**Ключові слова:** генетичні маркери, лікування, оральний мукозит, хіміотерапія, рак молочної залози.

**O. V. Denga, E. S. Shumilina**

State Establishment «The Institute of Stomatology of the National academy of medical science of Ukraine»

**CLINICAL AND LABORATORY SUBSTANTIATION OF EFFICACY OF COMPLEX METHOD FOR PREVENTION AND TREATMENT OF CHEMOTHERAPY-INDUCED ORAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER****ABSTRACT**

Our previous studies have shown the high therapeutic efficacy of the developed supporting complex for the prevention and treatment of complications of chemotherapy in the oral cavity of patients with breast cancer (namatsit, kaltsid, laktovit, lizomukoid, kvertulin). However it is necessary to identify certain patterns of this disease and to suggest the outcome of treatment, which will give the opportunity to build an adequate treatment plan and de-

termine the frequency of application, thereby increasing the clinical effectiveness of the developed scheme.

**The aim** is to identify the individual genetic characteristics of breast cancer patients and to assess the risk of chemotherapy-induced oral mucositis, and to follow the dynamics of changes in the status of the oral mucosa and periodontal tissues in patients receiving supporting therapy complex.

**Materials and methods.** This study involved 39 patients with breast cancer at the age of 29-67 years ( 22 - core group , 17 – comparison group) . The allelic variants of genes COL1A1, GSTM1, IL-6, TNF, p53, CALCR, ER- $\alpha$  were studied. We studied the condition of the periodontal tissues, oral mucosa, oral hygiene, electrical performance of buccal cells in the dynamics of the treatment.

**Results. Conclusions.** The results indicate the fact that for the effective treatment of complications of chemotherapy in the oral cavity of cancer patients it is necessary to make a differentiated, pathogenesis reasonable, individual approach to the choice of treatment and the drugs used. This is possible by monitoring the genetic susceptibility to oral mucositis before the administration of chemotherapy, as well as the dynamics of the dental health of the patient during treatment. We have developed the complex which provides stable remission and stabilization of the pathological process.

**Key words:** genetic markers, treatment, oral mucositis, chemotherapy, breast cancer.

Проблемам лечения и профилактики осложнений химиотерапии в полости рта у онкологических больных посвящено много научных работ [1,2]. Несмотря на это до настоящего времени не существует медикаментозных средств, способных эффективно ликвидировать воспалительные явления в СОПР и тканях пародонта, возникающие на фоне цитотоксического химиотерапевтического лечения, либо препятствовать их появлению. Все вышесказанное обусловило необходимость поиска комплекса препаратов для профилактики и лечения осложнений химиотерапии в полости рта. В наших предыдущих исследованиях была показана высокая терапевтическая эффективность разработанного поддерживающего комплекса (намацит, кальцид, лактовит, лизомукоид, квертулин) [3]. Однако для внедрения комплекса поддерживающей терапии для профилактики и лечения осложнений химиотерапии в полости рта в практическую онкологию и стоматологию необходимо выявить определенные закономерности развития данной патологии и предположить исход лечения, что даст возможность построить адекватный план лечения и определить кратность применения, тем самым многократно повысив клиническую эффективность разработанной схемы.

**Цель.** Определить индивидуальные генетические особенности больных раком молочной железы (РМЖ) для оценки риска развития осложнений химиотерапии в полости рта и дифференцированного, индивидуализированного подхода к лечению, а также проследить динамику изменений состояния СОПР и тканей пародонта на фоне приема комплекса поддерживающей терапии, разработанного с учетом результатов генетических исследований.

**Материалы и методы.** В данном исследовании принимали участие 39 больных РМЖ в возрасте 29-67 лет (22 - основная группа, 17 - группа сравнения). Пациенты группы сравнения получали базовую терапию, а основной – дополнительно разработанный терапевтический комплекс [3]. Обследование пациентов проводили на базе Одесского областного онкологического диспансера.

Для генетических исследований у каждого пациента брали соскоб буккального эпителия со слизистой оболочки полости рта. Аллельные варианты генов COL1A1, GSTM1, IL-6, TNF, p53, CALCR, ER-α оценивали методом аллель специфической полимеразной цепной реакцией (ПЦР) [4].

Клинические исследования проводились на 4-й день после химиотерапии, через 1, 3, 6 и 12 месяцев после приема комплекса поддерживающей терапии. В динамике лечения изучали состояние тканей пародонта (РМА, СРITN, ПЗДК, ПЭП, зубной камень, рецессия десны, симптом кровоточивости, проба Шиллера-Писарева), слизистой оболочки полости рта, уровень гигиены полости рта (Silness-Loe, Stallard), электрофизические показатели КБЭ [5].

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследований аллельного полиморфизма генов представлены в табл.1, 2. На основании генотипирования

обследованные пациенты разделены на три группы. Первую группу (5о) составляют пациенты, имеющие нормально функционирующие гены GSTM1, p53. Вторую группу (17о) вошли лица, имеющие нормальный генотип GSTM1 и мутированный генотип p53. Третью группу (12о) составили пациентки с нефункционирующим геном GSTM1 и мутированным генотипом p53. Формирование групп на основании анализа полученных вариантных генотипов проводили с целью дифференцированного подхода к лечению. Особенности генотипа третьей группы не в должной степени обеспечивает защиту клеток организма от негативных воздействий окружающей среды и свободных радикалов. Активные метаболиты ксенобиотиков, полученные в первой фазе биотрансформации, в не полной мере претерпевают обезвреживание в клетке во второй фазе биотрансформации, вследствие чего развиваются процессы перекисного окисления липидов клеточной стенки, токсические повреждения клеточных структур. Эти данные дают нам основание утверждать, что эффективная профилактика и лечение осложнений химиотерапии в полости рта возможны только через индивидуальный дифференцированный подход, нивелирующий осложнения и действующий радикально на механизмы возникновения данной патологии, наблюдаемые к клинике, прерывая их.

Таблица 1

**Полиморфизм генов детоксикации ксенобиотиков (GSTM), онко-супрессора (p53), цитокинов (TNF, IL-6)**

Гены	GSTM1			p53			TNF			IL-6		
	+ (0)			C72Arg/ Pro			-308G/A			C-174G		
Полиморфизм	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация
№ гр	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация
5о	(+)			AA			GG				CG	
12о			(0)			PP	GG				CG	
17о	(+)					PP	GG				CG	

Таблица 2

**Полиморфизм генов метаболизма костной ткани**

Гены	COL1A1			CALCR			ER-L					
	Sp1 G>T			C1377T			:Pvu2			:Xba1		
Полиморфизм	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация
№	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация
5о		GT			CT		PP				Xx	
12о		GT				TT		Pp			Xx	
17о		GT			CT				pp			xx

Потеря активности р53 в результате мутации гена делает клетку восприимчивой к онкогенным стимулам и может быть связана с короткой выживаемостью или плохим ответом пациентов на лечение.

Интерлейкин-6 — один из главных медиаторов таких клинических и лабораторных проявлений повреждения тканей, как лихорадка, кахексия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение в крови уровня белков острой фазы воспаления и снижение уровня альбумина, вызывающий нарушение целостности эпителиальной ткани во время воспалительной фазы орального мукозита.

COL1A1 - ген, отвечающий за метаболизм кальция в соединительной ткани. G-T замена в гене COL1A1 не затрагивает структуру альфа1-цепи коллагена I типа, но снижает скорость ее синтеза. При наличии G/T-гетерозиготы пациенты имеют достоверно более низкую минеральную плотность кости по сравнению с нормальными G/G-гомозиготами, поскольку экстраклеточные фибриллы коллагена I типа участвуют в поддержании минеральной плотности кости.

Пациентки всех групп имели мутированный ген рецептора кальцитонина (CALCR), что может приво-

дит к нарушению плотности костной ткани, увеличению риска остеопороза и переломов, особенно у женщин в менопаузе.

Исследование полиморфизма гена рецептора эстрогенов (ER- $\alpha$ ) показало наличие мутантного генотипа, который и обусловил, по-видимому, имеющуюся патологию. Данный генотип связан и с низкими значениями минеральной плотности костной ткани.

Заключительный осмотр полости рта пациентов через 12 месяцев убедительно доказал выраженное протективное действие предложенного комплекса на СОПР, а также его способность тормозить патологические процессы в полости рта: СОПР бледно-розового цвета, влажная, блестящая, кровоточивость, болезненность и элементы нарушения целостности эпителия отсутствуют.

На заключительном этапе обследования после курсов комплексной поддерживающей терапии у 100% пациентов слюноотделение в норме.

Индексная оценка состояния тканей пародонта и уровня гигиены полости рта в процессе лечения орального мукозита, индуцированного химиотерапией, представлена в табл. 3.

Таблица 3

**Индексная оценка стоматологического статуса в динамике лечения орального мукозита, индуцированного химиотерапией, у больных РМЖ**

Группы	Основная группа					Группа сравнения					
	Сроки	до	ч/з 1мес	ч/з 3мес	ч/з 6мес	ч/з 12мес	до	ч/з 1мес	ч/з 3мес	ч/з 6мес	ч/з 12мес
Индексы											
Silness-Loe, баллы	1,4	0,4	0,6	0,6	0,7	2,3	1,1	0,9	0,8	0,7	
Stallard, баллы	1,6	0,5	0,7	0,7	0,8	2,1	0,8	0,7	0,7	0,6	
РМА, %	43,8	19,6	19,6	20,8	21,1	65,8	66,7	67,8	68,7	68,9	
Проба Шиллера-Писарева, баллы	1,7	0,3	0,7	0,7	0,8	2,2	2,3	2,3	2,3	2,3	
Кровоточивость, баллы	1,1	0,4	0,4	0,4	0,5	1,6	1,9	1,9	2,3	2,1	
Зубной камень, баллы	1,3	0,3	0,2	0,3	0,5	1,6	0,8	0,6	0,5	0,5	
КБЭ, % подвижных ядер	5,3	31,8	32,4	31,3	30,9	3,2	3,1	3,0	3,2	3,1	
КБЭ, Апл/Ая, баллы	0,1	1,6	1,5	1,5	1,5	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	

*Примечание:* Пародонтопротекторная эффективность (ППЭ);

ППЭ через 1 мес – 78,9 %

ППЭ через 3 мес – 81,6 %

ППЭ через 6 мес – 82,2 %;

ППЭ через 12 мес – 76,1 %;

Индекс зубного налета Silness-Loe при первичном обследовании пациентов был равен 1,4, а индекс определения площади зубной бляшки по Stallard – 1,6, индекс зубного камня – 1,3, что говорит о значительном количестве мягкого зубного налета и площади зубной бляшки, наличии над- и поддесневого зубного камня, а, следовательно, о нарушениях в гигиене полости рта, в то время как после проведения процедур профессиональной гигиены полости рта 1 раз в 3 мес., обучения пациентов технике чистки зубов и приема комплекса поддерживающей терапии, значение индексов Stallard и Silness-Loe уменьшилось на 50 % и

составляет соответственно 0,8 и 0,7, а зубного камня на 61,5 % - 0,5.

Индекс РМА до начала приема комплекса поддерживающей терапии был равен 43,8 %, что говорит о выраженных распространенности и интенсивности патологического процесса. После лечения значение РМА составило 21,1 %, что ниже исходного на 51,8 % и свидетельствует о положительной динамике процесса, а также высокой терапевтической эффективности предложенного комплекса.

Проба Шиллера-Писарева (определение степени воспалительного процесса по интенсивности окраши-

вания тканей десны йодсодержащим раствором) при первичном обследовании составляла 1,7, что является признаком выраженного воспалительного процесса и наличия большого количества гликогена в десне за счет отсутствия кератинизации эпителия.

На заключительном этапе обследования значение пробы снизилось на 52,9 % и составило соответственно 0,8, что может также служить критерием эффективности проведенного лечения.

Определение симптома кровоточивости (модификация Мюллемана) до лечения показало значение 1,1, что указывает на наличие средней степени воспаления. По завершению лечения значение данного индекса снизилось на 54,5 % и составляет 0,5, подтверждая положительный эффект предложенного комплекса.

О пародонтопротекторной эффективности (ППЭ) применяемого метода лечения свидетельствуют значения индекса кровоточивости. Так, в основной группе ППЭ уже через месяц приема предложенного комплекса составляла 78,9 %, а на заключительном этапе обследования через 12 мес. – 76,1 % соответственно. Проведенные клинические исследования свидетельствуют о высокой ППЭ разработанного метода лечения, который применялся у больных РМЖ на фоне цитотоксического химиотерапевтического лечения. Полученные нами данные убедительно подтвердили, что комплекс поддерживающей терапии для профилактики и лечения осложнений химиотерапии в полости рта позволяет повысить устойчивость к неблагоприятным факторам воздействия цитостатических препаратов на СОПР и организм в целом, усиливая репаративные процессы, устраняя гипоксию и застойные явления в тканях пародонта, улучшая реологические свойства крови, усиливая тем самым обмен веществ, вследствие чего купируется воспалительный процесс в СОПР. Применение предложенной нами схемы лечения улучшает гемостаз, купирует отек, снижает интенсивность местной и общей воспалительной реакции, способствует ускорению регенеративных процессов в тканях пародонта за счет воздействия на важнейшие звенья цепи патогенетического механизма (эффективное поглощение химических медиаторов воспаления, бактериостатические свойства, высокая анестезирующая активность, избирательная адгезивность к очагу воспаления). Результаты проведенных нами клинических исследований дают веские основания говорить о том, что ППЭ предложенного лечебного комплекса может проявляться благодаря противовоспалительной направленности действия этих препаратов, как в комплексе, так и в отдельно взятых его компонентах.

Показатель электрофоретической подвижности ядер КБЭ при первичном обследовании составил 5,3 %, а соотношение амплитуд смещения плазмолемм и ядер Апл/Ая – 0,1. Полученные данные свидетельствуют о наличии воспаления, ухудшении физиологического состояния клетки и организма в целом, патологических изменениях обменного характера и морфофункциональных расстройствах клеток, уменьшении функциональных возможностей клетки, наруше-

нии эффективности реализации генетической реактивности. После приема курсов комплекса поддерживающей терапии процент подвижных ядер КБЭ стал равен 30,9, а Апл/Ая – 1,5, что соответствует норме для данной возрастной группы и доказывает значительные улучшения компенсаторной реактивности организма и функционирования физиологической антиоксидантной системы, препятствующей разрушению липидных компонентов мембран в результате свободно-радикального окисления.

**Выводы.** Предложен комплекс генетических маркеров для исследования генетической предрасположенности к оральному мукозиту на фоне химиотерапии, что является важным этапом в оценке прогноза развития и успеха лечения орального мукозита на фоне применения цитостатических препаратов и улучшения качества жизни онкологических больных.

Многофакторный анализ данных, полученных на разных этапах клинико-лабораторных исследований и мониторинг стоматологического здоровья онкологических больных в динамике лечения осложнений химиотерапии в полости рта позволяют разработать индивидуальный подход к лечению каждого пациента и тем самым в разы увеличить его эффективность, а также значительно уменьшить количество данных осложнений.

Результаты клинического исследования убедительно подтвердили, что предложенная схема лечения осложнений химиотерапии в полости рта у онкологических больных является патогенетически обоснованной, обеспечивает стойкую ремиссию и стабилизацию патологического процесса.

#### Список литературы

1. **Sonis A.** Oral complications of cancer chemotherapy in pediatric patients / A. Sonis, S. Sonis // J Pedod. - 1979. - № 3. - P. 122-128.
2. **Sonis S.** Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy / S. Sonis, J. Clark // Oncology (Huntingt). - 1991. - № 5. - P. 11-22.
3. **Деньга О. В.** Профилактика и лечение поражений СОПР, обусловленных химиотерапевтическим лечением у больных раком молочной железы / О. В. Деньга, Е. С. Шумилина // Медичні перспективи. - 2013. - XVIII. - № 2. - С. 108-113.
4. **Dellaporta S.L.** A Plant DNA Mini Preparation: Version II / S.L. Dellaporta, J. Wood, J. B. Hicks // Plant Mol. Biol. Rep. - 1983. - V. 1. - P. 19-21.
5. **Белолицикая Г. Ф.** Клинические методы обследования больных с заболеваниями тканей пародонта / Г. Ф. Белолицикая // Дентальные технологии. - 2003. - № 5 (13). - С. 15-18.

#### REFERENCES

1. **Sonis A., Sonis S.** Oral complications of cancer chemotherapy in pediatric patients. J Pedod. 1979; 3: 122-128.
2. **Sonis S, Clark J.** Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. Oncology (Huntingt). 1991; 5: 11-22.
3. **Denga O.V., Shumilina K. S.** Prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced oral lesions of the patients with breast cancer. Medichni perspektivi. 2013; 2 (XVIII): 108-113.
4. **Dellaporta S.L., Wood J., Hicks J.B.** A Plant DNA Mini Preparation: Version II. Plant Mol. Biol. Rep. 1983; 1: 19-21.
5. **Beloklickaya G.F.** Clinical methods of examination of patients with diseases of the periodontal tissues. DENTALNIE TECHNOLOGII. 2003; 5 (13): 15-18.

Поступила 29.07.13

