

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПОПЕЛО ЮЛІЯ ВІКТОРІВНА

УДК 616.311-085.2/3:616-006.6: 615.28] – 053.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ГОМЕОСТАЗУ
ПОРОЖНИНИ РОТА У ДІТЕЙ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ
ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ**

221 – Стоматологія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____Ю. В. Попело

Науковий керівник:

Ткаченко Павло Іванович,
доктор медичних наук, професор

Полтава – 2020

АНОТАЦІЯ

Попело Ю. В. Оптимізація корекції порушень гомеостазу порожнини рота у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 – Стоматологія (22 – Охорона здоров'я). Українська медична стоматологічна академія, Полтава, 2020.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікувально-профілактичних заходів у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, що отримують цитостатичне лікування, шляхом корекції порушень складових компонентів гомеостазу порожнини рота.

На сьогодні одним із пріоритетних напрямів розвитку медичної галузі в усьому світі є покращення якості лікування хворих онкологічного профілю. Актуальність даного питання зумовлена постійним зростанням частоти онкологічної патології серед різних верств населення. Україна належить до країн із високим рівнем онкозахворюваності і входить до першої десятки, а показник дитячої онкозахворюваності щорічно збільшується на 5 – 9%, поширеність утримується на рівні 11 – 12 осіб на 100 тисяч.

Згідно сучасних уявлень механізм формування уражень слизової оболонки на тлі хіміотерапії, не залежно від шляхів її введення, розглядається як результат складних взаємопов'язаних процесів на молекулярному, клітинному, тканинному рівнях в епітеліальному та підслизовому шарах і опосередковані впливом ротової рідини. Слід зауважити, що стоматотоксичність від застосування протипухлинних препаратів спостерігається у 96% пацієнтів, а характер і тяжкість її проявів зростає у відповідності зі збільшенням кількості курсів хіміотерапії.

Саме тому встановлення конкретних змін показників ротової рідини у дітей в процесі отримання ними поліхіміотерапії дає можливість оцінити ступінь токсичного впливу протипухлинних препаратів, створити відповідні умови для прискорення відновлення порушеної рівноваги, об'єктивно

обґрунтовувати склад і обсяг відповідних лікувальних заходів та контролювати ефективність їх застосування.

Різноманітний арсенал медикаментозних засобів недостатньо орієнтований на відновлення структури та функції пошкоджених клітин слизової оболонки порожнини рота, що є серйозним недоліком терапевтичних схем. Зазвичай препарати, які призначають в таких випадках, не завжди забезпечують довготривалу дію на тканини порожнини рота, так як вони швидко змиваються ротовою рідиною.

На даний момент однією із основних м'яких лікарських форм, що використовуються в стоматологічній практиці, є прості та комфортні у використанні гелеві препарати. Крім того, гелі характеризуються специфічними реологічними властивостями, що визначає їх доцільність для місцевого застосування на рівні порожнини рота.

Основою для написання даної дисертаційної роботи слугувало узагальнення результатів клініко-лабораторного і інструментального обстеження, з додатковим залученням спеціальних методів дослідження, 48 хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини віком від 7 до 15 років.

Відповідно до поставлених задач робота складалася з двох етапів. На першому, підготовчому етапі, було сформовано групу спостереження із 25 осіб які отримували комплексне лікування відповідно до протоколу надання медичної допомоги даній категорії пацієнтів.

За результатами клінічного обстеження 23 дітей після завершення II курсу поліхіміотерапії у всіх спостерігалися явища хейліту, який у 8 осіб (34,7%) проявлявся утворенням тільки ексфоціацій і тріщин, а у 15 випадках (65,2%) це поєднувалося з ангулярним хейлітом. Слизова оболонка порожнини рота у 6 пацієнтів (26,1%) була блідою, тоді як у 17 (73,9%) - еритематозною. При цьому, у 13 (56,5%) із них на тлі еритеми визначалися поодинокі ерозії, покриті білуватим нальотом, діаметром 2 – 3 мм, а у 4 (17,4%) дітей виявлено по 3 – 4 ерозивних елементів з тенденцією до злиття,

що за клінічними проявами відповідало мукозиту II ступеню тяжкості. У 17 (73,9%) прослідковувалися явища хронічного генералізованого катарального гінгівіту.

Вище перераховані патологічні елементи не були виявлені на період початку проведення лікування, за виключенням явищ хронічного генералізованого катарального гінгівіту, який було діагностовано у 9 (36,0%) хворих, але він мав I ступінь тяжкості, тоді як на період завершення II курсу поліхіміотерапії він досяг II ступеню.

На час завершення комплексного лікування у дітей зафіксовано тенденцію до зростання показників інтенсивності карієсу проти висхідних значень. Так, індекс КПВ+кп зростав в 1,2 рази і становив $2,0 \pm 0,09$ проти $1,6 \pm 0,04$, а КПВ складав $2,56 \pm 0,11$ проти $2,35 \pm 0,06$, між тим, це не мало достовірної різниці значень. При цьому, показники індексів гігієни, РМА та РВІ зростали в 2,4; 8,6 та 3,3 рази, відповідно, у порівнянні з висхідними значеннями, встановленими на початок I курсу.

Узагальнення даних ультразвукової діагностики зафіксувало зменшення розмірів привушних слинних залоз і їх об'єму в 1,5 рази та підвищення щільності паренхіми. Динаміка показників ультразвукової доплерографії засвідчила прогресуючі гемоциркуляторні розлади в басейні їх розташування. Зокрема, простежувалося зниження максимальної систолічної швидкості в 1,4 рази в крупних і в 1,2 рази в мілких судинах, та підвищення кінцевої діастолічної швидкості в басейні мілких судин в 1,3 рази. Показник систоло-діастолічного співвідношення знижувався в 1,7 рази в межах всіх судин, а усереднена максимальна швидкість в крупних судинах сповільнювалася в 1,3 рази за умов зниження в 2,3 рази індексу резистентності мілких. Значення пульсаційного індексу мало тенденцію до зниження в крупних судинах в 1,2 та в 1,4 рази в мілких.

Простежувалося зниження продукції паротидного секрету в 2 рази з появою в ньому незначної кількості збережених і деструйованих форм нейтрофілів з ознаками гідропічної та вакуольної дистрофії. Крім того,

спостерігалася виражена десквамація букального епітелію зі збільшенням кількості його зруйнованих форм і зниженням в 1,6 рази ядерно-цитоплазматичного відношення та зростання до 2 балів колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота.

Встановлено зменшення швидкості салівації, зниження в ротовій рідині рівня рН і активності альфа-амілази в 1,5; 1,3; 2,8 рази, відповідно, та підвищення в ній показників оптичної щільності, в'язкості і рівня молекул середньої маси в 1,7; 1,4; 1,5 рази, відповідно. Крім того, на тлі зменшення вмісту кальцію в 1,2 рази і сталому рівні фосфору прослідковувалося зниження кальцій-фосфорного коефіцієнту до $0,20 \pm 0,04$, що призвело до падіння мінералізуючого потенціалу змішаної слини в 1,7 рази.

Узагальнення результатів обстеження, отриманих на першому етапі роботи, коли проводилися стоматологічні заходи передбачені тільки протоколом, дозволило встановити їх недостатню ефективність. Врахувавши це ми патогенетично обґрунтували, апробували і рекомендували додатково залучити до складу лікувально-профілактичного комплексу засоби, вибір яких базувався на особистих напрацюваннях та сучасних наукових досягненнях. Запропоновані заходи були спрямовані на корекцію виявлених порушень, що забезпечило покращення якості життя дітей за умов перебування їх в стаціонарі. Даний методологічний підхід апробовано в групі дітей, що складалася із 23 осіб.

Клініко-лабораторне обстеження, проведене на другому етапі, дозволило встановити, що кількість пацієнтів у яких було виявлено хейліт зменшилася в 1,5, а з мукозитом в 4,2 рази. Ознаки хронічного катарального генералізованого гінгівіту спостерігалися у 16 (73,9%) пацієнтів із превалюванням більш легких форм запалення, а у 3 (14,3%) ясеневий край залишався блідо-рожевим без ознак запалення. Свідченням тому є значення індексів гігієни, РМА і РВІ, які в даній групі були нижчими в 1,6; 1,9 і 1,4 рази, відповідно.

Позитивний результат комплексного лікування з нашими доповненнями позначився і на розмірах привушних слинних залоз, за рахунок чого їх об'єм на кінець II курсу збільшувався у 1,2 рази та перевищував такий показник у співставленні з показниками осіб I групи на той же період, за умов тотожності змін їх ехоструктури. Крім того, покращувалася мікроциркуляція в басейні привушних залоз, на що вказувало зростання максимальної систолічної швидкості в крупних судинах в 1,3 рази, систоло-діастолічного співвідношення в 1,4 рази в обох видах судин, а підвищення усередненої максимальної швидкості в 1,3 рази спостерігалось в крупних судинах при зростанні значення пульсаційного індексу в мілких в 1,3 рази.

Покращувався клітинний склад цитограм паротидного секрету і мазків-перевідбитків із букальним епітелієм, а його ядерно-цитоплазматичне відношення було вищим в 1,6 рази при співставленні з показником у I групі на той же період. Проте, колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота залишалася однаковою в обох групах спостереження.

Простежувалося покращення швидкості салівації, кислотно-лужного балансу, які в 1,3 та 1,2 рази перевищували її показники у співставленні з I групою. Знижувалися показники оптичної щільності та в'язкості в 1,7 та 1,5 рази, відповідно. Позитивна тенденція складалася і стосовно α -амілази, активність якої зростала в 2,2 рази, а концентрація молекул середньої маси в 1,2 рази знижувалася, відносно I групи на той же період.

Узагальнення показників вмісту мінеральних складових в ротовій рідині виявило, що у дітей II групи рівень Са знижувався до $0,89 \pm 0,02$ ммоль/л на тлі незначного зростання концентрації Р ($4,21 \pm 0,08$ ммоль/л проти $3,90 \pm 0,12$ ммоль/л) в порівнянні з пацієнтами I групи на той же період обстеження. За умов такого співвідношення Са і Р у осіб II групи зростав кальцій-фосфорний коефіцієнт до $0,21 \pm 0,02$, а рівень мінералізуючого потенціалу в 1,5 рази перевищував показник в групі порівняння, що вказує на

суттєві переваги запропонованого нами стоматологічного супроводу у хворих даної категорії.

Ключові слова: діти, злоякісні пухлини, черевна порожнина, порожнина рота, поліхіміотерапія, гомеостаз, корекція.

ANNOTATION

Popelo Yu. V. Optimization of the medical correction of disorders of homeostasis of oral cavity in children with malignant tumors of the abdominal cavity – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 221 – Dentistry (22 – Health protection). Ukrainian Medical Dental Academy, Poltava, 2020.

The dissertation is devoted to the increase of the effectiveness of treatment and prophylactic measures in children with malignant tumors of the abdominal cavity, receiving cytostatic treatment, by correction of disorders of the components of homeostasis of oral cavity.

Today, improving the quality of treatment for patients with oncological profile is one of the priority directions in the development of the medical industry around the world. The urgency of this issue is determined by the constant increase in the incidence of oncological pathology among different sections of the population. Ukraine belongs to countries with a high incidence of cancer and is among the top ten, and the index of childhood cancer incidence annually increases by 5-9%, prevalence is maintained at the level of 11-12 people per 100,000.

According to modern ideas, the mechanism of formation of lesions of the mucous membrane against the background of chemotherapy, regardless of the ways of its introduction, is considered as the result of complex interconnected processes at the molecular, cellular, tissue levels in the epithelial and submucosal layers and mediated by the influence of oral fluid. It should be noted that dental toxicity from the use of antitumor drugs is observed in 96% of patients, and the nature and severity of its manifestations increases in line with the increase in the number of courses of chemotherapy.

That is why the determination of specific changes in the indexes of oral liquid in children in the process of receiving them polychemotherapy gives an opportunity to assess the degree of toxic effects of antitumor drugs, create appropriate conditions for accelerating the restoration of disturbed equilibrium, objectively substantiate the composition and volume of appropriate therapeutic measures and monitor the effectiveness of their use.

A diverse arsenal of medicines is not sufficiently focused on restoring the structure and function of damaged cells of the oral mucosa, which is a serious disadvantage of therapeutic regimens. Typically, drugs that are prescribed in such cases do not always provide a long-term effect on the tissues of the oral cavity, as they are quickly washed off by oral fluid.

Currently, one of the main soft dosage forms used in dental practice is the simple and comfortable use of gel preparations. In addition, gels are characterized by specific rheological properties, which determines their expediency for local application at the level of the oral cavity.

The basis for writing this dissertation work was the generalization of the results of the clinical and laboratory and instrumental examination, with the additional involvement of special research methods, 48 patients with malignant tumors of the abdominal cavity aged 7 to 15 years.

According to the tasks, the work consisted of two stages. At the first, preparatory stage, a surveillance group was formed from 25 people who received comprehensive treatment in accordance with the protocol for the provision of medical care to this category of patients.

According to the results of the visual review of 23 children remaining at the time of the completion of the second course of polychemotherapy, there were observed the phenomena of heilitis, which in 8 cases (34,7%) was manifested only in the form of exfoliation and cracks, and in 15 cases (65,2%) it was combined with angular heilitis. The mucous membrane of the oral cavity in 6 patients (26,1%) was pale, whereas in 17 (73,9%) cases it was erythematous. At the same time, in 13 of them (56,5%), on the background of erythema, the isolated erosions

were detected in a whitish-gray bloom with a diameter of 2-3 mm, and in 4 children (17,4%), it was found out from 3 to 4 erosive elements with tendency to a fusion that according to clinical manifestations corresponded to mucositis II degree of severity. In 17 children (73,9%) it is followed the phenomenon of chronic generalized catarrhal gingivitis.

The aforementioned pathological elements were not revealed for the period of the beginning of treatment, except for the phenomena of chronic generalized catarrhal gingivitis, which was diagnosed in 9 patients (36,0%), but it had the first of degree of severity, whereas for the period of completion of the second course of PCT it has reached the 2nd degree.

At the time of the completion of comprehensive treatment in children, there was a tendency to increase the indexes of caries intensity versus ascending values. Thus, DMF + dm increased by 1,2 times and amounted to $2,0 \pm 0,09$ versus $1,6 \pm 0,04$, and the DMF was $2,56 \pm 0,11$ versus $2,35 \pm 0,06$, meanwhile, it did not have a reliable difference in values. At the same time, indexes of hygiene indexes, PMA and RVI increased by 2,4; 8,6 and 3,3 times, respectively, in comparison with the ascending values set at the beginning of the first course.

The generalization of the data of ultrasound diagnosis fixed the reduction of size of parotid salivary glands and their volume by 1,5 times and the increase of density of their parenchyma. The dynamics of the indexes of ultrasound doppler confirmed the progressive hemocirculatory disorders in the basin of their location. In particular, there was a decrease in the maximum systolic velocity by 1,4 times in large and by 1,2 times in shallow vessels, and an increase in the ultimate diastolic velocity in the basin of small vessels by 1,3 times. The systole-diastolic ratio decreased by 1,7 times within all vessels, and the average maximum velocity in large vessels slowed down by 1,3 times by 2,3 times reduction of the resistance index of shallow ones. The value of the pulsating index tended to the decrease in large vessels by 1,2 and by 1,4 times in shallow ones.

There was a decrease in the production of parotid secretion by 2 times with the appearance in it of a small amount of stored and deformed forms of neutrophils

with signs of hydropsychiatric and vacuolated dystrophy. In addition, there was a pronounced desquamation of buccal epithelium with an increase in the number of its destroyed forms and by 1.6-times decreased in the nuclear-cytoplasmic ratio and an increase of 2 points in colonization resistance of the oral mucosa.

A decrease in salivation rate, a decrease in the level of pH and alpha-amylase activity in the mouth liquid by 1,5; 1,3; 2,8 times were determined, respectively, and an increase in its indexes of optical density, viscosity and the level of molecules of average mass by 1,7; 1,4; 1,5 times, respectively. In addition, with a decrease in the Ca content by 1,2 times and a constant level of P, it was observed a decrease in the calcium-phosphorus coefficient to $0,20 \pm 0,04$, which led to a drop in the mineralization potential of mixed saliva by 1,7 times.

The generalization of the results of the survey, obtained during the first stage of the work, when the dental procedures were provided only by the protocol, allowed to determine their inadequate efficiency. Taking into account this we have pathogenetically substantiated, tried and recommended additionally to include in the medical and prophylactic complex means, the choice of which was based on personal achievements and modern scientific achievements. The proposed measures were aimed at correction of the revealed disorders, which ensured the improvement of the quality of life of children at the time of their stay in a hospital. This methodological approach was tested in a group of children consisting of 23 people.

The clinical and laboratory examination carried out in the second stage allowed to determine that the number of patients in whom the cheilitis was detected decreased by 1,5 and with mucositis by 4,2 times. Signs of chronic catarrhal generalized gingivitis were observed in 16 patients (73,9%), while lighter forms of inflammation were prevalent, and in 3 (14,3%) mucous membranes of the ash edge remained pale pink without signs of inflammation. The proof of this is the importance of the indexes of hygiene, PMA and RBI, which in this group were lower by 1,6; 1,9 and 1,4 times, respectively.

The positive result of complex treatment with our supplements also affected on the size of the parotid salivary glands, due to which their volume at the end of the second year increased and by 1,2 times exceeded this index in comparison with the I group for the same period, under the condition of the identity of the changes their ehostructure. In addition, the compensatory mechanisms in the basin of the microcirculatory channel of the parotid glands were activated, indicating an increase in the maximal systolic velocity in large vessels by 1,3 times, a systole-diastolic ratio by 1,4 times within both types of vessels, an increase in the average maximum velocity by 1,3 times in large vessels for an increase by 1,3 times the value of the pulsation index in shallow vessels.

The cellular composition of the cytogene of the parotid secretion and brush strokes with buccal epithelium improved, and its nuclear-cytoplasmic ratio was higher by 1,6 times when compared with the indexes in group I for the same period. However, the colonization resistance of the oral mucosa remained the same in both observation groups.

In addition, there was a positive dynamics with regard to salivation rate, physico-chemical, biochemical properties and mineralizing potential of oral liquid. Thus, there was an improvement in the salivation rate, acid-base balance, which was by 1,3 and 1,2 times were higher than that of the I group. The indexes of optical density and viscosity decreased by 1,7 and 1,5 times, respectively. A positive trend was also observed for α -amylase, whose activity increased by 2,2 times, and the concentration of medium-molecule molecules declined by 1,2 times, relative to group I for the same period.

The generalization of the indexes of mineral components in the oral liquid revealed that in children of the II group, the level of Ca decreased to $0,89 \pm 0,02$ mmol/l, however, this value was approaching to the ascending limits, and the concentration of P increased and equaled $4,21 \pm 0,08$ mmol / l against $3,90 \pm 0,12$ mmol/l in children of the I group at the same period of examination. Under the conditions of such a correlation of Ca and P in group II, the calcium-phosphorus coefficient increased to $0,21 \pm 0,02$, and the level of mineralization potential was

by 1,5 times higher than that in the group of the first stage of research, indicating significant advantages of our proposed dental escort in patients of this category.

Key words: children, malignant tumors, abdominal cavity, oral cavity, polychemotherapy, homeostasis, correction.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Ткаченко П. И. Изменения показателей ротовой жидкости у детей с солидными опухолями разной анатомической локализации на фоне получения химиотерапевтического лечения / П. И. Ткаченко, Ю. В. Попело // Молодой ученый. – 2014. – № 18 (77). – С. 167 – 170 *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку)*.
2. Ткаченко П. І. Корекція швидкості саливації та мінералізуючого потенціалу ротової рідини в дітей зі злоякісними пухлинами м'яких тканин, які отримують поліхіміотерапію / І. П. Ткаченко, Л. Ф. Каськова, Ю. В. Попело. – Український стоматологічний альманах. – 2015. – № 5. – С. 66 – 70. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, написання і підготовка публікації до друку)*.
3. Ткаченко П. І. Корекція секреторної активності слинних залоз та якісних властивостей ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які отримують цитостатичні препарати / П. І. Ткаченко, Ю. В. Попело // Світ медицини та біології. – 2016. – № 1. – С. 88 – 92. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, написання і підготовка публікації до друку)*.
4. Попело Ю. В. Стоматологічний статус дітей зі злоякісними солідними новоутворами / Ю. В. Попело // Український стоматологічний альманах. – 2016 – № 2. – С. 67 – 71.
5. Ткаченко П. І. Реакція привушних залоз і букального епітелію у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини на тлі отримання хіміотерапії / П. І. Ткаченко, Ю. В. Попело, С. О. Білоконь // Світ медицини та біології. – 2017. – №1, (59). – С. 83 – 86. *(Особистий внесок здобувача: набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, написання і підготовка публікації до друку)*.
6. Ткаченко П. И. Информативность ультразвуковой диагностики и доплерографии микроциркуляторного русла околоушных слюнных желез

- у детей со злокачественными опухолями брюшной полости / П. И. Ткаченко, Ю. В. Попело, Н. М. Лохматова // Молодой ученый. – 2018. – № 18 (77). – С. 167 – 170. *(Особистий внесок здобувача: набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, написання і підготовка публікації до друку).*
7. Popelo Yu. V. Impact of polychemotherapy on the oral soft tissues in children with malignant abdominal tumors / Yu. V. Popelo, P. I. Tkachenko, S. O. Bilokon // Wiadomosci Lekarskie – 2019. T. LXXII – Nr. 5 cz II – P. 978 – 983. *(Особистий внесок здобувача: набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, написання і підготовка публікації до друку).*
 8. Пат. 114462 UA. Спосіб підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами, які отримують цитостатичне лікування / П.І. Ткаченко, Ю.В. Попело, Н.М. Лохматова, Н. М. Коротич; опубл. 10.03.2017. – Бюл. № 5. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
 9. . Спосіб підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами, які отримують цитостатичне лікування / П. І. Ткаченко, Ю.В. Попело, Н.М. Лохматова, Н. М. Коротич // Інформаційний лист Протокол № 58 від 29.05.2017 – 3 с. *(Особистий внесок здобувача: участь у розробці, оформлення інформаційного листа та підготовка до друку).*
 10. Спосіб підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами, які отримують цитостатичне лікування / Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Ткаченко П.І., Ю.В. Попело, Лохматова Н.М., Коротич Н.М. – 2018. – Вип. 4 – С. 290 – 291. *(Особистий внесок здобувача: участь у оформленні нововведення та підготовка матеріалу до друку).*
 11. Попело Ю. В. Статистичні відомості стосовно дітей зі злоякісними пухлинами різної локалізації / Ю.В. Попело // Український

- стоматологічний альманах. – 2012 – № 1. – С. 121 – 122. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
12. Попело Ю. В. Швидкість саливації у дітей із солідними пухлинами, які отримували поліхіміотерапевтичне лікування / Ю. В. Попело // Український стоматологічний альманах. – 2012 – № 2. – С. 98.
13. Попело Ю. В. Прояви побічного впливу хіміотерапевтичного лікування зі злякисними пухлинами на стан органів порожнини рота / Ю. В. Попело, С. О. Білоконь, Н. М. Лохматова // Матеріали III з'їзду української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів – Київ, 2013 – С. 134 – 136. *(Особистий внесок здобувача: набір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
14. Попело Ю. В. Залежність активності альфа-амілази ротової рідини від рівня її кислотності у дітей, які отримують поліхіміотерапію / Ю. В. Попело, Н. М. Коротич // Стоматологія. Імплантологія. Остеоінтеграція»: матеріали VI Українського міжнародного конгресу Присвяченого 100-річчю зі дня народження проф. Г. І. Семенченко та 95-літтю кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії – Київ, – 2014. – С. 306 – 308. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка публікації до друку).*
15. Попело Ю.В. Про необхідність врахування складових гомеостазу порожнини рота при проведенні хірургічної санації у дітей з онкологічною патологією / Ю.В. Попело // Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з дня народження професора Г.І. Семенченко. «Нові технології в хірургічній стоматології і щелепно-лицевій хірургії. – Одеса, 2014. – С.48 – 49.
16. Попело Ю.В. Фізико-хімічні властивості ротової рідини у онкохворих дітей на фоні поліхіміотерапії / Ю. В. Попело, Н. М. Коротич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-

лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї».
– Полтава, 2014. – С. 53 – 54. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка публікації до друку).*

- 17.Ткаченко П.І. Рівень молекул середньої маси ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами абдомінальної локалізації / П. І. Ткаченко, Ю. В. Попело // Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія: матеріали міжнародної наук.-практ. конференції присвяченої 175 – літтю НМУ імені О.О. Богомольця, 120 – літтю з дня народження професора Фетісова М.В., 90 – літтю професора Бердюка І.В., 20 – літтю УАЧЩЛХ, 13 травня, Київ, 2016. – С. 242 – 243. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка публікації до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	31
1.1 Статистичні відомості щодо поширеності злоякісних захворювань серед дорослого і дитячого населення, та основні провокуючі чинники, що впливають на їх виникнення.....	31
1.2 Негативний вплив хіміотерапевтичних препаратів на організм.	34
1.3 Роль складових компонентів гомеостазу порожнини рота у підтримці фізіологічної рівноваги організму.....	48
1.4 Сучасні способи та методи корекції побічних ефектів та наслідків поліхіміотерапевтичного лікування.	55
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	62
2.1 Загальна характеристика клінічних груп.	62
2.2 Загально-клінічні та стоматологічні методи обстеження хворих.....	65
2.3 Ультразвукове дослідження привушних слинних залоз та доплерівське картування	66
2.4 Вивчення швидкості саливації та секреторної активності привушних слинних залоз	70
2.5 Цитологічне дослідження паротидного секрету та букального епітелію, визначення ядерно-цитоплазматичного відношення в клітинах букального епітелію	71
2.6 Оцінка колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота	73
2.7 Вивчення фізико-хімічних та біохімічних властивостей ротової рідини	74
2.8 Методики лікування хворих із солідними пухлинами черевної порожнини.....	75

2.9 Статистична обробка отриманих результатів досліджень.	78
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ	80
3.1 Результати клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які лікувалися відповідно протоколу надання медичної допомоги та отримували I курс поліхіміотерапії	80
3.2 Результати клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які лікувалися відповідно протоколу надання медичної допомоги і отримували II курс поліхіміотерапії	100
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ, ЯКІ ЛІКУВАЛИСЯ З ДОПОВНЕННЯМИ	124
4.1 Результати клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які отримували I курс поліхіміотерапії відповідно протоколу надання медичної допомоги із додатковим залученням до складу комплексного лікування гелів для ротової порожнини	124
4.2 Результати клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які отримували II курс поліхіміотерапії відповідно протоколу надання медичної допомоги із додатковим залученням до складу комплексного лікування гелів для ротової порожнини	146
УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	171
ВИСНОВКИ	197
ПРАКТИЧНІ...	199

РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	201
ДОДАТКИ.....	235

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВСЗ - великі слинні залози

Г-КСФ – гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор

ГМ-КСФ – гранулоцитарно – макрофагальний колонієстимулюючий фактор

ЗЗ – злоякісні захворювання

ЗП – злоякісні пухлини

ЗН – злоякісні новоутворення

ІК – індекс кровоточивості

індекс РМА – індекс папілярно-маргінально-альвеолярний

КПВ – карієс, пломба, видалені постійні зуби

кпв – карієс, пломба, видалені тимчасові зуби

МСМ – молекули середньої маси

МЦР – мікроциркуляторне русло

ПП – протипухлинні препарати

ПСЗ – привушна слинна залоза

ПР – порожнина рота

ПХТ – поліхіміотерапія

ОП – онкологічна патологія

СЗ – слинні залози

СО – слизова оболонка

СОПР – слизова оболонка порожнини рота

РР – ротова рідина

УЗД – ультразвукова діагностика

УЗДГ – ультразвукова доплерографія

УМШ – усереднена максимальна швидкість

ЧСС – частота серцевих скорочень

ХТ – хіміотерапія

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЩЛД – щелепно-лицева ділянка

ЯЦВ – ядерно-цитоплазматичне відношення

PBI – Papilla Bleeding Index

PI – пульсаційний індекс

Ps – пульс

RI – індекс резистивності

Vd – кінцева діастолічна швидкість

Vnc – максимальна систолічна швидкість

Vnc/Vd – систоло-діастолічне співвідношення

ВСТУП

Актуальність теми. На даний час досить значна кількість наукових напрацювань присвячена встановленню ролі соматичних захворювань в порушенні гомеостазу організму. Зокрема, достатньо велика увага приділяється дослідженням по вивченню особливостей змін в системі гомеостазу, асоційованих з онкологічною патологією, метою яких є підвищення ефективності лікування за рахунок розробки нових та удосконалення існуючих лікувальних і профілактичних заходів при проведенні протокольного протипухлинного лікування[7,27,38,74,62,130,231].

Гостра необхідність багаточисельних розробок в даному напрямку обумовлена вираженою тенденцією до стрімкого зростання випадків захворюваності на злоякісні процеси, в тому числі і серед дітей [8,41,73,128,129].

Згідно сучасним стандартам лікування 60-90% онкологічних хворих потребують проведення поліхіміотерапії, яка значно розширює можливості медикаментозного супроводу, а в деяких випадках здатна забезпечити ефект довготривалої ремісії і навіть одужання. Між тим, поряд з лікувальною дією, цитостатики викликають в організмі ряд загальних негативних реакцій, механізм виникнення яких до цього часу вивчено недостатньо. Крім того, самі хіміопрепарати та похідні розпаду пухлини є патогенетичними факторами, що призводять до пригнічення функції кісткового мозку і формування імунодепресивного стану [52,132,233,238,245].

Однією з основних тенденцій сучасної онкології стала розробка індивідуального підходу до підбору цитостатичних препаратів, яка спрямована на підвищення ефективності лікування та зменшення токсичного ефекту, що збільшило частоту виживаємості дітей зі злоякісною патологією до 70% на теперішній час, з 10 – 30%, станом на 70-ті роки ХХ століття. Проте, результативність хіміотерапії межує з вибірковою токсичністю на

клітинні системи, які мають здатність до швидкого оновлення. Зокрема, до таких відноситься слизова оболонка порожнини рота, чим і обумовлена висока частота розвитку побічних токсичних ефектів саме на її рівні [71,189,190,195,209,212].

На сьогоднішній день достеменно доведено, що перебіг злоякісного захворювання та хіміотерапевтичні препарати досить негативно впливають на різноманітні складові гомеостазу порожнини рота, кількісний і якісний склад ротової рідини, що обумовлює виникнення побічних реакцій з боку органів та тканин порожнини рота, але це стосується переважно гемобластозів [54,64,80,100,117].

В літературі до тепер відсутні комплексні дослідження, присвячені оцінці стану деяких складових компонентів гомеостазу порожнини рота та уточненню ролі патогенетичних механізмів, що приймають участь у розвитку стоматологічної патології у такої соціально значимої категорії як онкохворі пацієнти дитячого віку, що і обумовлює актуальність обраного напрямку наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт Української медичної стоматологічної академії «Удосконалити методи профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей із факторами ризику» (державний реєстраційний № 0111U006760) і «Інтегративно-диференційоване обґрунтування вибору оптимальних методик оперативних втручань та обсягу лікувальних заходів при хірургічній патології щелепно-лицевої ділянки», (державний реєстраційний № 0116U003821).

Мета дослідження – підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, що отримують цитостатичне лікування, шляхом корекції порушень складових компонентів гомеостазу порожнини рота.

Для досягнення поставленої мети було передбачено вирішення наступних завдань:

1. Дослідити вплив цитостатичних препаратів на стоматологічний статус у дітей зі злоякісними пухлинами абдомінальної локалізації.
2. Встановити реакцію привушних слинних залоз і їх мікроциркуляторного русла на протипухлинне лікування.
3. Вивчити клітинний склад паротидного секрету і зміни букального епітелію при проведенні хімотерапевтичного лікування.
4. Вивчити секреторну активність привушних слинних залоз, фізико-хімічні і біохімічні властивості ротової рідини у хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини.
5. Вивчити мінералізуючі властивості ротової рідини у дітей на тлі цитостатичної терапії.
6. Патогенетично обґрунтувати доцільність доповнень до складу комплексного лікування дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини з урахуванням виявлених порушень, впровадити їх в клінічну практику та оцінити ефективність.

Об'єкт дослідження – складові компоненти гомеостазу порожнини рота у дітей зі злоякісними пухлинами абдомінальної локалізації.

Предмет дослідження – ефективність дії доповнень, залучених до складу комплексу лікувально-профілактичних заходів у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, що впливають на складові компоненти гомеостазу порожнини рота.

Методи дослідження – загально-клінічні для встановлення соматичного статусу і стоматологічного обстеження практично здорових дітей та хворих на злоякісні пухлини черевної порожнини; функціональні: ультразвуковий та доплерографія – для уточнення розмірів, структури та кількісних параметрів кровотоку в мікроциркуляторному руслі привушних слинних залозах, визначення їх секреторної активності; цитологічний для дослідження клітинного складу паротидного секрету і букального епітелію з розрахунком його ядерно-цитоплазматичного відношення і колонізаційної

мікробної резистентності; фізико-хімічні та біохімічні з метою вивчення кількісних та якісних змін параметрів ротової рідини; статистичні – для обробки отриманих цифрових результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримало подальший розвиток питання стосовно вивчення порушень стоматологічного статусу, стану гігієни порожнини рота, у дітей зі злякисними пухлинами черевної порожнини на тлі застосування поліхіміотерапії в залежності від виду і регулярності проведення заходів по догляду за порожниною рота в динаміці комплексного лікування.

Вперше встановлено, що застосування поліхіміотерапії при злякисних захворюваннях абдомінальної локалізації призводить до зменшення розмірів привушних слинних залоз, ущільнення їх паренхіми та різноспрямованих змін показників гемодинаміки в межах їх мікроциркуляторного русла, більш значимих на період завершення II курсу поліхіміотерапії.

Вперше встановлено зниження секреторної активності привушних слинних залоз у осіб зі злякисними пухлинами черевної порожнини на тлі отримання поліхіміотерапії появу в паротидному секреті клітин периферійної крові та підвищену десквамацію букального епітелію зі зменшенням показника ядрено-цитоплазматичного відношення і зростанням ступеню колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота.

Вперше встановлено, що у хворих зі злякисними пухлинами черевної порожнини на тлі отримання поліхіміотерапії відмічається порушення гомеостазу порожнини рота, що супроводжується зменшенням продукції ротової рідини, концентрації іонів водню в ній, підвищенням її оптичної щільності, в'язкості, зниження активності α – амілази та зростання концентрації молекул середньої маси.

Вперше було встановлено взаємозв'язок між вираженістю змін показників гомеостазу порожнини рота та рівнем мінералізуючого потенціалу ротової рідини у дітей зі злякисними пухлинами черевної

порожнини в залежності від тривалості проведення хіміотерапевтичного лікування.

Вперше науково обґрунтована патогенетична необхідність включення до складу комплексу лікувальних заходів у дітей зі злоякісними пухлинами гелів «Золех» та «Слюрем», призначених для догляду за порожниною рота. Доведена раціональність їх сумісного застосування для підвищення ефективності лікування та покращення якості життя дітей в процесі отримання поліхіміотерапії. Наочним підтвердженням тому являється покращення гігієнічного стану порожнини рота, зниження проявів реактивних змін в привушних слинних залозах, активація кровотоку в їх судинному басейні, позитивні зміни в клітинному складі паротидного секрету, підвищення репаративної спроможності букального епітелію, стабілізація якісних властивостей ротової рідини і її мінералізуючого потенціалу. Це дало змогу попередити розвиток тяжких ускладнень ПХТ на рівні порожнини рота, зменшити у відсотковому співвідношенні кількість випадків мукозиту та досягти більш легких форм його перебігу.

Практичне значення отриманих результатів. Проведені клініко-лабораторні дослідження мають теоретичне і практичне значення для клініки дитячої терапевтичної стоматології, онкостоматології, загальної онкології, функціональної діагностики.

Практикуючим лікарям-стоматологам запропоновано вивчати параметри деяких фізико-хімічних і біохімічних показників ротової рідини для встановлення вираженості ступеня порушень гомеостазу порожнини рота, що необхідно враховувати при визначенні обсягу комплексу лікувальних заходів і оцінки їх ефективності у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини на тлі отримання поліхіміотерапії.

Запропоновані гелі для слизової рота при протокольному лікуванні дозволяють поліпшити гігієнічний стан порожнини рота, зменшити негативний вплив цитостатиків на ПСЗ, активізувати мікроциркуляцію в їх басейні, покращити клітинний склад паротидного секрету та букального

епітелію, підвищити швидкість салівації, покращити якісні властивості ротової рідини, стримати падіння мінералізуючого потенціалу, створюючи тим самим оптимальні умови для формування якості життя пацієнтів.

Отримані в ході виконання даної роботи результати дослідження впроваджені в клінічну практику дитячого онкогематологічного відділення Полтавської дитячої міської клінічної лікарні. Вони також використовуються в навчальному процесі на кафедрах: дитячої терапевтичної стоматології з профілактикою стоматологічних захворювань, дитячої стоматології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава); дитячої стоматології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; стоматології дитячого віку Вищого державного навчального закладу України «Одеський національний медичний університет»; дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань ПВНЗ «Київський медичний університет»; стоматології дитячого віку Ужгородського національного університету; стоматології дитячого віку, дитячої щелепно-лицевої хірургії та імплантології Харківського національного медичного університету; стоматології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Автором особисто виконано патентно-інформаційний пошук, реферування та критичну оцінку літературних джерел з проблеми, що вивчалася, клінічні і лабораторні дослідження. За участі наукового керівника визначено тему, поставлена мета, намічені завдання. Проведена систематизація та аналіз отриманих результатів, формулювання основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій.

Клінічні дослідження проведені на базі кафедри дитячої хірургічної стоматології Української медичної стоматологічної академії (завідувач кафедру д.мед.н., професор П. І. Ткаченко), та онкогематологічного відділення Полтавської міської клінічної лікарні (завідувачка відділення С.

М. Шевченко). Інші дослідження виконано на кафедрі медичної інформатики, медичної і біологічної фізики (зав. кафедрою д.мед.н., проф. Ю.О. Іщейкіна); на базі лабораторії генетики (зав. лабораторією доктор с.-г. наук К.Ф. Почерняєв, та лабораторії зоотехнічного аналізу (зав. лабораторією доктор с.-г. наук І.Ю. Баньковська) Інституту свинарства і АПВ НААН; на базі клінічної лабораторії Полтавської міської клінічної лікарні (зав. лабораторією О.Ю. Захарчук). Ультразвукове обстеження привушних слинних залоз та доплерографія виконані у відділенні функціональної діагностики ДМКЛ (зав. відділенням Разуваєва Г.К.). Автор щиро вдячна співробітникам цих установ за надану допомогу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено й обговорено на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання терапевтичної стоматології» присвяченій 90-й річниці з дня народження професора Максименка Павла Тихоновича (Полтава 2012); III з'їзді Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (Київ, 2013); науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактики в хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії (Полтава, 2013); науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактики в хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії (Полтава, 2014); науково-практичній конференції «Актуальні питання терапевтичної стоматології» (Полтава, 2014); VI Українському міжнародному конгресі «Стоматологія. Імплантологія. Остеоінтеграція». Присвяченого 100 – річчю зі дня народження проф. Г.І. Семенченко та 95 – річчю кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМІ ім. О.О. Богомольця» (Київ, 2014); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї» (Полтава, 2014); науково-практичній конференції «Нові технології в хірургічній стоматології і щелепно-лицевій хірургії», присвяченій 100-річчю з дня народження

професора Г.І. Семенченка (Одеса, 2014); міській науково-практичній конференції «Профілактика стоматологічних захворювань у дітей» (Полтава, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в лікуванні ортодонтичних пацієнтів» Ортодонтичні читання, присвячені пам'яті професора Л.П. Григор'євої (Полтава, 2015); міській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної дитячої стоматології» (Полтава, 2015); обласній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення та перспективи розвитку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії» (Полтава, 2015); науково-практичній конференції «Сучасні проблеми терапевтичної та дитячої стоматології» (Полтава, 2015); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» присвяченій 175 – літтю НМУ імені О.О. Богомольця, 120 – літтю з дня народження професора Фетісова М.В., 90 – літтю професора Бердюка І.В., 20 – літтю УАЩЦЛХ (Київ, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку стоматології дитячого віку» (Полтава, 2016); обласній науково-практичній конференції «Актуальні питання профілактики та лікування в дитячій стоматології» (Полтава, 2016); VI міжнародній стоматологічній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання науково-практичної стоматології» (Ужгород, 2017); обласній науково-практичній конференції «Сучасні методи профілактики та лікування в дитячій стоматології» (Полтава, 2017); обласній науково-практичній конференції «Новітні технології в підходах до профілактики та лікування в дитячій стоматології» (Полтава, 2017); обласній науково-практичній конференції «Сучасні методи профілактики та лікування в дитячій стоматології» (Полтава, 2018); обласній науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої стоматології», присвяченої пам'яті к.мед.н., доцента Павленко Л.Г. (Полтава, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної стоматології», присвяченій 80-річчю від дня народження Заслуженого діяча

науки та техніки України, академіка Української академії наук, доктора медичних наук, професора Є.В. Ковальова (Полтава, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Наука, технології та практика в стоматології» з нагоди 40-річчя відновлення кафедри терапевтичної стоматології Харківського національного медичного університету (Харків, 2019), обласній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення в дитячій стоматології» (Полтава, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, із них 4 статті у вітчизняних фахових наукових журналах та 3 в іноземних виданнях (з них 1 публікація входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus), 7 тезисів у збірниках наукових праць. Отримано деклараційний патент, інформаційний лист, нововведення.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Статистичні відомості щодо поширеності злоякісних захворювань серед дорослого і дитячого населення, та основні провокуючі чинники, що впливають на їх виникнення

На сьогодні одним із пріоритетних напрямів розвитку медичної галузі в усьому світі є підвищення ефективності лікування хворих онкологічного профілю. Актуальність даного питання зумовлена постійним зростанням частоти онкологічної патології (ОП) серед різних верств населення. Згідно заключень експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку поширеність онкологічних захворювань (ОЗ), збільшується в середньому на 2,6-3%, та є другою за частотою причиною передчасної смерті після серцево-судинної патології. Невтішна статистика свідчить, що з 2001 по 2011 роки приріст онкозахворюваності склав 17,3%, а до 2020 року за прогнозами ВООЗ, кількість нових випадків збільшиться в 2 рази в усьому світі [1,35,87,90,179,194].

За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я в Україні щорічно реєструється близько 160000 нових випадків ОЗ у дорослого населення, а помирає – близько 100000, із них більше третини протягом року після постановки діагнозу. За їх офіційними даними захворюваність на злоякісні пухлини (ЗП), зокрема у 2013 році порівняно з 2009 зросла на 4,8% [18,41,48,128,178,261].

Показник дитячої онкозахворюваності в Україні щорічно збільшується на 5-9%, а поширеність утримується на рівні 11-12 осіб на 100 тис, а біля 6-10% випадків залишаються неперифікованими. Не дивлячись на те, що злоякісні новоутворення (ЗН) в дитячому віці відносно рідкісна патологія, проте, є однією з основних причин смерті від них в період від 1 до 14 років, а показник летальності для солідних пухлин складає 19%. В першу чергу це

свідчить про досить низький рівень ефективності діагностичної роботи первинної ланки по виявленню даного контингенту хворих. Крім того, таку тенденцію можна пояснити рядом факторів, зокрема, тим, що біля 75% дітей та підлітків поступають для первинного лікування з генералізованим процесом, тобто в 3-4 стадіях захворювання. При цьому необхідно зазначити, що результати лікування ЗН у дітей в значній мірі знаходяться у прямій залежності від стадії пухлинного процесу [20,67,113,133,137,174,238].

Високий рівень інвалідності та смертності дітей, зумовлений онкологічними захворюваннями, свідчить про недостатню дієвість заходів, що вживаються в Україні для розв'язання проблем дитячої онкології. Але слід зауважити, що запровадження сучасних медичних технологій дало змогу за останні 20 років досягти підвищення показників виживання, проте, у значної кількості хворих прогноз залишається несприятливим. За статистичними даними всього у 30 – 40% онкопацієнтів спостерігається безрецидивний перебіг захворювання [79,81,90,131,214].

Зокрема, Шайда О.В. приводить дані, що показник виживання хворих дітей із саркомами м'яких тканин становить 48,1%, в той час як як безрецидивний перебіг складає всього 32,1%, та вказує на те, що одним із важливих прогностичних факторів є ступінь розповсюдженості процесу на момент початку лікування. Однак, автор не торкається вікових аспектів та анатомічної локалізації пухлин [73].

Структура ОП дитячого населення суттєво відрізняється від дорослих та має свої особливості. Так, близько 41% його потерпає від гемобластозів, наступними за поширеністю діагностуються пухлини центральної нервової системи (ЦНС) – біля 15-20%, заочеревного простору – 12%, кісток і м'яких тканин – 12,5%, рідше пухлини нирок (пухлина Вільямса) – 8%, гепатобластоми – 6%, очей – 3,5%, статевих органів – 0,7%. Солідні пухлини у дітей, за даними різних авторів, становлять від 10% до 40% від усіх злоякісних новоутворень. Вважається, що більшість ЗП, які виникають в дитячому віці, мають ембріональне походження. Переважають пухлини

мезенхімального гістогенезу, зрідка зустрічаються епітеліальні, в основному це рак щитовидної залози (РЩЗ) у підлітків на який припадає від 1% до 2,2% [38,52,53,78,81,137,240,241].

В різних вікових групах спостерігаються відмінності в перевазі тієї чи іншої нозології і крива показників характеризується піком захворюваності в період 1-4 роки, спадом у 5-10 років і повторним підйомом після досягнення 11-12 років. Причому, якщо у віковій групі 1-4 роки переважають різні види лейкемій, то в 10-14 років превалюють пухлини ЦНС та м'яких тканин різної анатомічної локалізації, що співпадає з критичними періодами розвитку дитячого організму і може розглядатися як один із факторів ініціації злоякісного процесу[36,133,139,202,227,236].

Що стосується розподілу хворих дітей за статтю, то по даним Савви Н.Н. та співавт. він є практично рівним в межах співвідношення з невеликим переважанням хлопчиків 1,14/1[134].

Невпинне зростання онкологічних патологій провокує ряд численних соціальних та природних факторів. В деяких випадках, високий ризик виникнення ЗН, обумовлений спадковим фактором, який складає біля 7%. За даним Московського онтогенетичного реєстру з 1995 по 2000 р.р., які стосувалися організації диспансеризації спадково схильних людей і проводилися методом анкетування, виявлено закономірне та об'єктивне збільшення ОЗ в «ракових сім'ях» до 33,33% ($p < 0,05$), в порівнянні з групою з необтяженим анамнезом – 8,60% [8,66].

Крім генетично обумовленої схильності, важливу роль в розвитку злоякісної патології відіграють спосіб життя, екологічні наслідки катастрофи на Чорнобильській АЕС, забруднення атмосферного повітря, екзогенні токсичні речовини, які мають здатність проходити через гістогематичні бар'єри та взаємодіяти з біомішенями організму [46,48,130,179].

Суттєво впливають на рівень онкозахворюваності якість питтєвої води та продуктів харчування. Дві третини населення України користується водою з р.Дніпро забрудненою солями важких металів, гербіцидами, пестицидами,

нафтопродуктами. Хлорування такої води сприяє утворенню в ній канцерогенних і мутагенних домішків. Як фактор канцерогенезу розглядається і електромагнітне опромінення від електропристроїв та приводів, особливо високочастотних. Тривалі стреси, депресії, перевантаження пригнічують імунну систему, яка контролює появу злоякісних клітин. Доведена роль вірусів гепатиту В і С, герпесу, папіломавірусу. Розвиток цілого ряду соматичних та онкологічних захворювань пов'язують з вірусом Епштейна-Барра, що обумовлює необхідність ранньої діагностики даної інфекції [36,46,51,92].

Як один із провокуючих чинників порушень різних ланок імунної системи, розвитку хронічних соматичних і онкологічних захворювань розглядаються навіть гіпоксично-ішемічні ушкодження періоду новонародженості. На думку Годованець Ю.Д. та спіавт. (2007) розвиток онкологічної патології ініціює ниркова недостатність та пригнічення функцій печінки, не пов'язане з лікуванням [29].

Отже з огляду на існування загрозливих масштабів частоти виникнення злоякісних захворювань (33), великої кількості етіологічних факторів, що впливають на їх формування, труднощі в ранній діагностиці і лікуванні, та значної летальності, актуальність даного дослідження не втрачає своєї значимості за будь-яких умов.

1.2 Негативний вплив хіміотерапевтичних препаратів на організм

Медична наука постійно розвивається, удосконалюється та збагачується новими способами і методами лікування. Вже давно апробовані та запроваджені хіміопроменева терапія і хірургічний метод на сьогодні доповнюють імунотерапією, за якою, як зазначають ряд провідних науковців, - майбутнє. Між тим, на сучасному етапі розвитку онкології, застосування хіміотерапії (ХТ) залишається одним із основних способів впливу на

кінетику злоякісних клітин при злоякісних солідних новоутвореннях у дітей, і який, зазвичай, є першим етапом лікування [7,73,81,126,132,185].

В основі ХТ новоутворень лежить, як відомо, принцип вибіркового згубного впливу специфічних лікарських засобів на злоякісну клітину. Проведення хіміотерапії доцільне та більш ефективно за умов підтвердження хіміочутливості пухлини. Згідно існуючих сучасних стандартів лікування майже 60 – 90% онкологічних хворих потребують проведення саме хіміотерапії. Тому, на сьогодні, одним із перспективних напрямків та наукових пошуків в галузі онкології є фармакогенетичне тестування протипухлинних препаратів (ПП), в основу яких покладено дослідження асоціацій між поліморфізмом того чи іншого гену і фармакологічною відповіддю та оцінюють за ефективністю, резистентністю, небажаними реакціями [9,81,102,191,205]

З літературних джерел відомо, що перші спроби лікування злоякісних пухлин препаратами миш'яку описані ще в 1894 році, а термін «хіміотерапія» запропонований Паулем Ерліхом, який ще в ХІХ віці так назвав сполуки миш'яку, що застосовував проти сифілісу [132,175].

Ця порівняно молода область онкології пройшла складний шлях від емпіричних винаходів речовин з можливою протипухлинною активністю до направленої синтезу сполук, які уражають окремі ланцюги в метаболізмі пухлинних клітин на визначених фазах їх поділу. Проте, радикальний прорив в подоланні онкологічної патології відбувся лише в 60-70 роках ХХ століття після створення 4-х компонентних схем хіміотерапії [90,132,192].

Вельми перспективним напрямом на даний час є саме поліхіміотерапія (ПХТ), тобто раціональна комбінація цитостатиків з різним механізмом дії, суть якої полягає в синхронізації фаз пухлинного росту, що робить її клітини особливо чутливими до наступного хімічного компоненту. Для кожної локалізації пухлин є перелік схем, ефективність яких доведена спеціальними міжнародними відкритими клінічними дослідженнями [55,124,199,235,241,242,264].

Дотримання сучасних міжнародних стандартів надання медичної допомоги дітям, рекомендованих ВООЗ в країнах Європейського Союзу та США для онкохворих, дало змогу оптимізувати ПХТ та досягти рівня одужання до 65 – 70%. Переваги поліхіміотерапії перед монотерапією відмічені і в дитячій онкології. Достатньо висока ефективність ХТ, у порівнянні з дорослими хворими, обґрунтована морфологічними і біологічними особливостями ЗН в дитячому віковому періоді. Однак, можливості цього метода лімітуються розвитком токсичних побічних реакцій різного характеру [102,125,182,213].

Однією з найбільш загальних та характерних властивостей більшості відомих ПП являється їх здатність порушувати процес поділу клітин, пригнічувати ріст проліферуючих клітин, в тому числі і в пухлинних тканинах. Це дозволило об'єднати в спільну групу так звані цитостатичні препарати, дуже різноманітні по хімічній будові і фізичним особливостям речовини [11,13,23,71,268].

Суттєвим недоліком ПП є їх неповна селективність, яка зумовлює виникнення побічних ефектів і небажаних наслідків. Серед них переважають реакції, обумовлені ураженням нормальних клітин з високим ступенем проліферації, результатом чого є розвиток цитотоксичної хвороби, що може стати завадою на шляху до досягнення максимальної лікувальної дії режимів введення антибластомних препаратів. На жаль, до цього часу не вдалося знайти ні однієї активної в протипухлинному відношенні речовини, яка б не впливала на здорові органи та тканини [111,120,186,188,200].

Найбільш вразливими для протипухлинних засобів є клітинні структури кісткового мозку, імунокомпетентних органів, слизової оболонки (СО) шлунково-кишкового тракту (ШКТ), порожнини рота (ПР), волосяні фолікули. На проблемі виникнення небажаних побічних ефектів протипухлинних засобів та шляхах їх подолання зосереджують свої дослідження, як вчені інших країн, так і українські науковці-онкологи [3,26,104,109,127,216,204,263].

Зокрема, Крячок І.А. (2009), Сивак Л.А. (2011,2017) наголошують на важливості уніфікації методів діагностики, запобіганні та можливостях лікування ускладнень ХТ, а також на виключній необхідності проведення зібрань науково-практичної спрямованості, присвячених цим питанням [82,126,157].

Хіміопрепарати високотоксичні також і для здорових клітин організму, а в сполученні з продуктами розпаду пухлини призводять до розвитку вираженого токсикозу та пригнічення функції кісткового мозку. Мієлодепресія характеризується, перш за все, зменшенням нейтрофільних лейкоцитів, які відіграють ключову роль у протиінфекційному захисті організму. Розвиток нейтропенії ініціює виникнення тяжких інфекційних ускладнень в тому числі і в ПР, у вигляді стоматиту або мукозиту, являється фактором ризику бактеріальних, грибкових та вірусних інфекцій, що в свою чергу значно погіршує прогноз на виживаємість та одужання [10,22,44,79,86,120,259,264].

Необхідно зазначити, що пацієнти з онкозахворюваннями відносяться до групи ризику розвитку дисбактеріозу, в результаті чого кандидозна і вірусна інфекції здатні проявляти патогенні властивості, порушуючи гомеостаз та імунітет на місцевому рівні. Так, за спостереженнями ряду інших авторів нейтропенія у 50% випадків асоціюється з розвитком інвазивної грибкової інфекції представленої *Candida albicans*, яка заселяє поверхню СО, та *Aspergillus fumigatus* розповсюдженої практично по всьому організму, виступаючи в якості опортуністичних патогенів у імунологічно ослаблених застосуванням цитостатичних препаратів пацієнтів. Так, як найчастіше спори *Aspergillus fumigatus* в організм людини, потрапляють інгаляційним шляхом то ПР і синопульмонарний тракт є першим місцем для розвитку патологічного процесу за даних умов. Перш за все, це проявляється асиметричним набряком обличчя, носовою кровотечею, ураженням щелепно-лицевих нервів, ішемією піднебіння, ураженням кісток орбіти та верхньої

щелепи, що в сукупності є ознаками, які спонукають підозрювати інвазійну грибкуву інфекцію [43,135,143,170,211].

Смертність внаслідок інфекційних ускладнень на тлі значної мієлосупресії спровокованої застосуванням хіміотерапії займає перше місце, як в дорослих, так і у дітей. Тому, профілактика гематотоксичності є одним із шляхів вирішення питань підвищення ефективності ХТ та зменшення кількості ускладнень [52,112,124,144,149].

Таким чином, своєчасна діагностика і раціональне лікування нейтропенії та імуносупресії стає необхідною складовою успішної стратегії лікування пацієнтів зі ЗП за умов отримання ними агресивної протипухлинної терапії [63,192,245].

Не менш загрозливим ускладненням, яке обмежує разову і кумулятивну дозу препаратів, являється кардіологічна токсичність препаратів групи антрациклінів, пов'язана з утворенням комплексів антрациклін-залізо і продукцією вільних радикалів, які викликають окислювальне пошкодження клітин міокарду. Серце особливо піддається дії вільних радикалів, що пов'язано з недостатнім рівнем факторів антиоксидантного захисту. Цитостатична терапія β-галогенозованими алкіламінами супроводжується нейротоксичними ефектами, гепато- і ентеротоксичністю [24,55,74,125,238].

Застосування цитостатиків в необхідних лікувальних дозах часто обмежується тим, що у пацієнтів з'являються виражені побічні негативні ефекти з боку системи травлення – втрата апетиту, нудота, блювота, діарея, абдомінальні болі. Всі ці симптоми вказують на дисбіотичний стан слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [42,57,136,155,193,202].

Naubitz M. (2007) зазначає, що в осіб, які отримували циклофосфамід, відмічалися прояви побічних впливів у вигляді симптомів, характерних для отруєння аміаком: екзофтальм, транзиторне збудження, тремор і апное [209].

Дослідження фармакологічних властивостей цисплатину дозволили виявити його високу нефротоксичність, яка носить кумулятивний характер і

виявляється на другу неділю після введення відповідної дози. Поряд з вираженим антиканцерогенним впливом, він здатний провокувати виникнення папіломатозних та інших видів пухлин [126,137,175].

Більшість антибластомних засобів метаболізується і детоксикується через ацетилтрансферазні механізми, а N-ацетилтрансфераза (NAT) – являється один із ферментів II фази системи детоксикації яка здійснює дезактивацію гетероциклічних амінів, до яких відносяться більшість канцерогенів, ендогенних і чужорідних з'єднань акриламідної природи, включаючи ПП. Зокрема цисплатин орієнтовно діє на одну із нішей NAT, тобто як позитивний так і негативний його вплив проявляється на тих органах, де найбільш презентативна NAT – система [9,79,205,239,246,255,256].

В процесі прогресування онкологічного процесу, як правило, формується імуносупресія різного ступеня тяжкості, обумовлена як самим захворюванням, так і результатами лікуванням. Разом з тим медикаментозна стимуляція імунітету є потенціально небезпечною у онкологічних хворих з огляду на неоднозначну роль імунної системи в процесі пухлинного росту. Ще донедавна існувала переконлива думка щодо імунодепресивної дії антибластомних препаратів, проте, на сьогодні це твердження спростовується, та вказується на те, що при спеціальних режимах хіміотерапії може простежуватися феномен стимуляції імунітету. Між тим, у разі приєднання імунологічних ускладнень вони потребують альтернативних способів корекції. З цією метою використовуються різноманітні імуномодулятори (поліоксидоній, імунофан, галавіт, лікопід та інш.), які в терапевтичних дозах відновлюють функції імунної системи і одночасно покращують гематологічні показники після курсів ХТ, що дозволяє вчасно визначатися коли краще розпочати наступний. Ряд препаратів за їх профілактичною спрямованістю можуть продовжувати період ремісії. Проте, доведено, що неадекватне застосування імунних препаратів, навпаки, може прискорювати пухлинний процес [38,76,267,269].

Призначення окремих хіміотерапевтичних агентів пов'язане з високим ризиком розвитку нейротоксичності. За даними ряду науковців, особливо вираженою нейротоксичністю володіє протипухлинний засіб рослинного походження, який входить до більшості протоколів лікування гемобластозів та солідних пухлин – вінкристин. Введення його в дозі яка перевищує 2 мл щотижня, викликає ураження нервових волокон верхніх та нижніх кінцівок обумовлене впливом на структури нейронів. Відмічаються парестезії, атаксія, порушення ходи, випадіння сухожильних рефлексів, нейропатія з ураженням вегетативних сплетінь [78,213,225,267].

Крім того, нерідко зустрічаються і краніальна нейропатія. Описані випадки клінічних спостережень ушкодження відвідного нерву, з розвитком східної косоокості, одnobічне ураження лицевого нерву, і як наслідок - параліч м'язів обличчя; ураження під'язикового нерву з розвитком дисфонії і дисфагії. Наведені приклади стосовно атрофії зорового нерву, ураження блукаючого нерву, які особливо небезпечні. В роботі Gomber S. et al. (2010) при аналізі клінічних ситуацій з ВНК-нейропатією акцентовано увагу на розвитку даного ускладнення у дітей зі зниженою масою тіла та дефіцитом харчування, що етіологічно, може бути пов'язано з проявами стоматотоксичності [78,197,206].

Однією із провідних проблем, яка в цілому визначає якість життя онкологічно хворої дитини, є виснажуючий больовий синдром, різної локалізації. Особливістю больового синдрому є те, що він не тимчасовий і від нього не має будь-якого біологічного захисту в організмі. Спектр причин виникнення болей різноманітний і одна із них – це мукозит, для якого характерні сильні больові відчуття в порожнині рота [34,42,257,265,270].

Таким чином, досвід застосування ХТ у складі комплексного лікування пацієнтів зі ЗЗ вже нараховує більше півстоліття. Проте, більшість питань пов'язаних з вивченням фармакодинаміки, фармакокінетики, і негативного протипухлинних препаратів на різні структурні компоненти органів і тканин залишаються не вирішеними, що являє собою достатньо серйозну, як

соціальну, так і медичну проблему. Особливо коли це стосується визначення обсягу профілактичних заходів та своєчасного усунення небажаних побічних токсичних проявів антибластомної терапії [48,50,55,243,247,250].

Крім очікуваного цитотоксичного впливу на кінетику злоякісних пухлин, довготривале хіміотерапевтичне лікування у 90% пацієнтів супроводжується порушеннями стоматологічного здоров'я [71,100,234,254,268].

Згідно даних ряду дослідників частота стоматотоксичності в осіб, що отримують ХТ, займає друге місце після гематологічної (Жеро Н.І., 1995; Sonis S., 2004; Сухіна І.С., 2012, 2014; Peterson D.E., 2015) та коливається в широких межах від 30% до 90%, в залежності від індивідуальної схильності організму, статі, віку. Між тим, Browman C.G et al., (2004), Sung L. et al., (2015) зазначають, що, перш за все, цитостатична терапія ускладнюється саме стоматпатологією. Крім того, як зазначає Кашуба О.В. (2013), одним із факторів ризику виникнення побічних реакцій є вік пацієнтів, а саме дитячий [39,152,153,189,208,257].

За даними досліджень Завербної Л.В. (2000), Короленкової М.В. (2015) кількість стоматологічних ускладнень після застосування іонізуючого випромінення та ПХТ становить 70%, за даними Смоляр Н.І. (2003), загальна частота уражень твердих і м'яких тканин ПР при лікуванні гемобластозів сягає 90%. Ващенко І.Ю. (2006), Каськова Л.Ф та співавт. (2017), вказують, що у дітей, хворих на гострий лімфобластний лейкоз та лімфогранулематоз, за умов отримання ХТ поширеність захворювань тканин пародонта складає від 78,6% до 91% [16,48,64,140].

Відповідно до даних Жеро Н.І., (1995) в осіб з екстраоральною локалізацією пухлин, ускладнення цитостатичної терапії з боку ПР за частотою займали друге місце після гематологічної токсичності та носили, як інфекційний, так і неінфекційний характер: мукозит, пародонти, пульпіт, ксеростомію, некаріозні ураження твердих тканин зубів, парестезії слизової оболонки, нейротоксичність [39].

Свідчення Денъги О.В. та співавт. (2012) вказують на те, що в онкохворих жінок на тлі отримання ПХТ з метою лікування раку молочної залози, спостерігалось збільшення у 2 рази інтенсивності карієсу з локалізацією порожнин на поверхнях зазвичай резистентних до ураження, при цьому, пацієнтки відмічали надто швидкий розвиток патологічного процесу[34].

Прояви побічної дії цитостатичної терапії в ПР у пацієток з раком молочної залози (РМЗ), за висновками Сухіної І.С., (2013, 2014) спостерігалися у $84,6 \pm 7,2\%$, а основними проявами небажаних ефектів були хейліт та стоматит, розповсюдженість яких максимально проявлялась на кінець V циклу ХТ ($96,2 \pm 3,8\%$) і супроводжувалися дисфункцією слинних залоз (СЗ), яка сягала піку ще на кінець II циклу лікування[150,153].

Виходячи із даних літературних джерел щодо клінічних спостережень винятково тяжким за перебігом, виснажливим та загрозливим побічним ефектом ХТ є ураження слизової оболонки ШКТ та ПР – мукозит. Захворюваність на оральний мукозит, головним чином, варіює в залежності від режиму хіміотерапії, та створює потенційну загрозу для досягнення очікуваного фармакотерапевтичного ефекту із-за затримки чи зниження її інтенсивності[15,26,79,154,184,263].

За спостереженнями Масленнікової А.В. та співавт., (2006) найнижча частота мукозитів зафіксована у хворих, які отримують опромінення (34%), тоді як у випадку комбінації променевої та хіміотерапії цей показник сягає 80%. Загальна кількість мукозитів по даним різних авторів варіює від 34% до 100% в залежності від режиму фракціонування використання ХТ, віку, статі пацієнта та початкового гігієнічного стану порожнини рота [91].

Згідно даних літературних джерел ураження слизової оболонки порожнини рота (СОПР) 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 простежується

тенденція щодо частоти виникнення мукозитів залежно від статі пацієнтів. Відмічено, що у жінок дане ускладнення виникає раніше, та має складніший перебіг ніж у чоловіків [120,151,172,218,252,262,].

Мукозит в ПР також називають стоматитом. Хоча деякі автори мають суперечливі погляди на терміни «мукозит» та «стоматит» і намагаються провести межу між ними. Так «мукозит» - це зміни СО до моменту приєднання інфекційного фактору, а після інфікування – «стоматит». На погляд провідних зарубіжних вчених, термін «стоматит» обмежений запальними захворюваннями ПР, в той час як термін «мукозит» має більш широке визначення, яке охоплює запалення будь-якої СО [203,207,220, 240,249].

Факторами, що сприяють розвитку саме орального мукозиту і визначають його тривалість, є: недостатні гігієнічні заходи, початковий стан місцевої мікрофлори, подразнююча дія шлункового соку при блювоті, токсична нейтропенія (абсолютне число нейтрофілів <1000 1 мм^3), зменшення секреції IgA , що в сукупності реалізується на тлі пригнічення функції гемопоезу кісткового мозку, та зниження імунітету. Крім того, стоматити виникають, як результат прямої пошкоджуючої дії цитостатиків і продуктів їх розпаду на інтенсивно проліферуючі клітини СОПР. На перебіг даного ускладнення несприятливо позначаються також дитячий та літній вік, порушення вуглеводного та ліпідного обміну, функціонального стану печінки, нирок, гіпо- і диспротеїнемія [126,169,171,183,187,233].

Пошкодження СО на тлі ХТ, безумовно, є наслідком ряду взаємопов'язаних паралельних та послідовних біологічних ланцюгових процесів. Перш за все, оральний мукозит передують початковій фазі, яка характеризується пошкодженням підслизового шару. Після активації генів ранньої відповіді спостерігаються зміни в ендотелії сполучної тканини та позаклітинного матриксу, які опосередковуються активними формами кисню, керамідним шляхом, а також фактором транскрипції, включаючи ядерний фактор-каппа β (NF- κ B). Наступна повторна активація генів за

допомогою сигналів у вигляді прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин- α інтерлейкін 1β та інтерлейкін-6) стимулює до раннього апоптозу клоногенних клітин в базальному шарі епітелію. Зниження оновлення епітелію СО відбувається не дивлячись на вогнищеві прояви гіперпроліферативної активності у відповідь на ранню активність генів, пов'язаних з заживленням епітелію. Проте, епітеліальний апоптоз і некроз перевищують гіперпроліферативну спроможність та призводять до виразкової фази в результаті порушення цілісності всього шару СО. Виразкова фаза згодом поглиблюється місцевою бактеріальною колонізацією, що прискорює та стимулює ураження підслизового шару. Підвищення рівня цитокінів та активності фактору транскрипції приводить в дію додаткові місцеві реакції, включаючи ангиогенез, що визначає механізм загоєння слизової оболонки шляхом міграції епітелію з країв пошкодження, під впливом стимулюючих сигналів від підслизового шару [13,72,122,228,239,246,262].

Вивчення змісту наукової літератури дозволило зробити висновок, що тривалий час мукозит недооцінювався як показник токсичності, і при плануванні терапії супроводу його лікуванню не надається відповідної уваги. Хоча, як свідчать дані клінічних досліджень, саме оральний мукозит, на думку пацієнтів, є одним із самих тяжких відчутних побічних ефектів під час отримання протокольного лікування [25,40,45,120,229,249].

В сучасних наукових джерелах широко представлено дані щодо проявів побічного впливу ПП на ПР у пацієнтів дорослої вікової категорії (Жеро Н.И. 1995; Деньга О.І. 2012; Sonis S. 2007, 2011; Сухіна І.С. 2014; Peterson D.2015;), тоді як відомості про особливості стоматологічного статусу на тлі ОП у дітей та можливі шляхи його корекції, достатньо обмежені та суперечливі і здебільшого пов'язані з гемобластозами (Смоляр Н. І 2003; Ващенко І. Ю. 2005; Чухрай Н. Л. 2005; Попруженко Т. В. 2013, 2014) [16,34,39,140,149,177,237,253,255].

Так, Ващенко І.Ю. (2006), оцінюючи соматологічний статус дітей, хворих на гемобластози в динаміці отримання ними цитостатичного лікування, виявила пряму залежність зростання відсотку запальних та запально-деструктивних змін у пародонті від клінічної стадії перебігу основного захворювання. Зокрема, поширеність хвороб пародонта в первинно обстежених 7 – 11-річних дітей із лімфогранулематозом склала $50,0 \pm 11,10\%$, при другому обстеженні – $60,0 \pm 10,90\%$, при третьому – $80,0 \pm 8,90\%$ [16].

Про погіршення стоматологічного здоров'я на тлі ГЛЛ вказують Харитонова М.П. та співавт., (2007). За їх спостереженнями розповсюдженість карієсу у дітей 6, 12 і 15 років складала 98,2%, 94,3% і 97,5%, відповідно. Індекс КПВ в середньому дорівнював 5,9, а стан гігієни ПР в усіх вікових групах оцінювався як «незадовільний» [173].

Високу розповсюдженість каріозного процесу тимчасових ($96,82 \pm 1,56\%$) та постійних ($94,44 \pm 2,04\%$) зубів, асоційовану з гемобластозами на тлі отримання ХТ, спостерігали Смоляр Н.І. та співавт., (2000). Кленовська М.І. (2001) при обстеженні дітей, що отримували лікування з приводу раку щитоподібної залози виявила також високу розповсюдженість та інтенсивність карієсу постійних зубів $90,83 \pm 2,64\%$ і $8,61 \pm 0,71\%$, відповідно. При цьому рівень гігієни ПР статистично не різнився у прооперованих і здорових осіб та характеризувався як незадовільний: ОНІ-S складав у хворих – $1,74 \pm 0,06$, проти $1,87 \pm 0,11$ у здорових. Між тим, розповсюдженість захворювань тканин пародонта серед цих осіб становила $66,67 \pm 4,30\%$, проти $42,50 \pm 7,82\%$ в контрольній групі [53,146].

Необхідно зазначити, що додатковим обтяжливим фактором стану пацієнтів на етапах протипухлинного лікування є хронічні стоматологічні захворювання. На сьогодні не викликає сумніву, що тяжкість мукозитів обумовлена станом СОПР ще до призначення протипухлинної терапії [33,87,98,130].

Розглядаючи пускові механізми мукозиту, в першу чергу, необхідно

враховувати загальний стан систем організму, що приймають участь в підтримці його гомеостазу і порушення якого обумовлено здатністю хіміопрепаратів запускати процес продукції вільних радикалів, котрі пошкоджують клітинні мембрани, обтяжуючи тим самим перебіг основного захворювання[130,145].

Щодо незадовільного гігієнічного стану ПР, то за даними Вдової О.В. (2012) хворі зі ЗП гортані і орофаренгіальної зони ще при зверненні в онкологічний диспансер в 76% спостережень потребували санації. При цьому, незадовільні показники гігієни ПР виявлені у 99% осіб, захворювання тканин пародонта та СОПР у 87% і 69%, відповідно[15].

На думку ряду авторів, санація ПР має важливе значення у профілактиці ЗН, зокрема, стравоходу, адже своєчасне лікування каріозних зубів та протезування дозволяють уникнути травм і інфікування його слизової оболонки. Чим менше під час прийому їжі ділянки пошкодженої СО інфікуються, тим нижчий ризик розвитку вогнищ хронічного запалення. Тобто, якісна механічна обробка запобігає травмуванню СО і трансформації пухлин [87,112,133,191,251].

Безумовно, невід'ємною ланкою в механізмі патогенезу уражень СОПР на тлі ПХТ являється пошкодження судин мікроциркуляторного русла (МЦР) цитостатичними агентами, що асоційовані зі змінами характеристик мікробної флори та є пусковим моментом у зниженні бар'єрної функції, сприяють розвитку запально-деструктивного процесу в тканинах. Вивчення та виважена оцінка цієї ситуації має практичне значення для обґрунтування показань до надання раціональної стоматологічної допомоги пацієнтам онкологічного профілю [19,70,76,147,196,234,258].

Аналіз даних результатів отриманих Ващенко І.Ю. (2006) виявив у дітей, хворих на ГЛЛ та ЛГМ, зниження рівня факторів антиоксидантного захисту в ротовій рідині (РР) на тлі підвищеного накопичення проміжних продуктів ліпопероксидації та значно збільшеного відсотку їх приросту, що

значно послаблює резервні можливості системи гомеостазу в ПР. Це супроводжується зниженням активності каталази, супероксиддисмутази, підвищенням концентрації початкового рівня ТБК – реагуючих продуктів та їх приростом після інкубації[48,168].

Додатковим провокуючим фактором в умовах ХТ є ксеростомія. Згідно МКБ-10 ксеростомія відноситься до хвороб органів травлення. В той же час, деякі автори сухість ПР відносять до симптому, який притаманний ряду захворювань. При цьому, ксеростомія пов'язана з тим, що великі слинні залози (ВСЗ), зокрема привушні, мають здатність накопичувати в собі цитотоксичні препарати, впливаючи на їх функціональну активність. У зв'язку з цим переважна більшість онкопацієнтів, за умов отримання ПХТ, страждають на гіпосалівацію, яка у подальшому трансформується в прояви ксеростомії, що сприяє розвитку стоматологічної патології [14,32,68,93,96,116,118,244].

Деньга О.І. та співавт., (2012) аналізуючи результати дослідження стоматологічного статусу у жінок хворих на РМЗ за умов отримання ХТ, вказують на прояви ксеростомії у 100% обстежених та наявність скарг, характерних для неї. Про стійке зниження салівації у дітей хворих на ГЛЛ та ЛГМ на тлі хіміотерапії вказують також і дані отримані Ващенко І.Ю. (2006) [16,34].

Характерна для онкопатології, імунодепресія обумовлює швидке приєднання бактеріального компоненту та винятково тяжкий перебіг запальних процесів в ПР, що призводить до небажаних і непередбачуваних тяжких наслідків. Тому, попередження і своєчасне лікування бактеріальних ускладнень дуже вагомий компонент в загальній терапії онкохворих. Крім того, зміни кількості та складу змішаної слини викликають порушення у складі біотопу та посилюють цитотоксичну дію протипухлинних препаратів[75,85,89,183,214,223,230,269].

Зокрема, виявленню порушень системи імунітету на рівні ПР присвячена увага ряду авторів. Так, Жеро Н.І., (1995) свого часу, виявила

кореляцію між параметрами клітинного та гуморального імунітету, що вказує на дискоординацію взаємовідносин центральної і місцевої ланок імунітету при пародонтиті у хворих на тлі ХТ лікування пухлин екстраоральної локалізації. Про порушення місцевої ланки гуморального імунітету у хворих дітей на тлі ХТ свідчать аналіз результатів досліджень Ващенко І. Ю. (2006). Так, вміст sIgA та активність лізоциму в РР у хворих дітей були знижені під час всіх трьох обстежень (первинному, на курсах ПХТ та в період ремісії). Найгірші показники sIgA ($0,11 \pm 0,007$ г/л) та активності лізоциму ($12,95 \pm 0,48\%$) виявлені під час лікування дітей цитостатичними препаратами [16,39,48,56].

Окрему роль у патогенезі пошкоджень СО і розвитку карієсу зубів відіграють металопротеїнази. Так, ряд авторів вказують на підвищення активності металопротеїназ під впливом ПХТ. Однак, до цього часу ця проблема не вирішена, та зустрічаються тільки поодинокі роботи у цьому напрямку [9,80,217,224,246,262].

Отже, як показують результати цілого ряду досліджень, спрямованих на виявлення причин розвитку небажаних клінічних ефектів з боку організму і РР, у відповідь на введення цитостатичних препаратів, а саме: порушення мікроциркуляції, підвищений вміст вільних радикалів і зниження антиоксидантного потенціалу ротової рідини, зменшення її кількості в сукупності, обумовлюють порушення місцевого гомеостазу. А висока поширеність та значна агресивність перебігу патологічних процесів в тканинах щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) як свідчать дані, підвищує потребу даного контингенту в отриманні своєчасних лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів саме стоматологічної спрямованості.

1.3 Роль складових компонентів гомеостазу порожнини рота у підтримці фізіологічної рівноваги організму

Гомеостаз – це еволюційно-обумовлена здатність організму за допомогою суми складних взаємозалежних біологічних механізмів на

органному, тканинному, клітинному та молекулярному рівнях підтримувати стан рівноваги внутрішнього середовища, стійкість основних фізіологічних функцій, процесів терморегуляції, обміну речовин, детоксикації, травлення, регуляції кислотно-лужного середовища та інше [4,75,88,108,138,181,235,248].

Своєрідність ПР як багатокомпонентної системи полягає в тому, що за її участю здійснюється дві життєво необхідні функції організму – дихання і травлення. Вона постійно перебуває у контакті з факторами зовнішнього середовища, в тому числі патогенними [11,130,229,251].

Що стосується безпосередньо гомеостазу ПР, то основна роль у його підтримці відводиться ВСЗ. В світлі нових уявлень про функції СЗ відмічається їх суттєвий вплив на діяльність організму. Великі і малі СЗ завдяки особливостям анатомічної будови, іннервації та секреторній активності, досить чутливо реагують на дію зовнішніх і внутрішніх подразників, намагаючись контролювати та відновлювати постійність констант біологічної ніші за законами формування адаптаційно-компенсаторних механізмів (Selye H.,1936) [1,142,159,163,186].

Враховуючи, те що ВСЗ крім секреторної, виконують ще і інкреторну функцію (вироблення речовин схожих по дії з гормонами), це ставить їх в один ряд з органами, які беруть участь в регуляції різних функцій організму, тобто впливають на процеси фізіологічної регенерації, мінерального обміну, еритропоезу. Численними дослідженнями вітчизняних і зарубіжних вчених доведено, що СЗ, як залози зовнішньої і внутрішньої секреції, мають безпосереднє відношення до симпато-адреналової системи, гіпофіза, наднирників та імунної системи. Все це дозволило зробити висновок, що ВСЗ людини є складними утвореннями з різноманітними функціями, мінливою структурою і своєрідними реакціями на різноманітні зовнішні впливи і внутрішньоорганні порушення[21,32,75,201].

Зі стоматологічної точки зору функціональна активність СЗ, перш за все, визначається кількістю секрету, швидкістю виділення, зниження якої

призводить до пошкодження слизової оболонки, погіршує гігієнічний стан порожнини рота, визначає спрямованість процесів де- та ремінералізації [33,68,96,245].

Результатом наукового пошуку Гуржій О.В. (1995) встановлено безпосередній взаємозв'язок захворювань тонкого і товстого кишківника на морфо-функціональний стан слинних залоз. Денісов А.Б (2009) відмічає залежність функціональної активності ВСЗ від діяльності серцево-судинної системи. Афанасьєв В.В., (2010; 2011), Скікевич М.В. (2006) виявили порушення СЗ та зміни якісного складу слини на тлі кістозного фіброзу паренхіматозних органів, зокрема легенів [4,31,138,145].

Останнім часом отримані відомості, які підтверджують важливу роль секрету СЗ у підтримці гомеостазу ПР. Перш за все, змішана слина забезпечує нормальне функціонування органів та тканин ротової порожнини. Крім того, шляхом продукції СЗ захисних білків лізоциму, лактоферину, лактопероксидази, багатих проліном глікопротеїдів, sIgA, та інших факторів реалізується функція антимікробного захисту. Ряд імунних компонентів IgA, IgG, IgM транспортуються в ВСЗ прямо із кров'яного русла[5,163,169,218,248,251].

Ротова рідина у вигляді первинного ізотонічного секрету формується в ацинусах СЗ і за електролітним складом не відрізняється від плазми крові, з подальшою корекцією в протоковій системі, інтерстиціальні клітини якої формують гематосаліварний бар'єр, високо чутливий до іонів. Із протоків надлишок іонів водню шляхом пасивної реабсорбції поступає в кров, що знижує кислотність секрету. Іони HCO^- із крові та тканинної рідини поступають в слину шляхом активного транспорту, підвищуючи її лужні властивості, тому рН секрету СЗ на виході із протоків може відрізнитися від стабільного значення рН крові (7,4 од.) [103,115,176,181].

Склад слини корелює з вмістом в ній медикаментозних препаратів, гормонів, імунних комплексів, а також з присутністю маркерів соматичних та стоматологічних захворювань. Відомо, що СЗ здатні накопичувати

компоненти цитостатичних препаратів, а також цілий ряд інших речовин. У зв'язку з цим ця біологічна рідина є перспективним об'єктом вивчення, а аналіз її показників може мати вагоме значення при уточненні діагнозу, визначенні рівня ендогенної інтоксикації з метою прогнозування перебігу захворювання та оцінки ефективності лікувальних заходів [30,145,180,248].

В ПР сумарний секрет СЗ приєднує злушений епітелій, мікроорганізми, продукти життєдіяльності мікрофлори зубних нашарувань, лейкоцити які мігрували через СО, харчові залишки, виділення із порожнини носа, детрит ПР, вміст ясеневих кишень, ясеневу рідину і перетворюється на ротову рідину[11,54,56,215,260].

Згідно сучасних наукових даних важлива роль у підтримці гомеостазу ПР відводиться ротовій рідині. В нормі РР представляє собою лабільне біологічне середовище з достатньо потужним гомеостатичним потенціалом завдяки своїм складовим, а реалізується це за рахунок її біологічно-активних компонентів, які беруть участь в імунному контролі, антимікробному захисті, мінералізації та інших процесах. Беззаперечно, стан органів ПР багато в чому визначається саме функціональними властивостями РР. Результати наукових напрацювань останніх років стосовно наявності кореляційних зв'язків між показниками активних та проміжних компонентів метаболічних процесів дозволяють припустити, що РР є частиною єдиної системи біологічних рідин організму, яка чутливо реагує змінами своїх складових при різних патологічних і преморбідних станах [54,112,169,186,231].

В ланцюгу реакцій, які забезпечують фізіологічність в ПР, провідна роль належить Са. Загальними причинами його зниження, в тому числі і в РР, є порушення процесів всмоктування його в кишківнику та реабсорбції в нирках під впливом ряду патологічних станів. В сукупності ці фактори можуть реалізуватися і на тлі перебігу злоякісного процесу та токсичного впливу хіміотерапевтичних препаратів[65,93,108,142,173].

Як фактори, що впливають на властивості РР розглядаються і функціональний стан м'язової системи ЩЛД, якість води, кліматичні умови,

фізичне навантаження, вік та ряд інших компонентів, що доводить тісний взаємозв'язок гомеостазу ПР і організму в цілому. Проте, аналіз наукових напрацювань отриманих останнім часом вагомо стверджує, що більш стійкі зміни складових компонентів ПР визначаються на тлі соматичних захворювань, а також асоційовані безпосередньо з запальними процесами в ЩЛД [156,161,180,198,248].

Так, за спостереженнями Ткаченко П.І. та співавт. (2013) у хворих на гострий гнійний лімфаденіт ЩЛД та гострий одонтогенний остеомієліт визначалося зменшення швидкості салівації в 1,5 і 2,1; зниження рН ПР в 1,2 і 1,4; підвищення її оптичної щільності в 1,4 і 2,4, в'язкості в 1,7 і 2,3, активності α -амілази в 1,6 і 2,2, МСМ в 1,3 і 2,3 рази проти показників контрольної групи. На помітні коливання фізико-хімічних показників ПР при альвеоліті асоційованому з перебігом цукрового діабету 2 типу у дорослих, вказує Митченко М.П. та співавт. (2012). Зокрема, у зазначених осіб салівація сповільнювалася в 2 рази, а рН до початку лікування в середньому дорівнювала $4,71 \pm 0,19$ проти $7,02 \pm 0,43$ в контрольній групі, крім того, підвищувалася в'язкість ПР за незначного збільшення питомої ваги, що за висновками автора, потребувало корекції в до- та післяопераційному періоді. Таким чином, приведені дані характеризують ПР як середовище чутливе до змін соматичного статусу [168,169].

Не менш важливим фактором у підтримці гомеостазу в ПР є слизова оболонка. Секрет СО достатньо складне середовище, входить до складу ПР, частково обумовлює її функції і властивості, які підтримуються при умові внутрішньої динамічної рівноваги та змінюються під впливом тих чи інших негативних факторів. СОПР, як один з біотопів, є місцем життєдіяльності сапрофітної мікрофлори, сформованої в процесі еволюції та перебуває у стані динамічної рівноваги і підтримується факторами імунітету [88,166,183, 199,210].

Крім того, за рахунок постійної мікробозалежної продукції антигенспецифічного sIg A СОПР є однією із ланок специфічного імунітету.

Рівень sIg A в її секреті засвідчує про його рівень протимікробного потенціалу. Секреторний Ig A одним із перших реагує на зміни мікробіоценозу в ПР, нейтралізує токсини і викликає аглютинацію мікроорганізмів та вірусів. Так, за даними результатів імунологічних досліджень РР Митченко М.П. та співавт. (2012) у хворих на цукровий діабет типу 2, виявлено зниження активності лізоциму і рівня sIg A в 2,0 та 2,7 рази, відповідно, що вказує на супресію гуморальної ланки імунітету, асоційованої з основним захворюванням та обумовлює необхідність в призначенні місцевої імунокорегуючої терапії[168,169].

Одним із провідних регуляторів гомеостазу внутрішнього середовища організму є кислотно-лужний баланс, сталість показників якого забезпечується, як окремими органами, тканинами, так і процесами обміну на рівні клітин. Між тим, першорядним фактором збереження кислотно-лужної рівноваги, є буферні системи: бікарбонатна, фосфатна, білкова [6,75,110,169,181].

Рідке середовище організму має визначене рН і тільки при його нормі можливий оптимальний обмін речовин. Так, наприклад кров має слаболужну реакцію: рН артеріальної крові 7,4, а венозної – 7,35. В процесі метаболізму до її складу потрапляє постійно вуглекислота, молочна та інші продукти обміну. Однак рН крові зберігається в чітких межах, що в нормі обумовлено буферними факторами, діяльністю легень та нирок. Таким чином, саме контрольована сталість хімічного складу крові опосередковує рівновагу внутрішнього середовища [28,37,102,147].

Встановлено, що від коливань кількості іонів водню залежить активність ферментативних систем, спрямованість процесів де- та ремінералізації та стан мікробної контамінації. Зміщення рН РР в кислу сторону (нижче 6,2) зменшує заряд ядер міцел, що призводить до втрати емаллю Са та підвищення розчинності в ній гідроксиапатиту. Тобто, мінералізуюча функція слини є найбільш чутливою до змін кислотно-лужного балансу. Дослідники називають її порушення дискоординацією

обмінних процесів в РР, а критична величина рН варіює від 4,5 до 5,5 ОД і в значній мірі визначає характер демінералізації емалі[94,95,142].

Повноцінна мінералізація тканин зубів можлива саме за умов нормальної функціональної активності СЗ, з секретом яких в достатній кількості поступають Са та поєднаний з ним метаболізмом Р. Тим паче, що в осіб з низьким рівнем резистентності емалі швидкість секреції слини у 2 рази нижче, ніж у карієсрезистентних [65,108,186,217].

Від рН ротової рідини залежить ступінь адгезії деяких лікарських препаратів на СОПР. Так, з підвищенням рН збільшується ступінь проникнення препаратів через СО, що важливо враховувати при плануванні лікувальних заходів[103,232,235].

Серед органічних компонентів РР найважливішими є білкові сполуки, які беруть участь у процесах травлення. Зокрема, ця група речовин, представлена гідролітичними ферментами, основним із яких є α -амілаза, яка розщеплює вуглеводи до мальтози і олігосахаридів. На сьогодні виділено до 100 ферментів, із них 10% складає α -амілаза, 60% якої виробляється слинними залозами [5,32,110].

Щодо α -амілази, то визначення її активності використовують в діагностиці панкреатиту, паротиту, причин абдомінального болю. Так, наприклад, зазначається, що порушення синтезу ферментів слини не буде мати настільки виражених наслідків, як при недостатності панкреатичної. Однак, брак панкреатичної амілази, в певній мірі, може компенсуватися α -амілазою слини, що може розглядатися як прояв компенсаторної функціональної активності СЗ. Це пояснює причину гіпосалівації при хронічному панкреатиті[31,150,229].

Останнім часом з'являються дані, які свідчать, що рівень α -амілази в слині залежить від характеру стресу, що може бути використано для діагностики, прогнозу та рекомендацій щодо психічного стану різних вікових категорій в тому числі і дітей. Зниження активності α -амілази визначається у хворих з інтоксикаційним синдромом, ураженням паренхіми

печінки, панкреонекрозом, обширними опіками, цукровим діабетом, загальними розладами харчування. Афанасьєв В.В. та співавт., (2010, 2011) вказують, що підвищений рівень активності α -амілази, як правило, виявляється в разі розвитку сіаладеніту і свідчить про аутоімунний запальний процес в організмі[110,131,145,198].

Ферментативний склад РР відіграє важливу роль у формуванні резистентності емалі. Необхідно відмітити, що постійність вмісту в ній органічних і неорганічних речовин в межах індивідуальних коливань підтримується за рахунок нормального функціонування СЗ. В свою чергу їх функція в повній мірі залежить від стану організму і контролюється діяльністю ЦНС і гуморальних факторів[32,59,218].

Таким чином, розглядаючи багатовекторність пускових механізмів змін, що приймають участь у співвідношенні складових компонентів гомеостазу на будь-якому рівні, та плануючи шляхи корекції, необхідно враховувати загальний стан усіх систем організму та різний ступінь їх організації і інтеграції.

1.4 Сучасні способи та методи корекції побічних ефектів та наслідків поліхіміотерапевтичного лікування

Онкологічна патологія характеризується тяжким тривалим перебігом, успіх в лікуванні якої не може розглядатися без врахування можливих побічних ефектів та повинен базуватися на комплексному підході[23,149,157,241,236,247].

Усунення небажаних клінічних проявів стоматотоксичності ХТ є надзвичайно складним завданням, зазвичай займає тривалий період і потребує значних матеріальних витрат, що в цілому обумовлює необхідність та доцільність застосування своєчасних профілактичних заходів. Основною перспективою в лікуванні ускладнень ХТ має бути індивідуалізований підхід до призначення терапії супроводу, який значно покращує прогноз та якість життя пацієнтів. Для попередження розвитку негативних наслідків

цитостатичної терапії визначну роль відіграє прогнозування (Сивак Л.А., 2011,2015) [55,82,193,226,261].

Більшість із запропонованих способів подолання побічних реакцій ХТ на рівні ПР спрямовані на швидку ліквідацію запальних явищ за допомогою антибактеріальних, протизапальних засобів та усунення больового синдрому, що проводиться без врахування ролі етіологічного фактору, ланок патогенезу та стану складових гомеостазу. На жаль, сучасні методи лікування мукозиту, у більшості випадків, базуються на емпіричних, ніж на доказових даних, що не завжди задовольняє пацієнтів та лікарів [62,83,91,223].

Одним із критеріїв оцінки загального статусу онкопацієнтів, згідно протоколу лікування, є огляд стоматолога та санація ПР. Крім того, додаток Б. протоколу «Ведення пацієнта після проведення ХТ» дає рекомендації щодо догляду за ПР, який включає: полоскання після кожного прийому їжі розчинами антисептиків хлоргексидину 0,02%, стоматидіну, гівалексу, ротокану або застосування їх аналогів. Однак застосування тільки антибактеріальних препаратів не завжди має позитивний лікувальний ефект, що найчастіше зумовлено високою резистентністю до мікрофлори [16,35,91,101,158].

Перші клінічні рекомендації з лікування аліментарного мукозиту були видані лише в 2004 році, які ґрунтувалися на огляді результатів досліджень міжнародної групи дослідників мукозиту MASCC/ISOO, а оновлені клінічні рекомендації з'явилися в 2007 році і основні зміни в них стосувалися застосування фактору росту кератиноцитів-1 (KGF-1). Ці клінічні рекомендації стали визначальним кроком вперед в розробці проблеми мукозиту. Однак, тільки дуже невелика кількість практикуючих лікарів ознайомлені з ними і лише невітно низький відсоток лікарів став їх використовувати в своїй практиці. Таким чином, на перший план в майбутньому висувуються навчальні програми для фахівців з ведення аліментарного мукозиту[83,104,109,188,221,226].

Загальноновизнаними принципами профілактики мукозиту є дотримання оральної гігієни, санація каріозних зубів перед початком хіміотерапії. Стандартні профілактичні правила догляду за порожниною рота включають чистку зубів спеціальною м'якою щіткою або навіть тампоном (при агранулоцитозі), часті полоскання розчином харчової соди, антисептиками і протимікробними препаратами [140,158,171,174,177].

Міжнародне товариство з дослідження онкологічних захворювань порожнини рота ISOO створило клінічне керівництво з профілактики та лікування мукозиту, яке запропонувало наступні заходи: оптимальна гігієна ПР, відмова пацієнтів від зубних протезів і ортодонтичних апаратів, рекомендації по раціональному харчуванню (м'яка їжа). Для зменшення подразнення тканин СОПР, видалення зубного нальоту, зволоження і змащування СО рекомендується впродовж усього курсу протипухлинної терапії проводити полоскання протягом 1-2 хвилин теплим фізіологічним розчином або 0,01% водним р-ном хлоргексидину біглюконату. Полоскання слід робити кожні 2 години протягом дня. Для ефективного знеболення проводиться обробка виразково-некротичних уражень слизової оболонки рота гелем «Лідоксор», протягом 1-2 хвилин, полоскання 1-2% розчином лідокаїну, анестезину, Тантум Верде (полоскання або аерозоль). Є дані про ефективне використання у хворих на мукозит ГМ КСФ (лейкомакс) Рекомендовані полоскання риванолом (0,1% р-р), фурациліном (1:5000), змазування СОПР білком курячого яйця (один білок на склянку кип'яченої остудженої води), відварами ромашки, кори дуба, маслом шипшини, обліпиховою олією. Використовуються також **Маалокс®**, метилурацил, гель Метрогіл-Дента, ротокан. Проводиться тушування кожного елемента ураження розчином фурациліну з трипсином, а також суспензією клітин фібробластів протягом 3-4 днів 6-8 разів на день з метою стимулювання репаративних процесів. На стадії епітелізації слизова оболонка обробляється препаратом «Альмагель-нео» [85,123,219,221,227,266].

Безперечно, що хіміотерапія значно зменшує регенеративну здатність

клітин СОПР. Між тим, провідними факторами, на тлі яких реалізується мукозит, є пригнічення гемопоетичної функції кісткового мозку, зниження імунітету, зменшення секреції іgА та мікрофлора порожнини рота [12,60,71,210,218,247].

Канаев С.В. та спіавт. (2004) для лікування мукозиту у дорослих застосовували нестероїдний протизапальний засіб «Тантум Верде». При локальному застосуванні його дія реалізується як на клітинному, так і на гуморальному рівнях, відновлює функціональну стійкість капілярів, відчутно зменшує больовий симптом. Проте, препарат містить спирт, що завдає подразнюючого впливу на запалену СОПР. Тому, перш за все, препарати для лікування мукозиту не повинні мати токсичних та подразнюючих речовин [47,58].

Висока частота стоматотоксичності різного характеру пов'язана з отриманням ХТ, спонукає дослідників до пошуку більш ефективних методів профілактики та усунення проявів побічного впливу хіміотерапевтичних препаратів на рівні порожнини рота [49,127,212].

Узагальнюючи дані, щодо змін властивостей РР, частоти ураження тканин пародонта та зубів на тлі ХТ Ващенко І.Ю. (2006) запропонувала і досліджувала ефективність лікувально-профілактичного комплексу у дітей хворих на гемобластози, до складу якого входили „Фітодент”, „Олія зародків пшениці”, „Лісобакт”, „Вінілін”, „Кальцемін”. Порівняльний аналіз результатів показав суттєве покращення стану гігієни РР, що позитивно впливало на кількісний і якісний склад зубного нальоту. Нормалізувалися показники РР, а також спостерігалось підвищення вмісту мінеральних компонентів у ній під час ремісії основного захворювання. Застосування даного комплексу викликало зниження вмісту ТБК-реагуючих продуктів і підвищення активності антиоксидантних ферментів у РР, зростав рівень секреторного іgА та активність лізоциму. Суттєво покращився індекс колонізації букального епітелію, що відповідало його компенсованому і субкомпенсованому станам. Тому автором було рекомендовано розпочинати

лікувально-профілактичні заходи одночасно із курсом поліхіміо- або променевої терапії для запобігання виникненню ускладнень у ПР [16,48,49].

Більш віддаленим ускладненням ХТ, яке потребує корекції, являється ксеростомія. Необхідно зазначити, що лікування дещо варіює в залежності від причин, які її викликали. До цього часу не втратило актуальність застосування м-холіноміметиків (пілокарпін, ацеклідін) та інгібіторів холінестерази (галантамін, прозерин). Проте, незважаючи на наявний арсенал препаратів загального впливу, важливе місце в подоланні сухості СОПР займає симптоматична (замісна) терапія. Тому, за рекомендаціями ряду авторів корекція ксеростомії в умовах цитостатичної терапії повинна бути спрямована на стимуляцію залоз до слиновиділення за допомогою штучної слини системи «Біотин» [85,86,95].

Кленовська М.І. (2001) з метою корекції виявлених порушень саливації, за умов підвищення в'язкості ротової рідини у дітей що лікувалися з приводу РЩЗ, запропонувала слиногінну дієту і призначення препаратів для зменшення її в'язкості у вигляді відвару кореневища оману, настою трави мати-й-мачуха – по 1 ст. ложці, термопсису – по 1 ч. ложці 3 рази на день протягом місяця [53,54].

Важливу роль в ефективності індивідуальної профілактики відіграє раціональний підбір засобів гігієни. Тому індивідуальна гігієна ПР у осіб, які отримують ХТ, являє собою більш складну та трудомістку процедуру, ніж у звичайного контингенту. Вибір медикаментозних засобів для кожного пацієнта проводиться лікарем-стоматологом з урахуванням алергологічного анамнезу, а призначення антибактеріальних препаратів лише після визначення чутливості мікрофлори [2,56,77,117,119,120].

Оскільки, прояви стоматотоксичності впливають на переносимість ХТ і визначають якість життя онкологічних хворих, то їх корекція повинна займати важливе місце в комплексному лакуванні даного контингенту пацієнтів. Різноманітний арсенал сучасних медикаментозних засобів недостатньо орієнтований на відновлення структури та функції пошкоджених

клітин СОПР при мукозитах, що є серйозним недоліком запропонованих терапевтичних схем. Зазвичай препарати, які призначають в таких випадках не завжди в змозі забезпечити довготривалу дію на тканини порожнини рота, так як вони швидко змиваються ротовою рідиною і самостійно видаляються при розмові чи інших мінімальних навантаженнях з боку м'язової системи ЩЛД [92,100,119,121].

На даний момент однією із основних м'яких лікарських форм, що використовуються в стоматологічній практиці є прості та комфортні у використанні гелеві препарати. Крім того, гелі характеризуються специфічними реологічними властивостями, найбільш важливою із яких є в'язкість, що робить їх доцільним для місцевого застосування в межах зволоженої СОПР. Особливі властивості гелю – одночасно твердого тіла і рідини, роблять його засобом нового покоління в стоматології. Як тверде тіло, гель володіє здатністю затримуватися на зубах, забезпечує обробку зубів лікарськими препаратами, а як рідина, за рахунок процесів дифузії, гель ефективний при аплікаційному впливі і електрофоретичному введенні різних компонентів, в тому числі і біологічно активних речовин, отриманих із рослинної сировини [61,97,99,105,159,165].

Отже, згідно даних вітчизняних і зарубіжних літературних джерел, проблемі небажаних побічних ефектів цитостатичних препаратів приділяється велика увага, проте, окремі її аспекти залишаються не вирішеними, а висновки наукових досліджень нерідко носять суперечливий характер. Між тим, за умов неупинного зростання поширеності захворювання на ОП серед дитячого населення, великої кількості етіологічних чинників даної патології, високий рівень інвалідності та смертності серед осіб даної категорії, асоційованих безпосередньо як з основним захворюванням, так і спричинені небажаними побічними ефектами довготривалого хіміотерапевтичного лікування, зокрема стоматотоксичністю, обумовлюють актуальність вирішення питання стосовно призначення своєчасних раціональних лікувально-профілактичних стоматологічних заходів. А не

завжди сприятливий прогноз в плані формування патології тканин пародонта і карієсрезистентності в онкохворих пацієнтів спонукають до необхідності включення стоматолога до складу бригади лікарів на період проведення комплексної програми реабілітації дітей зі злоякісними пухлинами на етапах цитостатичної терапії. Основним завданням всіх фахівців, в тому числі і лікарів-стоматологів, на етапах хіміотерапевтичного лікування є забезпечення хворій дитині гідної якості життя, наближеної до життя здорових. Крім того, при наданні допомоги хворим на злоякісні новоутворення потрібно керуватися принципами деонтології і лікарської етики, бути тактовним

Результати досліджень, висвітлених у цьому розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Попело Ю. В. Статистичні відомості стосовно дітей зі злоякісними пухлинами різної локалізації / Ю. В. Попело // Український стоматологічний альманах. – 2012 – № 1. – С. 121 – 122.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика клінічних груп

Основою для написання даної дисертаційної роботи слугувало узагальнення результатів клініко-лабораторного і інструментального обстеження, з додатковим залученням спеціальних методів дослідження, стосовно 48 хворих зі злоякісними пухлинами м'яких тканин черевної порожнини різної морфологічної приналежності. Всі пацієнти знаходилися на стаціонарному лікуванні в онкогематологічному відділенні дитячої міської клінічної лікарні м. Полтава.

Аналіз статистичної звітності дозволив встановити, що за 10 років проліковано 386 первинних хворих. Із них 314 (58,36%) – це діти з гемобластозами і 224 (41,64%) зі злоякісними пухлинами різної анатомічної локалізації. При цьому, із них, у 118 дітей (21,9%) пухлини були розташовані в черевній порожнині.

Розподіл дітей зі злоякісними пухлинами за віком і статтю наведено в таблиці 1. Контрольну групу склали 25 клінічно здорових дітей того ж віку без наявності соматичної патології, які проживали в тій же місцевості.

Проведені дослідження відповідали етичним стандартам біоетичного комітету, розроблені у відповідності з Гельсінською Декларацією Всесвітньої Медичної Асоціації (1964 р.) з доповненнями 59-ї Генеральної асамблеї ВМА, Сеул від 2008 р. Всі рідні дітей, які брали участь у науковому дослідженні, були ознайомлені зі своїми правами та виключно добровільно дали на це інформаційну згоду[76,166].

Таблиця 2.1

Розподіл хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини в залежності від віку та статі за 10 років

Вікові групи	Кількість хворих		Стать			
	Абс.	%	Хлопчики		Дівчатка	
			Абс.	%	Абс.	%
Грудний, від народження до року	9	7,6	6	5,1	3	2,5
Ясельний, від 1 до 3 років	23	19,5	14	11,9	9	7,6
Дошкільний, від 3 до 7 років	33	28,0	17	14,4	16	13,6
Молодший шкільний, від 7 до 12 років	28	23,7	11	9,3	17	14,4
Старший шкільний, від 12 до 15 років	25	21,2	13	11,0	12	10,2
Всього:	118	100	61	51,7	57	48,3

Найбільш часто злоякісні пухлини черевної порожнини виявлено у дошкільній групі (28,0%), трохи менше це стосувалося дітей молодшої (23,7%) і старшої шкільної (21,2%) вікових груп та ясельного віку (19,5%). На грудний вік припадало 7,6% спостережень.

Як свідчать дані, наведені в таблиці 2, найчастіше діагностували нефробластом – 40,0%, нейробластому – 30,5%, гепатобластому – 17,8%. Значно менше випадків припадало на рабдоміосаркому – 7,6%, ПНЕТ – 2,5% і на ангіосаркому та ембріональний рак кори наднирника по 0,8%.

Клінічний діагноз щодо наявності онкологічного захворювання було встановлено на підставі всебічного обстеження із застосуванням сучасних діагностичних заходів: біопсія, імуногістохімічні, цитогістохімічні та рентгенологічні методи – мультиспіральної КТ, МРТ, остеосцинтиграфії, з відповідною верифікацією пухлини встановленням морфологічної структури новоутворення індивідуально у кожному конкретному випадку[20,67].

Таблиця 2.2

Розподіл хворих в залежності від нозологічної форми захворювання та статі

Нозологічна форма	Кількість хворих		Хлопчики		Дівчатка	
	Абс.	%	Абс.	%	Асб.	%
Нефробластома	47	40,0	25	21,2	22	18,6
Нейробластома	36	30,5	18	15,3	18	15,3
Гепатобластома	21	17,8	9	7,7	12	10,2
ПНЕТ	3	2,5	3	2,5	-	-
Рабдоміосаркома	9	7,6	4	3,4	5	4,2
Ангіосаркома	1	0,8	1	0,8	-	-
Ембріональний рак кори наднирника	1	0,8	1	0,8	-	-
ВСЬОГО	118	100	61	51,7	57	48,3

Із 118 дітей, що входили до молодшої і старшої шкільної вікової груп, в наукову розробку було залучено тільки 48 дітей, які проходили передопераційну протипухлинну підготовку.

Відповідно до поставлених задач робота складалася з двох етапів. На першому, підготовчому етапі, було виділено групу хворих із 25 осіб, у яких було проведене всебічне обстеження органів порожнини рота для встановлення проявів стоматотоксичності поліхіміотерапії на тлі однотипного протокольного лікування.

Узагальнення результатів, отриманих в даній групі, дало змогу виявити її ознаки, що різнилися за своїм характером та ступенем тяжкості по мірі проходження курсів поліхіміотерапії. Це обумовило необхідність додаткового введення у цих дітей до складу стандартних класичних стоматологічних заходів препаратів лікувально-профілактичного спрямування з метою запобігання і усунення виявлених нами побічних реакцій на рівні порожнини рота. Для встановлення їх ефективності, до

наукової розробки на другому етапі, залучено групу хворих із 24 дітей у яких було додатково введено в перелік ряд патогенетично-обґрунтованих доповнень.

2.2 Загально-клінічні та стоматологічні методи обстеження хворих

Загальноклінічні методи обстеження включали скарги дітей та їх рідних, анамнез захворювання і життя. При з'ясуванні скарг уточнювали показники, що безпосередньо стосувалися порушень соматичного стану. Особливу увагу звертали на функціонування шлунково-кишкового тракту, зокрема і органів порожнини рота, як його початкового відділу [37,114,133,156].

Стоматологічний статус хворих досліджували у відповідності зі змістом медичної карти стоматологічного хворого, форма № 43/0 (наказ МОЗ №110 від 14.02.2012 р.) і за допомогою прийнятих методик ВООЗ та згідно стандартів надання медичної допомоги [156].

При зовнішньому огляді дитини проводили загальну оцінку стану видимих шкірних покривів та м'яких тканин з акцентуванням уваги на щелепно-лицевій ділянці. Звертали увагу на їх колір, тургор, особливо прискіпливо піддавалася вивченню червона облямівка губ та кути рота з фіксуванням наявності уражень у вигляді тріщини, лусочок, ерозій, виразок. Обов'язково визначався стан лімфатичних вузлів [37,156].

Послідовно оглядалися слизова оболонка в ділянках губ, присінку рота, щік, піднебіння, альвеолярного паростка, язика, фіксувалася глибина присінку та місце прикріплення вуздечок губ і язика. Звертали увагу на колір, рельєф, ступінь зволоження, визначення наявних видимих елементів патологічного ураження слизової оболонки, стан ясен і міжзубних сосочків, цілісність зубо-ясеневого з'єднання та наявність кровоточивості. При огляді язика визначали його консистенцію, розміри та відсутність чи наявність нальоту. Зуби та зубні ряди оцінювали за наступними ознаками – інтактні,

ураження карієсом та його ускладненнями, запломбовані, видалені. Ступінь інтенсивності карієсу визначали за показниками КПВ та КПВ+кп у дітей у період змінного прикусу. Оцінку гігієнічного стану порожнини рота проводили на підставі вивчення індексу Green-Vermillion (1964). Для встановлення наявності запального процесу в тканинах пародонта використовували папілярно-маргінально-альвеолярний індекс РМА (в модифікації G.Parma, 1960), та індекс кровоточивості (ІК) РВІ (Papilla Bleeding Index Н.Р. Muhlemann, 1977) [37,148,156].

Аналіз результатів візуального та інструментального обстеження порожнини рота у дітей контрольної групи стосовно визначення стоматологічного статусу за індексною оцінкою дозволив встановити, що інтенсивність карієсу КПВ+кп та КПВ становила $1,81 \pm 0,2$ та $2,15 \pm 0,12$, відповідно і за оціночними критеріями ВООЗ характеризувалася як «низька». Значення індексу гігієни Green- Vermillion складало $0,52 \pm 0,02$ бали, що розцінюється як «гарний». Показники РМА та РВІ у даних осіб склали відмітку «0», що вказувало на відсутність ознак запалення в тканинах пародонта [114].

Крім того, в динаміці лікування проводилися загальноклінічні біохімічні та спеціальні методи дослідження за загальноприйнятими методиками з урахуванням ситуації і існуючих стандартів.

2.3 Ультразвукове дослідження привушних слинних залоз та доплерівське картування

Для встановлення розмірів привушних слинних залоз та структурних змін в них застосовували достатньо інформативне, в діагностичному плані, ультразвукове дослідження (УЗД) на апараті «ULTIMA PA» за допомогою датчика лінійного сканування з робочою частотою 5-10 МГц. Дослідження проводилися на базі відділення функціональної діагностики Полтавської дитячої міської клінічної лікарні.

Сканування проводилося без спеціальної підготовки, в положенні пацієнта на спині при повороті голови на бік для створення кращих умов для їх візуалізації (рис.2.1).



Рис.2.1 Зовнішній вигляд апарата «ULTIMA RA» і положення дитини В., 11 років, історія хвороби № 3545 при ультразвуковому та доплеровському дослідженні привушних слинних залоз.

Додатково, для уточнення кількісних параметрів кровотоку в мікроциркуляторному руслі привушних залоз великих артеріальних та венозних діаметром 1 – 7 мм (рис. 2.2) і мілких, діаметром менше 1 мм (рис. 2.3) застосовували метод ультразвукової доплерографії (УЗДГ), який заснований на ефекті змін частоти відбитого ультразвукового сигналу. Аналіз отриманих результатів дозволив безпосередньо судити про наявність змін в системі кровотоку у досліджуємім привушно-жувальній ділянці і в привушній залозі. За даними літератури показники доплерографії можна

розцінювати як маркери функціональної активності органу [19,70,76,141,162,196,258].

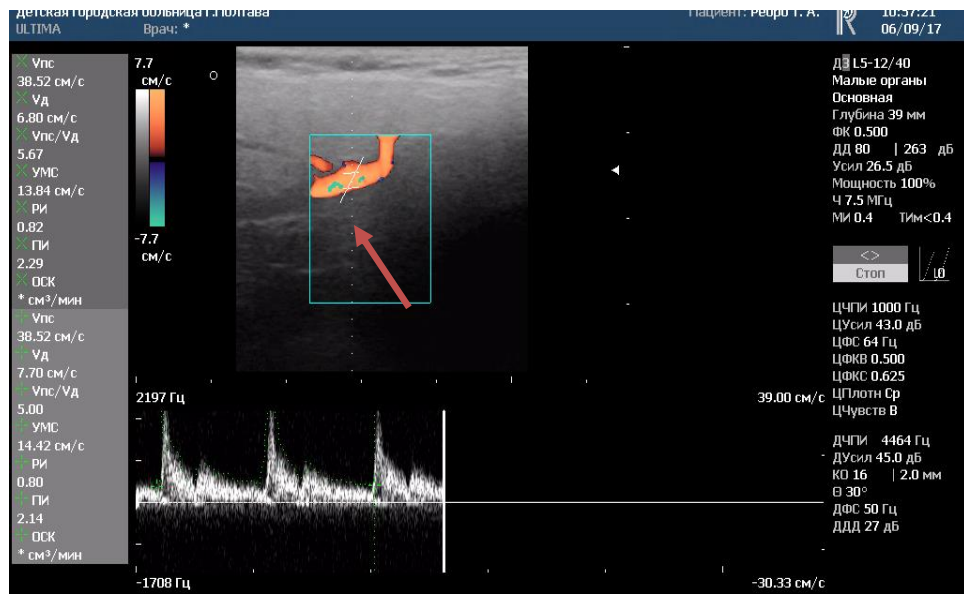


Рис. 2.2 Фрагмент доплеровського сканування правої привушної слинної залози дитини Р., 14 років контрольної групи, амбулаторна карта №5 Візуалізуються крупні судини.

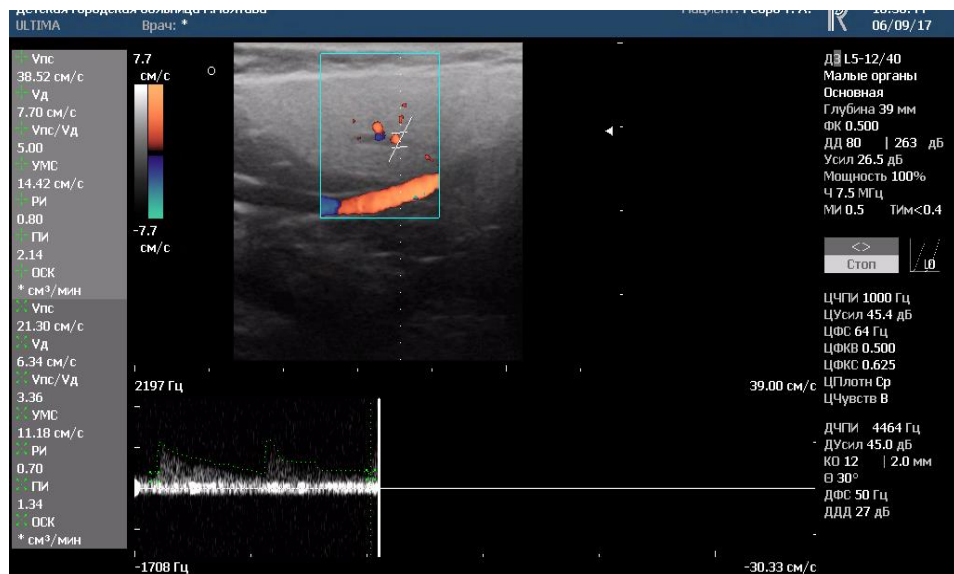


Рис. 2.3 Фрагмент доплеровського сканування правої привушної слинної залози дитини Р., 14 років контрольної групи амбулаторна карта № 5. Візуалізуються мілкі судини.

Для порівняння результатів нами було обстежено 10 дітей, що склали контрольну групу, і проаналізовано найбільш інформативні ультразвукові показники та доплерографії. У них капсула візуалізувалася у вигляді лінії ехографічного ущільнення, а паренхіма мала однорідну дрібнозернисту структуру у декотрих з наявністю незначної кількості ехопозитивних тяжів, нормальної або середньої щільності. Крім того, у 8 із 10 дітей (80%) в верхньому чи нижньому полюсах залози чітко визначалися 1-3 лімфатичних вузла діаметром від 0,2x0,5 см, які клінічно не виявлялися. (рис. 2.4).

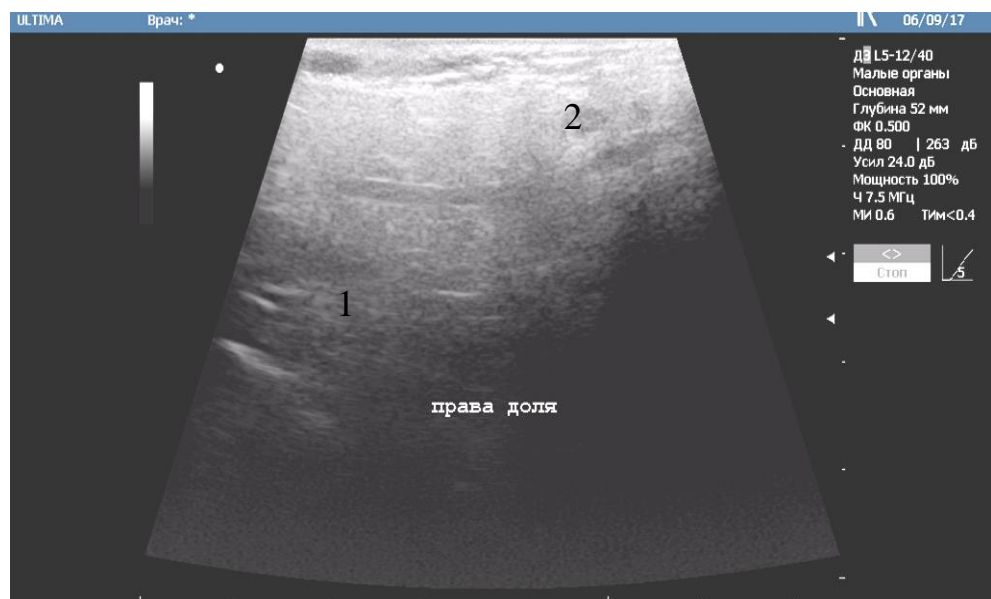


Рис. 2.4 Ехограма правої привушної слинної залози дитини Р., 14 років, контрольної групи, амбулаторної карти № 5. Паренхіма залози має однорідну дрібнозернисту структуру (1), а капсула визначається у вигляді ехоущільненої лінії (2).

При дослідженні гемодинамічних характеристик і оцінці динаміки інтегральних показників кровотоку в мікроциркуляторному руслі ПСЗ застосовували безперервний ультразвуковий датчик (частота 7,5 МГц), який розташовували паралельно вушній раковині та козелку, місце локації – привушно-жувальна ділянка.

Для кількісної оцінки кровотоку безпосередньо досліджувалися слідуєчі основні гемодинамічні показники:

V_{nc} см/с – максимальна кінцева систолічна частота;

V_d см/с – діастолічна частота;

V_{nc}/V_d см/с – систоло-діастолічне співвідношення;

УМШ – усереднена максимальна швидкість.

Характер васкуляризації при кольоровому доплерівському картуванні та імпульснохвильовий доплер оцінювався за пульсаційним індексом (PI), індексом резистивності (RI). Використання цих індексів дозволяє судити про ступінь вираженості компресії і наростання опору периферійних судин.

Статистична обробка абсолютних величин в динаміці лікування хворих дозволила встановити видимі зміни після I курсу поліхіміотерапії і несуттєві відмінності середньостатистичних показників ультразвукового дослідження та доплеровського картування між курсами полі хіміотерапії, тому в подальшому нами буде наведено аналіз показників, отриманих на час госпіталізації і по завершенню II курсу.

2.4 Вивчення швидкості салівації та секреторної активності привушних слинних залоз

Забір ротової рідини проводили ранком натщесерце протягом 10 хвилин без стимуляції, до проведення всіх призначень і маніпуляцій, визначаючи при цьому швидкість салівації (мл) перед початком I та II курсів хіміотерапії і по їх завершенню.

Забір секрету привушних слинних залоз проводили протягом 10 хвилин натщесерце без стимуляції за допомогою пластикових катетерів. (рис.2.5), запропонованих П.І. Ткаченко в пробірку (епіндорф) [163,169].



Рис. 2.5 Вигляд хворого Р., 12 років, історія хвороби № 9426 під час забору паротидного секрету. Діагноз: гепатобластома правої долі печінки. PRETEXT ІІр. T₃N₁M₀.

2.5 Цитологічне дослідження паротидного секрету та букального епітелію, визначення ядерно-цитоплазматичного відношення в клітинах букального епітелію

Вивчення якісних і кількісних характеристик клітинного складу паротидного секрету та букального епітелію здійснювалося згідно загальноприйнятої методики до призначення цитостатиків, перед початком II курсу та після завершення I та II курсів комплексного лікування. Забір паротидного секрету проводився за допомогою ложки Фолькмана, а матеріалу для цитологічного дослідження з метою встановлення клітинного

складу матеріалу мазків-перевідбитків, отриманих із слизової оболонки щоки, за допомогою пристрою, запропонованого співробітниками кафедри дитячої хірургічної стоматології з пропедевтикою хірургічної стоматології ВДНЗУ «УМСА» [169]. 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 розрахунку на одне поле зору [37].

Для встановлення ступеню вираженості впливу токсичного фактору у відповідності з морфологічними змінами в клітинах букального епітелію додатково проводилося визначення їх ядерно-цитоплазматичного відношення (ЯЦВ). Цей показник дозволяє отримати уявлення про рівень клітинного метаболізму та компенсаторні можливості букального епітелію, крім того, він може розглядатися як індикатор активності запального чи дистрофічного процесу [12,37,89,210].

Для дослідження та обчислення параметрів ядерно-цитоплазматичного відношення використовували мікроскоп марки OLYMPUS BX 41 з цифровою мікрофотонасадкою і набором ліцензійних програм для морфометричних дослідів (рис.2.6). Шляхом визначення різниці між середньою площею епітеліальної клітини і середньою площею ядра отримували площу цитоплазми клітини, після чого обчислювали ядерно-цитоплазматичне відношення. Цитометрію проводили при збільшенні 40х. Підрахунок проводився за формулою: $ЯЦВ = S_{я}/S_{ц}$ де:

$S_{я}$ – площа ядра;

$S_{ц}$ – площа цитоплазми.

У дітей контрольної групи ЯЦВ становило $(0,024 \pm 0,09)$



Рис. 2.6 Загальний вигляд мікроскопа марки OLYMPUS BX 41 з цифровою мікрофотонасадкою.

2.6 Оцінка колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота

Оцінку колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота проводили за методикою запатентованою співробітниками кафедри терапевтичної стоматології Української медичної стоматологічної академії, «Спосіб скринінгової оцінки колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота» Пат. № 51371 [107].

Підрахунок мікроорганізмів здійснювали за наступним алгоритмом. Після полоскання порожнини рота дистильованою водою брали зішкріб з внутрішньої поверхні щоки шпателем із заокругленими краями. Готували мазок на стерильному предметному склі, забарвлювали за Романовським-Гімзою. За допомогою світлового мікроскопа під імерсійним об'єктивом х40 уточнить у мазку знаходили букальні епітеліоцити (у кількості 50) і проводили підрахунок адгезованих на них оральних стрептококів. Далі

визначали адгезивне число (АЧ) – середня кількість стрептококів, адгезованих на 1 букальному епітеліоциті, адгезивний індекс (АІ) – відсоток букальних епітеліоцитів, що адгезували більше 10 стрептококів і показник колонізації резистентності (ПКР) у балах. При АЧ нижче 20 та АІ менше 50% ПКР відповідав 0, що є свідченням пригнічення бар'єру колонізаційної резистенції СОПР і зниження антагоністичних властивостей нормальної мікрофлори. За умов АЧ 20-60 стрептококів та АІ більше 50% ПКР дорівнював 1 балу, що характеризує високий рівень колонізаційної резистентності СОПР. За умов АЧ більше 60 і АІ 100% ПКР дорівнював 2 балам, що свідчить про збільшення напруги колонізаційного бар'єру та кількісне зростання мікроорганізмів, серед яких уже можуть вегетувати не тільки симбіонти, але і умовно-патогенні та патогенні штами бактерій [135].

2.7 Вивчення фізико-хімічних та біохімічних властивостей ротової рідини

Встановлення рівня рН ротової рідини у відносних одиницях потенціометричним методом проводили відразу після її забору за допомогою цифрового рН-метра Radelkis OP211/1, (Будапешт, Угорщина).

Оптичну щільність встановлювали за допомогою фотометра КФК-2 за стандартною методикою (од.ОЩ.).

Для визначення в'язкості ротової рідини використовували капілярний віскозиметр ВК-4 (ООО «Транстметал», м. Майкоп, Росія), яку оцінювали у сантипуазах.

Активність α -амілази (Мод/л) визначали відповідно наданої інструкції до набору реактивів. Принцип методу в тому, що під дією α -амілази синтетичний субстрат G3HrNP гідролізує з утворенням вільного галогенізованого похідного пару – нітрофенолу (СНР), що має максимум поглинання при довжині хвилі 405 нм. Приріст оптичної щільності реакційної суміші, що вимірюється в розрахунку на одиницю часу,

прямопропорційний активності α -амілази. Особливістю даного субстрату, що відрізняє його від інших синтетичних субстратів α -амілази, являється одностадійність ферментативного гідролізу і практично ідентична його афінність до активних центрів різних лізоформ α -амілази, що досить істотно підвищує коректність отриманих результатів [30,69].

Молекули середньої маси в ротовій рідині розраховували в умовних одиницях при $\lambda=254$ нм оптичної щільності, попередньо звільненої від грубодисперсної фракції білків [37,167].

Рівень мінеральних компонентів (кальцій, фосфор) в ротовій рідині визначали за допомогою фотоколориметра КФК – 3 та комерційних наборів фірми «Філісіт діагностика» виробництва України з використанням β -крезолфталеїнового комплексона (ммоль/л) [69].

Рівень мінералізуючого потенціалу ротової рідини встановлювали за методикою запропонованою І.К. Новицькою (2014). Коефіцієнт виводився по співвідношенню швидкості саливації до концентрації кальцію, де значення 0,5 і вище – розцінюється як висока інтенсивність мінералізації, менше 0,5 – знижена [93,160]. Забір ротової рідини проводили в день госпіталізації, по закінченню I курсу ПХТ, на початок II курсу і по його завершенню.

2.8 Методики лікування хворих із солідними пухлинами черевної порожнини

Всім дітям груп спостереження протипухлинна терапія проводилася в обсязі передбаченому клінічними протоколами лікування дітей з солідними новоутвореннями, затвердженими наказом МОЗ України № 649 від 28.08.2009 р., та з урахуванням морфологічного типу, групи ризику за гістологічним варіантом, ступенем злоякісності та прогнозу вірогідності розвитку рецидиву. Тривалість проведення терапевтичної програми, згідно до вимог протоколу, залежала від розмірів пухлини, її розповсюдженості,

локалізації, віку дитини. Відповідно до загальних правил курс хіміотерапії починали за умов:

- 1) рівень лейкоцитів $2,0 \times 10^9$ /л;
- 2) рівень нейтрофілів (абсолютна кількість) = $1,0 \times 10^9$ /л;
- 3) рівень тромбоцитів 80×10^9 /л;
- 4) відсутність порушень функцій життєвоважливих органів.

Дози цитостатиків, згідно вказівок протоколу, для пацієнтів старше 1 року розраховували на площу тіла дитини в ($\text{мг}/\text{м}^2$), тоді як дітям віком до 1 року або з масою менше 10 кг розрахунок проводився на кг/маси тіла. Рекомендований інтервал між курсами хіміотерапії становив 21 день. Всі хворі, незалежно від групи ризику (низька, стандартна, висока), лікування розпочинали з поліхіміотерапії. Кожному пацієнту складалася індивідуальна програма лікування з урахуванням прогностичних факторів [83,132,133].

Після закінчення передопераційної хіміотерапії, в середньому на 9 – му тижні, за даними КТ/МРТ проводилася оцінка реактивної відповіді пухлини на проведене лікування та визначалася подальша тактика ведення кожного конкретного хворого.

Протягом проведення хіміотерапії, в разі, виникнення проявів токсичності, нейтропенії, тромбоцитопенії, кардіотоксичності, нефротоксичності, нейротоксичності, мукозиту 3 – 4 ступеню, відповідно до загальних правил проводилася корекція доз у межах дозволених протоколом.

Усе протокольне лікування проводилося на тлі супровідної терапії, спрямованої на корекцію патогенетичних порушень, викликаних введенням хіміотерапевтичних препаратів. Крім того, усі хворі щодобово отримували стандартну підтримуючу терапію кристалоїдами об'ємом до $2 \text{ л}/\text{м}^2$ поверхні тіла з включенням до складу гідрокарбонату натрію із розрахунку 1,5-2 ммоль/кг/добу та хлориду калію – 2-4 ммоль/кг/добу [132,133].

Між тим, одним із важливих пунктів супровідної терапії являється догляд за порожниною рота, який за протоколом передбачає наступні заходи:

- полоскання ротової порожнини розчинами антисептиків після кожного прийому їжі: 0,02% розчином водного хлоргексидину біглюконату, стоматідином, гівалексом, ротоканом або їх аналогами.

Враховуючи певну незадовільність результатів отриманих на першому етапі дослідження в першій групі дітей, де проводилося тільки їх застосування, ми патогенетично обґрунтували, апробували і рекомендували додатково залучити до складу лікувально-профілактичного комплексу засобів, вибір яких базувався на підставі врахування сучасних наукових напрацювань та особистих спостережень [99,105,106,113,146,165] і включав:

- формування індивідуальних навичок по догляду за порожниною рота з 2-х-разовою чисткою зубів пастою «Біокальцій», із застосуванням м'якої зубної щітки SPLAT Professional Sensitive Soft за класичною методикою;
- для підвищення секреторної активності слинних залоз вранці, через 10 хвилин після чистки зубів, на слизову оболонку порожнини рота нанесення гелю «Золех» та втирання його легкими масажними рухами протягом 5 хвилин;
- з метою підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини ввечері, через 10 хвилин після чистки зубів, на слизову оболонку та зуби наносять гель «Слюрем» і втирають його до повного розчинення;
- в обох випадках після проведення даних процедур виключення вживання їжі і напоїв протягом 30-40 хвилин;
- запропонована методика супроводжувала весь цикл отримання протокольного хіміотерапевтичного лікування;
- додатково ми застосовували препарат Аевіт® з метою профілактики виникнення сухості і тріщин червоної облямівки губ та лікування хейліту;
- за умов наявності уражень слизової оболонки порожнини рота використовували аплікації препаратом Камістад, відповідно до інструкції.

Гелі, що застосовувалися, розроблені ДУ «Інститут стоматології НАМН України.

2.9 Статистична обробка отриманих результатів досліджень

Цифрові дані, отримані в результаті проведених наукових досліджень, оброблені за допомогою варіаційно-статистичного аналізу. Достовірність відмінностей встановлювали за критерієм Ст'юдента із застосуванням редактора "Microsoft Excel 2003" та «SPSS for Windows. Release 13.0» [] і признавали їх достовірними при $p \leq 0,05$. Крім того, використовували і непараметричні методи стандартних пакетів програми (STATISTICA), що дозволяє визначати генеральну сукупність

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням програмного забезпечення Microsoft Office Excel та Statistica 6.0. Для порівняння використався U-критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Середні величини подані у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього. [17].

Результати досліджень, висвітлених у цьому розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Попело Ю. В. Стоматологічний статус дітей зі злоякісними солідними новоутворами / Ю. В. Попело // Український стоматологічний альманах. – 2016 – № 2. – С. 67 – 71.
2. Ткаченко П. И. Информативность ультразвуковой диагностики и доплерографии микроциркуляторного русла околоушных слюнных желез у детей со злокачественными опухолями брюшной полости / П. И.Ткаченко, Ю. В. Попело, Н. М. Лохматова // Молодой ученый. – 2018. – № 18 (77). – С. 167 – 170. *(Особистий внесок здобувача: набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, написання і підготовка публікації до друку).*
3. Попело Ю. В. Швидкість саливації у дітей із солідними пухлинами, які отримували поліхіміотерапевтичне лікування / Ю. В. Попело // Український стоматологічний альманах. – 2012 – № 2. – С. 98.

4. Попело Ю.В. Фізико-хімічні властивості ротової рідини у онкохворих дітей на фоні поліхіміотерапії / Ю. В. Попело, Н. М. Коротич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї». – Полтава, 2014. – С. 53 – 54. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка публікації до друку).*
5. Ткаченко П.І. Рівень молекул середньої маси ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами абдомінальної локалізації / П. І. Ткаченко, Ю. В. Попело // Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія: матеріали міжнародної наук.-практ. конференції присвяченої 175 – літтю НМУ імені О.О. Богомольця, 120 – літтю з дня народження професора Фетісова М.В., 90 – літтю професора Бердюка І.В., 20 – літтю УАЧЩЛХ, 13 травня, Київ, 2016. – С. 242 – 243. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка публікації до друку).*

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

3.1 Результати клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які лікувалися відповідно протоколу надання медичної допомоги та отримували I курс поліхіміотерапії

В групу дітей, що проходили лікування за протоколом, увійшло 64 особи, розподіл яких за віком наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини в залежності від віку

№ п/п	Вікові групи	Кількість хворих	
		Абс.	%
1.	Грудний, від народження до року	5	8,0
2.	Ясельний, від 1 до 3 років	9	14,0
3.	Дошкільний, від 3 до 7 років	13	20,0
4.	Молодший шкільний, від 7 до 12 років	21	33,0
5.	Старший шкільний, від 12 до 15 років	16	25,0
6.	ВСЬОГО:	64	100

Найбільш часто злоякісні пухлини черевної порожнини виявлялися у дітей молодшої (33,0%) і старшої шкільної (25,0%) вікових груп. Значно менше це стосувалося дітей дошкільного віку (20,0%). На грудний і ясельний вік припадало по 8% та 14%, відповідно. Із них, в залежності від місця проживання, 35,9% склали жителі міста і 64,1% сільської місцевості.

Що стосується загального розподілу хворих дітей за нозологічною формою захворювання та статтю, то слід зауважити, що хлопчиків було 59,3%, а дівчаток 40,7% (табл.3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл хворих в залежності від нозологічної форми захворювання та статі

Нозологічна форма	Кількість хворих		Хлопчики		Дівчатка	
	Абс.	%	Абс.	%	Асб.	%
Нефробластома	28	43,8	16	20,5	12	18,8
Нейробластома	17	26,6	11	17,2	6	9,4
Гепатобластома	9	14,1	6	9,4	3	4,7
Рабдоміосаркома	8	12,5	3	4,7	5	7,8
Ангіосаркома	1	1,5	1	1,5	-	-
Ембріональний рак кори наднирника	1	1,5	1	1,5	-	-
ВСЬОГО:	64	100	38	59,3	26	40,7

Найчастіше діагностували нефробластому – 43,8%, нейробластому – 26,6%, гепатобластому – 14,1%. Менше випадків припадало на рабдоміосаркому – 12,5%, і на ангіосаркому та ембріональний рак кори наднирника – по 1,5%.

На момент звернення, у більшості випадків, хворі діти або їх рідні скаржилися на помітно виражену блідість шкірних покривів, млявість, наявність больового відчуття у відповідній анатомічній ділянці живота, погіршення загального самопочуття, порушення сну, апетиту, ремітуюче підвищення температури тіла у декотрих хворих.

Із анамнезу основного захворювання встановлено, що у 2 дітей (3,1%) грудного віку перші неспецифічні ознаки основного захворювання з'явилися протягом перших 2-3 місяців, у 3 дітей (4,7%) на 9 – 11 місяці життя. 3 особи (4,7%) виховувалися в умовах інтернатів, а 6 пацієнтів (9,3%) з часу

народження росли та розвивалися в незадовільних соціально-побутових умовах. Батьки 7 хворих (11,0%) вказували на обтяжений спадковий анамнез щодо онкопатології у найближчих родичів. У 7 випадках (11,0%) виникнення злоякісного новоутворення пов'язували із побутовими механічними травмами, отриманими в ділянку живота під час заняттями спортом чи активними іграми. Батьки 17 дітей (26,5%) зазначали, що на їх думку розвиток основного захворювання був спровокований чи співпадав з затяжним перебігом гострих респіраторних інфекцій, або гострих запальних процесів дихальної і видільної системи, які не відповідали позитивною клінічною динамікою на призначену антибактеріальну та протизапальну терапію протягом 2 тижнів, або ж хронічних процесів, які часто рецидували останнім часом. У одного пацієнта чоловічої статі (1,5%) встановлений факт передчасного статевого розвитку. Решта 18 хворих (28,1%) не змогли зв'язати появу перших симптомів злоякісної пухлини з будь-якими характерними причинами.

Загальний стан пацієнтів на час госпіталізації фіксувався як середньої тяжкості і тяжкий по основному захворюванню. На момент первинного об'єктивного огляду лікарем-онкологом хворі у більшості випадків, в залежності від віку, були контактні, правильно орієнтувалися в просторі та часі, мова не порушена. При огляді спостерігалася характерна блідість з сірувато-жовтим відтінком обличчя і видимих шкірних покривів, тургор збережений. ЧСС, АТ та Рs відповідали віковим межам норми. Аускультативно тони серця були ритмічні, з обох сторін прослуховувалося везикулярне дихання, перкуторно – ясний легеневий звук. Температура тіла у 5 дітей (5,7%) сягала $37,2^{\circ}\text{C}$, у решти осіб даний показник знаходився в межах фізіологічної норми. У 44 пацієнтів (68,8%) відмічалася збільшення або асиметрія живота. При глибокій пальпації ділянки живота у 56 дітей (87,5%) визначалося об'ємне утворення, больовий синдром в ділянці черевної порожнини турбував 51 хворого (79,7%). Фізіологічні відправлення були в нормі.

Під час комплексного стоматологічного обстеження на час госпіталізації встановлено, що із 64 тільки 39 дітей (61,0%) систематично відвідували стоматолога та чистили зуби, проте вибір зубної щітки і пасти були випадковими. Решта осіб доглядали за порожниною рота не регулярно. Безумовно, в розрахунок не бралися 14 дітей грудного та ясельного віку. Також було встановлено, що 7 осіб (11,0%) старшого шкільного віку, протягом поточного року зверталися за допомогою до стоматолога з приводу кровоточивості, набряку і болісності ясен, а після діагностичного обстеження і виявлення в них гострого катарального гінгівіту отримували курс протизапальної терапії відповідно до протоколу.

Після встановлення клінічного діагнозу щодо основного захворювання та верифікації його з урахуванням морфологічного типу пухлин всім хворим призначався I курс ПХТ в обсязі передбаченому клінічними протоколами лікування солідних новоутворень. Протокольне цитотоксичне лікування проводилося на тлі супровідної терапії: замісної, дезінтоксикаційної, антибактеріальної, симптоматичної. Крім того, усі хворі отримували стандартну підтримуючу терапію кристалоїдами щодобово об'ємом до 2 л/м² поверхні тіла.

В подальшому, для поглибленого клініко-лабораторного обстеження і більшої об'єктивності оцінки результатів дослідження нами із 64 пацієнтів відібрана група, до якої ввійшло тільки 25 дітей віком від 7 до 15 років.

При об'єктивному стоматологічному обстеженні у дітей відібраної групи на час первинного звернення встановлено, що інтенсивність карієсу у них становила $1,6 \pm 0,04$ тимчасових зубів та $2,35 \pm 0,06$ – постійних, і за критеріями ВООЗ оцінювалася як «низька». Також 6 пацієнтів (24,0%) мали зуби уражені флюорозом II–IV ступеню тяжкості. Червона облямівка губ у 12 осіб (48,0%) виглядала блідою, у решти 13 – (52,0%) мала природне забарвлення. У 4 пацієнтів (16,0%) виразно простежувалася її сухість, що поєднувалося з ротовим типом дихання.

Слизова оболонка порожнини рота була помірно зволожена, блідо-рожевого кольору без видимих патологічних змін. У 5 дітей (20,0%) виявлено аномалійне прикріплення вуздечки нижньої губи, що поєднувалося з мілким присінком рота. 4 – (16,0%) мали патологічне прикріплення вуздечок язика та верхньої губи. При обстеженні язика звертали на себе зміни його у вигляді «географічного язика» у 3 дітей (12%), та наявність нальоту білого кольору у 4 – (16,0%).

Стан ясен у 6 осіб (24,0%) відповідав критерію «клінічно здорові» і на момент обстеження вони мали блідо-рожевий колір, безболісні при пальпації, щільно прилягали до поверхні шийки зуба, назубні відкладення були відсутні. У 9 хворих (36,0%) слизова оболонка ясеневого краю була застійно-гіперемована, міжзубні сосочки набрякли, при діагностичному зондуванні кровоточили. Інструментальне обстеження не виявляло мінералізованих зубних нашарувань в межах фронтальних зубів обох щелеп. Така клінічна ситуація вказувала на наявність у них проявів хронічного генералізованого катарального гінгівіту I ступеню тяжкості. У 10 осіб (40,0%) ясна виглядали блідими, пастозними, безболісними при пальпації, зубних відкладень не визначалося. Індекс Green-Vermillion в групі узгоджувався з показником $1,13 \pm 0,04$, що в 1,2 рази вище контролю, показник РМА складав $4,78 \pm 0,16$, а індекс кровоточивості РВІ за Н.Р. Muhlemann сягав $0,92 \pm 0,03$ бали (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники стану гігієни порожнини рота та тканин пародонта (M±m)

Показники	Контрольна група (n=25)	Група хворих дітей	
		До початку I курсу хіміотерапії (n=25)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=25)
Індекс Green-Vermillion, бали	$0,52 \pm 0,02$	$1,13 \pm 0,04$ $p_1 < 0,05$	$2,09 \pm 0,06$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,07$
Індекс РМА,	$0,00 \pm 0,00$	$4,78 \pm 0,16$	$34,14 \pm 1,16$

%		$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Індекс кровоточивості РВІ за Н.Р. Muhlemann, бали	0,00±0,00	0,92±0,03 $p_1 < 0,05$	3,06±0,05 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітки:

p_1 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації;

p_2 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи та по завершенню I курсу хіміотерапії;

p_3 – вірогідність різниці між показниками на час госпіталізації та по завершенню I курсу хіміотерапії.

Для встановлення реакції привушних слинних залоз та структурних змін в них застосовували ультразвукове дослідження. На час госпіталізації ПСЗ візуалізувалися в межах їх анатомічної локалізації у вигляді обмежених утворень з рівними і чіткими контурами по передній поверхні та нечіткими по задній. Капсула мала вигляд лінії ехографічного ущільнення, паренхіма була середнього ступеню ехогенності і дрібнозернистої ехоструктури. У 9 випадках (36,0%) визначалися включення гіперехогенних лінійних тяжів (рис. 3.1).

На момент госпіталізації аналіз даних щодо розмірів ПСЗ встановив, що довжина, товщина, ширина залоз у порівнянні з групою контролю різнилися, хоча без статистично достовірної різниці. Більш помітна відмінність виявлена щодо об'єму залоз. У хворих він становив $9,35 \pm 0,17$ см³, проти $11,38 \pm 0,23$ см³, що у 1,2 рази менше у порівнянні з контрольною групою (табл. 3.4).



Рис. 3.1 Ехограма правої привушної слинної залози хворого М., 14 років, історія хвороби № 1235. Діагноз: гепатобластома правої долі печінки. PRETEXT II р. Т₃Н₁М₀. Капсула визначається у вигляді ехоущільненої лінії (1), паренхіма залози має однорідну дрібнозернисту структуру (2) з включеннями гіперехогенних лінійних тяжів (3).

Таблиця 3.4

Розміри привушних слинних залоз у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини (M±m)

Показники		Контрольна група (n=10)	До початку I курсу хіміотерапії (n= 25)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=25)
1		2	3	4
Розміри	Довжина см	5,47±0,07	4,75±0,09 p ₁ > 0,05	4,70±0,09 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
	Товщина см	1,62±0,05	1,55±0,03 p ₁ > 0,05	1,52±0,03 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

	Ширина, см	2,57±0,06	2,54±0,05 $p_1 > 0,05$	1,74±0,03 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
	Об'єм см ³	11,38±0,23	9,35±0,17 $p_1 < 0,05$	6,20±0,12 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітки:

p_1 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації;

p_2 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи та по завершенню I курсу хіміотерапії;

p_3 – вірогідність різниці між показниками на час госпіталізації та по завершенню I курсу хіміотерапії.

У зв'язку з тим, що при статистичній обробці цифрових даних не виникало суттєвих розбіжностей в показниках, які характеризували стан МЦР в ділянках анатомічного розташування парних ПСЗ, ми в подальшому, наводимо середньостатистично узагальнені результати стосовно обох залоз.

Оцінка результатів гемодинамічних показників в басейні привушних слинних залоз на час госпіталізації дозволила встановити, що максимальна систолічна швидкість кровотоку в крупних судинах перевищувала контрольні величини, тоді як в мілких, навпаки, знижувалася, проте в обох випадках без достовірної різниці значень. Визначення кінцевої діастолічної швидкості зафіксувало її зниження в 1,6 та в 1,8 рази в межах крупних і мілких судин, відповідно. При цьому, систоло-діастолічне співвідношення загалом зростало в 1,6 рази проти групи контролю. Порівняння показника усередненої максимальної швидкості виявило його зниження в 1,3 рази, проте тільки в межах мілких судин, тоді як різниця щодо значень в крупних то коливання були мало помітними (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Показники ультразвукової доплерографії судинного русла привушних
слинних залоз хворих зі злюкисними пухлинами черевної порожнини
(M±m)**

Показник и	Контроль на група	Контроль на група (n=10)	До початку I курсу хіміотерапії (n= 25)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=25)
1	2	3	4	5
V _{nc} , cm/c	Крупні судини	36,73±0,28	40,78±0,67 p ₁ >0,05	48,48±0,78 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
	Мілкі судини	16,56±0,17	14,95±0,29 p ₁ >0,05	19,92±0,38 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
V _d , cm/c	Крупні судини	6,93±0,13	4,31±0,09 p ₁ <0,05	7,39±0,15 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
	Мілкі судини	5,41±0,16	2,96±0,06 p ₁ <0,05	5,48±0,11 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
V _{nc} /V _d , cm/c	Крупні судини	5,29±0,19	9,45±0,18 p ₁ <0,05	6,59±0,13 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
	Мілкі судини	3,09±0,21	5,06±0,12 p ₁ <0,05	3,63±0,08 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
УМЩ, cm/c	Крупні судини	16,86±0,25	16,46±0,27 p ₁ >0,05	21,08±0,39 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
	Мілкі судини	9,13±0,19	6,95±0,12 p ₁ <0,05	10,29±0,16 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
Інд екс	Крупні судини	0,80±0,04	0,89±0,01 p ₁ >0,05	0,84±0,02 p ₂ >0,05

				$p_3 > 0,05$
	Мілкі судини	$0,67 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,02$ $p_1 < 0,05$	$0,73 \pm 0,02$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Індекс РІ, ум. Од.	Крупні судини	$1,76 \pm 0,08$	$2,22 \pm 0,05$ $p_1 < 0,05$	$1,94 \pm 0,04$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
	Мілкі судини	$1,22 \pm 0,05$	$1,73 \pm 0,04$ $p_1 < 0,05$	$1,40 \pm 0,03$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітки:

p_1 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації;

p_2 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи та по завершенню I курсу хіміотерапії;

p_3 – вірогідність різниці між показниками на час госпіталізації та по завершенню I курсу хіміотерапії.

Узагальнюючий аналіз індексної оцінки кровотоку до початку I курсу ПХТ встановив загальну тенденцію до їх підвищення. Так, індекс резистивності перевищував в 1,2 рази показник здорових осіб тільки в межах мілких судин, тоді як в крупних його зростання не мало статистично достовірної різниці. Більш помітні зміни зафіксовані стосовно пульсаційного індексу, який перевищував контрольний показник в 1,3 в крупних та в 1,4 рази в мілких судинах.

Дослідження секреторної активності привушних слинних залоз на час госпіталізації виявило зменшення продукції паротидного секрету в 1,2 рази в порівнянні з контрольною групою дітей ($0,06 \pm 0,002$ мл/хв і $0,08 \pm 0,003$ мл/хв, відповідно).

Вивчення клітинного складу паротидного секрету на цей проміжок часу дозволило виявити на фоні нещільного білкового субстрату поодинокі, розрізнені і деструйовані в різній мірі нейтрофіли (рис.3.2).

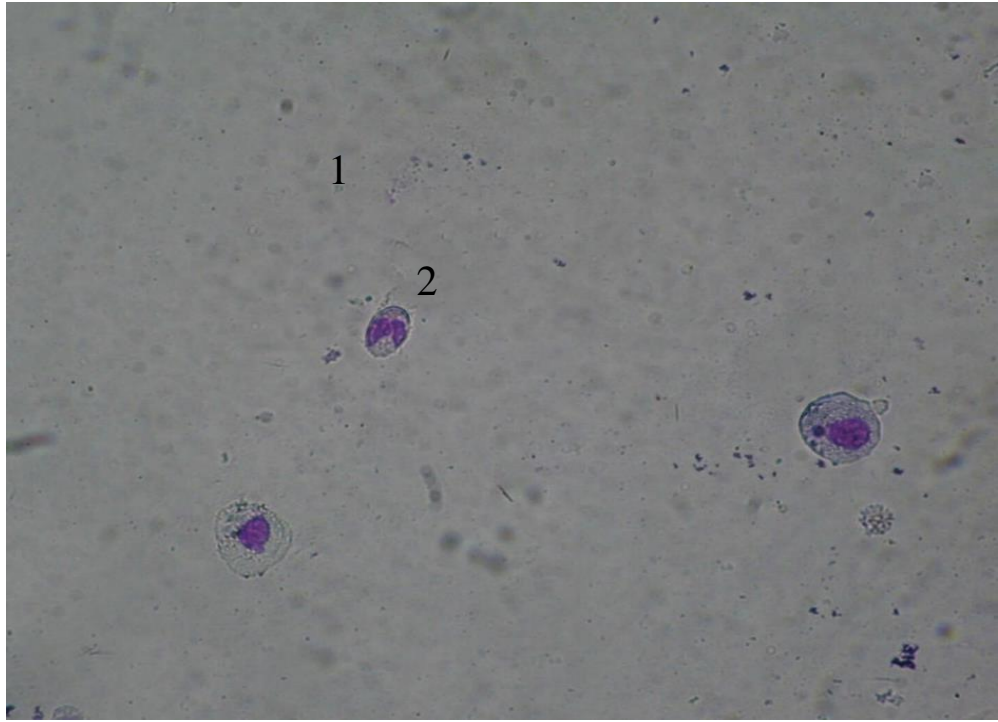


Рис. 3.2 Мікрофотограма мазка секрету лівої привушної залози хворого Р., 14 років, історія хвороби № 1235 на час первинного обстеження. Діагноз: гепатобластома правої долі печінки. PRETEXT II гр. T₃N₁M₀. На тлі нещільного фонового субстрату(1) визначаються поодинокі деструйовані нейтрофіли (2).

В цитограмах, отриманих із мазків-перевідбитків букального епітелію, визначалися поодинокі епітеліоцити та групами по 3 – 4 в полі зору з ядрами округлої форми, розташованих центрично, однакових розмірів, зустрічалися поодинокі «голі ядра» та прослідковувалася втрата цілісності клітинної мембрани епітеліальних структур (рис. 3.3).

Показник ЯЦВ клітин букального епітелію становив $0,018 \pm 0,06$ проти $0,024 \pm 0,09$ на час госпіталізації, а колонізаційна резистентність слизової оболонки щічних ділянок як в групі контролю, так і у хворих складала 1 бал.

Узагальнення результатів щодо показників РР, отриманої на час госпіталізації дозволило встановити, що її кількість та концентрація іонів водню в ній незначно зменшувались, порівняно з групою контролю. При цьому прослідковувалося підвищення її оптичної щільності в 1,5 і в'язкості в

1,2 рази, відповідно. Крім того, зафіксовано несуттєве зростання активності α -амілази, а концентрація МСМ перевищувала показник здорових в 1,3 рази (див. табл. 3.6).

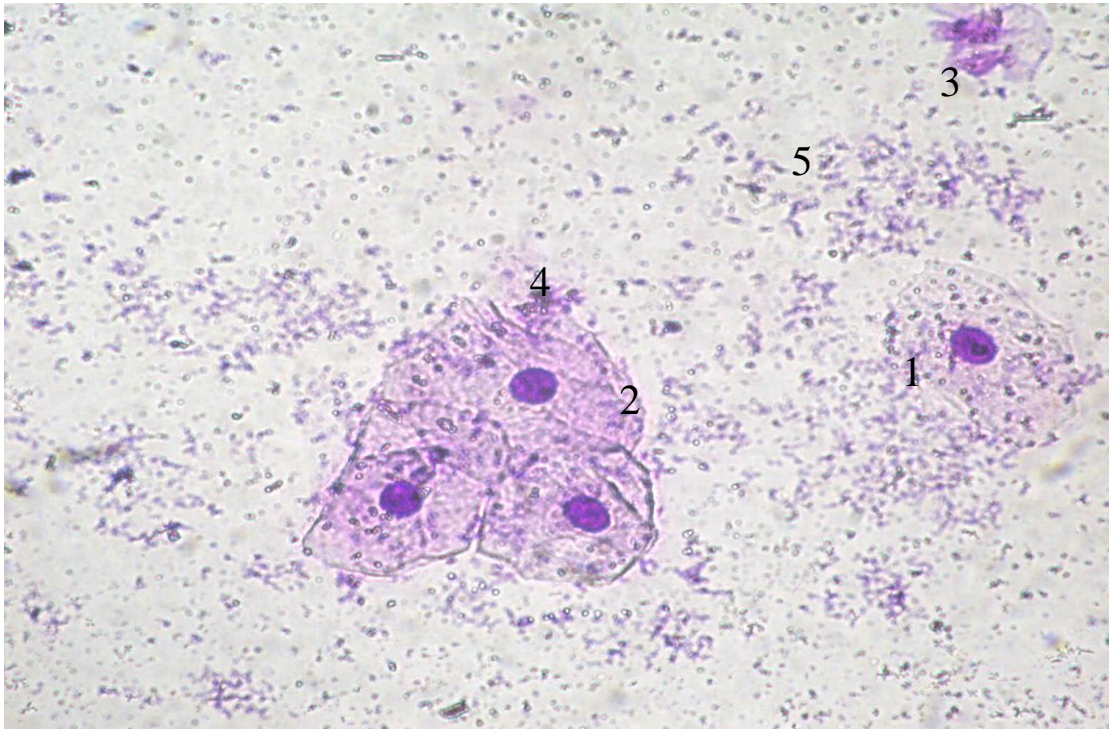


Рис. 3.3 Мікрофотограма мазка-перевідбитка з поверхні слизової оболонки щоки хворого Р., 14 років, історія хвороби № 1235 на час первинного обстеження. Діагноз: гепатобластома правої долі печінки. PRETEXT Пр. T₃N₁M₀. Визначається наявність поодиноких епітеліальних клітин (1) та згрупованих (2) з чітко контурованими ядрами (3), втратою чіткості контурів(4) та помірна кількість мікроорганізмів(5).

Аналіз результатів, що стосувався вмісту кальцію в РР, дозволив встановити, що його рівень в 1,2 рази був нижчий у порівнянні з групою здорових осіб. В той час, як при вивченні рівня Р вірогідної різниці між показником з контрольною групою не виявлено. Таке непропорційне порушення концентрації цих мінеральних компонентів ротової рідини у хворих призвело до зниження в 1,3 рази Са/Р коефіцієнту. На тлі зменшення швидкості саливації, та порушення співвідношення Са і Р зафіксовано

зниження в 1,4 рази показника мінералізуючого потенціалу ротової рідини (див. табл. 3.7).

Таблиця 3.6

Швидкість салівації, фізико-хімічні та біохімічні властивості ротової рідини у хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n=25)	Хворі	
		До початку I курсу хіміотерапії (n=25)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=25)
Швидкість салівації, мл/хв	0,44±0,02	0,37±0,03 $p_1 < 0,05$	0,27±0,02 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
pH, відн. Од.	6,71±0,32	6,63±0,14 $p_1 > 0,05$	5,04±0,11 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Оптична щільність, од. ОЩ	0,240±0,001	0,355±0,006 $p_1 < 0,05$	0,369±0,007 $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$
В'язкість, сП	2,38±0,06	2,86±0,05 $p_1 < 0,05$	3,55±0,07 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
α -амілаза, Мод/л	18,94±0,11	19,63±0,19 $p_1 > 0,05$	7,07±0,12 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
МСМ, у.о.	0,215±0,005	0,283±0,005 $p_1 < 0,05$	0,424±0,008 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітки:

p_1 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи та хворих до початку проведення I курсу хіміотерапії;

p_2 – вірогідність різниці між показниками хворих до та після проведення I курсу хіміотерапії;

p_3 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи та хворих після проведення I курсу хіміотерапії.

Таблиця 3.7

Показники складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини у хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини (M±m)

Показники	Група контролю (n=25)	Хворі	
		До початку I курсу хіміотерапії (n=25)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=25)
Ca, ммоль/л	1,12±0,08	0,91±0,05 p ₁ <0,05	0,72±0,09 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
P, ммоль/л	3,83±0,09	4,09±0,08 p ₁ >0,05	4,21±0,07 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Ca/P, коефіцієнт	0,29±0,01	0,22±0,02 p ₁ <0,05	0,17±0,03 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Мінералізуючий потенціал	0,47±0,01	0,33±0,03 p ₁ <0,05	0,19±0,04 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05

Примітка:

p₁ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи та хворих до початку проведення I курсу хіміотерапії;

p₂ – вірогідність різниці між показниками хворих до та після проведення I курсу хіміотерапії;

p₃ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи та хворих після проведення I курсу хіміотерапії.

На момент закінчення I курсу ПХТ загальний стан всіх дітей залишався тяжким по основному захворюванню. Із скарг хворі вказували на постійну слабкість, головокружіння, періодичну нудоту, напади блювання, зниження апетиту, а у 11 дітей (44,0%) його відсутність. При огляді зберігалася блідість шкірних покривів, з'явилася млявість, загальмованість, дратівливість. У 8 дітей (32,0%) мали місце ознаки часткової алопеції. Показники ЧСС, АТ та Рс різнилися в межах вікових норм. Аускультативно тони серця ритмічні, з обох сторін прослуховувалося везикулярне дихання, перкуторно – ясний легеневий звук. Температура тіла у 5 дітей (20,0%) сягала $37,2^{\circ} - 37,4^{\circ} \text{C}$, у решти на момент огляду показник знаходився в межах фізіологічної норми.

Асиметрія живота та біль при пальпації в ділянці об'ємного утворення черевної порожнини зберігалася у 18 пацієнтів (72,0%). Регіонарні лімфатичні вузли не збільшені. Фізіологічні відправлення були в нормі.

Крім того, 19 осіб (76,0%) вказували на виражене відчуття сухості в порожнині рота і підвищену спрагу, зміну харчових смаків та утруднене ковтання, у 12 із них (48,0%) було помітне порушення мови. Печію та кровотечу з ясен відмічали 17 хворих (68,0%), а 9 пацієнтів (36,0%) скаржилися на появу больових відчуттів і уражень слизової оболонки порожнини рота, що обтяжувало прийом їжі та погіршувало самопочуття. Ще 5 дітей (20%) чітко відзначали біль в ділянці кута нижньої щелепи та м'яких тканин в проекції привушних слинних залоз, інтенсивність яких посилювалася при відкриванні порожнини рота та жуванні.

При зовнішньому стоматологічному огляді у всіх пацієнтів спостерігалася виражена блідість обличчя, сухість червоної облямівки губ, при цьому у 20 хворих (80,0%) з утворенням ексфоціацій, здебільшого на нижній губі. У 14 – (56,0%) прослідковувалися явища ангулярного хейліту, що утруднювало відкривання рота в повному обсязі, та обмежувало доступ до огляду ПР.

При обстеженні СОПР простежувалися індивідуальні відмінності. Так у 7 дітей (28,0%) СО мала бліде забарвлення з ознаками пастозності, у решти

18 осіб (72,0%) визначалася еритематозна слизова оболонка порожнини рота на тлі якої у 9 із них (36,0%) візуалізувалися поодинокі ерозивні ураження локалізовані на слизовій нижньої губи, перехідної складки в проекції коренів премолярів та молярів, м'якого піднебіння, що відповідало мукозиту порожнини рота I-II ступеню тяжкості.

Оцінювання СО ясеневого краю у 19 пацієнтів (76,0%) візуально вказувало на гіперемію з синюшним відтінком міжзубних сосочків та його маргінальної частини. Пальпаторно визначався набряк та болісність, у решти 6 – (24,0%) ясна мали бліде забарвлення. Діагностичне зондування в ділянці зубо-ясеневій борозни у всіх пацієнтів провокувало кровоточивість.

Повторні дослідження, проведені після закінчення I курсу ПХТ показали, що показники КПВ+кп та КПВ майже не відрізнялися від попередніх величин. Між тим, за відсутності належного догляду за порожниною рота під час проведення I курсу ПХТ (див.табл. 3.3), простежувалася чітка тенденція до погіршення її гігієнічного стану про що свідчило підвищення значення індексу Green-Vermillion в 1,8 рази, і зниження якісної оцінки до «незадовільної». Крім того, в 7 разів зростав показник індексу РМА, що узгоджувалося з суттєвим поширенням запальних явищ в яснах, хоча вираженість проявів коливалася від легкого до важкого ступеню і носило вибіркового характер. Вірогідно, такі зміни обумовлені індивідуальною чутливістю тканин порожнини рота, в тому числі і слизової оболонки до цитостатиків. Так, у 12 пацієнтів (48,0%) показник РМА знаходився в межах 60%, що вказувало на поширення запалення та асоціювалося у 9 осіб (36,0%) з ураженнями ерозивного характеру, болісних, покритих фібриновою плівкою, подекуди з тенденцією до злиття, крім того, був наявний геморагічний симптом у вигляді самовільних ясенних кровотеч. У 10 пацієнтів (40,0%) індексна оцінка дозволила констатувати середній ступінь запалення, і тільки у 3 (12,0%) легкий.

Показник РВІ на кінець I курсу ПХТ в 3,3 рази перевищував висхідне значення. При діагностичному зондуванні у 9 осіб (36,0%) кровоточивість

відповідала 4 балам, у 10 пацієнтів (40,0%) її інтенсивність складала 3 бали і у 6 дітей (24,0%) ІК РВІ знаходився в межах 2 балів.

На момент закінчення I курсу ПХТ (див. табл. 3.4) УЗД ПСЗ виявило, що їх довжина та товщина знаходилися в межах попередніх значень, тоді як ширина і об'єм в 1,5 рази знижувалися у порівнянні з первинним оглядом.

Узагальнюючий аналіз швидкісних гемодинамічних показників (див. табл. 3.5) на кінець I курсу ПХТ встановив загальну стійку тенденцію до зростання у порівнянні з початковими значеннями. Так, максимальна систолічна швидкість кровотоку в середньому зросла в 1,2 рази, а кінцева діастолічна швидкість перевищила попередній показник в крупних судинах в 1,7 та в 1,8 рази в межах мілких судин. При цьому, систоло-діастолічне співвідношення знижувалося в 1,4 рази, а порівняння УМШ виявило її пришвидшення в 1,4 рази. Протилежна тенденція, а саме спрямування показника до зниження у порівнянні з попередніми значеннями встановлено щодо IR та PI, як межах крупних так і мілких судин ($p > 0,05$).

Дані параметри УЗДГ інтерпретуються як прояви стенотичних змін за рахунок деформації судин МЦР, що створює умови до змін фізіологічного ламінарного типу кровообігу на патологічний – турбулентний. Крім того, зафіксовані нами статистично достовірні зміни об'єму ПСЗ у хворих є маркером, що вказує на ущільнення їх тканин, обумовлюючи тим самим зниження функціональної активності залоз.

У зв'язку з цим на час завершення I курсу ПХТ кількість паротидного секрету зменшилася в 1,4 та у 1,7 рази, порівняно з попереднім терміном обстеження і контрольними величинами, відповідно.

Оцінка клітинного складу паротидного секрету на момент закінчення I курсу ПХТ дозволила встановити помірне підвищення щільності білкового субстрату та кількості фрагментованих нейтрофілів, окремо згрупованих колоній мікроорганізмів, розташованих як внутрішньоклітинно, так і за їх межами. Більшість клітинних структур на цей період спостереження мали ознаки гідропічної дистрофії (рис. 3.4).

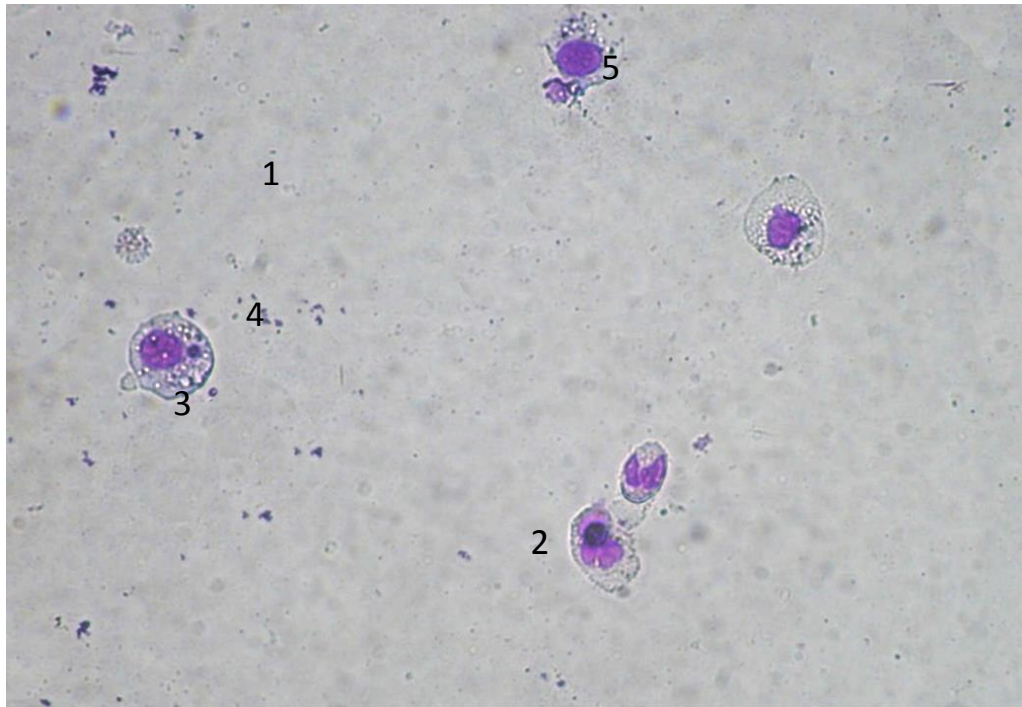


Рис. 3.4 Мікрофотограма мазка секрету лівої привушної залози хворого Р., 12 років, історія хвороби № 1235 на час повторного обстеження. Діагноз: гепатобластома правої долі печінки. PRETEXT Ір. T₃N₁M₀. На загальному фоні помірної щільності (1) визначається незначна кількість фрагментованих нейтрофілів(2), з ознаками гідропічної дистрофії(3), окремо згрупованих колоній мікроорганізмів(4), та розташованих внутрішньоклітинно (5).

Повторне вивчення цитогам з букальним епітелієм виявило на період завершення I курсу ПХТ збільшення кількості епітеліальних клітин, які мали поліморфні розміри і форму, «голі ядра» та виражене забруднення безпосередньо їх і фонового поля скупченнями мікроорганізмів. Подекуди визначалися ознаки гідропічної дистрофії (рис.3.5).

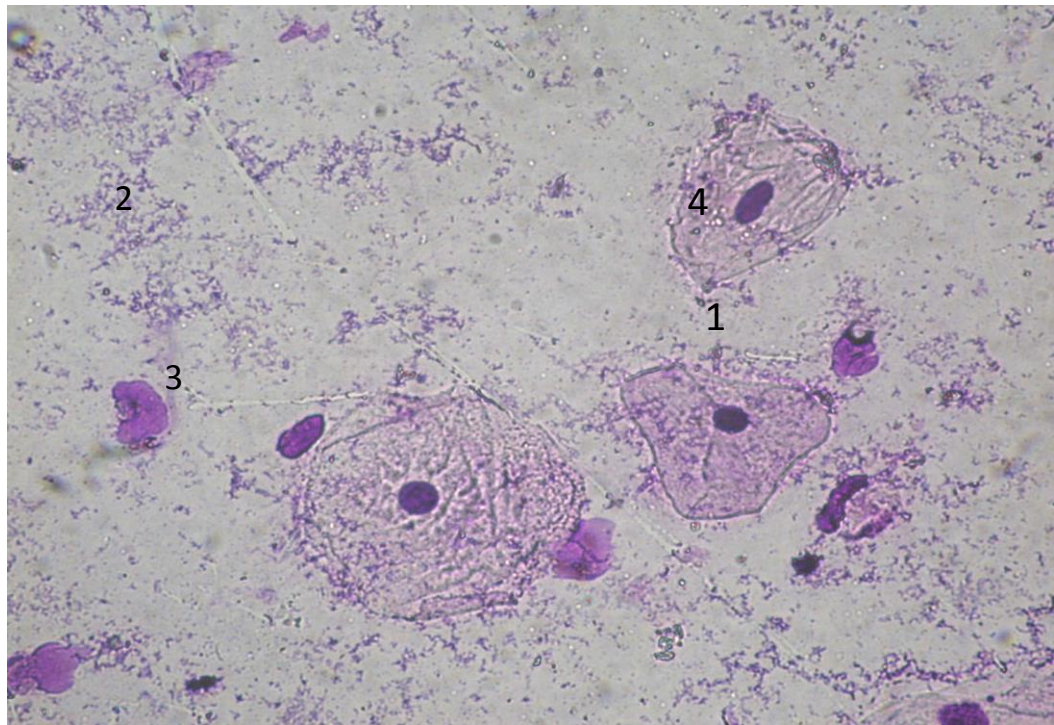


Рис. 3.5 Мікрофотограма мазка-перевідбитка зі слизової оболонки щоки хворого Р., 12 років, історія хвороби № 1235 на час повторного обстеження. Діагноз: гепатобластома правої долі печінки. PRETEXT ІІр. T₃N₁M₀. Визначаються епітеліальні структури різної форми і розмірів (1), виражена ступінь контамінації мікроорганізмами (2), та «голі ядра» (3). Подекуди визначалися ознаки гідропічної дистрофії (4).

На момент закінчення I курсу поліхіміотерапії ЯЦВ клітин букального епітелію у порівнянні з попереднім обстеженням зменшилося в 1,4 рази і становило $0,013 \pm 0,04$, а колонізаційна резистентність СОПР зростала до 2 балів.

По завершенню I курсу ПХТ (див. табл. 3.6) зафіксовано зниження показників швидкості саливації і рН РР порівняно з першим обстеженням в 1,3 рази. Значення оптичної щільності зростало, проте, достовірно воно різнилося тільки у порівнянні з контрольною групою. Показник в'язкості в 1,4 та 1,2 рази перевищував контрольні значення на час госпіталізації, відповідно. Порівняння рівня активності α -амілази виявило її помітне

зниження проти попереднього значення в 2,7 рази, а концентрація МСМ зростала у 1,5 рази [115,116].

На цей час концентрація іонів Са знижувалася у 1,5 рази, хоча зміни вмісту Р залишалися без вірогідної різниці між показником у групах порівняння. Відповідно, у 1,2 і 1,7 рази знизилися кальцій-фосфорний коефіцієнт та показник мінералізуючого потенціалу ротової рідини (див. табл. 3.7).

Таким чином, на час завершення I курсу ПХТ простежувалося погіршення загально-соматичного стану хворих, що асоціювалося відповідними змінами в стоматологічному статусі і константах ротової рідини. Так, значення КПВ+кп та КПВ знижувалися проте, без статистично достовірної різниці і інтенсивність карієсу залишалася за оціночними критеріями ВООЗ «низькою». Тоді як, усереднені абсолютні величини індексів Green-Vermillion, РМА, РВІ вказували на незадовільний рівень гігієни порожнини рота та наявність ознак запалення в тканинах пародонту, а саме: гіперемія з цианотичним відтінком, набряк слизової оболонки ясеневого краю та міжзубних сосочків з ознаками як спонтанної кровоточивості, так і під час подразнення їх зубною щіткою чи стоматологічним інструментом при діагностичному зондуванні, що асоціювалося на даному етапі лікування з розвитком мукозиту I і II ступеню.

Зменшення в об'ємі ПСЗ, ущільнення їх структури, які виявлені УЗД, та зміни показників гемодинаміки за даними УЗДГ вказують на наявність ознак обмеженого кровопостачання в басейні розташування залоз. Дослідження кількості паротидного секрету свідчило про зниження секреторної активності ПСЗ, а клітинний склад його цитограм опосередковано вказує на наявність в них реактивних змін.

Вивчення клітинного складу мазків-перевідбитків букального епітелію виявило збільшення кількості його зруйнованих форм та нейтрофілів, посилення ступеня контамінації їх мікроорганізмами, як і фонового поля. Значне зниження показника ЯЦВ вказує на виражений процес десквамації

епітелію, що супроводжується деструктивними змінами епітеліальних клітинних структур слизової оболонки. Зростання колонізаційної резистентності СОПР у хворих до 2 балів вказує на високий рівень контамінації поверхневих шарів епітеліальної вистилки, що додатково створює умови для активізації мікробної флори і високу вірогідність розвитку запального процесу тканин ротової порожнини.

Також прослідковується зменшення продукції РР, зниження рівня її рН та активності альфа-амілази, підвищення оптичної щільності, в'язкості і кількості МСМ. Крім того, на тлі зменшення швидкості салівації змінюється співвідношення Са і Р, внаслідок чого знижується показник кальцій-фосфорного коефіцієнту, що в сукупності негативно впливає на формування мінералізуючого потенціалу ротової рідини.

3.2 Результати клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які лікувалися відповідно протоколу надання медичної допомоги і отримували II курс поліхіміотерапії

На момент початку II курсу ПХТ, який розпочинали через 3-4 тижні після завершення I, під нашим спостереженням із 25 залишилося 23 пацієнти, так як 2 особи з об'єктивних причин продовжили лікування в умовах інших профільних лікувальних закладів.

На час клінічного обстеження, до проведення II курсу ПХТ, загальний стан хворих фіксувався як середньої тяжкості і тяжкий по основному захворюванню, проте, діти правильно орієнтувалися в просторі та часі, вони стали активніші. При опитуванні з'ясовано, що за період перерви у переважної кількості хворих нормалізувався сон, покращився апетит, хоча 4 дитини (17,4%) продовжували скаржитися на зміну або відсутність сприйняття харчових смаків та запахів. Крім того, при спілкуванні у всіх 23 пацієнтів спостерігалися ознаки невротичних порушень у поведінці різного

ступеню вираженості, у 6 із них (26,1%) напади нервозності помітно змінювалися загальмованістю.

Із анамнезу за період перерви між черговими курсами ПХТ встановлено, що у 5 дітей (21,7%) мали місце прояви афтозного стоматиту у вигляді болісних поодиноких ерозивних уражень СОПР та загострення хронічного катарального гінгівіту, проте за медичною допомогою вони не зверталися. Між тим, 6 хворим (26,1%) за період перерви надавалася кваліфікована терапевтична та хірургічна стоматологічна допомога з приводу лікування карієсу та його ускладнень, яке проводилося під загальним знеболенням.

При огляді шкірні покриви чисті, з сірувато-жовтим відтінком, тургор збережений. У 8 пацієнтів (34,7%) залишалася часткова алопеція, ЧСС, АТ, ЧДР та Рs відповідали віковим межам норми. Аускультативно серцеві тони були ритмічні, з обох сторін прослуховувалося везикулярне дихання, перкуторно – ясний легеневий звук. Температурний показник знаходився в межах від 36,1°C до 37,0°C. У 14 пацієнтів (60,8%) зберігався абдомінальний синдром у вигляді появи періодичних больових відчуттів, асиметрії живота та його збільшення. Пальпаторно – поверхневі периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Фізіологічні відправлення були в нормі.

При з'ясуванні стоматологічного статусу 17 осіб (73,9%) звертала на себе увагу наявність постійної сухості в порожнині рота, що заважало їм при розмові, пережовуванні їжі та утруднювало ковтання, 18 дітей (78,2%) скаржилися на біль, печію та кровоточивість ясен, як самовільну так і при чищенні зубів.

При об'єктивному стоматологічному обстеженні на початку II курсу ПХТ у всіх хворих залишалася помітна блідість обличчя, ознаки асиметрії чи набряку відсутні. Підщелепні лімфатичні вузли не збільшені. При огляді червоної облямівки губ у 14 дітей (60,8%) вона залишалася сухою, у 6 – (26,1%) з явищами ангулярного хейліту на стадії епітелізації. Відкривання ПР безболісне.

Слизова оболонка порожнини рота візуально без видимих патологічних змін, проте, у 10 дітей (43,5%) вона залишалася еритематозною, у 7 – (30,4%) виглядала блідою, пастозною, і тільки у 6 – (26,1%) мала природне забарвлення.

Огляд ясен у 12 осіб (52,1%) виявив їх гіперемію з синюшним відтінком, ущільненнями та набряком міжзубних сосочків. У решти хворих вони мали бліде забарвлення з ознаками незначного набряку та болю і кровоточили при діагностичному зондуванні.

Показник КПВ+кп збільшився проти висхідного значення і становив $2,0 \pm 0,09$, що пов'язано з фізіологічною зміною тимчасових зубів. Значення КПВ зросло до $2,56 \pm 0,11$ за рахунок виявлення рецидивуючого та гострого поверхневого фісурного і цервікального карієсу, переважно жувальної групи зубів. У 2 хворих (8,7%) за період перерви було зафіксовано чергове загострення хронічних форм періодонтиту в 7.6 та 8.6 зубах, що стало показанням до їх видалення.

Дослідження індексу гігієни засвідчило позитивну динаміку, в порівнянні з завершенням I курсу поліхіміотерапії, що супроводжувалося зниженням показника до $1,74 \pm 0,06$, хоча це не мало достовірної різниці значень і носило індивідуальний характер. Так, не дивлячись на перерву між курсами лікування, у 3 осіб (13,0%) значення залишалося в межах «незадовільного», у 14 – (60,9%) трактувалося як «задовільний» і тільки у 6 – 26,1%) він був «добрий». Низький рівень гігієни обумовлений відмовою 17 дітей (73,9%) від регулярного чищення зубів і догляду за порожниною рота ще на 2-4 день від початку отримання I курсу поліхіміотерапії. Головним чином, це пов'язано з появою больових відчуттів та кровоточивості ясен при рухах зубної щітки, а застосування не раціонально підбраної зубної пасти викликало неприємні відчуття. Крім того, за даними літератури збільшення кількості нашарувань підвищує ступінь злушення епітелію слизової оболонки та сприяє приєднанню змішаної мікрофлори, що підтверджується і нашими дослідженнями [10,89,166,174,237,240].

Також, на момент початку II курсу простежувалася тенденція до зниження інтенсивності клінічних проявів запального характеру в яснах, про що свідчило падіння індексу РМА до $28,77 \pm 0,93\%$. При цьому, у 15 дітей (65,2%) це відповідало легкому ступеню тяжкості запалення, у 8 – (34,8%) – середньому. Індекс РВІ дорівнював $2,65 \pm 0,04$ балів, що вказувало на зниження ступеня проникливості СО ясеневого краю за цей проміжок часу ($p > 0,05$) (див. табл. 3.8).

Аналіз результатів УЗД привушних слинних залоз стосовно їх розмірів на момент початку II курсу поліхіміотерапії виявив тенденцію до незначного збільшення їх довжини, ширини, товщини, відносно попереднього обстеження, що вплинуло на їх об'єм, який зріс в 1,2 рази (див. табл. 3.9). Щодо структури залоз, то вона практично не змінювалася, залишаючись середньої ехогенності, на фоні якої простежувалися поодинокі лінійні гіперехогенні тяжі.

Узагальнення швидкісних показників мікроциркуляторного русла на момент початку II курсу поліхіміотерапії виявило протилежну тенденцію у порівнянні з попередніми обстеженням, а саме їх зниження. Так, співставлення значень максимальної систолічної швидкості зафіксувало її сповільнення в 1,2 рази, а кінцевої діастолічної швидкості в 1,3 рази, одночасно, як в крупних так і в мілких судинах. Схожа тенденція зберігалася і відносно усередненої максимальної швидкості, показник якої в крупних судинах знижувався в 1,2, тоді як в мілких в 1,3 рази. При цьому, систоло-діастолічне співвідношення в басейні привушних слинних залоз, навпаки зростало, хоча і без достовірно вірогідної різниці.

Аналіз показників індексу резистивності виявив, що їх значення між періодами спостереження практично не змінювалися ($p > 0,05$). Щодо показника пульсаційного індексу, то зафіксоване його спрямування в бік зростання, проте теж без достовірно різниці значень (див. табл. 3.10).

Кількість продукції паротидного секрету на час початку II курсу поліхіміотерапії збільшилася в 1,2 рази, порівняно з попереднім терміном обстеження.

Клітинний склад паротидного секрету і цитограм букального епітелію на цей час значно не відрізнявся від попереднього терміну обстеження, але прослідковувалося деяке зменшення деструйованих форм нейтрофілів та наявність «голих ядер» букального епітелію.

Аналіз показника ядерно-цитоплазматичного співвідношення цих клітин зафіксував його спрямування до зростання, проте без достовірно статистичної різниці у порівнянні з попереднім обстеженням. Колонізаційна резистентність слизової оболонки щічних ділянок сягала 1 бала.

Перед початком II курсу лікування прослідковувалася тенденція до підвищення функціональної активності слинних залоз. Але, не дивлячись на перерву в 3-4 тижні між циклами протипухлинної терапії, швидкість саливації залишалася сповільненою і становила $0,30 \pm 0,02$ мл/хв, проти $0,44 \pm 0,02$ мл/хв, в групі контролю та $0,27 \pm 0,02$ мл/хв, на кінець I курсу хіміотерапії.

Стала тенденція до підвищення зберігалася і у відношенні кислотно-лужної рівноваги, оптичної щільності та в'язкості ротової рідини. При цьому активність альфа-амілази підвищилася в 1,8 рази порівняно з попереднім значенням ($12,91 \pm 0,08$ Мод/л проти $7,07 \pm 0,12$ Мод/л, відповідно). Визначення концентрації молекул середньої маси виявило зниження його показника до $0,390 \pm 0,01$ у.о. (див.табл.3.11).

Аналіз складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини на період початку проведення II курсу ПХТ встановив тенденцію до зростання рівню кальцію та зниження вмісту фосфору, що у поєднанні позитивно впливало на показник кальцій-фосфорного коефіцієнту, хоча і без статично достовірної різниці. Щодо мінералізуючого потенціал ротової рідини, то він залишався на низькому рівні ($0,24 \pm 0,03$) незважаючи на підвищення показника Са. (див. табл.3.12).

Показники стану гігієни порожнини рота та тканин пародонта (M±m)

Показники	Контроль на група (n=25)	Група хворих дітей			
		До початку I курсу хіміотерапії (n=25)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=25)	На початку II курсу хіміотерапії (n=23)	По завершенню II курсу хіміотерапії (n=23)
Індекс Green-Vermillion, бали	0,52±0,02	1,13±0,04 p ₁ <0,05	2,09±0,06 p ₂ <0,05	1,74±0,06 p ₃ <0,05	2,79±0,09 p ₄ <0,05
Індекс РМА, %	0	4,78±0,16 p ₁ <0,05	34,14±1,16 p ₂ <0,05	28,77±0,93 p ₃ >0,05	41,45±1,46 p ₄ <0,05
Індекс кровоточивості РВІ за H.P.Muhlemann, бали	0	0,92±0,03 p ₁ <0,05	3,06±0,05 p ₂ <0,05	2,65±0,04 p ₃ >0,05	3,31±0,04 p ₄ <0,05

Примітки:

p₁ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації;p₂ – вірогідність різниці між показниками на час госпіталізації та по завершенню I курсу хіміотерапії;p₃ – вірогідність різниці між показниками по завершенню I курсу хіміотерапії та на початку II курсу хіміотерапії;p₄ – вірогідність різниці між показниками у хворих на початку та по завершенню II курсу хіміотерапії.

Розміри привушних слинних залоз у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини ($M \pm m$)

Показники		Контрольна група (n=10)	До початку I курсу хіміотерапії (n= 25)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=25)	До початку II курсу хіміотерапії (n= 23)	По завершенню II курсу хіміотерапії (n=23)
Розміри	Довжина, см	5,47±0,09	4,75±0,09 $p_1 > 0,05$	4,70±0,08 $p_2 > 0,05$	4,76±0,21 $p_3 > 0,05$	4,12±0,19 $p_4 > 0,05$
	Товщина см	1,62±0,05	1,55±0,04 $p_1 > 0,05$	1,52±0,05 $p_2 > 0,05$	1,54±0,07 $p_3 > 0,05$	1,44±0,06 $p_4 > 0,05$
	Ширина, см	2,57±0,06	2,54±0,05 $p_1 > 0,05$	1,74±0,03 $p_2 < 0,05$	1,94±0,09 $p_3 > 0,05$	1,72±0,08 $p_4 > 0,05$
	Об'єм см ³	11,38±0,17	9,35±0,18 $p_1 < 0,05$	6,20±0,12 $p_2 < 0,5$	7,44±0,23 $p_3 < 0,05$	6,13±0,26 $p_4 < 0,05$

Примітки:

p_1 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації;

p_2 – вірогідність різниці між показниками на час госпіталізації та по завершенню I курсу хіміотерапії;

p_3 – вірогідність різниці між показниками по завершенню I курсу хіміотерапії та на початку II курсу хіміотерапії;

p_4 – вірогідність різниці між показниками у хворих на початку та по завершенню II курсу хіміотерапії.

Таблиця 3.10

Показники ультразвукової доплерографії судинного русла привушних слинних залоз у дітей зі злюкисними пухлинами черевної порожнини (M±m)

Показники	Вид судин	Контроль на група (n=10)	До початку I курсу хіміотерапії (n= 25)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=25)	До початку II курсу хіміотерапії (n= 23)	По завершенню II курсу хіміотерапії (n=23)
1	2	3	4	5	6	7
Vnc, cm/c	Крупні судини	36,73±0,28	40,78±0,67 p ₁ >0,05	48,48±0,78 p ₂ <0,05	39,12±0,44 p ₃ <0,05	28,09±0,32 p ₄ <0,05
	Мілкі судини	16,56±0,17	14,95±0,29 p ₁ >0,05	19,92±0,38 p ₂ <0,05	15,55±0,13 p ₃ <0,05	11,78±0,04 p ₄ <0,05
Vd, cm/c	Крупні судини	6,93±0,13	4,31±0,09 p ₁ <0,05	7,39±0,15 p ₂ >0,05	5,56±0,11 p ₃ <0,05	4,96±0,24 p ₄ >0,05
	Мілкі судини	5,41±0,16	2,96±0,06 p ₁ <0,05	5,48±0,11 p ₂ <0,04	4,16±0,06 p ₃ <0,05	4,08±0,21 p ₄ >0,05
Vnc/ Vd cm/c	Крупні судини	5,29±0,19	9,45±0,18 p ₁ <0,05	6,59±0,13 p ₂ <0,05	7,03±0,09 p ₃ <0,05	5,51±0,24 p ₄ >0,05
	Мілкі судини	3,09±0,21	5,06±0,12 p ₁ <0,05	3,63±0,08 p ₂ <0,05	3,73±0,04 p ₃ <0,05	2,88±0,05 p ₄ >0,05

Продовження табл. 3.10

УМШ, см/с	Крупні судини	16,86±0,25	16,46±0,27 $p_1 > 0,05$	21,08±0,39 $p_2 < 0,05$	16,74±0,17 $p_3 < 0,05$	12,67±0,29 $p_4 < 0,05$
	Мілкі судини	9,13±0,19	6,95±0,12 $p_1 < 0,05$	10,29±0,16 $p_2 < 0,05$	7,94±0,09 $p_3 < 0,05$	6,65±0,18 $p_4 < 0,05$
Індекс RI, ум. Од.	Крупні судини	0,80±0,04	0,89±0,01 $p_1 > 0,05$	0,84±0,02 $p_2 > 0,05$	0,85±0,06 $p_3 > 0,05$	0,82±0,06 $p_4 > 0,05$
	Мілкі судини	0,67±0,03	0,81±0,02 $p_1 < 0,05$	0,73±0,02 $p_2 > 0,05$	0,73±0,03 $p_3 > 0,05$	0,65±0,02 $p_4 > 0,05$
Індекс RI, ум. Од.	Крупні судини	1,76±0,08	2,22±0,05 $p_1 < 0,05$	1,94±0,04 $p_2 > 0,05$	2,01±0,10 $p_4 > 0,05$	1,80±0,08 $p_4 > 0,05$
	Мілкі судини	1,22±0,05	1,73±0,04 $p_1 < 0,05$	1,40±0,03 $p_2 < 0,05$	1,43±0,05 $p_4 > 0,05$	1,16±0,04 $p_4 < 0,05$

Примітки:

p_1 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації;

p_2 – вірогідність різниці між показниками на час госпіталізації та по завершенню I курсу хіміотерапії;

p_3 – вірогідність різниці між показниками по завершенню I курсу хіміотерапії та на початку II курсу хіміотерапії;

p_4 – вірогідність різниці між показниками у хворих на початку та по завершенню II курсу хіміотерапії.

Швидкість салівації, фізико-хімічні та біохімічні властивості ротової рідини у хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини (M± m)

Показники	Контрольна група (n=25)	Хворі			
		До початку I курсу хіміотерапії (n=25)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=25)	До початку II курсу хіміотерапії (n=23)	По завершенню II курсу хіміотерапії (n=23)
Швидкість салівації, мл/хв	0,44±0,02	0,37±0,03 p ₁ <0,05	0,27±0,02 p ₂ <0,05	0,30±0,02 p ₃ >0,05	0,24±0,04 p ₄ <0,05
pH, відн. Од.	6,71±0,13	6,63±0,14 p ₁ >0,05	5,04±0,11 p ₂ <0,05	5,8±0,12 p ₃ >0,05	5,0±0,11 p ₄ <0,05
Оптична щільність, од.ОЩ	0,240±0,01	0,355±0,06 p ₁ <0,05	0,369±0,07 p ₂ <0,05	0,365±0,07 p ₃ >0,05	0,632±0,01 p ₄ <0,05
В'язкість, сП	2,38±0,06	2,86±0,05 p ₁ <0,05	3,55±0,07 p ₂ >0,05	3,04±0,06 p ₃ <0,05	4,42±0,18 p ₄ <0,05
α-амілаза, Мод/л	18,94±0,11	19,63±0,16 p ₁ >0,05	7,07±0,12 p ₂ <0,05	12,91±0,08 p ₃ <0,05	6,84±0,17 p ₄ <0,05
МСМ, у.о.	0,215±0,02	0,283±0,05 p ₁ <0,05	0,424±0,08 p ₂ <0,05	0,390±0,01 p ₃ >0,05	0,444±0,03 p ₄ <0,05

Примітки:

- p₁ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації;
 p₂ – вірогідність різниці між показниками на час госпіталізації та по завершенню I курсу хіміотерапії;
 p₃ – вірогідність різниці між показниками по завершенню I курсу хіміотерапії та на початку II курсу хіміотерапії;
 p₄ – вірогідність різниці між показниками у хворих на початку та по завершенню II курсу хіміотерапії.

Показники складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини онкохворих дітей в динаміці спостереження (M±m)

Показники	Контрольна група (n=25)	Хворі			
		До початку I курсу хіміотерапії (n=25)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=25)	До початку II курсу хіміотерапії (n=23)	По завершенню II курсу хіміотерапії (n=23)
Са, ммоль/л	1,12±0,08	0,91±0,05 p ₁ <0,05	0,72±0,09 p ₂ <0,05	0,80±0,09 p ₃ >0,05	0,78±0,06 p ₄ >0,05
Р, ммоль/л	3,83±0,09	4,09±0,08 p ₁ >0,05	4,21±0,07 p ₂ >0,05	4,0±0,09 p ₃ >0,05	3,90±0,12 p ₄ >0,05
Са/Р, коефіцієнт	0,29±0,01	0,22±0,02 p ₁ <0,05	0,17±0,03 p ₂ <0,05	0,20±0,01 p ₃ <0,05	0,20±0,04 p ₄ >0,05
Мінералізуючий потенціал	0,47±0,01	0,33±0,03 p ₁ <0,05	0,19±0,04 p ₂ <0,05	0,24±0,03 p ₃ <0,05	0,19±0,03 p ₄ <0,05

Примітки:

p₁ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації;

p₂ – вірогідність різниці між показниками на час госпіталізації та по завершенню I курсу хіміотерапії;

p₃ – вірогідність різниці між показниками по завершенню I курсу хіміотерапії та на початку II курсу хіміотерапії;

p₄ – вірогідність різниці між показниками у хворих на початку та по завершенню II курсу хіміотерапії.

На момент закінчення II курсу ПХТ загальний стан хворих фіксувався як середньої тяжкості і тяжкий по основному захворюванню, проте, вони правильно орієнтувалися в просторі в собі та часі, активність їх була знижена, більшість притримувалася ліжкового режиму. Діти мляві, при спілкуванні спостерігається дратівливість або загальмованість.

При опитуванні пацієнти скаржилися на загальну слабкість, головний біль, зниження апетиту, нудоту, напади блювання, а у 5 дітей (21,7%) його відсутність. Май же всіх пацієнтів турбувало відчуття сухості та печії слизової оболонки порожнини рота, підвищена спрага, зміну харчових присмаків та утруднене ковтання. Крім того, 6 пацієнтів (26,0%) турбували больові відчуття вздовж нижньої щелепи та в прилеглих до них м'яких тканинах. Із всіх, 9 дітей (39,1%) акцентували увагу на тому, що після отримання чергового курсу ПХТ у них з'явилися біль за грудною кліткою в ділянці серця.

Об'єктивно шкірні покриви тіла мали сірувато-жовтий відтінок, тургор був збережений. У 12 пацієнтів (52,2%) зберігалася часткова алопеція. ЧСС, АТ, та Ps мали незначні відхилення від норми. Аускультативно серцеві тони були ритмічні, з обох сторін прослуховувалося везикулярне дихання, перкуторно – ясний легеневий звук. Температурна крива знаходилася в межах від 36,8°C до 37,4°C.

Абдомінальний синдром у вигляді появи періодичних больових відчуттів, асиметрії живота та його збільшення зберігався у 14 пацієнтів (60,9%). Пальпаторно – регіонарні лімфатичні вузли були не збільшені. Фізіологічні відправлення в нормі.

За результатами ЕКГ на період закінчення II курсу ПХТ у 16 хворих (69,5%) зафіксовані зміни у вигляді збільшення амплітуди відхилення сегменту ST у відведенні V₄, що вказувало на наявність ознак притаманних токсичній ішемії міокарду.

При візуальному об'єктивному стоматологічному огляді спостерігалася блідість та пастозність обличчя, сухість червоної облямівки губ, при цьому у

8 із них (34,8%) це супроводжувалося тільки утворенням ексфоліацій і тріщин, тоді як у 15 – (65,2%) у поєднанні з явищами ангулярного хейліту, що утруднювало відкривання рота.

Огляд слизової оболонки порожнини рота виявив, що у 6 дітей (26,1%) вона була у вигляді блідої з ознаками пастозності, тоді як у 17 осіб (73,9%) чітко визначалася еритема, при цьому, у 13 із них (56,5%) на тлі еритеми були наявні поодинокі ерозії розміром 3x5 мм покриті білим або сіруватим нальотом на слизовій верхньої губи, яка прилягає до вуздечки та в ділянці нижньої губи (рис. 3.6).



Рис. 3.6 Вигляд ерозії на слизовій оболонці нижньої губи хворого Ч., 10 років, історія хвороби № 9383 на момент закінчення II курсу ПХТ. Діагноз: Нейробластома, стадія II, клінічна група II. Мукозит порожнини рота II ступеню, хронічний катаральний генералізований гінгівіт I ступеню тяжкості, флюороз IV ступеню тяжкості.

У 4 пацієнтів (17,4%) візуалізувалися по 4-5 елементів поряд розміщених ерозивних елементів покритих білуватим нальотом з тенденцією

до злиття, локалізованих на м'якому піднебінні, слизовій оболонці щічної ділянки по лінії змикання зубів, перехідній складці. (рис. 3.7).

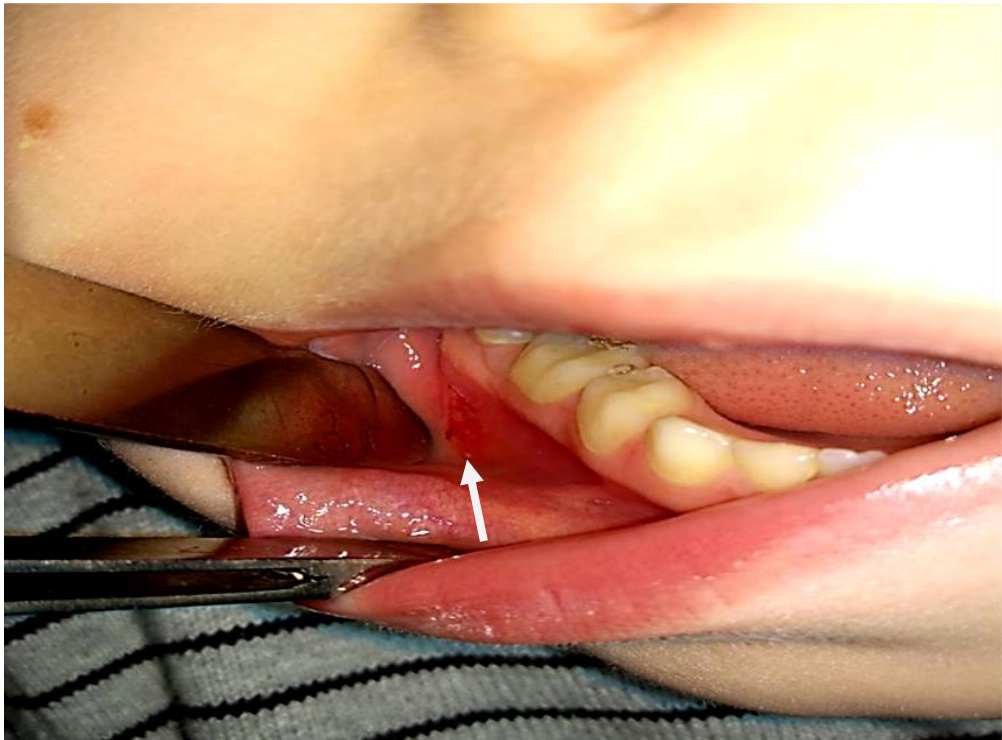


Рис. 3.7 Вигляд «свіжої» ерозії слизової оболонки в ділянці перехідної складки справа в області проекції коренів 8.4, 8.5 зубів хворого Г., 6 років, історія хвороби № 5214. Діагноз: Нейробластома, стадія II, клінічна група III. Мукозит порожнини рота II ступеню.

Слизова оболонка ясеневого краю на час обстеження після закінчення II курсу поліхіміотерапії у 17 пацієнтів (73,9%) була гіперемована з синюшним відтінком, у решти мала блідий колір, проте без винятку, у всіх при пальпації визначався набряк, болісність, а діагностичне зондування викликало значну кровоточивість. (рис. 3.8).

Стоматологічне обстеження, проведене після закінчення II курсу поліхіміотерапії, показало, що показники КПВ+кп та КПВ знаходилися на рівні попередніх, так як проміжок часу між оглядами був достатньо коротким.



Рис. 3.8 Вигляд слизової оболонки ясен хворого Д 14 років, історія хвороби № 5717 на момент закінчення II курсу ПХТ. Діагноз: Нейробластома, стадія II, клінічна група III. Мукозит порожнини рота I ступеню, хронічний генералізований катаральний гінгівіт, флюороз III ступеню тяжкості.

Показник індексу Green-Vermillion зростав у порівнянні з попереднім значенням в 1,6 рази і сягав $2,79 \pm 0,09$ балів, що свідчило про знане погіршення гігієнічного стану порожнини рота у хворих дітей, і є додатковим небажаним та провокуючим фактором розвитку стоматологічної патології в цієї категорії пацієнтів (див. табл. 3.8).

Визначення індексу РМА встановило його підвищення в 1,4 рази, проти попереднього показника. Співставлення значень даного показника і

характеру змін у тканинах пародонта, які спостерігалися на момент закінчення II курсу поліхіміотерапії, вказувало на формування в яснах стійких проявів запальних явищ, що, на нашу думку, віддзеркалює феномен наростання токсичного ефекту від хіміотерапевтичних препаратів.

Узагальнення результатів щодо індексу РВІ виявило його підвищення до $3,31 \pm 0,04$ балів, що в 3,6 рази перевищувало висхідне значення (див. табл. 3.8). Необхідно підкреслити той факт, що показник РВІ мав певні індивідуальні коливання. Так, у 5 пацієнтів (21,74%) значення показника було в межах 2 балів, у 4 осіб (17,4%) інтенсивність кровоточивості відповідала 3 балам, у 14 дітей (60,86%) при зондуванні ясенних сосочків кров повністю заповнювала ясеневу борозну і покривала шийку зуба, що узгоджувалося з 4 бальною позначкою, та відповідно до класичної інтерпретації значень індексу свідчило про значну вираженість патологічних змін у тканинах пародонту (рис.3.9). Узагальнення його числових значень виявило чітку наростаючу залежність від кількості отриманих курсів ПХТ (див. табл. 3.8).

Порівняльний аналіз даних ультразвукового дослідження, які характеризували розміри (довжину, товщину, ширину) привушних слинних залоз виявив, що різниця показників до і після II курсу поліхіміотерапії була недостовірною ($p > 0,05$) з тенденцією до зниження та носила індивідуальний характер. Тоді як узагальнення показників їх об'єму виявило зменшення показника в 1,2 рази (див. табл. 3.9).

Стосовно структури ПСЗ, то вона залишалася середньої ехогенності, проте кількість гіперехогенних включень у вигляді тяжів збільшилося і візуалізувалися головним чином вздовж протоки слинної залози, яка у 6 осіб (26,0%) була нерівномірно розширена.

Аналіз результатів УЗДГ (див.табл. 3.10) на даний період обстеження встановив чітку тенденцію до сповільнення швидкості кровотоку в привушних слинних залоз проти попереднього обстеження. Порівняння максимальної систолічної швидкості зафіксувало її зниження в 1,4 та в 1,3

рази в крупних та мілких судинах, відповідно. Тоді як, сповільнення кінцевої діастолічної швидкості, у порівнянні з попереднім показниками, було менш помітним і його цифрові значення не мали достовірної різниці в обох видах судин.



Рис. 3.9 Вигляд ясеневого краю хворого Д., 14 років, історія хвороби № 5119 на момент закінчення II курсу ПХТ. Діагноз: Нейробластома, стадія II, клінічна група III. Мукозит порожнини рота I ступеню, хронічний генералізований катаральний гінгівіт, флюороз II ступеню тяжкості.

Спрямування до зниження в 1,3 рази простежувалася і стосовно показника систоло-діастолічного співвідношення. Помітно різнилося значення УМШ. Так, в крупних судинах вона сповільнювалася в 1,3, тоді як в межах мілких в 1,2 рази, що вказувало на прогресуюче обмеження кровопостачання в басейні привушних слинних залоз.

Узагальнюючий порівняльний аналіз індексів резистивності та пульсаційного індексу на кінець II курсу ПХТ загалом зафіксував їх

зниження порівняно з попередніми значеннями. Хоча, максимальне достовірне зниження в 1,2 рази зафіксоване тільки відносно коливань пульсаційного індексу в межах мілких судин, що може свідчити про обмеження колатерального кровотоку в ПСЗ.

На цей час прослідковувалося зменшення продукції паротидного секрету, кількість якого знижувалася в 2,0 рази по відношенню до висхідного. При дослідженні цитограм паротидного секрету звертала на себе увагу наявність в ньому значної кількості деструйованих нейтрофільних лейкоцитів з більш виразнішими проявами в них гідропічної дистрофії та появою поодиноких випадків балонної дистрофії з підвищенням ступеню щільності фонового поля (рис.3.10).

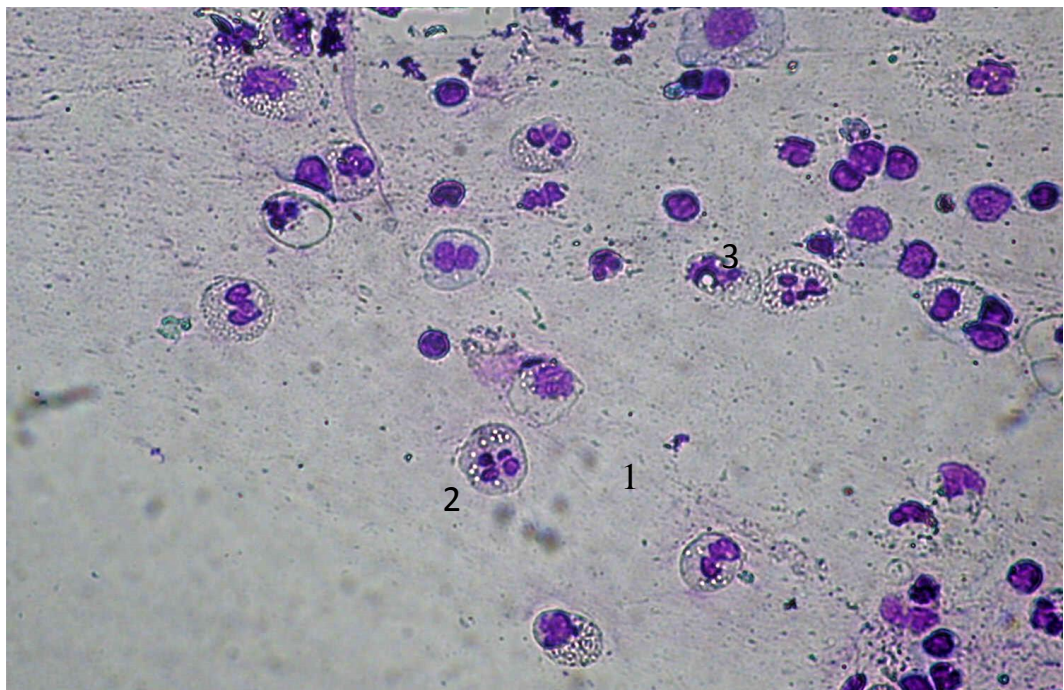


Рис.3.10 Мікрофотограма мазка секрету лівої привушної залози хворого Р., 12 років, історія хвороби № 4377 Діагноз: гепатобластома правої долі печінки. PRETEXT ІІр. T₃N₁M₀. На загальному фоні помірної щільності(1) визначається наявність розрізнених видозмінених нейтрофілів з ознаками гідропічної (2) і балонної дистрофії (3).

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, що свідчить про значне підвищення його десквамації і втрату функціональної активності. Прослідковувалась виражена контамінація всіх полів зору мікроорганізмами у вигляді окремих бактерій і їх скупчень (рис. 3.11).

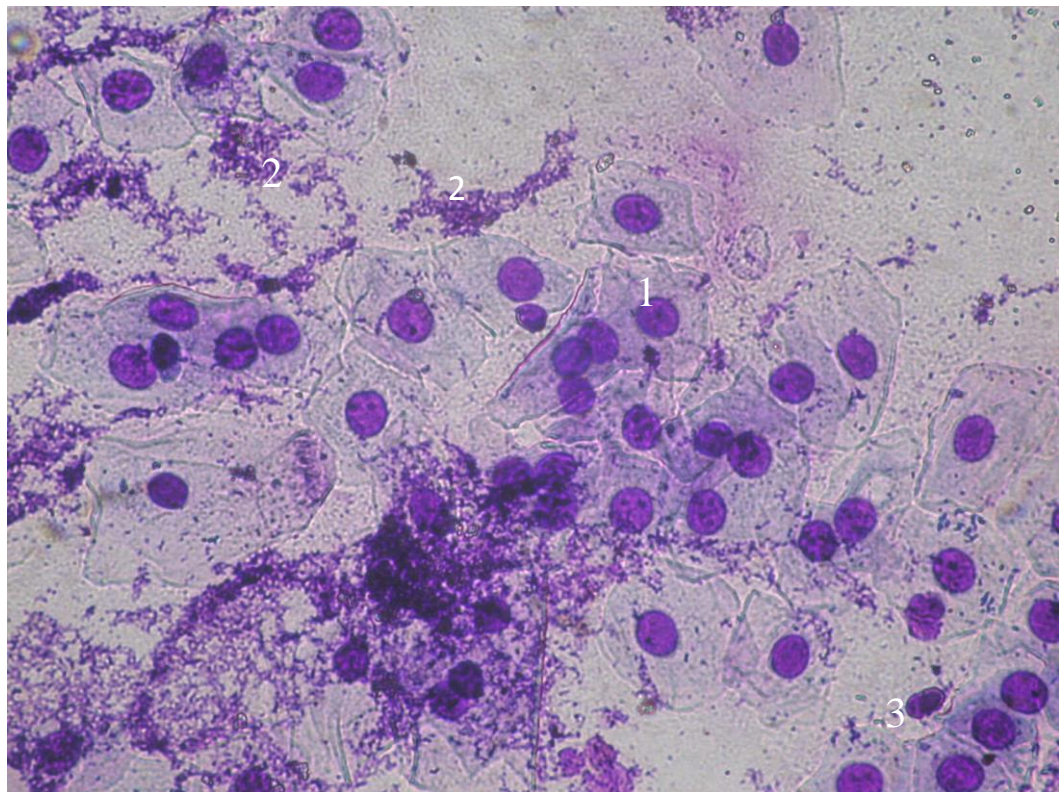


Рис. 3.11 Мікрофотограма мазка-перевідбитка зі слизової оболонки щоки хворого Р., 12 років, історія хвороби № 4377. Діагноз: гепатобластома правої долі печінки. PRETEXT Ір. $T_3N_1M_0$. Визначається напластування епітеліальних структур різної форми і розмірів (1), виражена ступінь контамінації мікроорганізмами (2) та «голі ядра» (3).

Показник ядерно-цитоплазматичного відношення клітин букального епітелію складав $0,011 \pm 0,03$, що в 1,3 рази нижче у порівнянні з попереднім обстеженням. Колонізаційна резистентність в ділянці слизової оболонки

щоки у хворих на кінець II курсу поліхіміотерапії сягала 2 балів, що узгоджувалося з високим рівнем її мікробної контамінації.

Порівняльний аналіз абсолютних величин показника швидкості саливації до та після закінчення II курсу цитостатичної терапії виявив, що він становив $0,24 \pm 0,04$ мл/хв ($p < 0,05$). Узагальнюючи результати, необхідно зазначити, щодо даний показник мав тенденцію до стійкого зниження протягом всього періоду спостереження.

Оцінка результатів (див.табл. 3.11) стосовно спрямованості показника рН на кінець II курсу поліхіміотерапії показала досить низьке його значення – $5,0 \pm 0,31$ од. Це вказує на певне виснаження систем буферної спроможності ротової рідини, та створює сприятливі умови для демінералізації твердих тканин зубів. Слід зазначити, що коливання рН в таких межах ініціює зміни фізико-хімічних і біохімічних констант в ПР, створюючи сприятливі умови для порушення складових біотопу, активізації біологічної активності всіх його симбіотів, що є небажаним фактором для осіб, які знаходяться на хіміотерапевтичному лікуванні. Крім того, зафіксоване високе значення оптичної щільності – $0,632 \pm 0,01$ од, що у 1,7 рази вище попереднього значення.

Оцінка активності альфа-амілази виявила її зниження до $6,8 \pm 0,14$ Мод/л, що в 1,8 рази менше, порівняно з попереднім терміном обстеження і характерне для всіх термінів спостереження зростання МСМ до $0,444 \pm 0,03$ ($p > 0,05$)

Аналіз і узагальнення (див.табл. 3.12) результатів, отриманих стосовно рівню кальцію та фосфору в ротовій рідині зафіксували зниження їх значень, до $0,78 \pm 0,06$ ммоль/л і $3,90 \pm 0,87$ ммоль/л, відповідно. Дисбаланс вмісту цих елементів безпосередньо визначив і рівень кальцій-фосфорного коефіцієнту, який сягав $0,20 \pm 0,04$. Щодо показника мінералізуючого потенціалу, то він становив $0,19 \pm 0,03$, що в 1,2 рази було нижче попереднього значення.

Таким чином, результати дослідження викладені в даному підрозділі та проілюстрована тематична історія хвороби вказують на підвищення

інтенсивності карієсу, погіршення гігієнічного стану порожнини рота у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини на тлі проведення цитостатичного лікування, що призводило до формування стійких ознак запального процесу в яснах, появи та враження її слизової.

Крім того, дані УЗД та УЗДГ вказують на помітне зменшення розмірів і об'єму привушних залоз, підвищення ехогенності паренхіми, виникнення в них стійких реактивних змін і прогресуючих гемоциркуляторних розладів в басейні їх розташування, що обумовлює стенозні зміни в стінках судин. Також простежується зниження продукції паротидного секрету і поява в ньому клітинних структур загального ряду з ознаками гідропічної та вакуольної дистрофії. Спостерігається прогресуюча десквамація букального епітелію зі збільшенням кількості його зруйнованих форм, поява нейтрофілів та посилення ступеню контамінації їх мікроорганізмами.

Чітко простежується зниження показника ядроно-цитоплазматичного відношення клітин букального епітелію. При цьому, прослідковувалася виражена контамінація у вигляді окремих бактерій і їх скупчень та значне зростання колонізаційної резистентності.

Зафіксовано зниження швидкості саливації ротової рідини, рівня її рН та активності альфа-амілази, підвищення оптичної щільності і в'язкості, прогресуюче падіння мінералізуючого потенціалу на тлі зменшення вмісту Са і Р та зниження кальцій-фосфорного коефіцієнту.

Обсяг протокольного лікування не дозволяє в повній мірі ліквідувати наявні порушення на період отримання I та II курсів ПХТ, що потребує всебічного аналізу цієї ситуації, та обумовлює необхідність проведення комплексу стоматологічних гігієнічних заходів з додатковим залученням лікувально-профілактичних засобів, які б в сукупності дозволили знівелювати виявлені порушення на рівні порожнини рота.

Для ілюстрації характеристики клінічного перебігу та результативності лікування за протоколом наводимо виписку з тематичної історії хвороби.
(ДОДАТОК D)

Результати досліджень, висвітлених у цьому розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Попело Ю. В. Стоматологічний статус дітей зі злякисними солідними новоутворами / Ю. В. Попело // Український стоматологічний альманах. – 2016 – № 2. – С.67 – 71.
2. Ткаченко П. І. Реакція привушних залоз і букального епітелію у дітей зі злякисними пухлинами черевної порожнини на тлі отримання хіміотерапії / П. І. Ткаченко, Ю. В. Попело, С. О. Білоконь // Світ медицини та біології. – 2017. – №1, (59). – С. 83 – 86. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
3. Ткаченко П. И. Изменения показателей ротовой жидкости у детей с солидными опухолями разной анатомической локализации на фоне получения химиотерапевтического лечения / П. И. Ткаченко, Ю. В. Попело // Молодой ученый. – 2014. – № 18 (77). – С. 167 – 170. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
4. Ткаченко П. И. Информативность ультразвуковой диагностики и доплерографии микроциркуляторного русла околоушных слюнных желез у детей со злокачественными опухолями брюшной полости / П. И. Ткаченко, Ю. В. Попело, Н. М. Лохматова // Молодой ученый. – 2018. – № 18 (77). – С. 167 – 170. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
5. Popelo Yu. V. Impact of polychemotherapy on the oral soft tissues in children with malignant abdominal tumors / Yu. V. Popelo, P. I. Tkachenko, S. O. Bilokon // Wiadomosci Lekarskie – T. LXXII, – 2019. – Nr. 5 cz II – P. 978 – 983. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*

6. Попело Ю. В. Швидкість салівації у дітей із солідними пухлинами, які отримували поліхіміотерапевтичне лікування / Ю. В. Попело // Український стоматологічний альманах. – 2012 – № 2. – С. 98.
7. Попело Ю. В. Прояви побічного впливу хіміотерапевтичного лікування зі злоякісними пухлинами на стан органів порожнини рота / Ю. В. Попело, С. О. Білоконь, Н. М. Лохматова // Матеріали III з'їзду української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів – Київ, 2013 – С. 134 – 136. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
8. Попело Ю. В. Залежність активності альфа-амілази ротової рідини від рівня її кислотності у дітей, які отримують поліхіміотерапію / Ю. В. Попело, Н. М. Коротич // Стоматологія. Імплантологія. Остеоінтеграція»: матеріали VI Українського міжнародного конгресу Присвяченого 100-річчю зі дня народження проф. Г. І. Семенченко та 95-літтю кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії – Київ, – 2014. – С. 306 – 308. *Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
9. Попело Ю.В. Фізико-хімічні властивості ротової рідини у онкохворих дітей на фоні поліхіміотерапії / Ю. В. Попело, Н. М. Коротич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї». – Полтава, 2014. – С. 53 – 54. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
10. Ткаченко П.І. Рівень молекул середньої маси ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами абдомінальної локалізації / П. І. Ткаченко, Ю. В. Попело // Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія: матеріали міжнародної наук.-практ. конференції присвяченої 175 –

літтю НМУ імені О.О. Богомольця, 120 – літтю з дня народження професора Фетісова М.В., 90 – літтю професора Бердюка І.В., 20 – літтю УАЧЦЛХ, 13 травня, Київ, 2016. – С. 242 – 243. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО

ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ

ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ, ЯКІ ЛІКУВАЛИСЯ З

ДОПОВНЕННЯМИ

4.1 Результати клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які отримували І курс поліхіміотерапії відповідно протоколу надання медичної допомоги із додатковим залученням до складу комплексного лікування гелів для ротової порожнини

Нами обстежено 54 дитини зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, що лікувались відповідно протоколу надання медичної допомоги з нашими доповненнями, розподіл яких за віковими критеріями представлено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини в залежності від віку

№ п/п	Вікові групи	Кількість хворих	
		Абс.	%
1.	Грудний, від народження до року	2	3,7
2.	Ясельний, від 1 до 3 років	4	7,4
3.	Дошкільний, від 3 до 7 років	15	27,8
4.	Молодший шкільний, від 7 до 12 років	22	40,7
5.	Старший шкільний, від 12 до 15 років	11	20,4
6.	ВСЬОГО:	54	100%

Найбільш часто злоякісні пухлини черевної порожнини виявлялися у дітей молодшої (40,7%) і дошкільної (27,8%) вікових груп. Менше це стосувалося дітей старшого шкільного віку (20,4%). На грудний і ясельний вік припадало по 3,7% та 7,4%, відповідно. Із них, в залежності від місця проживання, 59,3% склали жителі міста і 40,7% припадало на сільську місцевість.

Що стосується гендерного розподілу хворих дітей за нозологічною формою захворювання то слід зауважити, що хлопчиків було 42,6%, а дівчаток 57,4 % (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Розподіл хворих в залежності від нозологічної форми захворювання та статі

Нозологічна форма	Кількість хворих		Хлопчики		Дівчатка	
	Абс.	%	Абс.	%	Асб.	%
Нефробластома	24	44,4	11	20,3	13	24,1
Нейробластома	14	26,0	4	7,4	10	18,5
Гепатобластома	9	16,6	4	7,4	5	9,2
Рабдоміосаркома	4	7,4	2	3,7	2	3,7
ПНЕТ черевної порожнини	3	5,5	2	3,7	1	1,9
Метастатичні ураження черевної порожнини	-	-	-	-	-	-
ВСЬОГО:	54	100%	23	42,6	31	57,4

Найчастіше діагностували нефробластому – 44,4%, нейробластому – 26,0%, гепатобластому – 16,6%. Менше випадків припадало на

рабдоміосаркому – 7,4% і 5,5% на примітивну нейроектодермальну пухнину (ПНЕТ) черевної порожнини.

Як і в попередній групі дітей на момент звернення у більшості випадків хворі або їх рідні скаржилися на помітну блідість шкірних покривів обличчя, яка з'явилася останнім часом, наявність больових відчуттів різної інтенсивності у відповідній анатомічній ділянці живота, млявість, погіршення загального самопочуття, порушення сну, апетиту, появи головного болю, різної інтенсивності, розладів шлунково – кишкового тракту, нудоти, ремітуюче підвищення температури тіла у 7 хворих (12,9%), проте у інших пацієнтів вона не перевищувала показника фізіологічної норми.

Із анамнезу захворювання встановлено, що у 30 випадках (55,5%) пацієнти і їх рідні не змогли зв'язати розвиток злоякісного захворювання з будь-якими характерними провокуючими причинами, хоча у 9 із них (30,0%) близькі вказували на обтяжений спадковий анамнез щодо онкопатології у найближчих родичів. Батьки 10 дітей (18,5%) пов'язували розвиток основного захворювання з атиповим затяжним перебігом гострих запальних процесів ЛОР – органів, дихальної та видільної систем, а 5 хворих (9,3%) зазначали, що на їх думку, появу перших симптомів спровокували забої отримані в ділянку живота під час занять активними іграми. У 5 осіб (9,3%) погіршення самопочуття починалося з проявів розладу функціонування шлунково-кишкового тракту, що супроводжувалося запорами та не регулярними фізіологічними відправленнями. У 2 пацієнтів (3,7%) при опитуванні був встановлений факт зміни місця та кліматичних умов проживання перед тим як було виявлене захворювання. Крім того, у 2 дітей (3,7%) грудного віку злоякісне захворювання виявлене впродовж перших місяців життя.

Загальний стан пацієнтів на час госпіталізації фіксувався як середньої тяжкості і тяжкий по основному захворюванню. При спілкуванні хворі, в залежності від віку, контактні, правильно орієнтувалися в собі, просторі та

часі, мова не порушена. При огляді спостерігалася блідість обличчя і видимих шкірних покривів, які мали сірувато-жовтий відтінок. Аускультативно тони серця ритмічні, з обох сторін везикулярне дихання, перкуторно – ясний легеневиий звук. ЧСС, АТ та Рs відповідали віковим межам норми. Температурний показник коливався від 36,5 – 37,2С⁰.

У 36 дітей (66,6%) на момент первинного огляду лікарем-онкологом встановлено загальне збільшення або асиметрію живота за рахунок наявності в ньому об'ємного утворення. Больовий синдром в ділянці черевної порожнини турбував 43 хворих (79,6%).

Під час комплексного стоматологічного обстеження на час госпіталізації встановлено, що тільки 28 дітей (51,8%) із 54 чистили зуби та систематично відвідували стоматолога, решта доглядали за порожниною рота не регулярно, без врахування 6 дітей грудного та ясельного віку.

Після встановлення клінічного діагнозу та його верифікації з урахуванням морфологічного типу пухлин всім хворим призначався І курс ПХТ в обсязі передбаченому клінічними протоколами лікування дітей з солідними новоутвореннями. Протокольне цитотоксичне лікування проводилося на тлі супровідної терапії: замісної, дезінтоксикаційної, антибактеріальної, симптоматичної. Крім того, усі хворі отримували стандартну підтримуючу терапію кристалоїдами щодобово об'ємом до 2 л/м² поверхні тіла.

В подальшому, для поглибленого клініко-лабораторного обстеження і більшої об'єктивності оцінки результатів дослідження нами із 54 пацієнтів відібрана більш однорідна група, до якої ввійшло тільки 23 дитини віком від 7 до 15 років.

При об'єктивному обстеженні на час госпіталізації, встановлено, що інтенсивність карієсу у них становила $1,8 \pm 0,06$ в молочних зубах та $2,5 \pm 0,08$ в постійних, і за критеріями ВООЗ оцінювалася як «низька». У 8 дітей (34,8%) виявлений флюороз від I до IV ступенів тяжкості.

Слизова оболонка порожнини рота у осіб відібраної групи без видимих патологічних змін. У 18 пацієнтів (78,3%) вона була природного кольору, тоді як у 5 – (21,7%) слизова мала бліде забарвлення. У 7 дітей (30,4%) спостерігалось аномалійне прикріплення вуздечок язика, верхньої або нижньої губ.

Ясеневий край на час госпіталізації у 4 осіб (17,4%) був блідим, пастозним, безболісним при пальпації, у 8 – (34,8%) мав блідо-рожеве забарвлення, пальпаторно був безболісним, щільно прилягав до поверхні зубів, при діагностичному зондуванні не кровоточив, тобто відповідав критерію «клінічно здоровий». У 11 дітей (47,8%) слизова оболонка альвеолярного паростка виглядала застійно-гіперемованою, міжзубні сосочки набрякли, при діагностичному зондуванні кровоточили, відмічалися нашарування немінералізованих назубних відкладень, що за візуальною оцінкою відповідало клініці хронічного катарального гінгівіту I ступеню тяжкості.

Враховуючи той факт, що абсолютні середньостатистичні величини показників, які вивчалися нами в групах порівняння на час госпіталізації не мали суттєвих розбіжностей ми в подальшому наводимо порівняльну характеристику їх за абсолютними величинами лише на період завершення I курсу поліхіміотерапії.

Індекс Green-Vermillion в групі узгоджувався з показником $1,19 \pm 0,05$, що в 2,2 рази вище контролю, показник РМА складав $5,35 \pm 0,24$, а індекс кровоточивості РВІ за Н.Р. Muhlemann сягав $0,98 \pm 0,04$ балів (див. табл. 4.3).

На час госпіталізації ПСЗ візуалізувалися в межах їх анатомічного розташування у вигляді обмежених утворень з рівними і чіткими контурами по передній поверхні та нечіткими по задній. Капсула мала вигляд лінії ехографічного ущільнення, а паренхіма була дрібнозернистої ехоструктури із середнім ступенем ехогенності.

Показники стану гігієни порожнини рота та тканин пародонта (M±m)

Показники	Контрольна група (n=25)	I група хворих дітей – лікування за протоколом		II група хворих дітей – лікування з доповненнями	
		До початку I курсу хіміотерапії (n=25)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=25)	До початку I курсу хіміотерапії (n=23)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=23)
Індекс Green – Vermillion, бали	0,52±0,02	1,13±0,04 p ₁ <0,05	2,09±0,06 p ₂ <0,05 p ₃ <0,07	1,19±0,03 p ₁ <0,05	1,55±0,08 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,05
Індекс РМА, %	0,00±0,00	4,78±0,16 p ₁ <0,05	34,14±1,16 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	5,35±0,21 p ₁ <0,05	21,42±0,38 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ < 0,05
Індекс кровоточивості РВІ за Н.Р. Muhlemann, бали	0,00±0,00	0,92±0,03 p ₁ <0,05	3,06±0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	0,98±0,04 p ₁ <0,05	1,83±0,04 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ < 0,05

Примітки:

p₁ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації.

p₂ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час закінчення I курсу.

p₃ – вірогідність різниці між показниками у хворих на час госпіталізації та на час закінчення I курсу.

p₄ – вірогідність різниці між показниками у хворих на час закінчення I курсу при лікуванні за протоколом та за протоколом з доповненням.

У 7 випадках (30,4%) в ній визначалися включення гіперехогенних лінійних тяжів ближче до центрального вивідного протоку і у 11 осіб (47,8%) додатково візуалізувалися по 2-3 лімфатичних вузлів розмірами 2x3 мм.

Аналіз даних щодо розмірів ПСЗ встановив, що на момент госпіталізації довжина, товщина, ширина залоз у порівнянні з групою контролю різнилися, хоча без статистично достовірної різниці. Проте, більш помітна розбіжність виявлена стосовно об'єму залоз. У хворих він становив $9,42 \pm 0,17 \text{ см}^3$, проти $11,38 \pm 0,23 \text{ см}^3$ у порівнянні з контрольною групою, що у 1,2 рази менше (див. табл. 4.4).

Аналіз показників гемодинаміки (див. табл. 4.5). в басейні привушних слинних залоз на час госпіталізації та співставлення їх з контрольною групою виявив пришвидшення максимальної систолічної швидкості в крупних, та сповільнення в мілких судинах, проте в обох випадках без достовірної різниці значень у порівнянні з контрольною групою.

Стосовно кінцевої діастолічної швидкості навпаки простежувалася тенденція до її зниження відносно контролю, хоча достовірність значень отримана тільки стосовно мілких судин ($5,41 \pm 0,16 \text{ см/с}$, і $3,77 \pm 0,08 \text{ см/с}$, відповідно). При цьому, показник систоло-діастолічного співвідношення був спрямований на підвищення в 1,3 рази в мілких судинах, тоді як в крупних його значення не мало достовірної різниці.

Порівняння усередненої максимальної швидкості зафіксувало її підвищення в крупних судинах та сповільнення в мілких, проте в обох випадках різниця була не достовірною (див. табл. 4.5).

На час госпіталізації індекс резистивності і пульсаційний індекс мали тенденцію до зростання відносно групи здорових осіб. Між тим, достовірність значень отримана тільки стосовно пульсаційного індексу в межах мілких судин ($1,22 \pm 0,05$ та $1,53 \pm 0,07 \text{ ум. Од.}$, відповідно).

Таблиця 4.4

Розміри привушних слинних залоз у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини (M±m)

Показники		Контрольна група (n=10)	I група хворих дітей – лікування за протоколом		II група хворих дітей – лікування з доповненнями	
			До початку I курсу хіміотерапії (n= 25)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=25)	До початку I курсу хіміотерапії (n= 23)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=23)
Розміри	Довжин а, см	5,47±0,09	4,75±0,09 p ₁ > 0,05	4,70±0,09 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05	4,68±0,08 p ₁ > 0,05	4,55±0,08 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05
	Товщин а см	1,62±0,05	1,55±0,03 p ₁ > 0,05	1,52±0,03 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05	1,58±0,02 p ₁ > 0,05	1,52±0,02 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05
	Ширина , см	2,57±0,06	2,54±0,05 p ₁ > 0,05	1,74±0,03 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05	2,55±0,04 p ₁ > 0,05	2,33±0,04 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,05
	Об'єм см ³	11,38±0,23	9,35±0,17 p ₁ < 0,05	6,20±0,12 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05	9,42±0,17 p ₁ < 0,05	7,95±0,15 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,05

Примітки:

p₁ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації.

p₂ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час закінчення I курсу.

p₃ – вірогідність різниці між показниками у хворих на час госпіталізації та на час закінчення I курсу.

p₄ – вірогідність різниці між показниками у хворих на час закінчення I курсу при лікуванні за протоколом та за протоколом з доповненнями.

Показники ультразвукової доплерографії судинного русла привушних слинних залоз дітей зі злякисними пухлинами черевної порожнини (M±m)

Показники	Контроль на група	Контроль на група (n=10)	I група хворих дітей–лікування за протоколом		II група хворих дітей–лікування з доповненнями	
			До початку I курсу хіміотерапії (n= 25)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=25)	До початку I курсу хіміотерапії (n= 23)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=23)
V _{nc} , cm /c	Крупні судини	36,73±0,28	40,78±0,67 p ₁ >0,05	48,48±0,78 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	39,07±0,73 p ₁ >0,05	42,03±0,78 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05 p ₄ <0,05
	Мілкі судини	16,56±0,17	14,95±0,29 p ₁ >0,05	19,92±0,38 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	15,63±0,32 p ₁ >0,05	16,16±0,38 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ < 0,05
V _d , cm/c	Крупні судини	6,93±0,13	4,31±0,09 p ₁ <0,05	7,39±0,15 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	6,82±0,15 p ₁ >0,05	7,88±0,15 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ >0,05

Продовження табл. 4.5

	Мілкі судини	5,41±0,16	2,96±0,06 p ₁ <0,05	5,48±0,11 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	3,77±0,08 p ₁ <0,05	5,36±0,11 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 p ₄ > 0,05
V _{nc} / Vd, см/с	Крупні судини	5,29±0,19	9,45±0,18 p ₁ <0,05	6,59±0,13 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	5,73±0,24 p ₁ >0,05	5,33±0,23 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ < 0,05
	Мілкі судини	3,09±0,21	5,06±0,12 p ₁ <0,05	3,63±0,08 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	4,14±0,09 p ₁ <0,05	3,01±0,08 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 p ₄ < 0,05
УМШ, см/с	Крупні судини	16,86±0,25	16,46±0,27 p ₁ >0,05	21,08±0,39 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	17,57±0,29 p ₁ >0,05	19,26±0,39 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05 p ₄ >0,05
	Мілкі судини	9,13±0,19	6,95±0,12 p ₁ <0,05	10,29±0,16 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	7,72±0,16 p ₁ >0,05	8,96±0,16 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ > 0,05
Індекс RI, ум. Од.	Крупні судини	0,80±0,04	0,89±0,01 p ₁ >0,05	0,84±0,02 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	0,83±0,08 p ₁ >0,05	0,81±0,02 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ > 0,05
	Мілкі	0,67±0,03	0,81±0,02	0,73±0,02	0,76±0,03	0,66±0,02

	судини		$p_1 < 0,05$	$p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	$p_1 > 0,05$	$p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$
Індекс PI, ум. Од.	Крупні судини	1,76±0,08	2,22±0,05 $p_1 < 0,05$	1,94±0,04 $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	1,83±0,08 $p_1 > 0,05$	1,77±0,04 $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$
	Міlkі судини	1,22±0,05	1,73±0,04 $p_1 < 0,05$	1,40±0,03 $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$	1,53±0,07 $p_1 < 0,05$	1,21±0,05 $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$

Примітки:

p_1 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації.

p_2 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час закінчення I курсу.

p_3 – вірогідність різниці між показниками у хворих на час госпіталізації та на час закінчення I курсу.

p_4 – вірогідність різниці між показниками у хворих на час закінчення I курсу при лікуванні за протоколом та за протоколом з доповненнями.

Дослідження секреторної активності привушних слинних залоз на час госпіталізації виявило зменшення продукції паротидного секрету в 1,2 рази в порівнянні з контрольною групою дітей ($0,06 \pm 0,002$ мл/хв, і $0,08 \pm 0,003$ мл/хв, відповідно).

При дослідженні цитограм паротидного секрету і мазків-перевідбитків букального епітелію, отриманих на час госпіталізації, не було виявлено суттєвих відмінностей в їх клітинному складі відносно I групи на той же момент спостереження, що висвітлено в підрозділі 3.1.

Ядерно-цитоплазматичне відношення становило $0,016 \pm 0,03$. Колонізаційна резистентність слизової оболонки щічних ділянок як в групі контролю, так і у хворих складала 1 бал.

Узагальнення результатів щодо констант ротової рідини отриманої на час госпіталізації виявило, що кількість ротової рідини, її рН і активність α -амілази незначно зменшувались, порівняно з групою контролю. Тоді як, показники оптичної щільності, в'язкості, концентрації молекул середньої маси перевищували показник здорових осіб в 1,4, 1,2 та 1,3 рази, відповідно (див. табл. 4.6).

На час госпіталізації вміст кальцію в ротовій рідині складав $0,93 \pm 0,05$, що в 1,2 рази нижче у порівнянні з контрольною групою. Тоді як рівень концентрації фосфору підвищувався, хоча і без вірогідної різниці в порівнянні з показником здорових осіб. Існуючий дисбаланс концентрації цих мінеральних компонентів ротової рідини у хворих створив умови для зниження кальцій-фосфорного коефіцієнту в 1,2 рази. Зменшення швидкості саливації та порушення вмісту Ca і P спровокувало зниження показника мінералізуючого потенціалу ротової рідини в 1,4 рази (див. табл. 4.7).

Таблиця 4.6

**Швидкість салівації, фізико-хімічні та біохімічні властивості ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами
черевної порожнини (M± m)**

Показники	Контрольна група (n=25)	I група хворих дітей-лікування за протоколом		II група хворих дітей-лікування з доповненнями	
		До початку I курсу хіміотерапії (n=25)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=25)	До початку I курсу хіміотерапії (n=23)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=23)
1	2	3	4	5	6
Швидкість салівації, мл/хв	0,44±0,02	0,37±0,03 p ₁ <0,05	0,27±0,02 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	0,38±0,02 p ₁ >0,05	0,31±0,02 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 p ₄ >0,05
pH, відн. Од.	6,71±0,32	6,63±0,14 p ₁ >0,05	5,04±0,11 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	6,49±0,24 p ₁ >0,05	6,11±0,33 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ < 0,05
Оптична щільність, од. ОЩ	0,240±0,012	0,355±0,006 p ₁ <0,05	0,369±0,007 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	0,351±0,004 p ₁ <0,05	0,363±0,007 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05

Продовження табл. 4.6

					$p_4 > 0,05$
В'язкість, сП	$2,38 \pm 0,61$	$2,86 \pm 0,05$ $p_1 < 0,05$	$3,55 \pm 0,07$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$2,82 \pm 0,21$ $p_1 < 0,05$	$3,21 \pm 0,36$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$
α -амілаза, Мод/л	$18,94 \pm 0,11$	$19,63 \pm 0,19$ $p_1 > 0,05$	$7,07 \pm 0,12$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$17,92 \pm 0,13$ $p_1 > 0,05$	$15,91 \pm 0,12$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$
МСМ, у.о.	$0,215 \pm 0,002$	$0,283 \pm 0,005$ $p_1 < 0,05$	$0,424 \pm 0,008$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$0,266 \pm 0,021$ $p_1 < 0,05$	$0,363 \pm 0,052$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$

Примітки:

p_1 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації.

p_2 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час закінчення I курсу.

p_3 – вірогідність різниці між показниками у хворих на час госпіталізації та на час закінчення I курсу.

p_4 – вірогідність різниці між показниками у хворих на час закінчення I курсу при лікуванні за протоколом та за протоколом з доповненнями.

Показники складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини у хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини (M±m)

Показники	Група контролю (n=25)	I група хворих дітей-лікування за протоколом		II група хворих дітей-лікування з доповненнями	
		До початку I курсу хіміотерапії (n=25)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=25)	До початку I курсу хіміотерапії (n=23)	По завершенню I курсу хіміотерапії (n=23)
1	2	3	4	5	6
Са, ммоль/л	1,12±0,08	0,91±0,05 $p_1 < 0,05$	0,72±0,09 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,93±0,05 $p_1 < 0,05$	0,88±0,09 $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$
Р, ммоль/л	3,83±0,09	4,09±0,08 $p_1 > 0,05$	4,21±0,07 $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	4,02±0,81 $p_1 > 0,05$	4,15±0,07 $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$
Са/Р, коефіцієнт	0,29±0,01	0,22±0,02 $p_1 < 0,05$	0,17±0,03 $p_2 < 0,05$	0,23±0,02 $p_1 < 0,05$	0,21±0,01 $p_2 < 0,05$

Продовження табл. 4.7

			$p_3 < 0,05$		$p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$
Мінералізуючий потенціал	$0,47 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,02$ $p_1 < 0,05$	$0,19 \pm 0,04$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$0,33 \pm 0,06$ $p_1 < 0,05$	$0,29 \pm 0,04$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$

Примітки:

p_1 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації.

p_2 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час закінчення I курсу.

p_3 – вірогідність різниці між показниками у хворих на час госпіталізації та на час закінчення I курсу.

p_4 – вірогідність різниці між показниками у хворих на час закінчення I курсу при лікуванні за протоколом та за протоколом з доповненнями.

На момент закінчення I курсу ПХТ загальний стан всіх дітей залишався тяжким по основному захворюванню. Із скарг хворі відмічали постійну слабкість, головокружіння, погіршення сну, нудоту, яка закінчувалася нападами блювання, зниження апетиту, а 9 дітей (39,1%) вказували на його відсутність. В поведінці дітей прослідковувалась млявість, загальмованість, дратівливість.

При зовнішньому огляді зберігалася блідість шкірних покривів, у 13 дітей (56,5%) з'явилися виражені ознаки алопеції. Аускультативно тони серця ритмічні, з обох сторін везикулярне дихання, перкуторно – ясний легеневий звук. ЧСС, АТ та Рс залишалися в межах вікових норм. Температура тіла у 12 дітей (52,1%) сягала $37,2^0 - 37,8^0$ С, решта на момент огляду мала показник, який знаходився в межах фізіологічної норми.

Асиметрія живота та біль при пальпації в ділянці об'ємного утворення черевної порожнини зберігалася у 14 пацієнтів (60,8%). Фізіологічні відправлення були в нормі.

При опитуванні, всі без винятку пацієнти відмічали появу відчуття сухості в порожнині рота і підвищену спрагу, які з'явилися на 2-3 день від початку введення протипухлинних препаратів, 8 осіб (34,8%) відзначали печію та кровоточивість ясен, а 4 – (17,4%) скаржилися на появу болісних уражень слизової оболонки ПР, що обтяжувало прийом їжі та погіршувало самопочуття, крім того, скаржилися на зміну харчових смаків, утруднене пережовування та ковтання. У 8 – (34,8%) було помітне порушення мови. 14 дітей (60,8%) вказували на появу самовільних больових нападів в зубах з ознаками притаманних пульпітним, при цьому, у 7 пацієнтів (30,7%) були наявними постійні больові відчуття вздовж нижньої щелепи та в прилеглих м'яких тканинах.

При зовнішньому стоматологічному огляді у всіх пацієнтів спостерігалася виражена блідість обличчя, сухість червоної облямівки губ, з утворенням ексфоліацій, у 8 хворих (34,8%) в поєднанні з явищами ангулярного хейліту, що утруднювало та обмежувало доступ до огляду ПР.

При обстеженні стану СОПР було виявлено, що у 3 дітей (13,0%) вона залишалася блідою з ознаками пастозності, тоді як у решти 20 – (86,9%) визначалася її еритема, що відповідало проявам мукозиту порожнини рота I ступеню тяжкості. При цьому у 4 із них (17,4%) візуалізувалися поодинокі ерозивні ураження локалізовані на слизовій нижньої губи, м'якому і твердому піднебінні, що узгоджувалося з II ступенем тяжкості мукозиту.

Візуально слизова оболонка ясенневого краю була гіперемована з синюшним відтінком, пальпаторно визначався її набряк. Між тим, у 4 дітей (17,4%) ясна залишалися блідими без ознак набряку. Діагностичне зондування зубо-ясеневої борозни провокувало кровоточивість у всіх дітей.

Дослідження, проведені після закінчення I курсу ПХТ та комплексного лікування з нашими доповненнями показали, що значення КПВ+кп та КПВ практично не змінилися від висхідних величин. Зате, помітно зросли значення індексів Green-Vermillion та РМА до $1,55 \pm 0,08$ і $21,42 \pm 0,38$ ($p < 0,05$), відповідно, що вказувало на погіршення гігієнічного стану та поширення запальних явищ в яснах. Показник РВІ в даній групі хворих на кінець I курсу ПХТ в 1,9 рази перевищував висхідне значення. При цьому у 8 осіб (34,8%) кровоточивість відповідала 1 балу, у 11 пацієнтів (47,8%) її інтенсивність складала 2 бали і тільки у 4 дітей (17,4%) індекс РВІ знаходився в межах 3 балів.

Проте, в порівняльному аспекті з результатами, отриманими в попередній групі на час закінчення I курсу ПХТ показники індексів Green-Vermillion, РМА і РВІ були кращими в 1,3; 1,5; 1,6 рази, відповідно (див. табл. 4.3), а вираженість клінічних проявів вказували на превалювання більш легких форм гінгівіту. Зокрема, у 8 пацієнтів (34,8%) папілярно-маргінально-альвеолярний індекс знаходився в межах 20%, що відповідало легкому ступеню запалення, у 11 осіб (47,8%) визначення РМА дозволило констатувати середній ступінь запалення і тільки у 4 хворих (17,4%) мали місце суттєві зміни в пародонті запального характеру, а показник індексу знаходився в межах 60%. Ця позитивна тенденція щодо покращення

складових стоматологічного статусу безперечно обумовлена додатковими заходами, якими було доповнено обсяг складових протоколу та підтверджує переваги даного комплексу профілактичних заходів в співставленні з I групою.

На момент закінчення I курсу ПХТ (див. табл. 4.4) аналіз даних УЗД щодо розмірів ПСЗ виявив їх незначне зменшення у всіх трьох площинах виміру порівняно з первинним оглядом ($p > 0,05$). Об'єм залоз складав $7,95 \pm 0,15 \text{ см}^3$ проти $6,20 \pm 0,12 \text{ см}^3$ у I групі, яка лікувалася відповідно до протоколу. Стосовно її структур, то вона залишалася середньої ехогенності зі збереженням гіперехогенних лінійних тяжів, ближче до головного вивідного протоку.

Порівняння даних УЗДГ на час закінчення I курсу ПХТ (див. табл. 4.5) зафіксувало тенденцію до зростання максимальної систолічної і кінцевої діастолічної швидкостей в басейні судинного русла ПСЗ у порівнянні з величинами на час госпіталізації. Між тим, при узагальненні цих значень вірогідна різниця отримана тільки відносно показника діастолічної швидкості в межах мілких судин ($5,36 \pm 0,11$ та $3,77 \pm 0,08$, відповідно). За даної ситуації спостерігалось непропорціональне зниження систолічно-діастолічного співвідношення в ділянці розташування крупних судинах ($p > 0,05$) і в 1,3 рази в мілких. Порівняльний аналіз показників усередненої максимальної швидкості виявив зростання, як в крупних так і в мілких судинах, хоча в обох випадках без достовірної різниці. Оцінка даних щодо індексу резистентності і співставлення з висхідними величинами виявило його спрямування до зниження ($p > 0,05$). Подібна ситуація спостерігалася і стосовно пульсаційного індексу в межах крупних судин, тоді як в мілких він був нижчим в 1,2 рази.

Отже, узагальнення показників УЗДГ в групі осіб, які лікувалися з нашими доповненнями зафіксували більш помітні зміни відносно кінцевої діастолічної швидкості, систоло-діастолічного співвідношення і показника пульсаційного індексу суто на рівні мілких судин (в 1,4, 1,3, 1,2 рази,

відповідно), тоді як всі інші складові доплерогами знаходилися в межах початкових значень.

По завершенню I курсу ПХТ кількість паротидного секрету зменшилася в 1,2 порівняно з попереднім терміном обстеження та групою співставлення і незначно різнилися від контрольних величин.

На цей час обстеження клітинний склад паротидного секрету включав фрагментовані нейтрофіли, більшість клітинних структур мали ознаки гідропічної дистрофії, простежувалися згруповані колонії мікроорганізмів, розташовані як внутрішньоклітинно, так і за їх межами (рис. 4.1). В порівнянні з попередньою групою прослідковувалося відчутне поліпшення його клітинного складу на тлі зменшення щільності фонового поля.

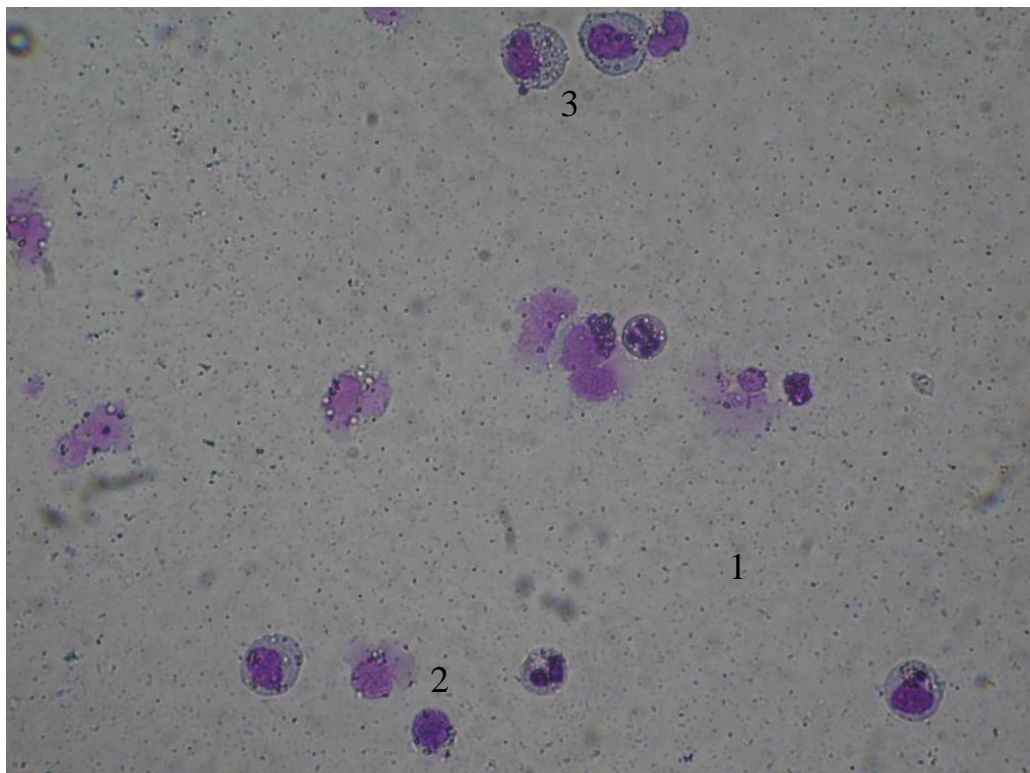


Рис. 4.1 Мікрофотограма мазка секрету лівої привушної залози хворого К., 11 років, історія хвороби № 10895. Діагноз: Нейробластома, стадія II, клінічна група II. На загальному фоні помірної щільності(1) відмічається скупчення нейтрофілів(2), на тлі яких візуалізуються видозмінені нейтрофіли з ознаками гідропічної дистрофії (3).

Дослідження цитограм з букальним епітелієм на період завершення I курсу хіміотерапії виявило помірну кількість епітеліальних клітин, які мали поліморфні розміри і форму, забруднення фонового їх та поля скупченнями мікроорганізмів. Визначалися ознаки гідропічної дистрофії (рис.4.2), але прояви всіх змін в цитограмах були менш виражені ніж у дітей які отримували лікування тільки за протоколом.

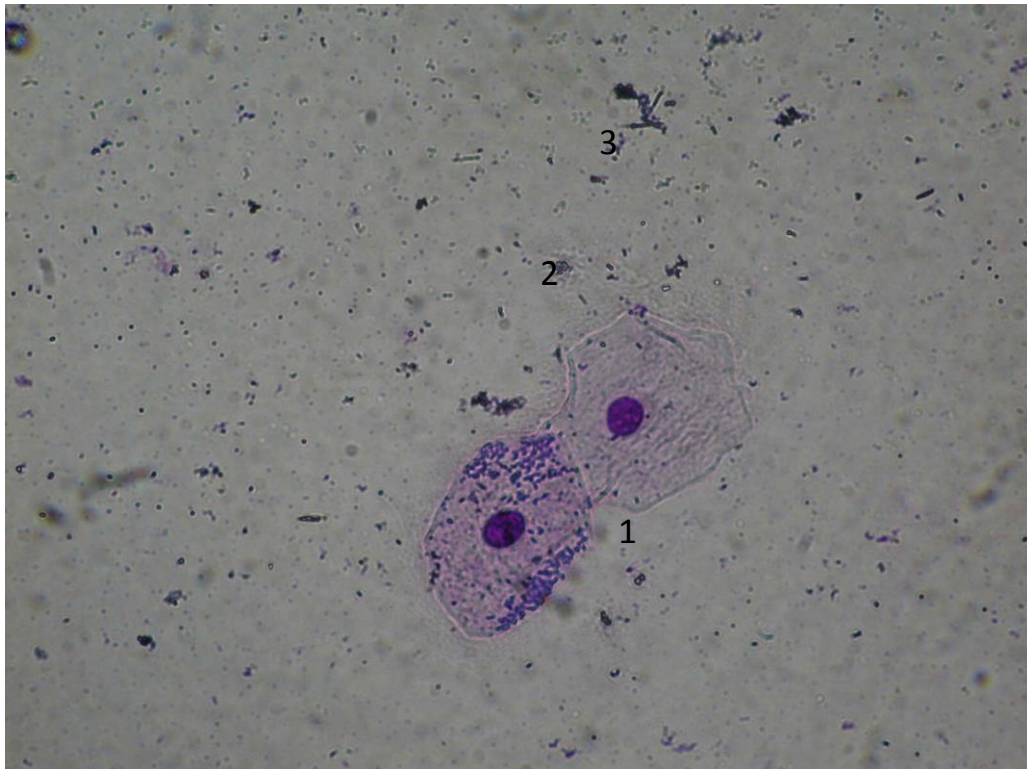


Рис. 4.2 Мікрофотограма мазка-перевідбитка з поверхні слизової оболонки хворого К., 11 років, історія хвороби № 10895. Діагноз: Нейробластома, стадія II, клінічна група II. Визначається помірна кількість епітеліальних клітин різної форми та розмірів (1), голі ядра 2), виражена ступінь контамінації мікроорганізмами (3).

При співставленні ЯЦВ клітин букального епітелію виявлено, що у дітей які отримували запропоновані нами заходи воно складало $0,021 \pm 0,07$ проти $0,013 \pm 0,04$ на той же період у I групі. Колонізаційна резистентність

залишалася тотожною показнику в групі осіб, котрі лікувалися без доповнень.

На період завершення I курсу ПХТ (див. табл. 4.6) залишалися зниженою в 1,2 рази швидкість салівації та незначно рН ротової рідини, при цьому, зростало значення оптичної щільності і в'язкості, проте без достовірності значень порівняно з висхідними величинами. Активність α -амілази становила $15,91 \pm 0,12$ Мод/л, проти $17,92 \pm 0,13$ Мод/л на час госпіталізації ($p_1 > 0,05$) та в 1,3 рази підвищувався рівень концентрації МСМ.

В порівняльному аспекті, між групами спостереження, запропоновані нами доповнення дозволили стримати падіння секреторної активності слинних залоз, покращити показники кислотно-лужного балансу, оптичної щільності і в'язкості, крім того, зафіксовано підвищення активності α -амілази в 2,2 рази та зниження концентрації МСМ ($p > 0,05$), що загалом вказує на певні переваги запропонованого нами комплексу [164].

Аналіз значень складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини на час закінчення I курсу ПХТ вказував на загальне спрямування їх до зниження, хоча і без достовірної різниці порівняно з висхідними значеннями (див. табл. 4.7).

Співставлення цих показників в групах встановило, що особи котрі отримували запропонований нами обсяг лікувальних заходів мали відчутні переваги. Вміст Са і показник кальцій-фосфорного коефіцієнту у них були вищими в 1,2 рази, значення Р змінювався незначно, а рівень мінералізуючого потенціалу перевищував в 1,5 рази показник в I групі на цей період спостереження.

Таким чином, можна стверджувати, що в II групі дітей, які отримували комплекс лікувальних заходів з нашим доповненням, вдалося покращити соматологічний статус, зменшити кількість пацієнтів, які клінічно потерпали від тяжких проявів мукозиту, у них превалювали більш легкі форми хронічного катарального гінгівіту.

За даними УЗД та УЗДГ прослідковувалося зниження впливу цитостатиків на розміри і структуру паренхіми залоз. Спостерігалися позитивні зміни швидкісних складових кровотоку, індексу резистивності та пульсаційного індексу, що створює більш оптимальні умови для покращення функціональної активності СЗ.

Завдяки включенню доповнень до складу комплексного лікування вдалося знівелювати побічні та небажані впливи хіміотерапевтичних препаратів на якісний і кількісний склад клітинних елементів паротидного секрету та букального епітелію.

На тлі застосування гелів у складі комплексу ядерно-цитоплазматичного відношення букального епітелію знаходилося в межах висхідних значень ($0,021 \pm 0,07$ проти $0,013 \pm 0,04$ у I групі на той же період спостереження), що вказувало на зниження вираженості ступеню дистрофічних змін безпосередньо в епітеліальному шарі СОПР. Однак, необхідно зазначити, що за даної ситуації колонізаційна резистентність залишалася тотожною значенням в групі яка отримувала традиційний обсяг заходів по догляду за порожниною рота.

Вдалося також додатково досягти позитивного впливу на функціональну активність слинних залоз, покращити фізико-хімічні, біохімічні константи та мінералізуючий потенціал ротової рідини.

4.2 Результати клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які отримували II курс поліхіміотерапії відповідно протоколу надання медичної допомоги із додатковим залученням до складу комплексного лікування гелів для ротової порожнини

На початку II курсу поліхіміотерапії під нашим спостереженням із 23 залишилася 21 дитина, так як 2 із них за станом здоров'я вимушені були перервати курс хіміотерапевтичного лікування.

До проведення II курсу ПХТ при обстеженні загальний стан пацієнтів залишався середньої тяжкості і тяжкий по основному захворюванню. Діти правильно орієнтувалися в просторі, в собі та часі, активні, контактні, мова не порушена. За період перерви між курсами у більшості нормалізувався сон, з'явився апетит. При спілкуванні у 9 пацієнтів (42,8%) виявлені напади нервозності, які різко змінювалися плачем, або загальмованістю.

Скарги стоматологічного характеру включали в себе відчуття сухості слизової оболонки порожнини рота та пов'язані з цим труднощі у переживуванні їжі і ковтанні, які турбували 7 осіб (33,3%), наявність кровоточивості ясен у 12 дітей (57,1%), як мимовільну так і при чищенні зубів.

Із анамнезу встановлено, що за період перерви 7 дітей (33,3%) отримували кваліфіковану терапевтичну та хірургічну стоматологічну допомогу з приводу лікування та видалення зубів.

При огляді шкірні покриви тіла мали сірувато-жовтий відтінок, чисті, тургор збережений. У 11 пацієнтів (52,3%) залишалася часткова алопеція, ЧСС, АТ, ЧДР та Рs відповідали віковим межах норми. Аускультативно серцеві тони були ритмічні, з обох сторін прослуховувалося везикулярне дихання, перкуторно – ясний легеневий звук. Температурний показник на час огляду знаходився в межах від 36,8°C до 37,0°C.

У 9 пацієнтів (42,8%) зберігався абдомінальний синдром у вигляді періодичних болей, наявне збільшення та асиметрія живота. Пальпаторно – периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Фізіологічні відправлення були в нормі.

На момент об'єктивного стоматологічного обстеження до початку II курсу всі пацієнти мали помітну блідість шкіри обличчя. Відкривання рота в повному обсязі, СОПР без видимих патологічних змін, у 6 пацієнтів (28,6%) блідо-рожева, у 9 – (42,8%) бліда, пастозна, у 6 осіб (28,6%) вона залишалася яскраво-гіперемованою.

При огляді ясеневого краю у 9 хворих (42,8%) виявлено гіперемію з синюшним відтінком, з ущільненням міжзубних сосочків, при пальпації болісні і з ознаками набряку. У решти 12 хворих (57,1%) ясна мали блідо-рожеве забарвлення, набряклі, безболісні. Діагностичне зондування зубо-ясневих кишень у всіх пацієнтів викликало кровоточивість різних ступенів.

Показник КПВ+кп незначно зріс проти висхідного значення і становив $2,66 \pm 0,12$, що пов'язано з виявленням вторинного карієсу 6.6, 7.6 зубів та фізіологічною зміною молочних. Значення КПВ підвищилося до $1,83 \pm 0,07$ за рахунок діагностування гострого і загострення хронічних форм періодонтиту в 1.6, 3.6, 1.7 зубах, що стало показанням до їх видалення. У 7 дітей (33,3%) зуби уражені флюорозом.

Оцінка гігієнічного стану порожнини рота на початку II курсу ПХТ у дітей II групи, які протягом перерви додатково використовували для догляду за порожниною рота гелі складала $1,34 \pm 0,03$ проти $1,74 \pm 0,06$ в I групі, що в 1,3 рази нижче на той же період спостереження. Індекс РМА у пацієнтів II групи знижувався в 1,7 рази у порівнянні зі значенням в I групі ($16,73 \pm 0,12$ та $28,77 \pm 0,93$, відповідно), що вказувало на призупинення наростання ознак запального процесу в ясеневому краї. Щодо інтенсивності кровоточивості, то її показник складав $1,58 \pm 0,07$ бали, що в 1,3 рази нижче значення в групі дітей, які не отримували гелі, на той же період обстеження (табл. 4.8).

За даними УЗД на момент початку II курсу поліхіміотерапії розміри ПСЗ (довжина, ширина, товщина) у порівнянні з контрольними величинами були меншими, хоча без достовірної різниці значень, тоді як в сукупності це впливало на їх об'єм, який становив $8,93 \pm 0,17$ см³, що в 1,2 рази менше у порівнянні з контролем. Співставлення їх об'єму з пацієнтами I групи на той же період обстеження зафіксувало збільшення показника в 1,2 рази на тлі застосування гелів по догляду за порожниною рота (див. табл.4.9).

Структура залоз залишалася середньої ехогенності з включенням лінійних гіперехогенних тяжів, щільність яких помітно знизилася.

Показники стану гігієни порожнини рота та тканин пародонту (M±m)

Показники	Контрольна група (n=25)	І група хворих дітей – лікування за протоколом		ІІ група хворих дітей – лікування з доповненнями	
		До початку ІІ курсу хіміотерапії (n=23)	По завершенню ІІ курсу хіміотерапії (n=23)	До початку ІІ курсу хіміотерапії (n=21)	По завершенню ІІ курсу хіміотерапії (n=21)
1	2	3	4	5	6
Індекс Green-Vermillion, бали	0,52±0,02	1,74±0,06 p ₁ <0,05	2,79±0,09 p ₂ <0,05 p ₄ < 0,05	1,34±0,03 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	1,66±0,04 p ₂ < 0,05 p ₄ < 0,05 p ₅ < 0,05
Індекс РМА, %	0	28,77±0,93 p ₁ <0,05	41,45±1,46 p ₂ <0,05 p ₄ < 0,05	16,73±0,12 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05	21,09±0,42 p ₂ < 0,05 p ₄ < 0,05 p ₅ < 0,05

Продовження табл. 4.8

Індекс кровоточивості РВІ за Н.Р.Muhlemann, бали	0	2,17±0,06 p ₁ <0,05	3,09±0,11 p ₂ <0,05 p ₄ < 0,05	1,58±0,07 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05	2,08±0,03 p ₂ < 0,05 p ₄ < 0,05 p ₅ < 0,05
--	---	-----------------------------------	--	---	--

Примітки:

p₁ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час початку II курсу хіміотерапії.

p₂ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час закінчення II курсу.

p₃ – вірогідність різниці між показниками у хворих на час початку II курсу при лікуванні за протоколом та за протоколом з доповненням.

p₄ – вірогідність різниці між показниками у хворих на час початку II курсу та на час закінчення II курсу.

p₅ – вірогідність різниці між показниками у хворих на час закінчення II курсу при лікуванні за протоколом та за протоколом з доповненнями.

Таблиця 4.9

Розміри привушних слинних залоз у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини ($M \pm m$)

Показники		Контрольна група (n=10)	I група хворих дітей – лікування за протоколом		II група хворих дітей – лікування з доповненнями	
			На початку II курсу хіміотерапії (n= 23)	По завершенню II курсу хіміотерапії (n=23)	На початку II курсу хіміотерапії (n= 21)	По завершенню II курсу хіміотерапії (n=21)
1		2	3	4	5	6
Розміри	Довжина, см	5,47±0,09	4,76±0,21 $p_1 > 0,05$	4,12±0,19 $p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	4,67±0,09 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	4,38±0,06 $p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$ $p_5 > 0,05$
	Товщина см	1,62±0,05	1,54±0,07 $p_1 > 0,05$	1,44±0,06 $p_2 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	1,58±0,03 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	1,49±0,03 $p_2 > 0,05$ $p_4 > 0,05$ $p_5 > 0,05$
	Ширина, см	2,57±0,06	1,94±0,09 $p_1 < 0,05$	1,72±0,08 $p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	2,42±0,05 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$	2,31±0,04 $p_2 > 0,05$ $p_4 > 0,05$ $p_5 < 0,05$

Продовження табл. 4.9

	Об'єм см ³	11,38±0,17	7,44±0,23 p ₁ <0,05	6,13±0,26 p ₂ <0,05 p ₄ <0,05	8,93±0,17 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05	7,53±0,13 p ₂ <0,05 p ₄ > 0,05 p ₅ < 0,05
--	--------------------------	------------	-----------------------------------	---	---	---

Примітки:

p₁ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час початку II курсу хіміотерапії.

p₂ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час закінчення II курсу.

p₃ – вірогідність різниці між показниками у хворих на час початку II курсу при лікуванні за протоколом та за протоколом з доповненням.

p₄ – вірогідність різниці між показниками у хворих на час початку II курсу та на час закінчення II курсу.

p₅ – вірогідність різниці між показниками у хворих на час закінчення II курсу при лікуванні за протоколом та за протоколом з доповненнями.

Оцінка показників мікроциркуляції (див.табл. 4.10) в басейні ПСЗ на початку II курсу ПХТ зафіксувала різнонаправлену спрямованість змін в судинах крупного і мілкового калібру. Так показник максимальної систолічної швидкості в крупних судинах зростав і становив $41,71 \pm 0,34$ см/с, проти $36,73 \pm 0,28$ см/с і $39,12 \pm 0,44$ см/с в контролі та у осіб I групи, відповідно ($p > 0,05$). При цьому, в мілких судинах його значення навпаки знижувалося і складало $14,04 \pm 0,27$ см/с без достовірної різниці у групах порівняння.

Кінцева діастолічна швидкість в крупних судинах дорівнювала $7,16 \pm 0,14$ см/с, що у порівнянні з контрольними значеннями ($6,93 \pm 0,13$ см/с) не мало вірогідної різниці, проте 1,2 рази вище відносно показника у дітей I групи ($5,56 \pm 0,11$ см/с). В судинах мілкового калібру зафіксоване сповільнення в 1,4 рази кінцевої діастолічної швидкості порівняно з контролем та без статистичної різниці значень у співставленні з показником у I групі на той же період спостереження, що є ознакою включення резервних механізмів МЦР в межах мілких судин задля забезпечення достатності кровотоку.

На час початку II курсу ПХТ систоло-діастолічне співвідношення, у порівнянні з групою здорових осіб ($5,29 \pm 0,19$ см/с) зростало і дорівнювало $5,82 \pm 0,11$ см/с ($p > 0,05$). Тоді як, при співставленні цього показника з групою осіб, яка отримувала лікування без доповнень ($7,03 \pm 0,08$ см/с) зафіксоване зниження в 1,2 рази, що вказує на позитивні зміни в межах МЦР ПСЗ під впливом застосування гелів. Схожа динаміка показника ($3,38 \pm 0,06$ см/с) у порівнянні з контролем ($3,09 \pm 0,21$ см/с) і групою співставлення ($3,73 \pm 0,04$ см/с) простежувалася і в мілких судинах, хоча і без вірогідної різниці значень.

Порівняльна характеристика щодо показника УМШ в крупних судинах встановила його спрямування до підвищення ($18,67 \pm 0,33$ см/с) відносно контролю і I групи осіб ($16,86 \pm 0,25$ см/с і $16,74 \pm 0,17$ см/с, відповідно) хоча і без достовірної різниці значень в обох випадках. Тоді як в мілких судинах, навпаки, простежувалося сповільнення в 1,2 рази у порівнянні з групою контролю та зниження без достовірності з групою співставлення. Така

картина характеризує перерозподілу активації судинного компоненту в басейні крупних судин за рахунок збіднення кровотоку в мілких.

Індекс резистентності на початку II курсу ПХТ в межах крупних судин становив $0,83 \pm 0,04$ ум.од. та $0,72 \pm 0,04$ ум.од. в мілких, що незначно перевищувало показники у здорових осіб ($0,80 \pm 0,04$ ум. Од. та $0,67 \pm 0,04$ ум. Од., відповідно), проте вони були нижчими відносно I групи пацієнтів ($0,85 \pm 0,06$ ум.од. та $0,73 \pm 0,03$ ум.од., відповідно) ($p > 0,05$). Таке співвідношення показників характеризує позитивні зміни даного показника у дітей які отримували лікування з нашими доповненнями.

На час початку II курсу поліхіміотерапії показник пульсаційного індексу в крупних судинах перевищував контрольні значення ($1,76 \pm 0,08$ ум.од.) і складав $1,85 \pm 0,03$ ум.од., тоді як у співставленні з пацієнтами I групи ($2,01 \pm 0,10$ ум.од.) на той же період він був нижчим ($p > 0,05$). В басейні мілких судинах PI дорівнював $1,41 \pm 0,03$ ум. Од. відносно контролю $1,22 \pm 0,05$ ум. Од. ($p > 0,05$) та $1,43 \pm 0,05$ ум. Од. ($p > 0,05$) у співставленні з групою дітей, яка отримувала традиційне лікування. Такий дисбаланс показника PI на час початку II курсу ПХТ характеризує підвищений опір кровотоку більш виражений в межах мілких судин. (див.табл. 4.10).

Продукція паротидного секрету на час початку II курсу поліхіміотерапії зросла до меж висхідних значень.

Дослідження паротидного секрету та порівняння його клітинного складу з I групою на той же час обстеження, виявило на тлі зменшення щільності фонового поля чергування нейтрофілів зі збереженою структурою і і поодинокими включеннями фрагментованих нейтрофілів з ознаками гідропічної дистрофії. В цитограмах з букальним епітелієм на час початку II курсу ПХТ візуалізувалися поодинокі епітеліоцити з ядрами округлої форми однакових розмірів, одиничні включення «голих ядер» та по 2-3 поодинокі розміщених епітеліальних структур з втратою цілісності клітинних мембран, що помітно менше у порівнянні з групою яка отримувала традиційний комплекс догляду за порожниною рота.

Показники ультразвукової доплерографії судинного русла привушних слинних залоз у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини (M±m)

Показники	Вид судин	Контроль на група (n=10)	I група хворих дітей – лікування за протоколом		II група хворих дітей – лікування з доповненнями	
			До початку II курсу хіміотерапії (n= 23)	По завершенню II курсу хіміотерапії (n=23)	До початку II курсу хіміотерапії (n= 21)	По завершенню II курсу хіміотерапії (n=21)
V _{пс} , cm/c	Крупні судини	36,73±0,28	39,12±0,44 p ₁ <0,05	28,09±0,32 p ₂ <0,05 p ₄ < 0,05	41,71±0,34 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05	38,16±0,73 p ₂ <0,05 p ₄ >0,05 p ₅ < 0,05
	Мілкі судини	16,56±0,17	15,55±0,13 p ₁ <0,05	11,78±0,04 p ₂ <0,05 p ₄ < 0,05	14,04±0,27 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05	13,71±0,16 p ₂ <0,05 p ₄ < 0,05 p ₅ < 0,05
V _d , cm/c	Крупні судини	6,93±0,13	5,56±0,11 p ₁ <0,05	4,96±0,24 p ₂ <0,05 p ₄ < 0,05	7,16±0,14 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05	5,07±0,09 p ₂ <0,05 p ₄ < 0,05 p ₅ < 0,05
	Мілкі	5,41±0,16	4,16±0,06	4,08±0,21	3,87±0,07	3,47±0,06

Продовження табл. 4.10

	суди́ни		$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	$p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$
V _{nc} / Vd cm/c	Крупні судини	5,29±0,19	7,03±0,09 $p_1 < 0,05$	5,51±0,24 $p_2 > 0,05$ $p_4 < 0,05$	5,82±0,11 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$	7,52±0,13 $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$
	Мілкі судини	3,09±0,21	3,73±0,04 $p_1 < 0,05$	2,88±0,05 $p_2 > 0,05$ $p_4 < 0,05$	3,38±0,06 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	3,95±0,02 $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$
УМШ, см/с	Крупні судини	16,86±0,25	16,74±0,17 $p_1 < 0,05$	12,67±0,29 $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	18,67±0,33 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	16,10±0,31 $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$
	Мілкі судини	9,13±0,19	7,94±0,09 $p_1 < 0,05$	6,65±0,18 $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	7,26±0,13 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	6,88±0,13 $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$
Індекс RI, ум. Од.	Крупні судини	0,80±0,04	0,85±0,06 $p_1 < 0,05$	0,82±0,06 $p_2 > 0,05$ $p_4 < 0,05$	0,83±0,04 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	0,86±0,02 $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$
	Мілкі	0,67±0,03	0,73±0,03	0,65±0,02	0,72±0,04	0,74±0,01

Продовження табл. 4.10

	судини		$p_1 < 0,05$	$p_2 > 0,05$ $p_4 < 0,05$	$p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	$p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$
Індекс РІ, ум. Од.	Крупні судини	1,76±0,08	2,01±0,10 $p_1 < 0,05$	1,80±0,08 $p_2 > 0,05$ $p_4 < 0,05$	1,85±0,04 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	2,05±0,03 $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$
	Мілкі судини	1,22±0,05	1,43±0,05 $p_1 < 0,05$	1,16±0,04 $p_2 > 0,0$ $p_4 < 0,05$	1,41±0,03 $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	1,48±0,05 $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$

Примітки:

p_1 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час початку II курсу хіміотерапії.

p_2 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час закінчення II курсу.

p_3 – вірогідність різниці між показниками у хворих на час початку II курсу при лікуванні за протоколом та за протоколом з доповненнями.

p_4 – вірогідність різниці між показниками у хворих на час початку II курсу та на час закінчення II курсу.

p_5 – вірогідність різниці між показниками у хворих на час закінчення II курсу при лікуванні за протоколом та за протоколом з доповненнями.

Фонове поле було забруднене колоніями мікроорганізмів. Показник ЯЦВ клітин складав $0,023 \pm 0,07$. Колонізаційна резистентність слизової оболонки щічних ділянок знаходилася в межах 1 балу.

На початку II курсу, швидкість салівації сповільнювалася в 1,2 рази проти контрольних значень, проте в 1,3 рази перевищувала показник в I групі на цей період. Позитивні зміни спостерігалися і стосовно кислотно-лужного балансу показник якого знаходився в межах $6,35 \pm 0,11$ відн. Од., між тим, достовірної різниці значень у порівнянні з групою здорових дітей і пацієнтів на тлі традиційних стоматологічних заході не отримано. Щодо оптичної щільності ротової рідини, то вона залишалася підвищеною і складала $0,352 \pm 0,06$ од Ощ, що у порівнянні з контролем в 1,4 рази вище між тим, нижчою відносно показника в I групі ($0,365 \pm 0,07$) ($p > 0,05$). Прослідковувалося покращення і стосовно в'язкості, яка знижувалася в 1,2 рази, та зростанні активності альфа-амілази в 1,3 рази відносно пацієнтів I групи на початку II курсу поліхіміотерапії. Підвищеним у 1,4 рази порівняно з контролем залишався показник МСМ ($0,319 \pm 0,08$ у.о.), хоча відносно I групи на той же період спостереження він знизився в 1,2 рази. (табл. 4.11).

На момент початку проведення II курсу поліхіміотерапії вміст кальцію в ротовій рідині дорівнював $0,91 \pm 0,02$ ммоль/л, що в 1,2 рази менше від контролю, хоча в I групі на той же період спостереження цей показник складав $0,80 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,05$). Рівень фосфору становив $4,11 \pm 0,07$ ммоль/л, проте це значення у порівнянні з контролем і групою порівняння не мало вірогідної різниці. Дисбаланс вмісту мінеральних компонентів обумовив зниження кальцій-фосфорного коефіцієнту значення якого складало $0,22 \pm 0,04$, що у порівнянні з групою здорових осіб в 1,3 рази менше, проте вище у співвідношенні з пацієнтами, які отримували традиційний комплекс заходів ($0,20 \pm 0,03$) ($p > 0,05$). Більш помітне покращення зафіксовано відносно мінералізуючого потенціалу ротової рідини, який складав $0,33 \pm 0,06$, що в 1,4 рази нижче контролю та в 1,3 рази вище групи співставлення (див. табл. 4.12).

Швидкість салівації, фізико-хімічні та біохімічні властивості ротової рідини у хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини (M± m)

Показники	Контрольна група (n=25)	І група хворих дітей – лікування за протоколом		ІІ група хворих дітей – лікування з доповненнями	
		На початку ІІ курсу хіміотерапії (n=23)	По завершенню ІІ курсу хіміотерапії (n=23)	На початку ІІ курсу хіміотерапії (n=21)	По завершенню ІІ курсу хіміотерапії (n=21)
1	2	3	4	5	6
Швидкість салівації, мл/хв	0,44±0,02	0,30±0,02 p ₁ <0,05	0,24±0,04 p ₂ <0,05 p ₄ < 0,05	0,36±0,07 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05	0,33±0,02 p ₂ <0,05 p ₄ > 0,05 p ₅ < 0,05
pH, відн. Од.	6,71±0,13	5,81±0,12 p ₁ >0,05	5,0±0,11 p ₂ <0,05 p ₄ > 0,05	6,35±0,11 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05	6,07±0,12 p ₂ >0,05 p ₄ > 0,05 p ₅ < 0,05
Оптична щільність, од.ОЩ	0,240±0,01	0,365±0,07 p ₁ <0,05	0,632±0,01 p ₂ <0,05 p ₄ < 0,05	0,352±0,06 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	0,364±0,06 p ₂ <0,05 p ₄ >0,05 p ₅ < 0,05

Продовження табл. 4.11

В'язкість, сП	2,38±0,06	3,04±0,06 p ₁ <0,05	4,42±0,18 p ₂ <0,05 p ₄ < 0,05	2,51±0,05 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05	2,92±0,06 p ₂ <0,05 p ₄ >0,05 p ₅ < 0,05
α-амілаза, Мод/л	18,94±0,11	12,91±0,08 p ₁ <0,05	6,84±0,17 p ₂ >0,05 p ₄ < 0,05	16,77±0,32 p ₁ >0,05 p ₃ <0,05	15,17±0,27 p ₂ <0,05 p ₄ >0,05 p ₅ < 0,05
МСМ, у.о.	0,215±0,02	0,390±0,01 p ₁ <0,05	0,444±0,03 p ₂ <0,05 p ₄ >0,05	0,319±0,08 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05	0,367±0,07 p ₂ <0,05 p ₄ > 0,05 p ₅ < 0,05

Примітки:

p₁ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час початку II курсу хіміотерапії.

p₂ – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час закінчення II курсу.

p₃ – вірогідність різниці між показниками у хворих на час початку II курсу при лікуванні за протоколом та за протоколом з доповненнями.

p₄ – вірогідність різниці між показниками у хворих на час початку II курсу та на час закінчення II курсу.

p₅ – вірогідність різниці між показниками у хворих на час закінчення II курсу при лікуванні за протоколом та за протоколом з доповненнями.

**Показники складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини хворих дітей
в динаміці спостереження (M±m)**

Показники	Контрольна група (n=25)	І група хворих дітей – лікування за протоколом		ІІ група хворих дітей – лікування з доповненнями	
		До початку ІІ курсу хіміотерапії (n=23)	По завершенню ІІ курсу хіміотерапії (n=23)	До початку ІІ курсу хіміотерапії (n=21)	По завершенню ІІ курсу хіміотерапії (n=21)
1	2	3	4	5	6
Са, ммоль/л	1,12±0,08	0,80±0,09 p ₁ <0,05	0,78±0,06 p ₂ <0,05 p ₄ > 0,05	0,91±0,02 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	0,89±0,02 p ₂ <0,05 p ₄ > 0,05 p ₅ > 0,05
Р, ммоль/л	3,83±0,09	4,0±0,09 p ₁ >0,05	3,90±0,12 p ₂ >0,05 p ₄ > 0,05	4,11±0,07 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05	4,21±0,08 p ₂ >0,05 p ₄ > 0,05 p ₅ > 0,05
Са/Р,	0,29±0,01	0,20±0,01	0,20±0,03	0,22±0,04	0,21±0,02

Продовження табл. 4.12

коефіцієнт		$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	$p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$ $p_5 > 0,05$
Мінералізуючий потенціал	$0,49 \pm 0,07$	$0,24 \pm 0,03$ $p_1 < 0,05$	$0,19 \pm 0,03$ $p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	$0,33 \pm 0,06$ $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$0,29 \pm 0,02$ $p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$ $p_5 < 0,05$

Примітки:

P_1 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час початку II курсу хіміотерапії.

P_2 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час закінчення II курсу.

P_3 – вірогідність різниці між показниками у хворих на час початку II курсу при лікуванні за протоколом та за протоколом з доповненнями.

P_4 – вірогідність різниці між показниками у хворих на час початку II курсу та на час закінчення II курсу.

P_5 – вірогідність різниці між показниками у хворих на час закінчення II курсу при лікуванні за протоколом та за протоколом з доповненнями.

На момент закінчення II курсу поліхіміотерапії загальний стан хворих був середньої тяжкості і тяжкий по основному захворюванню, вони правильно орієнтувалися в просторі та часі, мляві, надавали перевагу ліжковому режиму. При спілкуванні у них виявляли різного характеру психоемоційні порушення з проявами тривоги, дратівливості, загальмованості, депресії.

При опитуванні пацієнти скаржилися на загальну слабкість, біль у м'язах, головокружіння, постійне відчуття нудоти та напади блювоти, відсутність або зниження апетиту, спотворення харчових присмаків. З'явилося відчуття сухості, печії слизової оболонки порожнини рота, підвищена спрага, та утруднене ковтання. 12 пацієнтів (57,1%) вказували на больові відчуття вздовж нижньої щелепи та в прилеглих до них м'яких тканинах, а у 6 із них (20,5%) прослідковувалася іррадіація болю в зуби. Крім того, 13 осіб (61,9%) відзначали, що на 4-5 день від початку II курсу поліхіміотерапії у них з'явилися больові відчуття за грудною кліткою в ділянці серця.

При загальному огляді пацієнтів кидалася у вічі блідість шкірних покривів з характерним сірувато-жовтим відтінком, пастозність обличчя, ознаки алопеції спостерігалися у 18 дітей (85,57%). ЧСС, ЧДР, АТ та Рс залишалися в межах норми. Аускультативно тони серця були ритмічні, з обох сторін прослуховувалося везикулярне дихання, перкуторно – ясний легеневиий звук. Температурний показник у 16 дітей (76,2%) коливалися в межах $37,0^{\circ}\text{C}$ – $37,8^{\circ}\text{C}$, у решти на момент огляду він знаходився в межах фізіологічної норми. У 9 пацієнтів (42,8%) зберігався абдомінальний синдром. Фізіологічні відправлення були в нормі.

За результатами ЕКГ у 13 хворих (61,9%), з'явилися зміни у вигляді збільшення амплітуди відхилення сегменту ST у відведенні V_4 , що вказувало на погіршення процесів реполяризації та появу симптомокомплексу позаклінічної кардіальної ішемії на тлі ПХТ.

При стоматологічному огляді у всіх хворих виявлена сухість червоної облямівки губ, у 9 із них (42,8%) з утворенням ексфоціацій і тріщин, а у 5 – (23,8%) з явищами ангулярного хейліту, що утруднювало відкривання рота.

При обстеженні слизової оболонки порожнини рота встановлено, що у 3 осіб (14,3%) вона залишилася блідою, пастозною, у решти 18 – (85,7%) чітко визначалася її еритематозність на тлі якої у 4 – (19,0%) на слизовій нижньої губи та перехідній складці в ділянці 5.1, 5.2 зубів були наявні поодинокі ерозії розміром 3x5 мм покриті біло-сірим нальотом, що відповідно клінічно співпадало з мукозитом I-II ступеню тяжкості.

Візуально слизова оболонка альвеолярного паростка у 16 дітей (76,2%) ясна виглядали гіперемованими, набряклими та болісними при пальпації. У решти 3 (14,3%) ясна залишалися блідо-рожевими, у 2 – (9,5%) блідими, пастозними. Діагностичне зондування зубо-ясеневі борозни на всьому її протязі провокувало її кровоточивість у всіх дітей.

Дослідження, проведені після закінчення II курсу ПХТ та комплексного лікування з нашими доповненнями показали, що значення КПВ+кп та КПВ не змінилися від висхідних величин. Між тим, значення індексу Green-Vermillion, РМА та індекс кровоточивості зросли у порівнянні з показниками на початку II курсу в 1,2, 1,2, 1,3 рази, відповідно. Проте, у порівнянні з групою співставлення, ці значення знизилися в 1,6, 1,9 та 1,4 рази, відповідно (див. табл. 4.8). Зокрема, папілярно-маргінально-альвеолярний індекс у них складав 20%, а клінічні прояви вказували на превалювання більш легких форм гінгівіту.

Узагальнення даних УЗД на момент закінчення II курсу ПХТ (див. табл. 4.9) щодо розмірів ПСЗ і їх об'єм зафіксувало їх незначне зменшення порівняно з попереднім оглядом ($p > 0,05$). Але співставлення в групах порівняння на той же період спостереження засвідчувало, що у дітей на тлі застосування гелів ці значення були вищими. Так, якщо довжина і товщина зростали, хоча і без достовірної різниці значень, то ширина і об'єм різнилися в 1,3, і 1,2 рази, відповідно.

Структура привушних слинних залоз залишлася середньої ехогенності із незначним збільшення кількості гіперехогенних лінійних тяжів, ближче до головного вивідного протоку.

Порівняння даних УЗДГ на даний час (див. табл. 4.10) засвідчувало сповільнення максимальної систолічної і кінцевої діастолічної швидкостей в басейні судинного русла ПСЗ у порівнянні з величинами на початку II курсу. Так, максимальна систолічна швидкість в крупних судинах змінювалася з $41,71 \pm 0,34$ см/с до $38,16 \pm 0,73$ см/с відповідно ($p > 0,05$), а в мілких з $14,04 \pm 0,34$ см/с до $13,71 \pm 0,26$ см/с відповідно ($p > 0,05$). Тоді як кінцева діастолічна швидкість в крупних судинах сповільнювалася в 1,4 рази ($5,07 \pm 0,09$ см/с і $7,16 \pm 0,14$ см/с, відповідно), а в мілких її сповільнення було мало помітним, без вірогідної різниці значень. Між тим, при співставленні у групах порівняння на кінець II курсу поліхіміотерапії виявлено, що у дітей які отримували лікування з доповненнями тільки максимальна систолічна швидкість (см/с) в межах крупних судин була вищою в 1,3 рази, тоді як мілких судинах зростання було недостовірним. Щодо значення кінцевої діастолічної швидкості (см/с) в крупних судинах, то воно зросло до $5,07 \pm 0,09$ см/с, проти $4,96 \pm 0,24$ см/с, а в мілких, навпаки, знижувалося до $3,47 \pm 0,06$ см/с, проти $4,08 \pm 0,21$ см/с, і в обох випадках без достовірної різниці. При цьому систоло-діастолічне співвідношення у порівнянні з початком II курсу зросло в 1,2 рази виключно в крупних судинах, тоді як мілких воно складало $3,95 \pm 0,08$ см/с проти $3,38 \pm 0,06$ см/с ($p > 0,05$). Співставлення значень отриманих на кінець II курсу у групах порівняння зафіксувало його підвищення в 1,3 рази у дітей, що додатково отримували гелі. При цьому, в даній ситуації більш важливим є відсутність помітного зростання показника систоло-діастолічного співвідношення в II групі, що вказує на покращення кровообігу в мікроциркуляторному руслі.

Позитивна динаміка простежувалася і стосовно показника усередненої максимальної швидкості в межах II групи у вигляді зниження. У порівнянні з пацієнтами I групи його значення в басейні крупних судин

складало $16,10 \pm 0,31$ см/с і $12,67 \pm 0,29$ см/с, а в мілких $6,88 \pm 0,13$ см/с і $6,65 \pm 0,18$ см/с, відповідно ($p > 0,05$). Узагальнення коливань значень усередненої максимальної швидкості вказувало на більш легкі прояви порушень і вибіркоче ізольоване покращення гемодинаміки в межах мікроциркуляторного русла привушних слинних залоз.

Оцінка співставлення показників індексу резистентності на кінець II курсу ПХТ і його початок та з групою порівняння виявило тенденцію до його зростання, але без вірогідної різниці значень. Підвищення, порівняно з попереднім обстеженням, I групою на кінець II курсу поліхіміотерапії, спостерігалася і стосовно пульсаційного індексу. Так, в межах крупних судин цей показник складав $2,05 \pm 0,03$ ум.од, $1,85 \pm 0,04$ ум.од і $1,80 \pm 0,08$ ум.од, відповідно ($p > 0,05$). В мілких судинах він становив $1,48 \pm 0,05$ ум.од проти $1,41 \pm 0,03$ ум.од на початку II курсу і $1,16 \pm 0,04$ ум.од у дітей I групи на кінець II курсу ПХТ, що в 1,2 рази менше. Така диспропорція в показниках пульсаційного індексу пояснюється нами зниженнями тонузу мілких судин і збідненнями кровопостачання в мікроциркуляторному руслі ПСЗ під впливом цитостатичних препаратів.

По завершенню II курсу ПХТ кількість паротидного секрету зменшилася в 1,2 рази порівняно з попереднім терміном обстеження та групою співставлення на той же період спостереження.

Клітинний склад паротидного секрету представлено збільшеною кількістю зруйнованих нейтрофілів та клітинних структур з ознаками гідропічної дистрофії, в порівнянні з початком II курсу лікування і значно кращою була ситуація на цей період порівняно з I групою, що лікувалася за протоколом.

Структура цитограми з букальним епітелієм залишалася тотожною відносно таким на початку II курсу ПХТ, проте, помітно відрізнялася відносно осіб I групи на той же період спостереження, відсутністю скупчень епітеліальних клітин, що є ознакою позитивної динаміки та зниження

інтенсивності процесу десквамації у пацієнтів які отримували лікування з нашими доповненнями.

ЯЦВ клітин букального епітелію у дітей які отримували запропоновані нами заходи складало $0,018 \pm 0,07$, проти $0,011 \pm 0,03$ на той же період у I групі. Колонізаційна резистентність залишалася тотожною групі осіб котрі лікувалися без доповнень.

На період завершення II курсу поліхімотерапії (див.табл. 4.11) швидкість саливації незначно сповільнювалася у порівнянні з попереднім значенням ($0,36 \pm 0,07$ мл/хв) до $0,33 \pm 0,02$ мл/хв ($p > 0,05$), проте була в 1,3 рази вищою відносно показника в I групі на той же період. Помітне покращення виявлене у відношенні кислотно-лужного балансу ротової рідини. Так, на момент завершення II курсу рівень рН незначно знижувався і складав $6,07 \pm 0,12$ відн.од., проти $6,35 \pm 0,12$ відн.од. на його початку ($p > 0,05$), проте в 1,2 рази перевищував показник у співставленні з I групою. Оптична щільність і в'язкість зростали, але без достовірності показників порівняно з величинами на початок II курсу. Тоді як у осіб, що отримували лікування без доповнень, ці показники на період закінчення у них II курсу були вищими в 1,7 та 1,5 рази, відповідно. Активність α -амілази становила $15,17 \pm 0,27$ Мод/л, проти $16,77 \pm 0,13$ Мод/л на початку ($p > 0,05$) та в 2,2 рази була вищою порівняно з пацієнтами I групи на цей період. Рівень концентрації МСМ підвищувався до $0,367 \pm 0,07$ у.о. порівняно з попереднім значенням $0,319 \pm 0,08$ у.о. ($p > 0,05$), але при цьому був в 1,2 рази нижчим відносно I групи ($0,444 \pm 0,03$) у.о.

На час закінчення II курсу ПХТ порівняльний аналіз отриманих даних стосовно мінералізуючого потенціалу ротової рідини вказував на спрямування його до зниження рівню Са, а вміст Р незначно зростав, проте в усіх випадках без достовірної різниці, порівняно зі значеннями на момент попереднього обстеження (див. табл. 4.12). Між тим, порівняння показників Са, Р, Са/Р коефіцієнту з I групою на той же період обстеження, зафіксувало навпаки тенденцію до їх зростання, а рівень мінералізуючого потенціалу

перевищував в 1,5 рази показник в I групі, що вказує на суттєві переваги запропонованого нами обсягу лікувальних заходів.

Для ілюстрації характеристики клінічного перебігу та результативності комплексного лікування за протоколом з нашими доповненнями наводимо виписку з тематичної історії хвороби (ДОДАТОК Е).

Таким чином, підводячи підсумки результатів, висвітлених в даному підрозділі та врахування змісту наведеної тематичної історії хвороби, слід зазначити, що не дивлячись на значне порушення соматичного стану на час завершення II курсу ПХТ додаткове залучення до складу протокового лікувально-профілактичного комплексу у хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини доповнень дозволило, в певній мірі, покращити мікроциркуляцію в басейні привушних слинних залоз, активізувати їх функціональну спроможність та зменшити ступінь вираженості десквамації букального епітелію і його контамінації.

Крім того, вдалося досягти нормалізації концентрації іонів водню в ротовій рідині, стабілізації показників оптичної щільності, в'язкості, підвищення активності α -амілази і зниження показника вмісту молекул середньої маси, а узагальнення показників складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини вказує на сповільнення його падіння.

В кінцевому результаті це дозволило знизити в 1,5 рази кількість пацієнтів, у яких було виявлено хейліт і в 4,2 рази з мукозитом. Ознаки хронічного катарального генералізованого гінгівіту спостерігалися у 16 пацієнтів (76,2%), але при цьому, превалювали більш легкі форми запалення, а у 3 - (14,3%), взагалі, слизова альвеолярного паростка залишалася блідо-рожевою без ознак запалення, чого не відмічалось у групі порівняння. Свідченням тому є значення індексів гігієни, РМА і РВІ, які в даній групі були нижчими в 1,6; 1,9 і 1,4 рази, відповідно.

Результати досліджень, висвітлених у цьому розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Ткаченко П. І. Корекція швидкості саливації та мінералізуючого потенціалу ротової рідини в дітей зі злоякісними пухлинами м'яких тканин, які отримують поліхіміотерапію / І.П. Ткаченко, Л.Ф. Каськова, Ю.В. Попело. – Український стоматологічний альманах. – 2015. – № 5. – С. 66 – 70. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
2. Ткаченко П. І. Корекція секреторної активності слинних залоз та якісних властивостей ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які отримують цитостатичні препарати / П.І., Ткаченко, Ю.В. Попело // Світ медицини та біології. – 2016. – № 1. – С. 88 – 92. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
3. Ткаченко П. І. Реакція привушних залоз і букального епітелію у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини на тлі отримання хіміотерапії / П. І. Ткаченко, Ю. В. Попело, С. О. Білоконь // Світ медицини та біології. – 2017. – №1 (59). – С. 83 – 86. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
4. Popelo Yu. V. Impact of polychemotherapy on the oral soft tissues in children with malignant abdominal tumors / Yu. V. Popelo, P. I. Tkachenko, S. O. Bilokon // Wiadomosci Lekarskie – T. LXXII, – 2019. – Nr. 5 cz II – P. 978 – 983. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
5. Пат. 114462 UA Спосіб підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами, які отримують цитостатичне лікування / П.І. Ткаченко, Ю.В. Попело, Н.М. Лохматова, Н.М. Коротич; опубл. 10.03.2017 – Бюл. № 5. *(Особистий внесок здобувача:*

участь у розробці та оформлення патенту на корисну модель до друку).

6. Спосіб підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами, які отримують цитостатичне лікування / П. І. Ткаченко, Ю.В. Попело, Н.М. Лохматова, Н. М. Коротич // Інформаційний лист Протокол № 58 від 29.05.2017 – 3 с. *(Особистий внесок здобувача: участь у розробці, оформлення інформаційного листа та підготовка до друку).*
7. Спосіб підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами, які отримують цитостатичне лікування /Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Ткаченко П.І., Попело Ю.В., Лохматова Н.М., Коротич Н.М. – 2018. – Вип. 4 – С. 290 – 291. *(Особистий внесок здобувача: участь у оформленні нововведення та підготовка матеріалу до друку).*

УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

На сьогодні одним із пріоритетних напрямів розвитку медичної галузі в усьому світі є підвищення ефективності лікування хворих онкологічного профілю. Актуальність даного питання зумовлена постійним зростанням частоти онкологічної патології серед різних верств населення. Так за даними ВООЗ у світі щороку реєструється близько 14 млн. нових випадків цих захворювань і до 9 млн смертей. Україна належить до країн із високим рівнем онкозахворюваності і входить до першої десятки країн, а показник дитячої онкозахворюваності щорічно збільшується на 5 – 9%, поширеність утримується на рівні 11 – 12 осіб на 100 тисяч [41,87,194,240].

Достатньо висока ефективність хіміотерапії у дітей, порівняно з дорослими, обумовлена морфологічними і біологічними особливостями ЗН. Однак, суттєвим недоліком хіміотерапевтичних препаратів залишаються їх токсичність і неповна селективність, тому крім цитотоксичного впливу на кінетику пухлини вони провокують розвиток небажаних побічних ефектів різного характеру. Серед них переважають реакції ураження нормальних клітин з високим ступенем проліферації, результатом чого є розвиток цитотоксичної хвороби, що стає на заваді до досягнення максимальної лікувальної дії хіміотерапії. Найбільш вразливими є клітинні структури кісткового мозку, імунокомпетентних органів, волосяних фолікулів, слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та порожнини рота, як його початкового відділу [7,72,256].

Останнім часом пильна увага приділяється пацієнтам онкологічного профілю, які отримують тривале лікування згідно затверджених протоколів, де обов'язковим пунктом являється надання їм стоматологічної допомоги, об'єм та спрямованість якої можливо об'єктивно визначити тільки після з'ясування певних складових, які характеризують стоматологічний статус. Слід зауважити, що стоматотоксичність від застосування протипухлинних препаратів спостерігається у 84 – 96% пацієнтів, а характер і тяжкість її

проявів зростає у відповідності зі збільшенням кількості проведених курсів хіміотерапії [39,127,154,265,268].

Згідно сучасних уявлень механізм формування уражень слизової оболонки на тлі хіміотерапії, не залежно від шляхів її введення, розглядається як результат складних взаємопов'язаних процесів на молекулярному, клітинному, тканинному рівнях в епітеліальному та підслизовому шарах і опосередковані впливом ротової рідини[12,13,152,111,227,264].

За даними ряду дослідників у осіб, що отримують ХТ, частота стоматотоксичності займає друге місце після гематологічної. і коливається в широких межах від 30% до 90%, в залежності від індивідуальної залежності організму, віку, статі. Тоді як Browman C.G et al., (2004), Sung L. et al., (2015) зазначають, що, перш за все, цитостатична терапія ускладнюється саме стоматпатологією. Отже, так чи інакше тканини та органи РП одними із перших потрапляють під токсичний вплив протипухлинних засобів [188,208,240,270].

Виходячи із даних літературних джерел щодо клінічних спостережень особливо виснажливим та винятково тяжким за перебігом побічним ефектом хіміотерапії є ураження слизової оболонки – мукозит. Факторами, що сприяють розвитку саме орального мукозиту і його тривалості є недостатня ефективність гігієнічних заходів, видовий склад мікрофлори РП, подразнююча дія шлункового соку при блювоті, токсична нейтропенія, зменшення вмісту в ротовій рідині секреторного імуноглобуліну А, що в сукупності реалізується на тлі пригнічення функції гемопоезу кісткового мозку. Крім того, стоматити виникають, в результаті прямої пошкоджуючої дії цитостатиків і внаслідок дії продуктів розпаду на інтенсивно проліферуючі клітини СОПР. На перебіг даного ускладнення несприятливо позначаються також порушення вуглеводного та ліпідного обміну, функціонального стану печінки, нирок, гіпо- і диспротеїнемія [9,22,63,91,100,143,253].

Саме тому встановлення конкретних змін показників ротової рідини у дітей в процесі отримання ними поліхіміотерапії дає можливість оцінити ступінь токсичного впливу протипухлинних препаратів, створити відповідні умови для прискорення відновлення порушеної рівноваги, об'єктивно обґрунтовувати склад і обсяг лікувально-профілактичних заходів та контролювати ефективність їх застосування [151,201,211,222].

Додатковим провокуючим фактором в умовах ХТ є ксеростомія, пов'язана з тим, що великі слинні залози, зокрема привушні, мають здатність накопичувати в собі цитотоксичні препарати, що впливає на їх функціональну активність. У зв'язку з цим переважна більшість онкопацієнтів за таких умов страждають на гіпосалівацію, яка у подальшому трансформується в прояви ксеростомії, що також сприяє розвитку стоматологічної патології[150,159,165,186,245].

Не менш важливим фактором у підтримці гомеостазу порожнини рота є її слизова оболонка, секрет якої входить до складу ротової рідини, частково обумовлює її функції і властивості, які підтримуються при умові внутрішньої динамічної рівноваги та змінюються під впливом тих чи інших негативних факторів [4,13,97,210].

Усунення небажаних наслідків стоматотоксичності ХТ є надзвичайно складним завданням, зазвичай займає тривалий період і потребує значних матеріальних витрат, що в цілому обумовлює необхідність та доцільність своєчасного застосування певного обсягу лікувально-профілактичних компонентів. На сьогодні більшість із запропонованих способів подолання побічних реакцій ХТ спрямовані на їх швидку ліквідацію без врахування ролі етіологічного фактору, ведучих ланок патогенезу та стану складових гомеостазу порожнини рота[48,56,77,91,100,234,255].

Різноманітний арсенал медикаментозних засобів недостатньо орієнтований на відновлення структури та функції пошкоджених клітин СОПР, що є серйозним недоліком терапевтичних схем при мукозитах. Зазвичай препарати, які призначають в таких випадках не завжди

забезпечують довготривалу дію на тканини порожнини рота так як вони швидко інактивуються змиваються РР і видаляються при розмові чи інших мінімальних навантаженнях з боку м'язової системи щелепно-лицевої ділянки [60,61,83,105,165].

На даний момент однією із основних м'яких лікарських форм, що використовуються в стоматологічній практиці є прості та комфортні у використанні гелеві препарати. Крім того, гелі характеризуються специфічними реологічними властивостям, що визначає їх доцільність для місцевого застосування на рівні порожнини рота[25,61,93,95,99].

Проведений нами аналіз статистичної звітності дозволив встановити, що за 10 років на стаціонарному лікуванні у онкогематологічному відділенні ДМКЛ перебувало 386 первинних хворих. Із них 183 дітей (47,4%) з гемобластозами і 203 (52,6%) зі злоякісними пухлинами різної анатомічної локалізації. При цьому, у 118 із них (30,5%) пухлини були розташовані безпосередньо в черевній порожнині [113,114]

Найбільш часто злоякісні пухлини черевної порожнини виявлено у дошкільній групі (28,0%), трохи менше це стосувалося дітей молодшої (23,7%) і старшої шкільної (21,2%) вікових груп та ясельного віку (19,5%). На грудний період припадало 7,6% спостережень.

Найчастіше діагностували нефробластому – 40,0%, нейробластому – 30,5%, гепатобластому – 17,8%. Значно менше випадків припадало на рабдоміосаркому – 7,6%, примітивна ектодермальна пухлина черевної порожнини – 2,5% і на ангіосаркому та ембріональний рак кори наднирника випало по 0,8%[113].

Основою для написання даної дисертаційної роботи слугувало узагальнення результатів клініко-лабораторного і інструментального обстеження, з додатковим залученням спеціальних методів дослідження, стосовно 48 хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини різної морфологічної приналежності віком від 7 до 15 років. Всі пацієнти

знаходилися на стаціонарному лікуванні в онкогематологічному відділенні дитячої міської клінічної лікарні м. Полтава.

Клінічний діагноз щодо наявності онкологічного захворювання було встановлено на підставі всебічного обстеження із застосуванням сучасних діагностичних заходів: біопсія, імуногістохімічні, цитогістохімічні та рентгенологічні методи – мультиспіральної КТ, МРТ, остеосцинтиграфії, з відповідною верифікацією пухлини у кожному конкретному випадку.

Відповідно до поставлених задач робота складалася з двох етапів. На першому, підготовчому етапі, було сформовано I групу хворих із 64 осіб тільки зі злоякісними пухлинами черевної порожнини. Після проведеного всебічного аналізу для більш поглибленого клініко-лабораторного обстеження і об'єктивності оцінки результатів дослідження нами із всіх 64 пацієнтів відібрана група, до якої ввійшло тільки 25 дітей віком від 7 до 15 років.

Узагальнення результатів, отриманих в даній групі, дало змогу виявити ознаки стоматотоксичності, що різнилися за своїм характером та ступенем тяжкості по мірі проходження курсів ПХТ. Це обумовило необхідність додаткового введення до складу стандартних класичних стоматологічних заходів патогенетично обґрунтованих доповнень лікувально-профілактичного спрямування з метою запобігання і усунення виявлених нами побічних реакцій на рівні порожнини рота. Для встановлення їх ефективності, до наукової розробки на другому етапі була задіяна II група спостереження із 54 осіб також зі злоякісними пухлинами черевної порожнини з подальшим формуванням однорідної групи, до якої ввійшло 23 дитини віком від 7 до 15 років.

На момент звернення, у більшості випадків, хворі діти обох груп спостереження або їх рідні скаржилися на помітно виражену блідість шкірних покривів, млявість, наявність больового відчуття у відповідній анатомічній ділянці живота, погіршення загального самопочуття, порушення сну, апетиту, ремітуюче підвищення температури тіла у декотрих хворих.

Після встановлення клінічного діагнозу щодо основного захворювання та верифікації його з урахуванням морфологічного типу пухлин всім хворим призначався I курс поліхіміотерапії в обсязі передбаченому протоколами лікування.

Під час комплексного стоматологічного обстеження дітей I групи спостереження на час госпіталізації встановлено, що із 64 тільки 39 (61,0%) систематично відвідували стоматолога та чистили зуби, проте вибір зубної щітки і пасти були випадковими. Решта осіб доглядали за порожниною рота не регулярно. Безумовно, в розрахунок не бралися 14 дітей грудного та ясельного віку.

При об'єктивному обстеженні дітей I групи на цей час встановлено, що інтенсивність карієсу у них становила $1,6 \pm 0,04$ в молочних зубах та $2,35 \pm 0,06$ – в постійних, при цьому у 6 пацієнтів (24,0%) зуби були уражені флюорозом II–IV ступеню тяжкості. СОПР помірно зволожена, блідо-рожевого кольору без видимих патологічних змін. У 5 дітей (20,0%) виявлено аномалійне прикріплення вуздечки нижньої губи, що поєднувалося з мілким присінком рота, а 4 хворих (16,0%) мало місце патологічне прикріплення вуздечок язика та верхньої губи. При обстеженні язика звертали на себе зміни його у вигляді «географічного язика» у 3 дітей (12%) та наявність нашарувань білого кольору у 4 – (16,0%).

Стан ясен у 7 осіб (24,0%) відповідав критерію «клінічно здорові» і на момент обстеження вони мали блідо-рожевий колір, безболісні при пальпації, щільно прилягали до поверхні шийки зуба, відкладення на них відсутні. У 9 хворих (36,0%) слизова оболонка ясеневого краю була гіперемована, міжзубні сосочки набрякли, при діагностичному зондуванні кровоточили. Інструментальне обстеження виявляло напластування немінералізованих нашарувань в межах фронтальних зубів обох щелеп і така клінічна ситуація вказувала на наявність у них проявів хронічного генералізованого катарального гінгівіту I ступеню тяжкості. У 10 осіб (40,0%) ясна виглядали блідими, пастозними, безболісними при пальпації,

зубних відкладень не визначалося, але при діагностичному зондуванні незначно кровоточили. Індекс Green-Vermillion в 1,2 рази перевищував контрольні значення, показник РМА складав $4,78 \pm 0,16\%$, а індекс РВІ сягав $0,92 \pm 0,03$ бали.

На ехограмах УЗД ПСЗ, проведеного на момент госпіталізації, їх паренхіма мала середній ступінь ехогенності і дрібнозернисту ехоструктуру, а капсула візуалізувалася у вигляді лінії ехографічного ущільнення. У 9 випадках (36,0%) визначалися включення поодиноких гіперехогенних лінійних тяжів. Узагальненням даних щодо їх розмірів виявлено незначне зменшення їх в довжину, ширину, товщину, проте, об'єм у хворих був меншим в 1,2 рази, порівняно з контролем[162].

Оцінка гемодинамічних показників в басейні ПСЗ на час госпіталізації виявила різнонаправлене спрямування показників. Так, V_{nc} кровотоку в крупних судинах перевищувала контрольні величини, а в мілких, знижувалася, але в обох випадках без достовірної різниці значень. Визначення V_d зафіксувало її зниження в 1,6 та в 1,8 рази в межах крупних і мілких судин, відповідно. При цьому, співвідношення V_{nc} до V_d зросло в 1,6 рази, проти групи контролю. УМШ в крупних судинах знаходилася на рівні контрольних значень, тоді як в межах мілких судин її значення знижувалося в 1,3 рази. Встановлено і незначне зростання RI в крупних судинах, тоді як в межах мілких його значення в 1,2 рази перевищувало показник здорових осіб. При цьому RI був вищим в 1,3 рази в крупних та в 1,4 в мілких судинах.

Дослідження секреторної активності ПСЗ на цей час виявило зменшення продукції паротидного секрету в 1,2 рази в порівнянні з контрольною групою дітей, а його клітинний склад був представлений поодинокими нейтрофілами на фоні нещільного білкового субстрату.

В цитограмах букального епітелію визначалися поодинокі епітеліоцити та окремими групами по 3 – 4 в полі зору з ядрами округлої форми, розташованих центрично, однакових розмірів, зустрічалися «голі ядра» та

інколи прослідковувалася втрата цілісності клітинної мембрани епітеліальних структур. Показник ядерно-цитоплазматичного відношення в клітинах букального епітелію становив $0,018 \pm 0,06$, проти $0,024 \pm 0,09$ контрольних величин. Колонізаційна резистентність слизової оболонки щічних ділянок у хворих складала 1 бал, як і в групі контролю.

Узагальнення результатів стосовно показників РР, отриманої на час госпіталізації виявило, що швидкість саливації та рН незначно зменшувались. При цьому прослідковувалося підвищення показників оптичної щільності і в'язкості в 1,5 та в 1,2 рази, відповідно. Крім того, зафіксовано несуттєве зростання активності α -амілази, а концентрація МСМ перевищувала в 1,3 рази показник здорових осіб.

Встановлено, що рівень кальцію в ротовій рідині був нижчий в 1,2 рази у порівнянні з контролем, без суттєвих змін вмісту фосфору. Таке непропорційне порушення їх концентрації призвело до зниження кальцій-фосфорного коефіцієнту в 1,3 рази, а сповільнення саливації спровокувало зниження мінералізуючого потенціалу РР в 1,4 рази відносно здорових осіб.

Повторне дослідження проведене на час закінчення I курсу ПХТ дозволило констатувати погіршення загального стану пацієнтів по основному захворюванню. Хворі та їх рідні почали скаржитися на постійну слабкість, головокружіння, періодичну нудоту, напади блювоти, зниження апетиту, а у 11 дітей (44,0%) його відсутність. У 8 дітей (32,0%) мали місце ознаки часткової алопеції, у 5 пацієнтів (20%) спостерігалася гіпертермія в межах $37,2^0 - 37,4^0$ С, абдомінальний синдром зберігався у 18 осіб (72,0%).

Крім того, у 19 хворих (76,0%) з'явилося виражене відчуття сухості в порожнині рота, спраги, зміна харчових смаків, утруднене ковтання та вимова, наявність печії та кровотечі з ясен вказували 17 пацієнтів (68,0%), а у 9 – (36,0%) з'явилися болючі ураження СОПР, що обтяжувало прийом їжі і погіршувало самопочуття. Ще 5 дітей (20%) чітко відзначали появу больових відчуттів в ділянці кута нижньої щелепи та м'яких тканин в

проекції ПСЗ, інтенсивність яких посилювалася при відкриванні рота та жуванні.

При зовнішньому огляді привертала увагу сухість червоної облямівки губ у всіх пацієнтів, у 20 із них (80,0%) були наявні ексfolіації, у 14 – (56,0%) прослідковувалися явища ангулярного хейліту, що утруднювало огляд ПР.

Блідість СОПР з ознаками пастозності встановлено у 7 дітей (28,0%), у решти 18 осіб (72,0%) визначалася її еритема на тлі якої у 9 – (36,0%) візуалізувалися поодинокі ерозивні ураження з локалізацією на слизовій нижньої губи, перехідної складки в проекції коренів премолярів та молярів, м'якого піднебіння, що клінічно свідчило про наявність мукозиту I-II ступеню тяжкості.

При огляді альвеолярного краю міжзубні сосочки та його маргінальна частина у 19 хворих (76,0%) виглядали гіперемованими з синюшним відтінком, у решти 6 – (42,0%) слизова ясен мала бліде забарвлення. Пальпаторно визначався набряк та болісність, а діагностичне зондування в ділянці зубо-ясеневої борозни у всіх пацієнтів провокувало кровоточивість.

Показники КПВ+кп та КПВ знаходилися в межах попередніх величин. Між тим, за відсутності належного догляду за ПР під час проведення I курсу ПХТ простежувалася тенденція до погіршення її гігієнічного стану про що свідчило підвищення індексу Green-Vermillion в 1,8 разів, і зниженням якісної оцінки до «незадовільної». Крім того, в 7 разів зростав індекс РМА, а показник РВІ в 3,3 рази перевищував висхідне значення.

За даними УЗД ПСЗ на момент закінчення I курсу ПХТ їх довжина та товщина знаходилися в межах попередніх значень, тоді як ширина і об'єм в 1,5 рази зменшувалися у порівнянні з первинним оглядом. Ехогенність ПСЗ залишалася тотожною на час госпіталізації, проте збільшилась кількість спостережень коли візуалізувалися гіперехогенні тяжі.

Швидкісні гемодинамічні показники мали помітну тенденцію до зростання у порівнянні з початковими значеннями. Так, Vnc кровотоку в

середньому зросла в 1,2 рази, а V_d перевищила попередній показник в крупних судинах в 1,7 та в 1,8 рази в межах мілких судин. При цьому, співвідношення V_{nc} до V_d знижувалося в 1,4 рази, а порівняння УМШ виявило її пришвидшення в 1,4 рази. Встановлена тенденція до зниження у порівнянні з попередніми значеннями щодо RI та PI , як в межах крупних так і мілких судин ($p > 0,05$).

Зафіксоване нами зменшення розмірів та об'єму ПСЗ у хворих вказує на ущільнення їх тканин, а зміни швидкісних параметрів УЗДГ в ділянці їх анатомічного локалізації являється проявами стенотичних змін в судинах МЦР, що в сукупності обумовлює зниження функціональної активності залоз. У зв'язку з цим на час завершення I курсу ПХТ кількість паротидного секрету зменшилася в 1,4 та у 1,7 рази, порівняно з попереднім терміном обстеження і контрольними величинами, відповідно.

Склад паротидного секрету на момент закінчення I курсу ПХТ характеризувався збільшенням кількості фрагментованих нейтрофілів з переважанням клітинних структур, які мали ознаки гідропічної дистрофії на тлі підвищення щільності білкового субстрату.

В цитограмах букального епітелію превалювали епітеліальні клітини поліморфних розмірів і форми, подекуди з ознаками гідропічної дистрофії, визначалися «голі ядра» та виражене забруднення фонового поля скупченнями мікроорганізмів. Крім того, в 1,3 рази, у порівнянні з попереднім обстеженням, знижувалося ядерно-цитоплазматичне відношення клітин букального епітелію ($0,013 \pm 0,04$), а колонізаційна резистентність СОПР зростала до 2 балів.

Співставлення показників РР з висхідними даними виявило сповільнення швидкості салівації та зниження рН в 1,3 рази, незначного підвищення оптичної щільності та в 1,2 рази в'язкості. На тлі зниження активності α -амілази в 2,7 рази і зростання концентрації МСМ у 1,5 рази.

Крім того, погіршувалася ситуація щодо кальцію, вміст якого знижувався у 1,5 рази, тоді як рівень фосфору залишалися в межах висхідних

значень. У зв'язку з цим кальцій-фосфорний коефіцієнт і показник мінералізуючого потенціалу знизилися в 1,2 та в 1,7 рази, відповідно.

Наступне обстеження проводилося безпосередньо перед початком II курсу ПХТ через 3-4 тижні. Із 25 в групі залишилося 23 пацієнта. На цей час загальний стан хворих залишався середньої тяжкості і тяжкий по основному захворюванню, але, діти стали активніші, у переважної кількості хворих нормалізувався сон, покращився апетит. Проте, у всіх пацієнтів залишилися ознаки невротичних порушень у поведінці, а у 6 із них (26,1%) напади нервозності чергувалися із загальмованістю.

При загальному огляді шкірні покриви залишалися з сірувато-жовтим відтінком. Не дивлячись на перерву у 8 пацієнтів (34,7%) прослідковувалася часткова алопеція. Температурний показник знаходився в межах від 36,1°C до 37,0°C. У 14 пацієнтів (60,9%) зберігався абдомінальний синдром у вигляді появи періодичних больових відчуттів, асиметрії живота та його збільшення.

При з'ясуванні стоматологічних скарг у 17 осіб (73,9%) залишалися відчуття сухості в ПР, що утруднювало пережовування їжі, ковтання та розмову, 11 дітей (47,8%) потерпали від печії та кровоточивості ясен, як самовільну так і при чищенні зубів.

Візуально червона облямівка губ у 14 дітей (60,8%) залишалася сухою, у 6 – (26,1%) з явищами ангулярного хейліту на стадії епітелізації. СОПР без видимих патологічних змін, проте, у 10 дітей (43,5%) вона залишалася еритематозною, у 7 – (30,4%) виглядала блідою, пастозною, і тільки у 6 – (26,1%) мала природне забарвлення. Огляд ясеневого краю у 12 осіб (52,1%) виявив його гіперемію та набряк міжзубних сосочків. У решти хворих ясна мали бліде забарвлення з ознаками набряку, болісності і кровоточивості при діагностичному зондуванні.

Показники КПВ+кп та КПВ збільшилися проти висхідних значень до $2,0 \pm 0,09$ та $2,56 \pm 0,11$, відповідно, що пов'язано з фізіологічною зміною молочних зубів, виявленням рецидивуючого та гострого поверхневого

фісурного і цервікального карієсу. У 2 хворих (8,7%) за період перерви було зафіксовано чергове загострення хронічних форм періодонтиту в 7.6 та 8.6 зубах, що стало показанням до їх видалення. Між тим, за час перерви між курсами покращилися складові стоматологічного статусу в порівнянні з обстеженням на момент завершенням I курсу. Знизилися в 1,2 рази індекс гігієни, індекс РМА до $28,77 \pm 1,93\%$, а РВІ до $2,65 \pm 0,04$ балів, що вказувало на зниження інтенсивності клінічних явищ запального характеру та ступеню проникливості СО ясеневого краю за період перерви між курсами.

Результати УЗД ПСЗ виявили тенденцію до збільшення їх об'єму в 1,2 рази відносно попереднього обстеження. Щодо структури залоз, то вона практично не змінювалася, залишаючись тотожною попереднім змінам. Спрямованість швидкісних показників в МЦР ПСЗ вказувала на сповільнення кровотоку переважно в мілких судинах. Зростала в 1,2 рази кількість паротидного секрету. Позитивна динаміка прослідковувалася стосовно його клітинного складу і букального епітелію, що проявлялося зменшенням деструйованих форм нейтрофілів та «голих ядер». Зріс індекс ядерно-цитоплазматичного відношення до $0,015 \pm 0,05$ ($p > 0,05$), а колонізаційна резистентність сягала 1 балу, проти 2 на момент попереднього обстеження.

Узагальнення даних фізико-хімічних параметрів РР виявило підвищення швидкості саливації, рівня рН, зниження оптичної щільності, в'язкості та підвищення в 1,8 раз активності альфа-амілази. В ній знизився вміст МСМ з $0,424 \pm 0,08$ у.о. до $0,390 \pm 0,01$ у.о., а показник мінералізуючого потенціалу залишався на низькому рівні ($0,24 \pm 0,03$).

На момент закінчення II курсу ПХТ загальний стан хворих залишався середньої тяжкості і тяжкий по основному захворюванню, більшість із них притримувалася ліжкового режиму. Скарги пацієнтів щодо загального стану були схожими на період закінчення I курсу ПХТ, хоча у 9 дітей (39,1%) з'явилися больові відчуття за грудною кліткою в ділянці серця.

Дані загального огляду, аускультації та пальпації були тотожними попереднім. До 12 – (52,2%) збільшилася кількість пацієнтів у яких спостерігалася часткова алопеція. ЧСС, АТ, ЧДР та Ps мали незначні відхилення від норми. Температурна крива коливалася в межах від 36,8°C до 37,4°C. Абдомінальний синдром зберігався у 14 пацієнтів (60,9%), а за результатами ЕКГ у 16 хворих (69,5%) були зафіксовані зміни у вигляді збільшення амплітуди відхилення сегменту ST у відведенні V₄, що вказувало на ішемію міокарду.

При об'єктивному стоматологічному обстеженні всі діти потерпали від сухості червоної облямівки губ. При цьому, у 8 із них (34,7%) це супроводжувалося тільки утворенням ексфоліацій і тріщин, тоді як у 15 – (65,2%) поєднувалося з явищами ангулярного хейліту.

СОПР у 6 дітей (26,1%) залишалася блідою, пастозною, у решти 17 осіб (73,9%) чітко визначалася її еритема на тлі якої у 13 пацієнтів (56,5%) були наявні поодинокі ерозії розміром 3x5 мм в ділянці нижньої і верхньої губ покриті білим або сіруватим нальотом Крім того, у 4 хворих (17,4%) візуалізувалися по 4-5 ерозивних елементів з тенденцією до злиття локалізованих по перехідній складці, м'якому і твердому піднебінні та щічної ділянки по лінії змикання зубів. Слизова оболонка ясен на час обстеження у 17 пацієнтів (60,9%) була яскраво гіперемована, у решти мала блідий колір, визначався її набряк, болісність, а діагностичне зондування викликало значну кровоточивість.

Показники КПВ+кп та КПВ залишалися в межах попередніх значень. Проте, в 1,6 рази підвищився індекс Green-Vermillion, в 1,4 рази зросли індекси РМА та РВІ, що вказувало на значне погіршення гігієнічного стану і формування в яснах стійких проявів запальних явищ та значну вираженість прогресування патологічних змін у тканинах пародонта по мірі отриманих курсів хіміотерапії.

Порівняльний аналіз даних УЗД зафіксував спрямованість до зменшення розмірів і об'єму ПЗ в 1,2 рази. Їх структура залишалася

середньої ехогенності, проте, помітно зросла кількість гіперехогенних тяжів які візуалізувалися головним чином вздовж головної протоки, яка у 6 осіб (26,0%) була нерівномірно розширена.

Показники гемодинаміки на даний період обстеження мали чітку тенденцію до сповільнення кровотоку в ділянці ПСЗ проти попереднього обстеження. Так, V_{nc} знижувалася в 1,4, в 1,3 рази в крупних та мілких судинах, відповідно. Спрямування до зниження в 1,3 рази простежувалася і стосовно показника V_{nc}/V_d , а УМШ сповільнювалася в 1,3, і 1,2 рази в межах крупних та мілких судин, відповідно, що вказувало на прогресуюче погіршення кровопостачання в їх басейні. Величини RI та PI падали порівняно з попередніми значеннями. В межах мілких судин PI знижувалося в 1,2 рази, що може свідчити про обмеження колатерального кровотоку.

На цей час кількість паротидного секрету знижувалася в 2,0 рази, по відношенню до висхідного. При дослідженні його цитогам звертала на себе увагу наявність підвищеної кількості деструйованих нейтрофільних лейкоцитів з більш виразнішими проявами в них гідропічної дистрофії та появою поодиноких випадків балонної дистрофії з підвищенням ступеню щільності фонового поля.

В цитограмах із мазків-перевідбитків букального епітелію превалювали епітеліальні клітини з різними розмірами і формою ядер у вигляді скупчення пластами з ознаками гідропічної дистрофії, що свідчило про його підвищену десквамацію та втрату функціональної активності. Показник ЯЦВ складав $0,011 \pm 0,03$, що в 1,3 рази, нижче у порівнянні з попереднім обстеженням. Колонізаційна резистентність слизової оболонки щоки сягала 2 балів, що узгоджувалося з високим рівнем її мікробної контамінації.

Характеризуючи результати отримані стосовно РР необхідно зазначити, що швидкість саливації становила $0,24 \pm 0,04$ мл/хв, що в 1,2 рази нижче попереднього значення. Незадовільні результати отримані і стосовно показника рН, який мав низьке значення – $5,0 \pm 0,31$ відн.од. Зафіксовано високе значення оптичної щільності ротової рідини – $0,632 \pm 0,01$ од. Ощ, що у

1,7 рази вище попереднього значення, та в 1,4 рази зростала в'язкість. Активність альфа-амілази знижувалася в 1,8 рази, порівняно з попереднім терміном обстеження, а рівень МСМ зростав ($p > 0,05$).

Аналіз даних щодо рівнів Са, Р та кальцій-фосфорного коефіцієнту зафіксував зниження їх значень до $0,78 \pm 0,06$ ммоль/л і $3,90 \pm 0,87$ ммоль/л та $0,20 \pm 0,04$, відповідно, а показник мінералізуючого потенціалу РР становив $0,19 \pm 0,03$, що в 1,2 рази нижче попереднього значення.

Таким чином, проведене нами дослідження дозволило виявити, що в групі хворих дітей яка отримувала комплексне протипухлинне лікування за протоколом надання медичної допомоги відмічалось підвищення показників КПВ+кп та КПВ, погіршення гігієнічного стану порожнини рота, ущільнення паренхіми та прогресуюче збіднення кровопостачання в басейні ПСЗ. Прослідковувалося зменшення кількості паротидного секрету, поява в його цитограмах деструйованих форм нейтрофілів, значне збільшення в полях зору полігональних клітин букального епітелію, у вигляді скупчення їх з ознаками гідропічної і балонної дистрофії та «голих ядер». Знижувалося ядерно-цитоплазматичне відношення в епітеліальних структурах, зростала колонізаційна резистентність СОПР.

Прослідковувалося сповільнення швидкості саливації, зниження концентрації іонів водню та активності α -амілази в РР, підвищення її оптичної щільності, в'язкості та рівню МСМ. Дисбаланс вмісту в ній Са та Р обумовлював зниження кальцій-фосфорного коефіцієнту і мінералізуючого потенціалу ротової рідини.

Враховуючи певну незадовільність результатів, отриманих в групі дітей де проводилися тільки традиційні стоматологічні заходи, ми патогенетично обґрунтували, апробували і рекомендували додатково залучити до складу протокольних заходів засоби лікувально-профілактичного спрямування, вибір яких базувався на підставі врахування особистих спостережень та сучасних наукових напрацювань:

- формування індивідуальних навичок по догляду за порожниною рота з 2-х-разовою чисткою зубів пастою “Біокальцій», із застосуванням м’якої зубної щітки SPLAT Professional Sensitive Soft за класичною методикою;
- для підвищення секреторної активності слинних залоз вранці, через 10 хвилин після чистки зубів, на слизову оболонку порожнини рота наносили гель «Золех» та втирали його легкими масажними рухами протягом 5 хвилин;
- з метою підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини ввечері, через 10 хвилин після чистки зубів, на слизову оболонку та зуби наносили гель «Слюрем» і втирали його до повного розчинення;
- в обох випадках після проведення даних процедур виключали вживання їжі і напоїв протягом 30-40 хвилин;
- запропонована методика супроводжувала весь цикл отримання протокольного хіміотерапевтичного лікування;
- з метою профілактики виникнення ексфоціацій і тріщин червоної облямівки губ застосовували аплікації Аевітом;
- додатково ми застосовували препарат Аевіт® з метою профілактики виникнення сухості і тріщин червоної облямівки губ та лікування хейліту
- за умов наявності уражень слизової оболонки порожнини рота використовували аплікації Камістадом, відповідно до інструкції.

Результати стоматологічного обстеження II групи дітей, які отримано на момент первинного обстеження були тотожними I групі спостереження. Спільною ознакою для обох груп також залишався і їх тяжкий загальний стан.

Стоматологічне обстеження проведене на момент закінчення I курсу ПХТ виявило, що скарги майже не відрізнялися, тоді як істотно різнилося їх відсоткове співвідношення у цих двох групах. Так, відчуття сухості турбувало всіх пацієнтів без винятку, але воно було помірним, не завдавало

хворим страждань і майже не порушувало якість життя. В незначній мірі були прояви змін харчових смаків, утрудненого ковтання, порушення мови.

Печія та кровоточивість ясен турбували 8 осіб (34,8%), а появу болісних уражень слизової оболонки порожнини рота відзначали тільки 4 дитини (17,4%), проти 17 – (68,0%) та 9 – (36,0%) в I групі, відповідно.

При зовнішньому огляді у всіх пацієнтів спостерігалася сухість червоної облямівки губ, зрідка визначалися ексфоліації у вигляді поодиноких лусочок, тільки у 8 – (34,8%) хворих простежувалися явищам ангулярного хейліту, тоді як в I групі у 20 – (80,0%) осіб сухість губ супроводжувалася ексфоліаціями і тріщинами, що кровоточили, а ознаки ангулярного хейліту діагностувалися аж у 14 дітей (56,0%).

При обстеженні СОПР встановлено, що у 3 дітей (13,0%) вона залишалася блідою і пастозною, тоді як у решти 20 – (86,9%) визначалася її еритема, що відповідало проявам мукозиту порожнини рота I ступеню тяжкості. На тлі якої в ділянках нижньої губи, м'якого та твердого піднебіння візуалізувалися поодинокі ерозивні ураження розміром 2x3 мм тільки у 4 – (17,4%), проти 9 випадків (36,0%) в I групі. Отже в даній групі превалювали пацієнти у яких визначалися прояви мукозиту I ступеню, при цьому в 2,2 рази зменшилася їх кількість з мукозитом II ступеню тяжкості.

Результати огляду слизової оболонки альвеолярного паростка та діагностичне зондування зубо-ясеневої борозни були подібними до даних в I групі на той же період обстеження.

Показники КПВ+кп та КПВ практично не змінилися від висхідних величин, зате помітно зросли значення індексів Green-Vermillion, РМА і РВІ. В порівняльному аспекті їх результати, були кращими в 1,3; 1,5; 1,6 рази, відповідно попередньої групи, що вказувало на покращення гігієнічного стану ПР та превалювання більш легких форм гінгівіту.

Аналіз даних УЗД щодо розмірів привушних слинних залоз на момент закінчення I курсу ПХТ виявив їх незначне зменшення у всіх трьох площинах виміру, порівняно з первинним оглядом, а об'єм складав $7,95 \pm 0,15 \text{ см}^3$ проти

6,20±0,12 см³ у І групі, яка лікувалася відповідно до протоколу. Структура залоз залишалася середньої ехогенності зі збереженням гіперехогенних лінійних тяжів.

Узагальнення даних УЗДГ на цей час вказувало на позитивну тенденцію в змінах показників гемодинаміки в басейні судинного русла ПСЗ. Пришвидшення показників Vnc та Vd було незначним, тоді як в І групі на той же період спостереження Vnc зростало в 1,2, а Vd в 1,7 рази в крупних та в 1,8 рази в мілких судинах. При цьому, відношення Vnc до Vd незначно знижувалося в ділянці розташування крупних судин і в 1,3 рази в мілких, тоді як в І групі цей показник був нижчим в 1,4 рази. Покращення спостерігалось і відносно УМШ проте, в І групі її значення було вищим в 1,4 рази, а співставлення RI та PI виявило аналогічну ситуацію.

В паротидному секреті, на тлі незначної щільності фонового поля, визначалися поодинокі фрагментовані нейтрофіли, деякі з них з ознаками гідропічної дистрофії.

Дослідження цитограм з букальним епітелієм виявило помірну кількість епітеліальних клітин, які мали поліморфні розміри і форму, та забруднення фонового поля скупченнями мікроорганізмів. Місцями визначалися ознаки гідропічної дистрофії. Слід зауважити, що прояви всіх змін в цитограмах були менш виражені ніж у дітей які отримували лікування за протоколом.

При співставленні показника ядерно-цитоплазматичного відношення клітин букального епітелію встановлено, що у дітей які отримували запропоновані нами заходи воно складало 0,021±0,07, проти 0,013±0,04 на той же період у І групі. Тоді як колонізаційна резистентність СО залишалася тотожною показнику в групі осіб котрі лікувалися без доповнень.

Характеризуючи зміни фізико-хімічні та біохімічні властивості РР слід зауважити, що спрямованість показників помітно відрізнялася від результатів отриманих в І групі з тенденцією до покращення. Так, швидкість саливації знижувалася, проте тільки в 1,2 рази проти висхідних параметрів, рН сягало

6,11±0,33 відн.од., проти 6,49±0,24 відн.од. Значення оптичної щільності і в'язкості зростали, а активність α -амілази знижувалася, без достовірної різниці значень, порівняно з висхідними величинами. Позитивна динаміка простежувалася і у відношенні МСМ, рівень яких підвищувався лише в 1,3 рази, проти 1,5 рази у хворих І групи на той же період спостереження.

Таким чином, запропоновані нами доповнення дозволили на даному етапі спостереження стримати падіння секреторної активності слинних залоз. Вдалося покращити кислотно-лужний баланс ротової рідини, показники її оптичної щільності і в'язкості, активність α -амілази та знизити концентрацію МСМ, що вказує на певні переваги запропонованого нами комплексу.

Аналіз показників Са, Р, Са/Р коефіцієнту та мінералізуючого потенціалу ротової рідини виявив, що особи, які отримували запропонований нами обсяг лікувальних заходів, мали відчутні переваги. Так, рівень кальцію, кальцій-фосфорний коефіцієнт у них були вищими в 1,2 рази, вміст фосфору практично не змінювався, а рівень мінералізуючого потенціалу в 1,5 рази перевищував цей показник в І групі на даний період спостереження.

Наступне обстеження проводилося через 3-4 тижні, безпосередньо перед початком ІІ курсу ПХТ. На цей час під нашим спостереженням із 23 залишилася 21 дитина, так як 2 із них за станом здоров'я вимушені були перервати курс хіміотерапевтичного лікування. Дані щодо загального стану були тотожними І групі осіб.

При з'ясуванні скарг на відчуття сухості СОПР та пов'язані з цим труднощі у пережовуванні їжі і ковтанні звертали увагу тільки у 7 осіб (33,3%), а на кровоточивість ясен скаржилися 12 дітей (57,1%), проти 17 – (73,9%) і 11 – (47,8%), відповідно в І групі на той же період спостереження.

При обстеженні слизової оболонки порожнини рота, не дивлячись на перерву між курсами, виявлено, що у 6 осіб (28,6%) вона залишалася яскраво-гіперемованою, у 6 пацієнтів (28,6%) блідо-рожевою, у 9 – (42,8%) блідою, пастозною. При цьому, необхідно зазначити, що в І групі СО порожнини рота виглядала еритематозною у 10 осіб (43,5%). На слизовій

оболонці ясеневого краю 9 хворих (42,8%) зберігалася з ознаки осередкової гіперемії. У решти ясна були блідо-рожевого забарвлення, пастозні, набряклі. Діагностичне зондування зубо-ясневих кишень у всіх пацієнтів викликало кровоточивість різних ступенів.

Динаміка показників КПВ+кп та КПВ була тотожною з I групою, а їх несуттєве зростання пов'язане з виявленням вторинного карієсу, фізіологічною зміною молочних зубів. Простежувалося покращення значень індексів гігієни, РМА і РВІ, які були нижчими відносно I групи на той же період в 1,3; 1,2 та 1,3 рази, відповідно, що вказувало на призупинення наростання ознак запального процесу в ясеневому краї в групі дітей, які отримували гелі.

Розміри ПЗ не змінювалися, а об'єм становив $8,93 \pm 0,17 \text{ см}^3$, що в 1,2 рази більше показника у I групі на той же період. Їх структура залишалася середньої ехогенності з включенням лінійних гіперехогенних тяжів, щільність яких помітно знизилася.

Характеризуючи показники мікроциркуляції в басейні ПСЗ, слід вказати на різнонаправлену спрямованість змін в судинах крупного і мілкового калібру. Так, показник V_{nc} в крупних судинах зростав і становив $41,71 \pm 0,34 \text{ см/с}$, а в мілких судинах значення навпаки знижувалося і складало $14,04 \pm 0,27 \text{ см/с}$, але в обох випадках без достовірної різниці у групах порівняння. В крупних судинах V_d зростала до $7,16 \pm 0,14 \text{ см/с}$, що в 1,2 рази вище відносно показника у дітей I групи ($5,56 \pm 0,11 \text{ см/с}$), тоді як в судинах мілкового калібру зафіксовано її сповільнення в 1,4 рази порівняно з контролем та без статистичної різниці значень у співставленні з показником I групи. Такий перерозподіл швидкостей між судинами різного калібру є ознакою включення резервних механізмів МЦР в межах мілких судин задля забезпечення компенсації недостатності кровотоку. Встановлено зниження співвідношення V_{nc} до V_d між групами співставлення в 1,2 рази в межах крупних судин і без вірогідної різниці значень в мілких судинах. Порівняльна характеристика щодо показника УМШ в крупних судинах встановила його

підвищення відносно I групи осіб, хоча і без достовірної різниці значень в обох випадках. Тоді як в мілких судинах, навпаки, простежувалося її сповільнення у порівняння з групою контролю в 1,2 рази та без достовірності з групою співставлення, що вказує на активацію кровотоку в басейні крупних судин.

В межах крупних судин RI становив $0,83 \pm 0,04$ ум.од. та $0,72 \pm 0,04$ ум.од. в мілких, що незначно перевищувало показники здорових осіб, проте, вони були нижчими відносно I групи пацієнтів ($0,85 \pm 0,06$ ум.од. та $0,73 \pm 0,03$ ум.од., відповідно). Спрямованість змін RI вказувала на дисбаланс в розподілі між крупними і мілкими судинами, що свідчило про підвищений опір кровотоку, більш виражений в межах мілких судин.

На час початку II курсу ПХТ продукція паротидного секрету зросла до меж висхідних значень. Порівняння його клітинного складу з I групою на той же час обстеження, виявило превалювання кількості нейтрофілів зі збереженою структурою на тлі зменшення щільності фонового поля.

В цитограмах з букальним епітелієм візуалізувалися поодинокі епітеліоцити з ядрами округлої форми, однакових розмірів, «голі ядра» і колонії мікроорганізмів, яких було менше у порівнянні з групою яка отримувала традиційні заходи по догляду за порожниною рота. Показник ЯЦВ клітин складав $0,023 \pm 0,07$, що в 1,5 рази більше проти групи порівняння. Колонізаційна резистентність СО щічних ділянок знаходилася в межах 1 балу, тоді як в II групі на той же період обстеження цей показник сягав 2 балів.

Співставлення результатів дослідження стосовно швидкості салівації зафіксувало її перевищення в 1,3 рази, відносно I групи. Позитивні зміни спостерігалися і відносно кислотно-лужного балансу, показник якого знаходився в межах $6,35 \pm 0,11$ відн.од., проти $5,81 \pm 0,12$ відн.од. в групі співставлення ($p > 0,05$). Знижувався показник оптичної щільності до $0,352 \pm 0,06$ од.Ощ, проти $0,365 \pm 0,07$ од.Ощ, в I групі ($p > 0,05$). Прослідковувалося покращення у відношенні в'язкості, яка знижувалася в 1,2

рази, зростала активність альфа-амілази в 1,3 рази та знижувалась концентрація МСМ в 1,2 рази відносно пацієнтів І групи.

Позитивна динаміка простежувалися щодо вмісту Са, кількість якого складала $0,91 \pm 0,02$ ммоль/л, тоді як в І групі на той же період спостереження його вміст дорівнював $0,80 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,05$), при незмінному рівні Р. Крім того, підвищувалося значення і Са/Р коефіцієнта до $0,22 \pm 0,04$, проти $0,20 \pm 0,03$ у пацієнтів, які отримували традиційний комплекс заходів ($p > 0,05$). Також зафіксовано більш помітне покращення щодо мінералізуючого потенціалу РР, який сягав $0,33 \pm 0,06$, що в 1,3 рази вище групи співставлення.

На момент закінчення ІІ курсу ПХТ загальносоматичний стан хворих був аналогічним в І групі на той же момент спостереження. У всіх хворих зберігалася помірна сухість червоної облямівки губ, проте з утворенням ексфоляцій і тріщин у 9 осіб (42,8%), а явища ангулярного хейліту спостерігалися тільки у 5 – (23,8%), проти 8 – (34,7%) у яких, крім ексфоляцій виявлялися і тріщини, а у 15 – (62,5%) в поєднанні з явищами ангулярного хейліту.

При обстеженні слизової оболонки ПР у 3 осіб (14,3%) вона залишилася блідою, пастозною, у решти 18 – (85,7%) чітко визначалася її еритема на тлі якої у 4 – (19,0%) на нижній губі та перехідній складці в ділянці 5.1,5.2 зубів були наявні поодинокі ерозії розміром 3 x 5 мм покриті біло-сірим нальотом, що відповідно клінічно співпадало з мукозитом І - ІІ ступеню тяжкості, тоді як в І групі на кінець закінчення ІІ курсу поліхіміотерапії такі ураження фіксувалися у 17 хворих (73,9%). Отже, в у пацієнтів ІІ групи на тлі застосування наших доповнень частота мукозиту була нижчою в 4,2 рази.

Слизова оболонка альвеолярного паростка візуально у 2 осіб (9,5%) залишалася блідою, пастозною, а у 3 – (14,3%) блідо-рожевою. При цьому, у 16 дітей (76,2%) ясна виглядали гіперемованими, але превалювали більш легкі форми запалення. При порівнянні з групою співставлення, необхідно зазначити, що запаленими ясна виглядали у 17 осіб (73,9%), а у решти 6 –

(26,1%) були блідими і пастозними, при цьому в жодного пацієнта не зафіксовано ясен з природнім забарвленням. Діагностичне зондування зубо-ясеневої борозни провокувало її кровоточивість у всіх дітей II групи, проте його візуальна оцінка свідчила про більш низький ступінь її інтенсивності порівняно з I групою.

Значення КПВ+кп та КПВ не змінилися від висхідних величин. Між тим, необхідно відмітити, що у II групі, яка застосовувала запропонований нами комплекс індекси Green-Vermillion, РМА та РВІ були кращими у порівнянні з групою співставлення і знизилися в 1,6, 1,9 та 1,4 рази, відповідно.

Узагальнення даних УЗД щодо розмірів ПСЗ і об'єму зафіксувало їх незначне зменшення порівняно з попереднім оглядом ($p > 0,05$). Але співставлення в групах порівняння на той же період спостереження засвідчувало, що у дітей на тлі застосування гелів ці значення були вищими. Так, якщо довжина і товщина зростали, хоча і без достовірної різниці значень, то ширина і об'єм збільшувалися в 1,3, і 1,2 рази, відповідно. Структура залишалася середньої ехогенності із незначним збільшення кількості гіперехогенних лінійних тяжів, ближче до головного вивідного протоку.

Характеристика даних УЗДГ засвідчувала сповільнення V_{nc} і V_d швидкостей в басейні судинного русла ПСЗ у порівнянні з величинами на початку II курсу, що є свідченням позитивної динаміки. При цьому співвідношення V_{nc}/V_d у порівнянні з цим періодом зросло в 1,2 рази виключно в крупних судинах, тоді як мілких воно складало $3,95 \pm 0,02$ см/с проти $3,38 \pm 0,06$ см/с ($p > 0,05$), а співставлення значень зафіксувало його підвищення в 1,3 рази у дітей, які додатково отримували гелі. Між тим, в даній ситуації більш важливим є відсутність значного зростання показників V_{nc}/V_d в II групі, адже це вказує на покращення кровообігу в ділянці розташування привушних слинних залоз.

Співставлення показників RI і PI на кінець II курсу ПХТ, його початок та з групою порівняння на той же період спостереження виявило тенденцію до їх зростання, що обумовлено помірним підвищенням судинного опору. При цьому, диспропорція в показниках PI пояснюється нами зниженням тонузу мілких судин і збідненням кровопостачання в м'якоциркуляторному привушних слинних залоз під впливом цитостатичних препаратів.

По завершенню II курсу ПХТ кількість паротидного секрету зменшилася в 1,2 рази порівняно з попереднім терміном обстеження та групою співставлення на той же період спостереження. Його клітинний склад представлено зруйнованими нейтрофілами з ознаками гідропічної дистрофії, але картина була значно кращою в порівнянні з I групою, що лікувалася за протоколом.

В мазках-перевідбитках з букальним епітелієм були наявні поодинокі епітеліоцити, але відсутні їх скупчення, що є ознакою зниження інтенсивності процесу їх десквамації ЯЦВ клітин букального епітелію і у дітей які отримували запропоновані нами заходи складало $0,018 \pm 0,07$, проти $0,011 \pm 0,003$ на той же період у I групі спостереження. Колонізаційна резистентність залишалася тотожною групі осіб котрі лікувалися без доповнень.

Узагальнення результатів досліджень фізико-хімічних і біохімічних властивостей РР дозволили встановити, що під впливом запропонованих нами доповнень простежувалося покращення щодо швидкості салівації, кислотно-лужного балансу, які в 1,3 та 1,2 рази перевищували показник у співставленні з I групою. Крім того, в групі осіб, що отримувала наші доповнення знижувалися показники оптичної щільності і в'язкості в 1,7 та 1,5 рази у порівнянні з I групою, відповідно. Позитивна тенденція складалася і стосовно α -амілази, активність якої зростала в 2,2 рази, а концентрація МСМ в 1,2 рази знижувалася, відносно I групи на той же період.

Порівняльний аналіз показників Са, Р та Са/Р коефіцієнту між групами на той же період обстеження, зафіксував тенденцію до їх зростання у дітей II групи ($p > 0,05$). При цьому рівень мінералізуючого потенціалу РР перевищував в 1,5 рази показник в I групі, що вказує на суттєві переваги запропонованих нами доповнень.

Узагальнюючи результати досліджень ми дійшли висновку, що застосувалися в комплексному лікуванні дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини доповнень в зазначеному вище обсязі дозволяє зменшити кількість побічних та небажаних ефектів в порівнянні з протокольним лікуванням.

Клінічні спостереження дозволили встановити, що у хворих, котрі отримували запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів в більш короткі строки після курсу ПХТ відновлювалося функціонування зубо-щелепної системи, мінімальними були зростання показників КПВ+кп і КПВ, покращувався гігієнічний стан порожнини рота. Крім того, кількість пацієнтів у яких зафіксовані тріщини на червоній облямівці губ була нижчою в 1,5 рази, частота виявлення випадків ангулярного хейліту знижувалася в 3,4 рази, а мукозитів в 4,2 рази. Запальні зміни в СО ясеневого краю мали більш легкі форми перебігу, про що свідчили значення індексів гігієни, РМА і РВІ, які в II групі були кращими в 1,6, 1,9 і 1,4 рази, відповідно. Позитивний результат додаткового залучення до комплексного лікування наших доповнень позначився і на розмірах ПСЗ, зокрема об'єм яких на кінець II курсу ПХТ у 1,2 рази перевищував об'єм у I групі спостереження. Тоді як ехоструктура залишалася тотожною між групами в динаміці спостереження. Також, більш помітно активізувалися механізми компенсації недостатнього об'єму гемодинаміки необхідної для своєчасного забезпечення фізіологічних потреб ПСЗ, зокрема для запобігання зниження продукції паротидного секрету. Покращувалася цитологічна картина паротидного секрету і мазків із букальним епітелієм, а значення ЯЦВ клітин букального епітелію наближалася до норми, між тим, колонізаційна резистентність в динаміці

спостереження залишалася тотожною значень в групі співставлення. Крім того, зафіксована позитивна динаміка у відношенні швидкості салівації, фізико-хімічних, біохімічних властивостей та мінералізуючого потенціалу ротової рідини. Таким чином, все вище перераховане вказує на переваги запропонованого нами стоматологічного супроводу у пацієнтів даної категорії. Результати проведеного наукового дослідження дозволили дійти відповідних висновків.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі дитячої стоматології, що полягає у підвищенні ефективності лікувально-профілактичних заходів стосовно дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які отримували поліхіміотерапію, за рахунок доповнень до складу протокольних заходів.

1. Результати досліджень стоматологічного статусу на період завершення II курсу поліхіміотерапію встановили наявність хейліту у 100% обстежених, у 73,9% випадках виявлено мукозит, при цьому в 56,5% спостережень встановлена його II ступінь. Відмічалось погіршення рівня гігієни порожнини рота і індекс Green-Vermillion в 2,4 рази перевищував висхідний показник, а значення РМА та РВІ зростали в 8,6 та 3,6 рази, відповідно.
2. Під впливом поліхіміотерапії відбувалося зменшення розмірів і об'єму привушних слинних залоз в 1,5 рази та ущільнення їх паренхіми. В їх мікроциркуляторному руслі простежувалося зниження максимальної систолічної швидкості в 1,4 рази в крупних і в 1,2 рази в мілких судинах, а кінцева діастолічна швидкість в басейні мілких судин була вищою в 1,3 рази. Показник систоло-діастолічного співвідношення знижувався в 1,7 рази в межах всіх судин, а усереднена максимальна швидкість в крупних судинах сповільнювалася в 1,3 рази за умов зниження індексу резистентності мілких в 2,3 рази. Значення пульсаційного індексу мало тенденцію до зниження в крупних судинах в 1,2 та в 1,4 рази в мілких.
3. В цитограмах паротидного секрету були наявні поодинокі збережені і деструйовані нейтрофіли. Відмічалась підвищена десквамація букального епітелію з ознаками гідропічної і балонної дистрофії та зниження показника ядерно-цитоплазматичного відношення в 1,6 рази, при зростанні колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота до 2 балів.

4. На час завершення введення цитостатиків відбувалося зменшення продукції паротидного секрету в 1,2 і швидкості саливації в 1,5 рази. Концентрація іонів водню в ротовій рідині знижувалася в 1,3 рази, зростали значення оптичної щільності і в'язкості в 1,7 та 1,5 рази, відповідно. Простежувалося зниження в ній активності альфа-амілази в 2,8 рази та підвищення рівню молекул середньої маси в 1,5 рази.
5. Результати динамічного вивчення мінералізуючих властивостей ротової рідини у дітей під впливом цитостатичної терапії встановили дисбаланс вмісту мікроелементів зі зниженням Са з $0,91 \pm 0,05$ ммоль/л до $0,78 \pm 0,06$ ммоль/л на фоні сталого рівня Р, що призвело до падіння Са/Р коефіцієнту і зниження мінералізуючого потенціалу в 1,7 рази.
6. Застосування у складі комплексного супровіду запропонованого нами обсягу лікувально-профілактичних заходів стоматологічного спрямування дозволило покращити гігієнічний стан порожнини рота в 1,6 рази, в 1,5 рази зменшити кількість хворих з хейлітом, а з мукозитом в 4,2 рази, знівелювати вираженість клінічних проявів хронічного катарального генералізованого гінгівіту у 76,2% пацієнтів. Покращилися функціональна активність привушних слинних залоз і мікроциркуляція в басейні їх судинного русла, знизився ступінь десквамації букального епітелію, поліпшилися якісні властивості ротової рідини.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення виду і обсягу лікувально-профілактичних заходів стоматологічної спрямованості у дітей зі злякисними пухлинами абдомінальної локалізації, що отримують поліхіміотерапію, повинна проводитися у плідній співпраці з лікарями-онкологами.
2. З метою своєчасного виявлення передумов до виникнення мукозиту і їх своєчасного усунення, прогнозування перебігу та встановлення ефективності лікувальних заходів необхідно ширше використовувати методики по вивченню клітинного складу паротидного секрету, ступеню вираженості процесів десквамації букального епітелію та ступеню його мікробної контамінації.
3. Для об'єктивної оцінки вираженості порушень складових компонентів гомеостазу порожнини рота слід проводити вивчення фізико-хімічних, біохімічних, реологічних властивостей ротової рідини з визначенням оптимальних шляхів медикаментозної і немедикаментозної корекції їх порушень в динаміці проведення комплексного лікування.
4. Для виявлення реактивних змін в привушних слинних залозах під впливом цитостатиків та встановлення функціональних порушень в їх мікроциркуляторному руслі слід обов'язково включати в перелік діагностичних заходів у цієї категорії хворих ультразвукове дослідження з доплеровським скануванням регіональних судин.
5. На всіх етапах спостереження необхідно додатково проводити раціональні патогенетично-спрямовані лікувально-профілактичні заходи:
 - формування індивідуальних навичок по догляду за порожниною рота з 2-х-разовою чисткою зубів пастою «Біокальцій», із застосуванням м'якої зубної щітки SPLAT Professional Sensitive Soft за класичною методикою;
 - для підвищення секреторної активності слинних залоз вранці, через 10 хвилин після чистки зубів, на слизову оболонку порожнини рота

- наносять гель «Золех» та втирають його легкими масажними рухами протягом 5 хвилин;
- з метою підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини ввечері, через 10 хвилин після чистки зубів, на слизову оболонку та зуби наносять гель «Слюрем» і втирають його до повного розчинення;
 - в обох випадках після проведення даних процедур виключають вживання їжі і напоїв протягом 30-40 хвилин;
 - для ефективного виконання комплексу цих заходів їх бажано проводити під контролем батьків чи рідних впродовж всього курсу хіміотерапевтичного лікування, поєднуючи його з плановою санацією порожнини рота;
 - додатково ми застосовували препарат препарат Аевіт® з метою профілактики виникнення сухості і тріщин червоної облямівки губ та лікування хейліту;
 - за умов наявності уражень слизової оболонки порожнини рота використовували аплікації препаратом Камістад, відповідно до інструкції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Альбицкий В. Ю. Современные подходы к изучению заболеваемости детского населения / В. Ю. Альбицкий, А. А. Модестов, Е. А. Антонова // Российский педиатрический журнал. – 2009. – № 4. – С. 4 – 8.
2. Андреева В. А. Индивидуальная гигиена полости рта у детей, получающих химиотерапию / В.А. Андреева // Клиническая имплантология и стоматология. – 2001. – №3 – 4 (17– 18). – С. 69 – 72.
3. Андрусенко О. П. Нудота, блювання в практиці онколога / О.П. Андрусенко, О.В. Вдовенко // Клиническая онкология. – 2011. (II) – №1. – С. 181.
4. Афанасьев В. В. Роль слюнных желез в гомеостазе организма / В. В. Афанасьев // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 26 – 27.
5. Белковый состав смешанной слюны человека: механизмы психофизиологической регуляции / И. В. Григорьев, И. Д. Артамонов, Е.А. Уланова [и др.] // Вестник РАМН. – 2004. – №7. – С. 36 – 47.
6. Биохимические показатели ротовой жидкости у детей, как критерий прогнозирования развития кариеса зубов / Б. Н. Зыренов, И. М. Львова, Е. Л. Матвеева // Маэстро. – 2005. – №1. – С.58 – 61.
7. Блохин Д. Ю. Молекулярные мишени для противоопухолевой терапии: факторы роста, ангиогенеза и апоптоза / Д. Ю. Блохин, Е. Ф. Чмутин, П. К. Иванов // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т.10, №3. – С.17 – 24.
8. Бондарь И. В. Злокачественные новообразования у детей: заболеваемость, смертность, продолжительность жизни / И. В. Бондарь // Российский онкологический журнал. – 2002. – №1. – С. 43 – 44.
9. Борис С. П. Генетический полиморфизм в метаболизме фолиевой кислоты, как фактор риска развития мукозита при лечении онкогематологических заболеваний с использованием высоких доз

- метотрексата у детей / С.П. Борис, Н. В. Липой, Т. В. Попруженко // Медицина – 2015. – Т. 88, №1 – С. 15 – 19.
- 10.** Борис С. П. Факторы риска развития орального мукозита связанного с особенностями химиотерапии детей и подростков с онкологическими заболеваниями / С. П. Борис// Современная стоматология. – 2017. – №1. С. 72 – 75.
- 11.Боровский Е. В. Биология полости рта. / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА. – 2001. – 304 с.
- 12.Быков В. Л. Повреждения и репаративная регенерация эпителия слизистой оболочки полости рта при воздействии цитостатиков (тканевые, клеточные и молекулярные механизмы) / В.Л. Быков, И.В. Леонтьева // Морфология. – 2011. – Т 139. – №2 – С. 7 – 17.
- 13.Быков В. Л. Тканевые и клеточные взаимодействия в слизистой оболочке полости рта при введении цитостатиков / В.Л. Быков, И.В. Леонтьева // Морфология. – 2011. – Т.139. – №3. – С. 7 – 14.
- 14.Вавилова Т. П. Слюна. Аналитические возможности и перспективы / Т. П. Вавилова, О. О. Янушевич, И. Г. Островская – М.: Издательство БИНОМ, 2014. – 312 с.
- 15.Вдовина Е. В. Влияние комбинированного лечения, проводимого у пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи, на состояние тканей пародонта / Е.В. Вдовина, А.И. Пылков, Ю.А. Магарилл // Медицина в Кузбассе. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 48–53.
- 16.Ващенко І. Ю. Клініко-лабораторне обґрунтування корекції порушень гомеостазу ротової порожнини у дітей з гострим лімфобластним лейкозом та лімфогранулематозом: автореф. дис. на здобуття ступеня канд.мед.наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / І. Ю. Ващенко – Полтава, 2006. – 20 с.
- 17.Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием

- пакетов Statistica и Excel. Учебное пособие, [2-е изд.], М.: «Форум», 2008. – С. 464 – 511.
18. Волосовець О.П. Динаміка поширеності та захворюваності на новоутворення дитячого населення України після чорнобильської катастрофи / О.П. Волосовець, С.П. Кривоустов, А.О. Волосовець // Світ медицини та біології. – 2019. – №3 (69). – С. 28 – 34.
19. Выклюк М. В. Ультразвуковое исследование высокого разрешения в диагностике патологии лимфатического аппарата челюстно-лицевой зоны у детей / М. В. Выклюк // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2009. – № 1/3. – С. 16 – 19.
20. Галайчук І.Й. TNM-класифікація злоякісних пухлин: історія, принципи, практичне застосування // Онкологія. – 2010. – Т 12, № 3. – С. 270 – 275.
21. Гвоздик І. М. Морфо-функціональні зміни слинних залоз і слизової оболонки ротової порожнини під впливом цисплатину та їх корекції ентеросгелем: автореф. дис .на здобуття ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.09 – гістологія, цитологія, ембріологія /І.М. Гвоздик. – Івано-Франківськ, 2011. – 15 с.
22. Гельфонд В. М. Инфекционные осложнения у онкологических больных практическая онкология. / В. М. Гельфонд // Практическая онкология. – 2009. – Т 10, № 3. – С.141 – 146.
23. Гемопротекторные свойства дикарбамина: защита гемопоэтических клеток костного мозга от апоптоза и индукция дифференцировки при миелосупрессивном действии циклофосфана / Н. Т. Райхлин, И. А. Букаева, С. М. Ситдикова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 497 – 500.
24. Гепатотоксичність цитостатичних препаратів у хворих на онкологічні захворювання / Л.А. Сивак, С.А. Кліманов М.Ю. Лялькін, [та ін.] // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2013. – № 2. – С.14 – 24.
25. Геращенко С. Б. Токсична дія цисплатину на слизову оболонку порожнини рота та її корекція ентеросгелем / С. Б. Геращенко, О. І.

- Дельцова, І. М. Гвоздик // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. –Т 9, № 1. – С.73 – 76.
- 26.Гершанович М. Л. Желудочно-кишечные осложнения химиотерапии / М. Л. Гершанович // Материалы III Российской онкологической конференции. – СПб. [Электронный ресурс] – 1999. – Режим доступа до ресурсу: [URL:http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/03/17.php](http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/03/17.php) (дата звернення 10.09.2018).
- 27.Гетьман А. Д. Клинико-лабораторная характеристика состояния слюнных желез и органов полости рта у больных, получавших лучевое лечение по поводу злокачественных опухолей головы и шеи: автореф. дис. на соискание учен степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» /А. Д. Гетьман – Екатеринбург, 2007. – 21 с.
- 28.Гильмиярова Ф. Н. Визуализация патохимических нарушений в организме путём изучения показателей метаболизма в ротовой жидкости / Ф. Н. Гильмиярова, Н. И. Гергель, Э. М. Гильмияров // Клиническая лабораторная диагностика. –2002. – № 9. – С. 37.
- 29.Годованець Ю. Д. Адаптація новонароджених дітей: функціональний стан гепатобіліарної системи в нормі та при перинатальній патології / Ю. Д. Годованець, Є. Є. Шунько // – Чернівці: БДМУ, 2007. – 288 с.
- 30.Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике: справочное пособие / А.М. Горячковский. – [3-е изд.], – Одесса: Екологія, 2005. – 616 с.
- 31.Гуржій О. В. Стан привушних залоз та органів порожнини рота при гострому апендициті і перитоніті у дітей: автореф. дис. на здобуття ступеня канд.мед.наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / О. В. Гуржій – Полтава, 1995. – 19 с.
- 32.Денисов А. Б. Слюна и слюнные железы / А. Б. Денисов [2-е изд.], – М.: Издательство РАМН, 2009. – 472 с.

33. Деньга О. В. Гингивит у молодых людей со сниженной функциональной активностью слюнных желез / О. В. Деньга, И. К. Новицкая, Д. К. Косенко // Украинский стоматологический альманах. – 2014. – № 2. – С. 26 – 28.
34. Деньга О. В. Стоматологический статус больных раком молочной железы после химиотерапии / О. В. Деньга, Е. С. Шумилина // Вісник стоматології. – 2012 – № 4. – С. 32 – 34.
35. Державна програма "Онкологія" на 2007 – 2016 роки / Затвержено Кабінетом Міністрів України від 10 липня 2006 р. № 393 – р. [Електронний ресурс] Режим доступу <https://www.kmu.gov.ua/ua/nras/41462889> (Дата звернення 22.04.2019 р.)
36. Дитяча хірургія : навч. посібник / О. О. Лосєв, М. Г. Мельниченко, І. Р. Діланян, Д. О. Самофалов ; за ред. д-ра мед. наук проф. О. О. Лосєва. – Одеса: ОНМедУ, 2011. – 224 с.
37. Додаткові методи обстеження у стоматології: навч. посіб. / Н.В. Гасюк, В.В. Черняк, О.В. Клітинська [та ін.]. – Тернопіль, 2017. – 120 с.
38. Дурнов Л. А. Современные проблемы детской онкологии. / Л. А. Дурнов, В.И. Курмашов В. И. // Российский педиатрический журнал. – 2002 – № 1. – С. 5 – 8.
39. Жеро Н. І. Стоматологічний статус онкологічних хворих на фоні протипухлинної терапії та методи його корекції (клініко-лабораторне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.21 «Стоматологія» / Н. І. Жеро. – Полтава, 1995. – 17 с.
40. Завербна Л. В. Променеве ураження тканин порожнини рота / Л. В. Завербна // Український медичний часопис. – 2000 – № 3 (17). – С. 65 – 72.
41. Злоякісні новоутворення щелепно-лицевої ділянки у дітей: частота, структура та проблеми ранньої діагностики / П. І. Ткаченко, К. Є. Іщейкін, С.О. Білоконь [та ін.] // Український стоматологічний альманах. – 2011. – № 4. – С.52 – 55.

- 42.Знеболююча терапія хворих на злоякісні новоутворення / В. Ганул, В. Шишкіна, О. Пономарьова [та ін.] – К.: Юніверс, Піраміда, 2003. – 91с.
- 43.Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования. / Н. Н. Климко, О. В. Шадривова, С. Н. Хостелиди [и др.]. – Онкогематология. – 2014. – № 2. – С.13 – 19.
- 44.Инвазивные микозы у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых взрослых / М.О. Попова, К. А. Екушов, О.В. Айзсилниекс, А. Г. [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – № 1. – С. 44 – 51.
- 45.Ионова Т. Н. Понятие качества жизни больных онкологического профиля / Т.Н. Ионова, А.А. Новик, Ю.А. Сухонос // Онкология. – 2000. – Т. 2, № 1 – 2. – С. 25 – 27.
- 46.Калініченко Ю. А. Взаємозв'язок та взаємовплив стоматологічного та соматичного здоров'я дітей та підлітків як сучасна медико-соціальна проблема / Ю. А. Калініченко, Т. А. Сіротченко // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3 (24). – С. 35 – 39.
- 47.Канаев С. В. Роль препарата «Тантум Верде» в профилактике и лечении поражений слизистой оболочки полости рта при цитостатической терапии и облучении у онкологических больных / С. В. Канаев, М. Л. Гершанович // Вопросы онкологии. – 2004. – Т 5, № 5. – С. 618 – 622.
- 48.Каськова Л. Ф. Стан тканин пародонту та слизової оболонки та тлі гострого лімфобластного лейкозу / Л. Ф. Каськова, І. Ю. Ващенко – Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2017. – 85 с.
- 49.Каськова Л. Ф. Ураженість зубів карієсом у дітей з лейкемією / Л.Ф.Каськова, І. Ю. Ващенко, О. Ю. Андріянова // Профілактична та дитяча стоматологія. – 2016. – № 2. – С. 32 – 36.
- 50.Кашуба О. В. Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: термінологія та класифікація, механізми розвитку і клінічні прояви / О.В.

- Кашуба // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – №3. – С. 80 – 92.
51. Качан Н. С. Еколого-економічне дослідження впливу якості води на виникнення злоякісних новоутворень у населення України / Н. С. Качан, В. С. Качан // Сталій розвиток економіки. – 2011. – № 2. – С. 130 – 135.
52. Качоровска-Хать Б. Лечение анемии у детей с опухолью Вильямса / Б. Качоровска-Хать, А. Бальцерська // Онкология. – 2007. – Т 9, №1. – С. 71 – 74.
53. Кленовская М. И. Клинико-функциональное состояние органов полости рта у детей, оперированных по поводу рака щитовидной железы: автореф. дис. на соискание степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / М. И. Кленовская. – Минск. – 2001. – 19 с.
54. Кленовская М. И. Функциональные свойства ротовой жидкости у детей, оперированных по поводу рака щитовидной железы. / М. И. Кленовская, В. М. Дрозд // Материалы 8 Международной научно-практической конференции. Экологическая антропология. - Минск, 2001. 2010С. 171 – 175.
55. Клинические аспекты использования препаратов класса «Эрбисол» в комплексной терапии солидных опухолей. / Г.И. Максимьяк, Ю.В. Чишкевич, Г.Ю. Смирнов [и др.] // Онкология. – 2010. – Т 12 № 3 – С. 287 – 291.
56. Клінічна ефективність лікування хвороб тканин пародонта в дітей хворих на лімфобластний лейкоз, під час поліхіміотерапії / Л. Ф. Каськова, І. Ю. Ващенко, О. О. Карпенко [та ін.] // Український стоматологічний альманах. – 2005. – № 6. – С. 74 – 76.
57. Клинические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у больных, получающих химио- и лучевую противоопухолевую терапию / И. В. Поддубная, М. Р. Личиницер, С. А. Тюлядин, [и др.] // Современная онкология. – 2011. – Т 13, № 2 – С. 50 – 54.

- 58.Клітинська О.В. Тантум –Верде® препарат вибору при комплексній терапії стоматологічних захворювань / О.В. Клітинська // Современная стоматология. – 2017 – № 1. – С. 40 – 41.
- 59.Ключников С. Е. Вегетативные изменения и их коррекция у детей / С. Е. Ключников, Е. С. Гнетнева // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – № 4. – С. 82 – 87.
- 60.Ковач И.В. Применение зубного эликсира «гранатовый» в комплексном лечении поражений СОПР у детей с острыми формами лейкемии на фоне приема цитостатиков / И.В. Ковач, Ю.В. Хотимская // Вісник стоматології. – 2016. – № 4. – С. 45 – 50.
- 61.Компанцева Е. В. Изучение реологических свойств геля стоматологического / Е. В. Компанцева, Т. Ф. Маринина, Е. С. Ващенко // Электронный сборник научных трудов X международного конгресса «Здоровье и образование в XXI Веке». – 2012. – Т. 13, № 12. – С. 596 – 598. [Электронный ресурс] Режим доступа:URL: <https://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1276172> (дата звернення 10.09.2018).
- 62.Концепція створення системи етапної реабілітації дітей з онкологічними захворюваннями / Р. О. Моїсеєнко, К. Д. Бабов, В. О. Поберська [та ін.] // Современная педиатрия. – 2009. – № 6. – С. 25 – 28.
- 63.Коррекция вторичных иммунодефицитных состояний у больных онкогематологического профиля после химиолучевой терапии / Е. Г. Кузьмина, Г. С. Веприна, О. Е. Ватин [и др.] // Онкология. – 2002. – Т 4, № 2. – С. 109 – 112.
- 64.Короленкова М.В. Пороки развития зубов у детей после химиолучевого лечения. / М.В. Короленкова // Вестник ФГБУ «РОНЦ» им. Н.Н. Блохина. – 2015. – Т. 26, №1. – С.63 – 67.
- 65.Коротич Н. М. Обоснование необходимости эндогенного назначения препаратов кальция для профилактики кариеса зубов у детей. / Н. М. Коротич, Н. М. Лохматова, И. Ю. Ващенко // Світ медицини та біології. – 2014. – № 1 – С. 176 – 180.

66. Крукович Е. В. Рисковые периоды формирования здоровья детей и подростков / Е. В. Крукович, Л. А. Жданова, В. Н. Лучанинова // Педиатрия. – 2007. – Т 86, № 2. – С. 105 – 106.
67. Крылов А. С. Сцинтиграфия C^{67} Ga-цитратом и Tc^{99m} Тс-технетрилом в первичной диагностике сарком мягких тканей у детей / А. С. Крылов, В. Г. Поляков, С. В. Ширяев // Детская онкология. – 2011. – № 1. – С. 23 – 32.
68. Ксеростомия как симптом при патологии органов и систем / К. Г. Караков, Т. Н. Власова, О. В. Кузнецова [и др.] – Ставрополь, СГМУ. – 2008. – 70 с.
69. Лабораторні методи досліджень у біології та ветеринарній медицині [Текст] : довідник / В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич [та ін.]; за ред. В. В. Влізло. – Львів : СПОЛОМ, 2012. – 764 с.
70. Лелюк В. Г. Основы клинической интерпретации данных ультразвуковых ангиологических исследований: учеб. - метод. пособие / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – М., 2005. – 38 с.
71. Леонтьева И. В. Морфофункциональная характеристика эпителия слизистой оболочки полости рта при введении цитостатика / И. В. Леонтьева, В. Л. Быков // Морфология. – 2011. – Т 139, № 1. – С. 52 – 60.
72. Леонтьева И. В. Плотность распределения, топография и секреторная активность тучных клеток в слизистой оболочке полости рта при введении цитостатиков / И. В. Леонтьева // Сборник научных трудов 8 Всероссийской конференции по патологии клетки. – М.: МДВ. – 2010. – С. 135 – 137.
73. Лікування дітей з прогностично-несприятливими формами сарком м'яких тканин / О. В. Шайда, Г. І. Климнюк, Є. О. Остапенко [та ін.] // Онкологія. – 2005. – Т 7, № 4 – С. 342 – 344.
74. Лікування і профілактика гепатотоксичних реакцій, які виникають при проведенні хіміопроменевої терапії / В. Ф. Почерняєва, А. В. Чорнобай, Л. О. Лимар, Т. О. Жукова // УРЖ. – 2010. – Т. XVIII, вип. 2. – С. 201 – 203.

- 75.Лихорад Е.В. Слюна: значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии. / Е.В. Лихорад, Н.В. Шаковец // Медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С.7 – 11.
- 76.Лобач Ю.Б. Імунологічні порушення в тканинах ясен у дітей з запальними неспецифічними захворюваннями піднижньощелепних лімфатичних вузлів та патогенетичне обґрунтування їх корекції в комплексному лікуванні: автореф. дис. на здобуття ступеня канд. мед наук: спец. 14.01.22 -стоматологія / Ю.Б. Лобач. – Полтава, – 2015. – 22 с.
- 77.Луцкая И. К. Стоматологическая профилактика осложненной химиотерапии онкогематологических заболеваний у детей. / И. К. Луцкая, В. А. Андреева, О. Г. Зиновенко // Современная онкология. – 2015. – № 2 (17) – С.61 – 66.
- 78.Малевич О. Б. Краниальная нейропатия, индуцированная применением винкристина, у ребенка с саркомой Юинга / О. Б. Малевич // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т 2, № 2. – С. 85 – 88.
- 79.Маслова Г.С. Особливості біохімічних тестів у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання залежно від наявності пухлинної інфільтрації печінки / Г.С. Маслова, І.М. Скрипник // Світ медицини та біології. – 2019. – №3 (69). – С. 28 – 34.
- 80.Матриксные металлопротеиназы в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом / Н. Е. Кушлинский, Е. А. Соловых, Т. Б. Караогланова [и др.] // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2011. – № 10. – С. 38 – 39.
- 81.Медикаментозное лечение злокачественных новообразований. Солидные формы: Справочник / [Н. В. Банахевич, Г. И. Кулик, О. В. Пономарева, Г. И. Соляник] ; под ред. В. Ф. Чехуна. – К.: Здоров'я України, 2006. – 451 с.
82. Місцеві ускладнення хіміотерапії: токсичні флебіти та екстравазації / Л. А. Сивак, І.А. Крячок, Г.О. Губарева [та ін.] //Клиническая онкология. – 2011. - № 4. – С. 92 – 97.

83. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) Редакторы русского перевода / С. А. Тюляндин, Д. А. Носов; Н. И. Переводчикова //– М.: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. – 436 с.
84. Миц-Давиденко Е. А. Клинические особенности стоматологического статуса пациентов с нарушениями пищевого поведения. Взаимосвязь патологий слизистой оболочки рта и органов желудочно-кишечного тракта / Е. А. Миц-Давиденко, А. В. Митронин, О. Р. Айзберг // Эндодонтия today. – 2012. – № 3. – С. 21 – 27.
85. Мишутина О. Л. Гигиена полости рта у детей больных лейкозом. Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. – Т.6. – Вып.4. – 2007. – URL: [Электронный ресурс] – Режим доступа <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/TITL.HTM>. (дата звернення 10.09.2018).
86. Миямото К. Т. Возможно ли снизить уровень заболеваемости и тяжести орального мукозита / К. Т. Миямото // Touch Briefings. – Philadelphia, USA. – 2007. – P. 18 – 21.
87. Моніторинг стоматологічної захворюваності у дітей України / О. В. Деньга, В. С. Иванов, В. Н. Горохівський [та ін.] // Матеріали 11 (IX) з'їзду Асоціації стоматологів України. – Київ, 2004. – С. 91 – 92.
88. Морфофункціональні особливості великих слинних залоз в умовах норми та патології / Р.Р. Барчук, О.Г. Попадинець, М.Б. Пастух та ін. // Морфологія. – 2016 – Вип.2. Т1 (126). – С. 318 – 322.
89. Морфофункціональное состояние буккальных эпителиоцитов у больных раком легкого / О. П. Бочкарева, Е. П. Красноженов, В. Е. Гольдберг [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 3 (57). – С. 57 – 60.
90. Мосиенко В. С. Интегральные подходы к лечению опухолевой болезни / В. С. Мосиенко, Л. К. Куртсеитов – Київ.: Школьный мир, 2010. – 448 с.

- 91.Мукозиты слизистой оболочки полости рта и глотки: патогенез, классификация, возможности коррекции / А. В. Масленникова, Н. Д. Гладкова, И. В. Балалаева [и др.] // Вопросы онкологии. – 2006. – Т 52, № 4. – С. 379 – 384.
- 92.Немченко А. С. Результати комплексного клініко-економічного аналізу фармакотерапії онкологічних хворих абдомінального профілю в Україні / А. С. Немченко, С. О. Жаркова, М. В. Подгайна // Клінічна фармація. – 2013. – Т 17, № 2. – С. 9 – 12.
- 93.Новицька І. К. Експериментальне вивчення на різних моделях дисфункції слинних залоз ефективності застосування ремінералізуючого гелю для профілактики карієсу зубів / І. Н. Новицька // Одеський медичний журнал. – 2014. – № 3. – С.83 – 85.
- 94.Новицкая И. К. Кариеспрофилактическая эффективность реминерализующего геля для полости рта / И. К. Новицкая // Вісник стоматології. – 2012. – № 4 (81). – С.118.
- 95.Новицкая И. К. Клиническая эффективность геля для полости рта «Слюрем» / И. К. Новицкая, Л. Н. Билищук // Вісник стоматології. – 2013. – № 4 (85). – С. 134.
- 96.Новицкая И. К. Механизм снижения саливации у больных с соматической патологией при нарушении функциональной активности слюнных желез разного генеза / И. К. Новицкая, Т. П. Терешина // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 3, Т 2. (111). – С. 369 – 373.
- 97.Новицкая И. К. Морфологическое исследование слизистой оболочки полости рта после применения реминерализующего геля «Слюрем» в эксперименте / И. К. Новицкая // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2014. – Т 1, № 2 (36-1). – С. 66 – 72.
- 98.Новицька І. К. Особливості профілактики карієсу зубів у дітей зі зниженою мінералізуючою функцією слини / І. К. Новицька, Л. М. Білищук // Одеський медичний журнал. – 2014. – № 2 (142). – С. 63 – 65.

99. Новицкая И. К. Экспериментальное изучение противовоспалительного действия геля для полости рта «Золех» / И. К. Новицкая // Інновації в стоматології. – 2014. – № 2 (3). – С.19 – 21.
100. Нуриева Н. С. Стоматологические осложнения, возникающие после проведения комплексного лечения злокачественных образований полости рта и глотки / Н. С. Нуриева // Стоматология. – 2012. – Т 91, №1. – С. 35 – 39.
101. Опыт лечения ксеростомии с использованием спрея Гипосаликс / В. В. Афанасьев, О. Н. Тито, Х. А. Ордашев [и др.] // Современная онкология. – 2013. – № 2, V 15. – С. 44 – 46.
102. Осинский С. Микрофизиология опухолей. Метаболическое микроокружение опухолевых клеток: характеристика, влияние на опухолевую прогрессию, клиническое приложение / С Осинский, П. Ваупель; // под ред. В. Ф. Чехуна. — Київ: Наук. думка, 2009. – 254 с.
103. Особенности состояния кислотно-основного равновесия в полости рта у больных с патологией пищеварительного тракта / В. А. Румянцев, Л. К. Есяян, О. О. Толстова [и др.] // Стоматология. – 2009. – Т 88, № 5. – С. 27 – 30.
104. Орлова Р.В. Коррекция желудочно-кишечных осложнений у онкологических больных / Р.В. Орлова // Практическая онкология. – 2001. – № 15. – С. 44 – 50.
105. Пат. 81886 UA Гель для полости рта «Слорем» / І. К. Новицька, Т. П. Терешина.; опубл. 10.07.2013. – Бюл. № 13.
106. Пат. 114462 UA. Спосіб підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами, які отримують цитостатичне лікування / П.І. Ткаченко, Ю.В. Попело, Н.М. Лохматова, Н. М. Коротич; опубл. 10.03.2017. – Бюл. № 5.
107. Пат. №51371 UA Спосіб скринінгової оцінки колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота / В.В. Черета, Т.О. Петрушанко, Г.А.Лобань; опубл. 12.07.2010. – Бюл. № 13.

108. Поворознюк В. В. Регуляція кальцій-фосфорного гомеостазу, формування кісткової тканини у дітей в нормі та при дії радіаційного чинника / В. В. Поворознюк, О. М. Лук'янова, А. Б. Віленський // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 1. – С. 42 – 48.
109. Поливиченко Е. В. Алиментарные мукозиты онкологических больных: новые пути нутритивной поддержки / Е. В. Поливиченко // Лечащий врач: журнал практикующего врача. – 2009. – № 8. – С. 81 – 83.
110. Попело Ю. В. Залежність активності альфа-амілази ротової рідини від рівня її кислотності у дітей, які отримують поліхіміотерапію / Ю. В. Попело, Н. М. Коротич // «Стоматологія. Імплантологія. Остеоінтеграція»: матеріали VI Українського міжнародного конгресу Присвяченого 100-річчю зі дня народження проф. Г. І. Семенченко та 95-літтю кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, Київ, – 2014. – С. 306 – 308.
111. Попело Ю. В. Прояви побічного впливу хіміотерапевтичного лікування зі злоякісними пухлинами на стан органів порожнини рота / Ю. В. Попело, С. О. Білоконь, Н. М. Лохматова // Матеріали III з'їзду української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів – Київ, 2013 – С. 134 – 136.
112. Попело Ю.В. Про необхідність врахування складових гомеостазу порожнини рота при проведенні хірургічної санації у дітей з онкологічною патологією / Ю.В. Попело // Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з дня народження професора Г.І. Семенченко. «Нові технології в хірургічній стоматології і щелепно-лицевій хірургії. – Одеса, 2014. – С.48 – 49.
113. Попело Ю. В. Статистичні відомості стосовно дітей зі злоякісними пухлинами різної локалізації / Ю. В. Попело // Український стоматологічний альманах. – 2012 – № 1. – С. 121 – 122.
114. Попело Ю. В. Стоматологічний статус дітей зі злоякісними солідними новоутворами / Ю. В. Попело // Український стоматологічний альманах. – 2016 – № 2. – С.67-71.

115. Попело Ю.В. Фізико-хімічні властивості ротової рідини у онкохворих дітей на фоні поліхіміотерапії. / Ю. В. Попело, Н. М. Коротич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та ший». – Полтава, 2014. – С. 53 – 54.
116. Попело Ю. В. Швидкість салівації у дітей із солідними пухлинами, які отримували поліхіміотерапевтичне лікування / Ю. В. Попело // Український стоматологічний альманах. – 2012 – № 2. – С. 98.
117. Попова Т. Н. Комбинированный растительный препарат в профилактике и лечении мукозита, индуцированного цитотоксической терапией / Т. Н. Попова, Т. П. Спирина, Е. А. Кузеванова. // Вестник оториноларингологии. – 2009. – Т.6. – С.80 – 82.
118. Попруженко Т. В. Саливация у детей при противоопухолевой химиотерапии / Т. В. Попруженко, С. П. Борис // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 30 – 33.
119. Попруженко Т. В. Стоматологические аспекты сопроводительной терапии детей с острым лимфобластным лейкозом на этапах противоопухолевого лечения. / Т. В. Попруженко // Стоматологический журнал. – 2018. – № 3. – С. 28 – 35.
120. Попруженко Т. В. Стоматологический статус и риск мукозита у детей, получающих терапию лейкоза высокими дозами метотрексата // Т. В. Попруженко, С. П. Борис. // Материалы V международной научно-практической конференции посвященной 980-летию г. Курска, «Стоматология славянских государств»: 2 ноября 2012 г. ГБОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России – Курск, 2012. – С. 172 – 174.
121. Попруженко Т. В. Химиотерапевтический оральный мукозит: патобиология, лечение, профилактика. / Т. В. Попруженко, Т. Д. Углова, С. П. Борис. // Теория – практике. СтоматологИнфо. – 2013. – № 3. – С. 14 – 20.

122. Попруженко Т. В. Эффективность фотобиомодуляции тканей в менеджменте орального мукозита при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков / Т. В. Попруженко, С. П. Борис, А. В. Мостовников // *Стоматологический журнал*. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 113 – 116.
123. Практическое клиническое руководство по профилактике и лечению орального мукозита и мукозита желудочно-кишечного тракта после противоопухолевой раковой терапии / Э. Б. Рубенштейн, Д. Е. Петерсон, М. Шуберт [и др.] *Современная стоматология*. – 2014. – № 2. – С. 114 – 122.
124. Птушкин В. В. Совершенствование методов поддерживающей терапии при проведении цитостатического лечения / В. В. Птушкин // *Современная онкология*. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 89 – 90.
125. Применение адаптогенов в онкологии / А. К. Антонов, О. А. Бочарова, А. В. Белоусов [и др.] // *Вестник службы крови России*. – 2011. – № 2. – С. 23 – 26.
126. Проведення хіміотерапії у пацієнтів з порушенням функції нирок / Л. А. Сивак, І. А. Крячок, Д. Д. Іванов та ін. // *Клиническая онкология*. – 2017. – №3. – С. 61 – 63.
127. Прогнозування та профілактика гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози / Л. А. Сивак, Н. М. Майданевич, С. А. Лялькін [та ін.] // *Лікарська справа*. – 2015. – №1 – 2. – С. 108 – 111.
128. Рак в Україні, 2009 – 2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. О. Гулак [та ін.] // *Бюлетень національного канцер-реєстру України*. – 2011. – № 12 – 106 с. – Режим доступу: <http://users.i.com.ua/~ucr>. (дата звернення 11.09.2015 р.).
129. Рак в Україні, 2015 – 2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень національного канцер-реєстру*

- України / З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак [та ін.] // Бюлетень національного канцер-реєстру України – 2017. – № 18. – 124 с.
130. Рейзвих О.Э. Взаимосвязь частоты стоматологических заболеваний с уровнем соматического здоровья детей (обзор литературы) / О.Э Рейзвих, С.А. Шнайдер, Н.О. Нонева // Інновації в стоматології. –2014. – № 3. – С. 125 – 133.
131. Результаты исследования фактического питания детей с онкологическими заболеваниями на этапе интенсивной полихимиотерапии / Е. С. Васильева, Д. Ю. Качанов, Т. В. Шаманская [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016 – Т 3, № 1. – С. 59 – 63.
132. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой – [4-е изд.]. – М: Практическая медицина, 2018. – 688 с.
133. Руководство по онкологии / под ред. В.И. Чиссова. С.Л. Дарьяловой – МИА. –М., 2008. – 840 с.
134. Савва Н. Н. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: Заболеваемость, выживаемость и паллиативная помощь / Н. Н. Савва, А. А. Зборовская, О. В. Алейникова. – Минск: ГУ РНМБ, 2008. – 184 с.
135. Савичук Н. О. Колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота / Н. О. Савичук // Современная стоматология. – 2011 – № 2. – С. 66 – 72.
136. Саржевский В. О. Изменения желудочно-кишечного тракта при высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга у пациентов с онкологическими заболеваниями / В. О. Саржевский, Е. Г. Смирнова, В. Я. Мельниченко // Клиническая онкогематология. – 2014. – Т 7, № 3. – С. 343 – 353.

137. Семенова А. И. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика / А. И. Семенова // Практическая онкология. – 2010. – № 11 (1). – С. 45 – 52.
138. Скікевич М.Г. Стан привушних залоз і гомеостазу порожнини рота при хронічних неспецифічних захворюваннях легень. автореф. дис. на здобуття ступеня канд.мед.наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / М. Г. Скікевич – Полтава, 2006. – 19 с.
139. Случай развития мультифокальной нефробластомы у ребенка 5 лет / Д. Ю. Качанов, Т. В. Шаманская, А. М. Митрофанова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015 – Т 2, № 2. – С. 68 – 69.
140. Смоляр Н. І. Догляд за ротовою порожниною у дітей та підлітків з онкогематологічною патологією під час променевої та хіміотерапії / Н. І. Смоляр, Н. Л. Чухрай // Вісник стоматології. – 2003. – № 2 (39). – С.76 – 78.
141. Смысленова М. В. Методика ультразвукового исследования больших слюнных желез (лекция) / М. В. Смысленова // Радиология – практика. – 2013. – №2. – С.61 – 69.
142. Спосіб підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами, які отримують цитостатичне лікування / П. І. Ткаченко, Ю.В. Попело, Н.М. Лохматова, Н. М. Коротич // Інформаційний лист Протокол № 58 від 29.05.2017 – 3 с.
143. Соколова І.І. Розвиток дисбіозу в порожнині рота у хворих на рак молочної залози на етапах проведення циклів адьювантної поліхіміотерапії / І. І. Соколова, І. С. Сухіна // Експериментальна та клінічна стоматологія. – 2017. – № 1 (1) – С. 21 – 23.
144. Сомонова О. В. Тромботические осложнения и их профилактика у больных с гемобластомами / О. В. Сомонова, А. В. Маджуга, А. Л. Елизарова // Вестник интенсивной терапии. – 2011. – №2 – С.23 – 27.

145. Состояние слюнных желез у больных с метаболическим синдромом / В. В. Афанасьев, Р. И. Стрюк, С. Э. Арутюнян [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2011 – № 3. – С. 17 – 19.
146. Стан твердих тканин зубів у дітей та підлітків із гемобластозами / Н. І. Смоляр, Н. Л. Чухрай, З. Р. Пришко [та ін.] // Матеріали I (VIII) Конгресу світової федерації українських лікарських товариств. – Львів-Трускавець, 2000. – С. 363.
147. Столярова О. Ю. Показатели ангиореологических свойств крови как маркер последующих сосудистых осложнений радиохимиотерапии при раке легкого. / О. Ю. Столярова // Онкология. – 2017. – Т 9, № 3. – С. 185 – 191.
148. Стоматологические обследования. Основные методы, 4 – издание. – ВОЗ, Женева, 1997. – 76 с.
149. Сухина И. С. Анализ влияния сопроводительной терапии на стоматологический статус пациенток при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы / И. С. Сухина // Онкологический журнал. – 2014. – Т 8, № 4 (32). – С. 44 – 48.
150. Сухіна І.С. Зміни функціональної активності слинних залоз у хворих на рак молочної залози під час проведення поліхіміотерапії / І. С. Сухіна // Сучасні досягнення у профілактиці, діагностиці та лікування стоматологічних захворювань: III Слобожанський стоматологічний форум: матеріали конгресу, 21-23 листопада 2013 р. – Харків, 2013. – С. 95 – 96.
151. Сухіна І.С. Клініко-лабораторне обґрунтування профілактики мукозиту порожнини рота у хворих на рак молочної залози автореф. дис. на здобуття ступеня канд.мед.наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / І. С. Сухіна – Харків, 2015. – 20 с.
152. Сухина И. С. Особенности состояния слизистой оболочки ротовой полости и губ у пациенток с раком молочной железы на этапах

- адьювантної поліхіміотерапії / И. С. Сухина, И. И. Соколова // Вісник проблем біології та медицини. – 2012. – Вип. 2, Т 2 (93). – С. 251 – 255.
153. Сухіна І. С. Ризик виникнення орального мукозиту в онкологічних хворих під час проведення цитостатичної терапії / І. С. Сухіна, І. І. Соколова, О. М. Тарасова // Сучасні проблеми медицини. – 2014. – №4. – С. 44 – 48.
154. Сухіна І. С. Частота проявів стоматотоксичності при проведенні III циклу поліхіміотерапії у хворих на рак молочної залози / І. С. Сухіна, І. І. Соколова, Л. Г. Данько // Світ медицини та біології. – 2014. – № 2 (44). – С. 80 – 83.
155. Телетаева Г. М. Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений лекарственной терапии (тошнота и рвота, мукозиты, диарея) / Г. М. Телетаева // Практическая онкология. – 2009 – Т 10, № 3. – С. 162 – 164.
156. Терапевтическая стоматология детского возраста / Л. А. Хоменко, Ю. Б. Чайковский, А. В. Савичук, Н. О. Савичук: под ред. Л.А. Хоменко. – Киев: Книга плюс, 2010. – 805 с.
157. Терапія супроводу при поліхіміотерапії злоякісних новоутворень / І. А. Крячок, Г. О. Губарева, Р. К. Тащів [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2009. – № 4. – С. 122 – 124.
158. Терешина Т. П. Влияние комплекса профилактических мероприятий на состояние полости рта у лиц после лучевой терапии опухолей головы и шеи / Т. П. Терешина, И. К. Новицкая, О. Г. Цимбалюк // Вісник стоматології. – 2011. – № 4. – С. 31 – 33.
159. Терешина Т. П. Влияние настоя золототысячника на функциональную активность слюнных желез / Т. П. Терешина, И. В. Лучак, И. К. Новицкая // Вісник стоматології. – 2012. – № 3. – С. 20 – 21.
160. Терешина Т. П. Минерализующий потенциал ротовой жидкости и способ его оценки по состоянию кальциевого гомеостаза / Т. П. Терешина,

- И. К. Новицкая // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – № 3. – С. 40–43.
161. Ткаченко П. И. Изменения показателей ротовой жидкости у детей с солидными опухолями разной анатомической локализации на фоне получения химиотерапевтического лечения / П. И. Ткаченко, Ю. В. Попело // Молодой ученый. – 2014. – № 18 (77). – С. 167 – 170.
162. Ткаченко П. И. Информативность ультразвуковой диагностики и доплерографии микроциркуляторного русла околоушных слюнных желез у детей со злокачественными опухолями брюшной полости / П. И. Ткаченко, Ю. В. Попело, Н. М. Лохматова // Молодой ученый. – 2018. – № 4 (190). – С. 167 – 170.
163. Ткаченко П. І. Комплексне лікування загострення хронічного паренхіматозного паротиту у дітей, неактивний перебіг / П. І. Ткаченко, Н. М. Лохматова, Н. М. Коротич // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – №2 (44). – С. 83 – 87.
164. Ткаченко П. І. Корекція секреторної активності слинних залоз та якісних властивостей ротової рідини у дітей зі злякисними пухлинами черевної порожнини, які отримують цитостатичні препарати / П. І. Ткаченко, Ю. В. Попело // Світ медицини та біології. – 2016. – № 1. – С. 88 – 92.
165. Ткаченко П. І. Корекція швидкості саливації та мінералізуючого потенціалу ротової рідини у дітей зі злякисними пухлинами м'яких тканин, які отримують поліхіміотерапію / П. І. Ткаченко, Л. Ф. Каськова, Ю. В. Попело. – Український стоматологічний альманах. – 2015. – № 5. – С. 66 – 70.
166. Ткаченко П. І. Реакція привушних залоз і букального епітелію у дітей зі злякисними пухлинами черевної порожнини на тлі отримання хіміотерапії / П. І. Ткаченко, Ю. В. Попело, С. О. Білоконь // Світ медицини та біології. – 2017. – №1, (59). – С. 83 – 86.

167. Ткаченко П. І. Рівень молекул середньої маси ротової рідини у дітей зі злякисними пухлинами абдомінальної локалізації / П. І. Ткаченко, Ю. В. Попело // Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія: матеріали міжнародної наук.-практ. конференції присвяченої 175 – літтю НМУ імені О.О. Богомольця, 120 – літтю з дня народження професора Фетісова М. В., 90 – літтю професора Бердюка І. В., 20 – літтю УАЧЩЛХ, 13 травня, Київ, 2016. – С. 242 – 243.
168. Ткаченко П. І. Роль ротової рідини в адаптивних реакціях організму при гострому одонтогенному остеомієліті тіла нижньої щелепи в дітей / П. І. Ткаченко, В. О. Доброскок // Український стоматологічний альманах. – 2013. – №1. – С.105 – 108.
169. Ткаченко П. І. Стан органів порожнини рота і фізико-хімічних властивостей ротової рідини у хворих на цукровий діабет типу 2 / П. І. Ткаченко, О. Ю. Захарчук, М. П. Митченко // Український стоматологічний альманах. – 2012. – №1. – С.23 – 27.
170. Токмакова С.И. Клинико-морфологическая характеристика язвенно-некротического язвенно-некротического стоматита на фоне цитостатической терапии острого лейкоза / С.И. Токмакова, Ю.В. Луницына // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – №4. – С.30 – 34.
171. Тюшевская А.В. Повышение эффективности индивидуальной гигиены полости рта у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями / А. В. Тюшевская, Г. Н. Гаспарян, М. А. Ковальчук // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2018. – Т 5, № 2. – С. 19 – 24.
172. Филлипова Е. В. Лечение химиомукозитов у людей пожилого и старческого возраста / Е. В. Филлипова // Успехи геронтологии. – 2013. – № 2. – С. 288 –291.

173. Харитоновна М.П. Опыт профилактики кариеса у детей с острым лимфобластным лейкозом / М.П. Харитоновна, О.А. Мосейчук // Проблемы стоматологии. – 2007. - № 3. – С. 33 – 35.
174. Хотімська Ю. В. Диференційований підхід до профілактики та лікування уражень слизової оболонки порожнини рота в дітей з гострим лімфобластним лейкозом: автореф. дис. на здобуття ступеня канд.мед.наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Ю. В. Хотімська – Харків, 2017. – 22 с.
175. Цитостатическая терапия злокачественных новообразований / по ред. Г. И. Соляник, Г. И. Кулик, В. Ф. Чехуна [и др.] – К., 2000. – 298 с.
176. Чухрай Н. Л. Водневий показник (рН) змішаної слини у дітей та підлітків із гемобластозами / Н. Л. Чухрай // Новини стоматології. – 2004. – Вип.3. – С.72 – 73.
177. Чухрай Н. Л. Гігієнічний стан ротової порожнини у дітей та підлітків із гемобластозами / Н. Л. Чухрай // Вісник стоматології. – 2004. – № 2 (43). – С.79 – 83.
178. Щепотин И. Б. Рак в Украине, 2011–2012 / И. Б. Щепотин, З. П. Федоренко, Ю. И. Михайлович [Электронный ресурс] // Бюллетень Национального канцер-регистра Украины. – 2013. – № 14. – С. 46. Режим доступа: [http:// www.clinicaloncology.com.ua/](http://www.clinicaloncology.com.ua/) (дата звернення 20.05.2018 р.).
179. Эпидемиологические аспекты онкогематологических заболеваний у детей в Республике Беларусь / С. В. Петрович, О. В. Алейникова, Т. П. Шумихина [и др.] // Вопросы онкологии. – 2002 – № 3. – С. 301 – 305.
180. Янушевич О. О. Состояние слизистой оболочки полости рта, зубов и слюнных желез у больных с различными заболеваниями организма / О. О. Янушевич, В. В. Афанасьев. – М.: Медицина, 2011. – 80.
181. A comparison of the sialochemistry, oral pH, and oral health status of Down syndrome children to healthy children / E. Davidovich, D. J. Aframian, J.

- Shapira [et al.] // *International Journal of Paediatric Dentistry*. – 2010. – Vol. 20. – P. 235 – 241.
182. Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction. / S.B. Jensen, H.T. Mouridsen, J. Reibel [et al.] // *Oral Oncol.* – 2008 – Vol. 44: – P. 162 – 73.
183. Almstahl A. Microflora in oral ecosystems in subjects with hyposalivation due to medicines or of unknown origin / A. Almstahl, M. Wikstrom // *Oral Health Preventive Dentistry*. – 2005. – Vol. 3, № 2. – P. 67 – 76.
184. A new in vitro assay of quantitation of chemotherapy induced mucositis / A.N. Wymenga, van der W.T. Graaf, F.L. Spijkervet [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2008. – №. 8. – P. 1062 – 1066.
185. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy / R.V. Lalla, M.C. Latortue, C.H. Hong [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2010. – Vol. 18 – P. 985 – 992.
186. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact / S. B. Jensen, A. M. L. Pedersen, A. Vissink [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2010. – Vol. 18 – P. 1061 – 1079.
187. Brennan M.T. Systematic reviews and guidelines for oral complications of cancer therapies: current challenges and future opportunities / M.T. Brennan, F. K. Spijkervet, L. S. Elting // *Support Care Cancer*. – 2010. – Vol. 18 – P. 977 – 978.
188. Brennan, M.T. Systematic reviews of oral complications from cancer therapies. Oral Care Study Group, MASCC/ISOO: methodology and quality of the literature / M. T. Brennan, L. S. Elting, F. K. Spijkervet // *Support. Care Cancer*. – 2010. – Vol. 18, № 8.– P. 979 – 984.
189. Brown C.G. Clinical consequences of oral mucositis / C.G. Brown, J. Wingard // *Semin. Oncol. Nurs.* – 2004. – Vol. 20 (1). – P. 16 – 21.

190. DCF intraperitoneal and intravenous dual chemotherapy regimen for advanced gastric cancer: A feasibility study. / Z. L. Feng, L. B. Chen, Z. Y. Liu [et al.] // *Oncology Letters*. – 2015 – Vol. 9 (1). – P. 491 – 497.
191. Chemotherapy-induced oral mucositis and associated infections in a novel organotypic model. / T. Sobue, M. Bertolini, A. Thompson [et al.] // *Molecular Oral Microbiology*. – 2018. – Vol. 33 (3). – P. 212 – 223.
192. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis – complicating the treatment of cancer / M.U.R. Naidu, G.V. Ramana, P.U. Rani [et al.] // *Neoplasia*. – 2010. – Vol. 6. – P. 423 – 431.
193. Chen L. L. A mechanistic analysis to characterize oromucosal permeation properties. / L. L. Chen, D. J., Chetty, Y. W. Chien // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1999. – Vol. 5, № 184 (1). – P. 63 – 72.
194. 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.] // *The new Armenian medical journal*. – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 27 – 33.
195. Comparison of the therapeutic effects of the dietary and topical forms of *Zizyphus jujuba* extract on oral mucositis induced by 5-fluorouracil: A golden hamster model. / O. Koohi-Hosseiniabadi, A. Andisheh-Tadbir, P. Bahadori [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. – 2015. – Vol. 7 (2). – P. 304 – 309.
196. Diseases of the submandibular gland as demonstrated using high resolution ultrasound / F. Alyas, K. Lewis, M. Williams [et al.] // *The British Journal of Radiology*. – 2005. – Vol. 78, № 4. – P. 362 – 369.
197. Dixit G. Vincristine induced cranial neuropathy / G. Dixit, A. Dhingra, D. Kaushal // *Journal of the Association of Physicians of India*. – 2012. – Vol. 60. – P. 56 – 58.
198. Dodds M. W. Health benefits of saliva: a review / M. W. Dodds, D. A. Johnson, C. K. Yeh // *Journal of dentistry*. – 2005. – Vol. 33. – P. 223 – 233.

199. Dorr W. Response of mouse oral mucosa to repeated doses of bleomycin / W. Dorr, M. Honig // *Eur. J. Cancer. B. Oral Oncol.* –2004. – Vol. 3, N 5. – P. 312 – 318.
200. Epstein J. B. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management / J. B. Epstein, M. M. Schubert // *Oncology (Huntingt).* – 2003. – Vol. 17, № 12. – P. 1767 – 1779.
201. Eubanks D. L. The basics of saliva / D. L. Eubanks, K. A Woodruff // *Journal of Veterinary Dentistry.* – 2010. – Vol. 27, № 4. – P. 266 – 267.
202. Evaluation of dietetic intervention in children with medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumors / J. Bakish, D. Hargrave, N. Tariq [et al.] // *Cancer.* – 2003. – Vol. 98, № 5. – P. 1014 – 1020.
203. Evaluation of radiation-induced oral mucositis by optical coherence tomography. / T. M. Muanza, A. P. Cotrim, M. Mc Auliffe [et al.] // *Clinical Cancer Research.* – 2005. – Vol. 15.(14). – P. 5121 – 5127.
204. Gastrointestinal toxicity associated with weekly docetaxel treatment. / H. J. Stemmler, S. Kenngotte, H. Diepolder [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2002. – Vol. 13, № 6. – P. 978 – 981.
205. Gene expression changes in peripheral blood cells provide insight into the biological mechanisms associated with regimen-related toxicities in patients being treated for head and neck cancers / S. Sonis, R. Haddad, M. Posner [et al.] // *Oral Oncology.* – 2007. – Vol. 43, № 3. – P. 289 – 300.
206. Gomber S. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. / S. Gomber, P. Dewan, D. Chhonke // *Indian J. Pediatr.* – 2010 – Vol. 77– P. 97 – 100.
207. Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients / B. Quinn, C. M. Potting, R. Stone, [et al.] // 2008 – Vol. 44 (1), – P. 61 – 72.
208. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation / L. Sung [et al.] // *BMJ Support. Palliative Care.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 7 – 16.

209. Haubitz M. Acute and long-term toxicity of cyclophosphamide. / M. Haubitz // *Transplantationsmedizin* – 2007. – Vol. 19. – P. 26 – 31.
210. Histologic response of rat oral tissues to nonoral tumor growth and to cancer chemotherapeutic agents. II. Tongue, salivary glands, and oral mucosa / P. Person, S.S. Stahl, M.L. Crossley [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* – 1999. – Vol.10. – P. 1075 – 1080.
211. Invasive fungal infections in pediatric oncology / M. Mor, G. Gilad, L. Kornreich [et al.] // *Pediatric Blood Cancer.* – 2011. – Vol. 56. – P. 1092 – 1097.
212. Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered / R.M. Logan, A.M. Stringer, J.M. Bowen [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 63. – P. 239 – 251.
213. Jaggi A. S. Mechanism in cancer-chemotherapeutic drug-induced peripheral neuropathy / A. S. Jaggi, N. Singh // *Toxicology.* – 2012. – Vol. 291, (1–3). – P. 1 – 9.
214. Kassner E. Evaluation and treatment of chemotherapy extravasation injuries / E. Kassner // *Journal of Pediatric Oncology.* – 2000. – Vol. 24. – P. 24 – 28.
215. Kawas S. A. Potential uses of human salivary protein and peptide analysis in the diagnosis of disease. / S. A. Kawas, Z. A. Rahim, D. B. Ferguson // *Archives of oral biology.* – 2012. – Vol. 57 – P. 1 – 9.
216. Keefe D.M. Intestinal mucositis: mechanisms and management / D.M. Keefe // *Current opinion in oncology.* – 2007. – Vol. 19. – P. 323 – 327.
217. Klitynska O.V. Exogenous drug prevention of dental caries in primary school children with high caries activity / O.V. Klitynska, A.A. Vasko, Y.O. Mukhina // *Intermedical Journal.* – 2016. – Vol. I (7). – P. 10 – 12.
218. Kung A. Y. H. Oral health status of Chinese paediatric and adolescent oncology patients with chemotherapy in Hong Kong: a pilot study / A. Y. H. Kung, S. Zhang, L. W. Zheng // *Open Dent. Journal* – 2015. – Vol. 9. – P. 21–30.

219. Lalla R. V. Management of oral mucositis in patients who have cancer / R. V. Lalla, S. T. Sonis, D. E. Peterson // *Dental Clinics of North America*. – 2008. – Vol. 52, № 1. – P. 61 – 77.
220. Lalla, R.V. Oral mucositis / R.V. Lalla, D.E. Peterson // *Dental Clinics of North America* – 2005. – Vol. 49, № 1. – P. 167 – 184.
221. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy / R.V. Lalla, J. Bowen, A. Barasch [et al.] // *Cancer* – 2014 – Vol. 120 (10) – P. 1453 – 1461.
222. Mathur V. P. Oral health in children with leukemia / V. P. Mathur, J. K. Dhillon, G. Kalra // *Ind. J. Palliat. Care*. – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 12–18.
223. Mechanism of action of benzydamine in the treatment of oral mucositis / S.T. Sonis, B. Watkins, E. Fey [et al.] // *Journal of Clinical Oncology* – 2005. – Vol. 23. – P. 8040 – 8043.
224. Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy / L.B. Pedersen, N. Clausen, B. Schroder, [et al.] // – *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2012 – Vol. 22(4) – P. 239 – 43
225. Naithani R. Bilateral vocal cord paralysis following treatment with vincristine / R. Naithani, T. K. Dolai, R. Kumar // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2009. – Vol. 46, № 1. – P. 68 – 69.
226. NCCN Task Force Report: prevention and management of mucositis in cancer care / W. Bensinger, M. Schubert, K. K. Ang [et al.] // *Natl. Compr. Cancer Netw.* – 2008. – 6 Suppl 1 – P 1 – 21.
227. New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. / M. Cinausero, G. Aprile, P. Ermacora [et al.] // *Front Pharmacol* – 2017. – Vol. 8. – P. 354.
228. Nuclear factor- kappaB (NFkB and cyclooxygenase-2 (COX-2 expression in the oral mucosa following cancer chemotherapy / R.M. Logan, R.J. Gibson, S.T. Sonis, [et al.] // *Oral Oncol.* – 2013. – Vol. 43. – P. 395 – 401.
229. Nutritional status in childhood malignancies / A. Schiavetti, C. Fornari, E. Bonci, [et al.] // *Nutrition and Cancer*. – 2002. – Vol. 44, № 2. – P. 153 – 155.

230. Oral health in cancer therapy / K.V. Rankin, J. Epstein, M. A. Hubber [et al.] // *Today's FDA*. – 2009. – Vol. 21(37). – P. 39 – 45.
231. Oral health in pre-school children with asthma- followed from 3 to 6 years / M. Stensson [et al.] // *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 165 – 172.
232. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia / E. F. Morais [et al.] // *Braz J. Otorhinolaryngol.* – 2014. – Vol. 80, № 1. – P. 78–85.
233. Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma. / M. Vera-Llonch, G. Oster, C. M. Ford [et al.] // *Support Oncol.* – 2007 – Vol. 5. – P. 231 – 235.
234. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. / M. I. Campos, C. N. Campos, F. M. Aarestrup [et al.] // *Molecular and Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 2 (3). – P. 337 – 340.
235. Patel V. F. Advances in oral transmucosal drug delivery / V. F. Patel, F. Liu, M. B. Brown // *Journal of Controlled Release*. – 2011. – Vol. 4. – P. 27 – 32.
236. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: 257 pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients / S.T. Sonis, L.S. Elting, D. Keefe [et al.] // *Cancer*. – 2004. – Vol. 100, № 9. – P. 1995 – 2025.
237. Peterson D.E. Oral mucosal injury in oncology patients: perspectives on maturation of a field / D.E. Peterson, R. Srivastava, R.V. Lalla // *Oral Diseases*. – 2015 – Vol. 21 – P. 133 – 141.
238. Pincerton C. R. Cancer chemotherapy and mechanisms of resistance / C. R. Pincerton, C. N. Plowman // *Pediatric oncology*. London. – 2005. – P. 159 – 184.
239. Papruzhenka T. Methotrexate-induced mucositis in children with folate metabolic pathway gene polymorphisms / T. Papruzhenka, N. Lipai, S. Borys // *Intern. Dental J.* – 2014. – Vol. 64, № 2. – P. 130 – 131.

240. Papruzhenka T. Risk factors for oral mucositis in paediatric acute lymphoblastic leukemia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation / T. Papruzhenka, T. Tserakhava, S. Boris // *Intern. J. of Paediatric Dentistry*. – 2013. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. 208 – 209.
241. Peretz B. Chemotherapy induced dental changes in a child with medulloblastoma: a case report. / B. Peretz, H. Sarnat, J. Kharouba // *Clin. Pediatr. Dent.* – 2014. – Vol. 38(3). – P. 251. – 254.
242. Popelo Yu. V. Impact of polychemotherapy on the oral soft tissues in children with malignant abdominal tumors / Yu. V. Popelo, P. I. Tkachenko, S. O. Bilokon // *Wiadomosci Lekarskie - TOM LXXII*, – 2019. – Nr. 5 cz II – P. 978 – 983.
243. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy / D. Berger Velten [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 107 – 112.
244. Prevention and treatment of salivary gland hypofunction related to head and neck radiation therapy and chemotherapy / A. Vissink, F. R. Burlage, F. K. L. Spijkervet Velten [et al.] // *Supportive Cancer Therapy*. – 2004. – Vol. 1, № 2. – P. 111 – 118.
245. Radvansky L. J. Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia. / L. J. Radvansky, M. B. Pace, A. Siddiqui // *American Journal of Health-System Pharmacy*. – 2013.– Vol. 70, Issue 12. – P. 1025 – 1032.
246. Randomized phase I trial of recombinant keratinocyte growth factor plus chemotherapy: potential role as mucosal protectant / N. J. Meropol, R. A. Somer, J. Gutheil [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1452 – 1458.
247. Redding S. W. Cancer therapy-related oral mucositis. / S. W. Redding // *Journal of Dental Education*. – 2005. – Vol. 69 (8). – P. 919 – 929.
248. Salivary Biomarkers: Toward Future Clinical and Diagnostic Utilities / J. M. Yoshizawa, C. A. Schafer, J. J. Schafer [et al.] // *Clinical Microbiology Reviews®* – 2013 – Vol. 26 – N. 4 – P. 781 – 791.

249. Scully C. Oral mucositis. / C. Scully, S. Sonis, P. D. Diz // *Oral Diseases*. – 2006. – Vol. 12 (3). – P. 2292 – 2341.
250. Scully C. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 1: Pathogenesis and prophylaxis of mucositis / C. Scully, J. Epstein, S. Sonis // *Head Neck*. – 2003. – Vol. 25. – P. 1057 – 1070.
251. Squier C. A. Biology of oral mucosa and esophagus. / C. A. Squier, M. J. Kremer // *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. – 2001. – Vol. 29. – P. 7 – 15.
252. Sonis S.T. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis / S. T. Sonis // *Oral Oncology*. – 2009. – Vol. 45, № 12. – P. 1015 – 1020.
253. Sonis S.T. Oral mucositis / S.T. Sonis // *Anticancer Drugs*. – 2011. – Vol. 22, № 7. – P. 606 – 612.
254. Sonis, S.T. Oral mucositis in cancer therapy / S.T. Sonis // *Journal Support Oncol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 3 – 8.
255. Sonis S.T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. / S. T. Sonis // *Journal Support Oncol.* – 2007. – Vol. 5, – P. 3 – 11.
256. Sonis S.T. The biologic role for nuclear factor-kappa B in disease and its potential in involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy / S.T. Sonis // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* – 2010. – Vol. 13, N 5 – P. 380 – 389.
257. Sonis S.T. The pathobiology of mucositis / S.T. Sonis // *Nature Reviews Cancer*. – 2004. – Vol. 4. – P. 277 – 284.
258. Sonography of soft tissue masses of the neck / N. Gritzmann, A. Hollerweger, P. Macheiner [et al.] // *Journal of Clinical Ultrasound*. – 2002. – Vol. 30, № 6. – P. 356 – 373.

259. Streptococcal co-infection augments *Candida* pathogenicity by amplifying the mucosal inflammatory response. / H. Xu, T. Sobue, A. Thompson [et al.] // *Cellular Microbiology*. – 2014. – Vol. 16 (2). – P. 214 – 231.
260. Surface thermodynamic homeostasis of salivary conditioning films through polar-apolar layering / H. C. van der Mei, D. J. White, J. Atema-Smit, [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 109 – 115.
261. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors / L. M. Barker, T. D. Pendergrass, J. E. Sanders [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23. – P. 4354 – 4362.
262. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy / J.B. Epstein, M. Gorsky, A. Guglietta [et al.] // *Cancer*. – 2000. – Vol. 89, № 11. – P. 2258 – 2265.
263. The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: pathobiology, animal models and cytotoxic drugs / R. M. Logan, A. M. Stringer, J. M. Bowen, [et al.] // *Cancer Treat Rev* – 2007. – Vol. 33 – P. 448 – 460.
264. Toxicity of tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation using carboplatin-thiotepa-etoposide and cyclophosphamide-melphalan regimens for malignant brain tumors in children and young adults. / S.B. Lee, M.B. Son, K. W. Sung, Y.B. Choi [et al.] // *J. Neurooncol*. – 2014 – Vol. 120 (3). – P. 507 – 513.
265. Treister N. Mucositis: biology and management / N. Treister, S. Sonis // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2007 – Vol. 15, – P. 123 – 129.
266. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis / D. M. Keefe, M. M. Schubert, L. S. Elting [et al.] // *Cancer* 2007. – Vol. 109, – P. 820 – 831.

267. Use of pyridoxine and pyridostigmine in children with in vincristine induced neuropathy / S. Akbayram, C. Akgun, M. Dogan [et al.] // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2010. – Vol. 77, № 6. – P. 681 – 683.
268. Villa A. Mucositis: pathobiology and management. / A. Villa, S.T. Sonis // *Current Opinion in Oncology*. – 2015. – Vol. 27 (3). – P. 159 – 164.
269. Villa A. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. / A. Villa, S.T. Sonis // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016. Vol. 17 (13). P. 1801 – 1807.
270. Yavuz B. Investigation of the Effects of Planned Mouth Care Education on the Degree of Oral Mucositis in Pediatric Oncology Patients. / B. Yavuz, B. Bal Yilmaz // *J. Pediatr Oncol Nurs*. – 2014 – Vol. 17(6) – P. 977 – 980.

ДОДАТОК А

Список публікацій

1. Ткаченко П. И. Изменения показателей ротовой жидкости у детей с солидными опухолями разной анатомической локализации на фоне получения химиотерапевтического лечения / П. И. Ткаченко, Ю. В. Попело // Молодой ученый. – 2014. – № 18 (77). – С. 167 – 170 (*Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку*).
2. Ткаченко П. І. Корекція швидкості саливації та мінералізуючого потенціалу ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами м'яких тканин, які отримують поліхіміотерапію / І. П. Ткаченко, Л. Ф. Каськова, Ю. В. Попело. – Український стоматологічний альманах. – 2015. – № 5. – С. 66 – 70. (*Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, написання і підготовка публікації до друку*).
3. Ткаченко П. І. Корекція секреторної активності слинних залоз та якісних властивостей ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які отримують цитостатичні препарати / П. І. Ткаченко, Ю. В. Попело // Світ медицини та біології. – 2016. – № 1. – С. 88 – 92. (*Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, написання і підготовка публікації до друку*).
4. Попело Ю. В. Стоматологічний статус дітей зі злоякісними солідними новоутворами / Ю. В. Попело // Український стоматологічний альманах. – 2016 – № 2. – С. 67 – 71.
5. Ткаченко П. І. Реакція привушних залоз і букального епітелію у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини на тлі отримання хіміотерапії / П. І. Ткаченко, Ю. В. Попело, С. О. Білоконь // Світ медицини та біології. – 2017. – №1, (59). – С. 83 – 86. (*Особистий внесок здобувача: набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, написання і підготовка публікації до друку*).

6. Ткаченко П. И. Информативность ультразвуковой диагностики и доплерографии микроциркуляторного русла околоушных слюнных желез у детей со злокачественными опухолями брюшной полости / П. И. Ткаченко, Ю. В. Попело, Н. М. Лохматова // Молодой ученый. – 2018. – № 18 (77). – С. 167 – 170. *(Особистий внесок здобувача: набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, написання і підготовка публікації до друку).*
7. Popelo Yu. V. Impact of polychemotherapy on the oral soft tissues in children with malignant abdominal tumors / Yu. V. Popelo, P. I. Tkachenko, S. O. Bilokon // Wiadomosci Lekarskie – 2019. T. LXXII – Nr. 5 cz II – P. 978 – 983. *(Особистий внесок здобувача: набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, написання і підготовка публікації до друку).*
8. Пат. 114462 UA. Спосіб підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами, які отримують цитостатичне лікування / П.І. Ткаченко, Ю.В. Попело, Н.М. Лохматова, Н. М. Коротич; опубл. 10.03.2017. – Бюл. № 5. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
9. Спосіб підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами, які отримують цитостатичне лікування / П. І. Ткаченко, Ю.В. Попело, Н.М. Лохматова, Н. М. Коротич // Інформаційний лист Протокол № 58 від 29.05.2017 – 3 с. *(Особистий внесок здобувача: участь у розробці, оформлення інформаційного листа та підготовка до друку).*
10. Спосіб підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами, які отримують цитостатичне лікування / Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Ткаченко П.І., Ю.В. Попело, Лохматова Н.М., Коротич Н.М. – 2018. – Вип. 4 – С. 290 – 291. *(Особистий внесок здобувача: участь у оформленні нововведення та підготовка матеріалу до друку).*

11. Попело Ю. В. Статистичні відомості стосовно дітей зі злоякісними пухлинами різної локалізації / Ю.В. Попело // Український стоматологічний альманах. – 2012 – № 1. – С. 121 – 122. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
12. Попело Ю. В. Швидкість саливації у дітей із солідними пухлинами, які отримували поліхіміотерапевтичне лікування / Ю. В. Попело // Український стоматологічний альманах. – 2012 – № 2. – С. 98. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка публікації до друку).*
13. Попело Ю. В. Прояви побічного впливу хіміотерапевтичного лікування зі злоякісними пухлинами на стан органів порожнини рота / Ю. В. Попело, С. О. Білоконь, Н. М. Лохматова // Матеріали III з'їзду української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів – Київ, 2013 – С. 134 – 136. *(Особистий внесок здобувача: набір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
14. Попело Ю. В. Залежність активності альфа-амілази ротової рідини від рівня її кислотності у дітей, які отримують поліхіміотерапію / Ю. В. Попело, Н. М. Коротич // Стоматологія. Імплантологія. Остеоінтеграція»: матеріали VI Українського міжнародного конгресу Присвяченого 100-річчю зі дня народження проф. Г. І. Семенченко та 95-літтю кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії – Київ, – 2014. – С. 306 – 308. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка публікації до друку).*
15. Попело Ю.В. Про необхідність врахування складових гомеостазу порожнини рота при проведенні хірургічної санації у дітей з онкологічною патологією / Ю.В. Попело // Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з дня народження професора Г.І. Семенченко. «Нові технології в хірургічній стоматології і щелепно-лицевій хірургії. – Одеса, 2014. – С.48 – 49. *(Особистий внесок*

здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).

16. Попело Ю.В. Фізико-хімічні властивості ротової рідини у онкохворих дітей на фоні поліхіміотерапії / Ю. В. Попело, Н. М. Коротич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї». – Полтава, 2014. – С. 53 – 54. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка публікації до друку).*
17. Ткаченко П.І. Рівень молекул середньої маси ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами абдомінальної локалізації / П. І. Ткаченко, Ю. В. Попело // Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія: матеріали міжнародної наук.-практ. конференції присвяченої 175 – літтю НМУ імені О.О. Богомольця, 120 – літтю з дня народження професора Фетісова М.В., 90 – літтю професора Бердюка І.В., 20 – літтю УАЧЦЛХ, 13 травня, Київ, 2016. – С. 242 – 243. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка публікації до друку).*

ДОДАТОК В

Апробація результатів дослідження:

Основні положення дисертаційної роботи викладено й обговорено на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання терапевтичної стоматології» присвяченій 90-й річниці з дня народження професора Максименка Павла Тихоновича (Полтава 2012); III з'їзді Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (Київ, 2013); науково – практичній конференції «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактики в хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії (Полтава, 2013); науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактики в хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії (Полтава, 2014); науково-практичній конференції «Актуальні питання терапевтичної стоматології» (Полтава, 2014); VI Українському міжнародному конгресі «Стоматологія. Імплантологія. Остеоінтеграція». Присвяченого 100 – річчю зі дня народження проф. Г.І. Семенченко та 95 – річчю кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМІ ім. О.О. Богомольця» (Київ, 2014); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї» (Полтава, 2014); науково-практичній конференції «Нові технології в хірургічній стоматології і щелепно-лицевій хірургії», присвяченій 100-річчю з дня народження професора Г.І. Семенченка (Одеса, 2014); міській науково-практичній конференції «Профілактика стоматологічних захворювань у дітей» (Полтава, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в лікуванні ортодонтичних пацієнтів» Ортодонтичні читання, присвячені пам'яті професора Л.П. Григор'євої (Полтава, 2015); міській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної дитячої стоматології» (Полтава, 2015); обласній науково-практичній

конференції «Сучасні досягнення та перспективи розвитку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії» (Полтава, 2015); науково-практичній конференції «Сучасні проблеми терапевтичної та дитячої стоматології» (Полтава, 2015); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» присвяченій 175 – літтю НМУ імені О.О. Богомольця, 120 – літтю з дня народження професора Фетісова М.В., 90 – літтю професора Бердюка І.В., 20 – літтю УАЧЦЛХ (Київ, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку стоматології дитячого віку» (Полтава, 2016); обласній науково-практичній конференції «Актуальні питання профілактики та лікування в дитячій стоматології» (Полтава, 2016); VI міжнародній стоматологічній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання науково-практичної стоматології» (Ужгород, 2017); обласній науково-практичній конференції «Сучасні методи профілактики та лікування в дитячій стоматології» (Полтава, 2017); обласній науково-практичній конференції «Новітні технології в підходах до профілактики та лікування в дитячій стоматології» (Полтава, 2017); обласній науково-практичній конференції «Сучасні методи профілактики та лікування в дитячій стоматології» (Полтава, 2018); обласній науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої стоматології», присвяченої пам'яті к.мед.н., доцента Павленко Л. Г. (Полтава, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної стоматології», присвяченій 80-річчю від дня народження Заслуженого діяча науки та техніки України, академіка Української академії наук, доктора медичних наук, професора Є.В. Ковальова (Полтава, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Наука, технології та практика в стоматології» з нагоди 40-річчя відновлення кафедри терапевтичної стоматології Харківського національного медичного університету (Харків, 2019), обласній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення в дитячій стоматології» (Полтава, 2019).

ДОДАТОК С

Патент на корисну модель



ДОДАТОК D

Виписка з тематичної історії хвороби.

Хвора Ч., 5 років, історія хвороби № 321. Госпіталізована 20 січня 2013 року із скаргами на виражені симптоми інтоксикації - блідість шкірних покривів, слабкість, поганий апетит, млявість, больовими відчуттями в поперековій ділянці.

Анамнез захворювання. Рідні вважають, що хворіє з 12 грудня 2013 року, коли підвищилася температура тіла, у в'язку з чим звернулися за медичною допомогою до дільничного педіатра. Після огляду та на підставі даних додаткових методів дослідження (ЗАК, ЗАС) дитина направлена до нефрологічного відділення обласної дитячої лікарні м. Полтави. Обстеження в умовах ОДЛ та проведення УЗД органів черевної порожнини виявило новоутворення правої нирки.

22.01.13. Дитина госпіталізована в онкогематологічне відділення ДМКЛ м. Полтави для верифікації діагнозу. Під загальним знеболенням проведена аспіраційна пункційна біопсія. Стекла, блоки, результати МРТ консультовані у дитячого онколога Національного інституту раку м. Київ. ПГЗ № В1081-85 – ембріональна нефрома з некрозами.

Клінічний діагноз: Нейробластома правої нирки, II стадія, II кл. група.

15.02.13 госпіталізована з метою проходження курсу поліхіміотерапії рекомендованого дитячим онкологом національного інституту раку.

Загальний стан дитини тяжкий за рахунок перебігу основного захворювання, виражені симптоми інтоксикації, дитина млява. Температура тіла на момент огляду $36,8^{\circ}\text{C}$. Шкіра та видимі слизові оболонки бліді, чисті, геморагічний синдром відсутній. Статура нормостенічної будови, підшкірний жировий шар розвинений помірно. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. ЧДР – 26 /хв. Перкуторно - ясний легеневий звук, аускультативно з обох сторін вислуховується везикулярне дихання. Рс – 96/хв, АТ – 96/54 мм.рт.ст. Робота серця ритмічна, тони приглушені, систолічний шум над верхівкою. Живіт асиметричний справа, під час поверхневої м'який,

безболісний, при глибокій пальпується ущільнення з чіткими межами справа.

Фізіологічні відправлення в межах норми.

Вага дитини - 18 кг, S тіла - 0,74 м², зріст - 110 см.

Дані додаткових методів обстеження:

Група крові (від 20.01.13): В (III) Rh (+) позитивний

Клінічний аналіз крові в динаміці спостереження:

Дата	Hgb g/l	RBC M/mm ³	WBC M/mm ³	PLT M/mm ³	Б. %	Е %	П/я %	С/я %	Л %	М %	ШОЕ мм/год
16.02.13	118	3,4	3,7	259		1	49	38	1	4	24
17.02.13	89	3,59	2,5	141	1	1	10	8	21	9	58
18.02.13	78	3,32	6,9	361		1	8	47	24	7	38
13.03.13	122	1,71	3,1	102		1	15	18	56	16	30
14.03.13	90	3,53	4,8	318	1	1	11	44	24	7	16
15.03.13	88	1,5	2,7	180	1	11	3	44	33	3	44

Біохімічний аналіз крові в динаміці спостереження:

Дата	ЗП, г/л	Сечовина, Ммоль/л	Креатинін, Мкмоль/л	Білірубін, ммоль/л			АлАТ, МОд/л	АсАТ, Мод/л
				загальн ий	прямий	непрям ий		
16.02.13	74	8,6	62	9,9	4,5	5,4	17	20
17.02.13	60	5,1	55	12,9	5,4	7,5	24	25
18.02.13	66	12,8	81	16,8	7,2	6,3	19	19
13.03.13	75	5,3	76	10,8	4,5		9	17
14.03.13	87	5,7	76	9,0	3,6	5,4	10	18
15.03.13	66	13,5	52	12,8	5,3	7,6	23	24

СРБ (13.02.13): негативний.

Аналіз сечі клінічний (від 15.02.13): питома вага 1000; реакція – нейтральна; білок – 0,091г/л; слиз – рівномірно; епітелій плоский -5-6 в п/з, еритроцити – 3-4 в п/з.

Аналіз на я/глистів (від 15.02.13): я/глистів та тенеїд не знайдено.

Коагулограма (від 15.02.13): ПТІ - 84 %; АЧТВ - 27; фібрин плазми - 2,00 г/л.

УЗД ОЧП та нирок (від 15.02.09):

Печінка розташована звичайно, форма не змінена, контури чіткі, краї гострі, розміри не збільшені.

ПЗР правої долі - 9,4 см; ПЗР лівої долі - 5,3 см.

Ехогенність середня, ехоструктура однорідна. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не локуються. Портальна вена, d 0,6 см. Судинна архітектоніка печінки змінена, інфільтрація помірна.

Жовчний міхур розташований звичайно, форма змінена – S-подібний вихідний відділ, розміри - 6,3x1,9 см, стінка не змінена, 1 мм.

Вміст однорідний.

Підшлункова залоза - форма не змінена, контури - чіткі, розміри - 1,2x1,2x1,3см.

Ехогенність- середня, ехоструктура - однорідна. Панкреатичні протоки не локуються. Рідина в черевній порожнині не локується.

Нирки розташовані типово. Права нирка: контури змінені, локується, як округле новоутворення підвищеної ехогенності, розмірами 15x10x8, розташоване в заочеревному просторі, з помірним кровотоком.

Ліва нирка: структура в нормі, розміри - 11,7x4,7x5,7см, паренхіма - 2,0см, ЧМК - 2,2см. Чашки-0,6 см. Миска-не розширена.

Сечовивідники- не локуються.

Наднирник - правий - 1,8x1,7 см, лівий - 2,3x2,5см.

Сечовий міхур: форма - типова, стінки не ущільнені, не потовщені, вміст однорідний.

Селезінка: розміри - 9,6x4,7 мм, ехогенність середня.

Доогляд з жовчогінним сніданком ПДФ = 0,52. Даних за ДЖВШ немає.

ЕКГ (від 15.02.13): Синусовий ритм, ЕВС вертикальна. Уповільнено проведення збудження по правій ніжці пучка Гіса. Знижені процеси реполяризації в міокарді задньої стінки лівого шлуночку.

Ехокардіоскопія (від 15.02.13): порожнини серця не збільшені, клапани не змінені.

На РМГ (стоячи) - синусовий ритм, регулярний.

Рентгенограма ОГК (від 15.02.13): Легені чисті. Легеневий малюнок дещо посилений, корені структурні.

Серце в нормі. (променево навантаження 0,11 мЗв).

Рентгенограма ОЧП (від 15.02.13): Пневматизація кишківника збіднена.

Невролог (від 15.02.13): патології не виявлено.

Окуліст (від 15.02.13): патології не виявлено.

Кардіолог (від 15.02.13): патології не виявлено.

Стоматологічний статус до початку I курсу ПХТ (15.02.13)

Скарги щодо функціонування органів щелепно-лицевої ділянки відсутні. При огляді – лице симетричне, шкірні покриви бліді, чисті, тургор м'яких тканин обличчя збережений. Піднижньощелепні лімфатичні вузли не пальпуються. Червона облямівка губ бліда, суха, без елементів уражень. Відкривання рота вільне, безболісне, в повному обсязі. Слизова оболонка порожнини рота у всіх її відділах бліда помірно зволожена, без видимих патологічних уражень. При діагностичному зондуванні міжзубних ясеневих сосочків визначаються точкові крововиділення. Язик звичайної форми та розміру, чистий, вологий, рухається у всіх напрямках. Мова та ковтання не порушені. Аномалій прикріплення вусдечок губ та язика не спостерігається. Прикус змінний, пломба в зубі 8.5 відповідає вимогам. Інші зуби інтактні.

55 54 53 52 51 : 61 62 63 64 65

Зубна формула -----

85 84 83 82 81 : 71 72 73 74 75

РІ

Ультразвукове дослідження привушних слинних залоз не виявило в них структурних змін. Ехогенність обох залоз середня. Контури рівні, чіткі. Ехоструктура однорідна, проте з наявністю поодиноких збільшених лімфатичних вузлів до 0,5 мм в обох залозах. Більш помітні відхилення проти показників контрольної групи зафіксовані при аналізі доплерограми, що вказувало на зміни в системі мікроциркуляторного русла в обох залозах.

При масуванні великих слинних залоз із протоків отримано прозорий секрет в помірній кількості. Кількість паротидного секрету в розрахунку на одну залозу, становила $0,08 \pm 0,01$ мл, в цитограмах якого виявлено поодинокі деструйовані, в різній мірі, нейтрофіли на фоні білкового субстрату.

Вивчення цитогам мазків-перевідбитків букального епітелію, виявило в полі зору поодинокі епітеліоцити з ядрами округлої форми, розташованих центрично, крім того, прослідковувалися поодинокі «голі ядра» та втрата цілісності клітинної мембрани окремих епітеліальних структур, та визначалася помірна контамінація мікроорганізмами як самого фону, так і клітинних елементів.

За результатами всебічного обстеження призначено лікування в обсязі, рекомендованому відповідно до протоколу SIOP 2001 для хворих з цією нозологічною формою захворювання:

I курс - SIOP 2001 (16.02.13 – 18.02.13)

циклофосфан +MESNA 360 мг-1-3 дні;

доксорубіцин 34 мг 1 день.

Терапія супроводу: бісептол - 240x2 р/д per.os; 4% глутаргін – 5 мл, в/в на 200 мл фізіологічного розчину; граноцит – 150 мкг п/ш; 20% альбумін – 100,0 в/в крапельно протягом 2 годин; позаконазол 3,3 мл x 3 р/д per.os; 10% мілдронат – 5,0 в/в струйно x 1 р/д; лізак -1тб. x 3 р/д; фолієва кислота (1 мг) 1 тб. x 3 р/д per.os; ферумбо - 10 мл x 3 р/д per.os; мотіліум (10 шт) - по ½ тб. x 3 р/д за 15 хв. до їди.

З метою зменшення проявів інтоксикації після закінчення введення хіміотерапевтичних препаратів призначена інфузійна терапія: 0,9 розчин NaCl - 200,0; 10% розчин глюкози - 200,0; реосорбілакт – 200,0 протягом 6 годин, внутрішньовенно, крапельно та проведена замісна терапія трансфузією донорської крові 200 мл непрямим методом, внутрішньовенним шляхом.

Огляд на момент завершення I курсу ПХТ (18.02.13).

Скарги на виражені симптоми інтоксикації - блідість шкіри, відсутність апетиту, нудота, напади блювоти, м'язову слабкість, відчуття печіння слизової оболонки порожнини рота, біль при жуванні та ковтанні, кровоточивість ясен при прийомі їжі та травмуванні зубною щіткою,

Об'єктивно: загальний стан дитини тяжкий по основному захворюванню та внаслідок виражених симптомів інтоксикації, температура тіла 37,2⁰ С. Шкірні покриви бліді, чисті. Наявні параорбітальні набряки, пастозність обличчя. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Часткова алопеція.

ЧДР – 22 /хв. Перкуторно ясний легеневий звук, аускультативно з обох сторін вислуховується везикулярне дихання. Рс – 82/хв, АТ – 120/55 мм.рт.ст. Робота серця ритмічна, тони приглушені, систолічний шум над верхівкою. Фізіологічні відправлення в межах норми.

Невролог (від 18.02.13): патології не виявлено.

Кардіолог (від 18.02.13): вторинна кардіоміопатія.

Стоматологічний статус.

Лице симетричне, піднижньощелепні лімфатичні вузли не пальпуються. Червона облямівка суха, по центру нижньої губи та в кутах рота визначаються тріщини, утруднює відкривання рота. Задня стінка зіву гіперемована, мигдалики рихлі. Язик покритий білим нальотом, з ознаками

набряку і відпечатками зубів на бокових поверхнях, рухається в повному обсязі, мова не порушена.

Слизова оболонка порожнини рота блідо-рожева, пастозна, недостатньо зволожена, з ураженнями у вигляді ділянок округлої форми покритих білим нальотом на мигдаликах та піднебінні більше справа. Діагностичне зондування ясеневі борозни і міжзубних сосочків провокувало точкові кровотечі. Зубні ряди без змін.

Ультразвукове дослідження привушних слинних залоз виявило збільшення їх об'єму за відсутності виражених структурних змін. Показники доплерограми вказують на порушення мікроциркуляції в крупних і особливо в дрібних судинах в порівнянні з попереднім обстеженням.

При масуванні великих слинних залоз отримано прозорий секрет в мінімальній кількості. Оцінка клітинного складу паротидного секрету по завершенню I курсу хіміотерапії встановила підвищення щільності білкового субстрату, наявність збережених та фрагментованих нейтрофілів, у всіх полях зору поодиноких лусочок плоского епітелію та окремо згрупованих колоній мікроорганізмів, розташованих як внутрішньоклітинно, так і за їх межами. Клітинні структури мають ознаки гідропічної дистрофії.

При вивченні цитогам з букальним епітелієм констатовано скупчення епітеліальних клітин поліморфних розмірів і форм, «голі ядра», виражене забруднення фонового поля мікроорганізмів коккових форм. Подекуди визначалися ознаки гідропічної дистрофії.

Огляд до початку II курсу ПХТ (13.03.13 – 15.03.13).

Скарги на періодичні болі в поперековій ділянці справа, проте, на момент огляду больовий симптом відсутній, зниження апетиту, емоційну лабільність.

Об'єктивно: загальний стан дитини тяжкий по основному захворюванню. Симптоми інтоксикації виражені помірно, температура тіла

36,8⁰ С. Шкірні покриви бліді, чисті, геморагічний синдром відсутній. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Зберігалася часткова алопеція.

ЧДР – 22 /хв. Перкуторно ясний легеневий звук, аускультативно з обох сторін вислуховується везикулярне дихання. Рs – 96/хв, АТ – 95/50 мм.рт.ст. серцева діяльність правильна, тони приглушені, ритмічні, систолічний шум над верхівкою серця.

Живіт асиметричний справа, під час поверхневої пальпації м'який, безболісний, при глибокій визначається ущільнення з чіткими межами справа, зліва безболісний. Фізіологічні відправлення в межах норми.

Стоматологічний статус.

Лице симетричне, шкірні покриви чисті, бліді, тургор м'яких тканин збережений. Регіонарні лімфатичні вузли не пальпуються. Червона облямівка губ бліда, суха. Відкривання рота вільне, безболісне. Слизова оболонка порожнини рота помірно зволожена, незначно пастозна, бліда без видимих патологічних уражень. Язик чистий, рельєф відповідає нормі, рухається в повному обсязі, мова не порушена. Задня стінка зіву гіперемована. Слизова міжзубних сосочків бліда, форма та рельєф збережений, при зондування ясеневі борозни зберігаються поодинокі точкові крововиливи в окремих секторах. Зубні ряди без змін.

Аналіз результатів УЗД привушних слинних залоз стосовно їх розмірів на момент початку II курсу поліхіміотерапії виявив тенденцію до незначного збільшення їх розмірів відносно попереднього обстеження, Структура залоз залишалася середньої ехогенності, на фоні якої простежувалися поодинокі лінійні гіперехогенні тяжі.

В клітинному складі паротидного секрету і цитограм букального епітелію спостерігалася зменшення деструйованих форм нейтрофілів та наявність «голих ядер» у порівнянні з попереднім дослідженням. А спрямованість показників гемодинаміки свідчила про незадовільний об'єм кровопостачання в басейні привушних слинних залоз.

13.03.13 р. дитина почала отримувати II курс поліхіміотерапії згідно протоколу SIOP 2001.

II курс - SIOP 2001 (13.03.13 – 15.03.13)

етопозід 100 мг 1-3 дні;

карбоплатин 140 мг 1-3 дні.

Огляд на момент завершення II курсу ПХТ (15.03.13).

Скарги на виражені симптоми інтоксикації - блідість шкіри, нудоту, відсутність апетиту, емоційну лабільність, біль при відкриванні рота, жуванні, ковтанні, кровоточивість ясен.

Об'єктивно: загальний стан дитини тяжкий по захворюванню та внаслідок виражених симптомів інтоксикації. Температура тіла 37,0⁰ С, шкірні покриви бліді, чисті. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Спостерігається часткова алопеція.

ЧДР – 24 /хв. Перкуторно ясний легеневий звук, аускультативно з обох сторін вислуховується везикулярне дихання. Рс – 98/хв, АТ – 95/50 мм.рт.ст. Робота серця ритмічна, тони приглушені, систолічний шум над верхівкою.

Живіт асиметричний справа, під час поверхневої пальпації м'який, безболісний, при глибокій визначається ущільнення з чіткими межами справа, зліва безболісний. Перистальтика жвава. Фізіологічні відправлення 1 раз на добу в межах норми.

Невролог (від 15.03.13): патології не виявлено.

Кардіолог (від 15.03.13): вторинна кардіоміопатія.

Стоматологічний статус:

Лице симетричне, спостерігається пастозність обличчя. Піднижньощелепні лімфатичні вузли не пальпуються. Червона облямівка губ суха, вкрита поодинокими лусочками. Відкривання рота обмежене за рахунок больових відчуттів при артикуляції. Мигдалики рихлі, задня стінка

зіву гіперемована. Язик з ознаками набряку та наявністю відбитків зубів на бокових поверхнях, рухається в повному обсязі, мова не порушена. Слизова оболонка порожнини рота бліда, недостатньо зволожена, з наявними вогнищами уражень округлої форми на слизовій піднебіння, щік, перехідної складки. Міжзубні сосочки бліді з ознаками набряку, зондування ясеневі борозни провокує значну кровотечу. Зубні ряди без змін. При масуванні великих слинних залоз отримано в'язкий секрет в мінімальній кількості.

Аналіз та співставлення результатів ультразвукового дослідження та доплерограми привушних слинних залоз вказують на поглиблення порушень мікроциркуляції.

Цитологічне дослідження паротидного секрету виявило поодинокі незмінені епітеліальні клітини та в незначній кількості деструйовані і збережені нейтрофільні лейкоцити з ознаками балонної дистрофії.

Дослідження цитограм мазків-перевідбитків слизової оболонки щоки встановило скупчення епітеліальних клітин з ядрами різних розмірів і форм, що може вказувати на значне підвищення його десквамації. Прослідковувалась виражена контамінація всіх полів зору мікроорганізмами у вигляді окремих штамів і щільних скупчень.

Результати додаткових методів досліджень.

I. На момент до початку I курсу ПХТ

Стоматологічний статус:

- КПВ + кп – 1,0;
- Індекс Green-Vermillion (бали) – 1,22;
- Індекс РМА, % – 2;
- Індекс кровоточивості міжзубного сосочка РВІ (бали) – 0,2.

Швидкість салівації, фізико-хімічні та біохімічні властивості ротової рідини:

- Швидкість салівації – 0,3 мл/хв.;
- рН – 5,8 відн.од.;
- Оптична щільність – 0,340 од. ОЩ.;
- В'язкість – 2,0 сП;
- α -амілаза – 15,7 Мод/л;
- МСМ – 0,266 у.о.

Показники складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини:

- Са – 2,0 ммоль/л;
- Р – 3,11 ммоль/л;
- Са/Р коефіцієнт – 0,27,
- мінералізуючий потенціал – 0,33.

II. Обстеження на момент завершення I курсу ПХТ

Стоматологічний статус:

- КПВ + кп – 1,0
- Індекс Green-Vermillion (бали) – 1,82;
- Індекс РМА, % – 4,25.
- Індекс кровоточивості міжзубного сосочка РВІ (бали) – 0,4.

Швидкість салівації, фізико – хімічні та біохімічні властивості ротової рідини:

- Швидкість салівації – 0,27 мл/хв.;
- рН – 5,5 відн.од.;
- Оптична щільність – 0,353 од. ОЩ.;
- В'язкість – 3,0 сП;
- α -амілаза – 13,7 Мод/л;
- МСМ – 0,223 у.о.

Показники складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини:

- Са – 0,55 ммоль/л;
- Р – 4,08 ммоль/л;
- Са/Р коефіцієнт – 0,21;
- мінералізуючий потенціал – 0,24.

III. Огляд на момент початку II курсу ПХТ**Стоматологічний статус:**

- КПВ + кп – 2,0
- Індекс Green-Vermillion (бали) – 1,62;
- Індекс РМА, % – 3,25;
- Індекс кровоточивості міжзубного сосочка РВІ (бали) – 2,3.

Швидкість салівації, фізико – хімічні та біохімічні властивості ротової рідини:

- Швидкість салівації – 0,33 мл/хв.;
- рН – 5,8 відн. од.;
- Оптична щільність – 0,363 од. ОЩ.;
- В'язкість – 1,79 сП;
- α -амілаза – 15,0 Мод/л;
- МСМ – 0,220 у.о.

Показники складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини:

- Са – 0,66 ммоль/л;
- Р – 3,5 ммоль/л;
- Са/Р коефіцієнт – 0,18;
- мінералізуючий потенціал – 0,32.

IV. Огляд на момент завершення II курсу ПХТ

Стоматологічний статус:

- КПВ + кп – 2,0;
- Індекс Green-Vermillion (бали) – 2,34;
- Індекс РМА, % – 3,75;
- Індекс кровоточивості міжзубного сосочка РВІ (бали) – 3,0.

Швидкість салівації, фізико – хімічні та біохімічні властивості ротової рідини:

- Швидкість салівації – 0,23 мл/хв.;
- рН – 5,0 відн.од.;
- Оптична щільність – 0,365 од. ОЩ.;
- В'язкість – 3,0 сП;
- α -амілаза – 13 Мод/л;
- МСМ – 0,312 у.о.

Показники складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини:

- Са – 0,58 ммоль/л;
- Р – 3,04 ммоль/л;
- Са/Р коефіцієнт – 0,20;
- мінералізуючий потенціал – 0,27.

Дані УЗ доплерографії

До початку I курсу ПХТ

На період закінчення II курсу ПХТ

RI (індекс Пурсело)

крупні судини

• 0,91

0,84

ДОДАТОК Е

Виписка з тематичної історії хвороби.

Хворий М., 10 років, історія хвороби № 9813. Госпіталізований 11 жовтня 2016 року із скаргами на виражені симптоми інтоксикації - блідість шкіри, млявість, слабкість, поганий апетит, збільшення живота у розмірах.

Анамнез захворювання. Рідні вважають, що хворіє з вересня 2016 року. Зі слів матері, дитина місяць тому, отримала удар в живіт футбольним м'ячем, після чого почали турбувати постійні больові відчуття та поступове збільшення живота. За медичною допомогою звернулися до дільничного педіатра через два тижні після травми, де під час огляду було виявлено утворення щільної консистенції в ділянці проекції сечового міхура і направлено на консультацію до дитячого онколога з подальшою госпіталізацією до онкогематологічного відділення ДМКЛ м. Полтави з підозрою на об'ємне утворення черевної порожнини. Після проведення додаткових методів дослідження виявлено пухлину великих розмірів черевної порожнини.

З 17/10/16 по 20/10/16 знаходився на обстеженні у Національному інституті раку м. Київ, де була проведена пункційна біопсія пухлини з метою її верифікації. Висновок імуногістохімічного дослідження за № 7328/2016 від 1/11/2016 – злоякісна пухлина PNET (primitiv neuroectodermal tumor) черевної порожнини з розповсюдженням у малий таз.

3.11.2016 року поступив в онкогематологічне відділення ДМКЛ м. Полтава для проведення курсу передопераційної поліхіміотерапії.

Загальний стан дитини тяжкий за рахунок перебігу основного захворювання, виражені симптоми інтоксикації, дитина млява. Температура тіла на момент огляду 36,8⁰ С. Шкіра та видимі слизові оболонки бліді, чисті, геморагічний синдром відсутній. Статура нормостенічної будови, підшкірний жировий шар розвинений помірно.

Перкуторно - ясний легеневий звук, аускультативно з обох сторін вислуховується везикулярне дихання. ЧДР – 22 /хв., (Ps) – 98/хв, АТ – 95/50 мм.рт.ст. Робота серця ритмічна, тони приглушені, систолічний шум над верхівкою.

Нижня і середня частини живота збільшені в об'ємі за рахунок наявності пухлини великих розмірів із-за чого не можливо пропальпувати паренхіматозні органи. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Фізіологічні відправлення – без особливостей.

Вага дитини - 33 кг, S тіла = 1,1 м².

Дані додаткових методів обстеження:

Група крові (від 11.10.16): В (III) Rh (+) позитивний

Клінічний аналіз крові в динаміці спостереження:

Дата	Hgb g/l	RBC M/mm ³	WBC M/m m ³	PLT M/mm ³	Б. %	Е %	П/я %	С/я %	Л %	М %	ШОЕ мм/год.
11.10.16	106	3,4	7,8				2	59	32	7	3
13.10.16	91	3,59	8,22	383	-	1	4	67	22	6	15
3.11.16	78	3,42	7,9	561		1	8	57	24	8	2
10.11.16	87	3,50	4,8	309							5
16.11.16	98	4,24	1,8	259		6	4	3	69	18	28
21.11.16	96	4,11	28,5	729							12
9.12.16	99	4,04	3,7	344							15

Біохімічний аналіз крові в динаміці спостереження:

Дата	ЗП, г/л	Сечовина, Ммоль/л	Креатинін, Мкмоль/л	Білірубін, ммоль/л			АлАТ, МОд/л	АсАТ, Мод/л
				загальний	прямий	непрямий		
11.10.16	45	4,3	54,6	14,7	5,3	3,4		

13.10.16	60	5,1	55	12,9	5,4	7,5	17	30
3.11.16	70	5,8	51	9,9	4,5	5,4	15	49
19.11.16	63	1,8	47	10,9	4,5	6,4	13	33
28.11.16	61	4,1	63	13,9	6,3	7,6	17	29
5.12.16	65	3,5	52	14,8	6,3	8,5	23	24

Мієлограма (від 04.11.16): ліве крило крижової кістки - бласти 1,5%.

Мієлограма (від 04.11.16): праве крило крижової кістки - бласти 1 %.

Мієлограма (від 04.11.16): грудина (стернальна) - бласти 0,5 %.

СРБ (від 13.10.16): негативний.

Аналіз сечі клінічний (від 11.10.16): без патологічних змін.

Аналіз на я/глистів (від 12.10.16): я/глистів та тенеїд не знайдено.

Коагулограма (від 3.11.16): ПТТ – 82 %; АЧТВ – 29; фібрин плазми – 2,00 г/л.

УЗД ОЧП та нирок (від 12.10.16):

Печінка розташована звичайно, форма не змінена, контури чіткі, краї гострі, розміри не збільшені.

ПЗР правої долі - 8,4 см; ПЗР лівої долі - 6,5 см.

Ехогенність середня, структура однорідна. В правій долі, під капсулою локується кальцинат до 2 мм у вигляді ехотіні.

Внутрішньопечінкові жовчні протоки не локуються. Портальна вена, d 0,7 см.

Жовчний міхур локується, розташований звичайно, форма в нормі. Шийка не змінена, контури рівні.

Розміри 7,5x2,0 см, стінка не змінена, структура та вміст однорідні. Холедох - d 0,4см.

Підшлункова залоза локується, форма не змінена, контури чіткі, розміри 1,3x1,1x2,1см.

Ехогенність середня, структура однорідна. Панкреатичні протоки локуються.

Рідина в черевній порожнині визначається в мінімальній кількості по бокових поверхнях живота, більше справа.

Нирки розташовані типово, структура в нормі. Права нирка: розміри- 9,4x3,6x3,5 см, паренхіма- 1,3 см, ЧМК- 1,7 см. Чашки-0,4см. Миска-не розширена. Ліва нирка: розміри- 9,7x4,4x4,3 см, паренхіма- 1,5 см, ЧМК- 2,4 см. Чашки-0,4см. Миска-2,8x2,4, розширена.

Пієлоектазія з 2-х сторін.

Сечовивідники - не локуються.

Наднирники - правий 1,8x1,7 см; лівий 1,2x1,8 см.

Сечовий міхур: форма - типова, розміри - 5,1x3,5см, стінки не ущільнені, не потовщені 4 мм, вміст однорідний.

Селезінка: розміри - 8,5x4,2 см, ехогенність знижена. Інфільтрація незначна.

В середній частині черевної порожнини локується утворення розміром 13,3x9,8x9,4 см, м'якотканинної структури з великою кількістю гіпоехогенних включень різного розміру, з мінімальним кровотоком в середині.

Заключення: Реактивні зміни селезінки. Новоутворення черевної порожнини.

ЕКГ (від 12.10.16): Синусова тахікардія, ЕВС нормальна. Дифузно знижені процеси реполяризації.

РМГ (стоячи) - синусовий ритм, регулярний.

ЕХОкардіоскопія (від 12.10.16): порожнини серця не збільшені, клапани не змінені.

МРТ ОЧП (від 12.10.16): ознаки об'ємного утворення черевної порожнини. Розширення ЧЛС з обох сторін.

МРТ ОМ тазу (від 12.10.16): ознаки об'ємного утворення черевної порожнини і малого тазу, імовірно вторинні зміни в тазових лімфовузлах, випіт в малому тазу.

Рентгенограма ОГК (від 12.10.16): Легені чисті. Легеневий малюнок дещо посилений, корені структурні. Серце в нормі. (променеве навантаження 0,11 мЗв).

Рентгенограма ОЧП (від 12.10.16): Пневматизація кишківника збіднена.

Невролог (від 12.10.16): патології не виявлено.

Окуліст (від 12.10.16): патології не виявлено.

Кардіолог (від 12.10.16): вторинна кардіоміопатія.

Остеосцинтиграфія (14.10.16) Заключення: даних про Neo та Mts - уражень кісткової системи не отримано (променеве навантаження – 2,95 мЗв).

Стоматологічний статус до початку I курсу ПХТ.

Скарги щодо функціонування органів ЩЛД відсутні. Проте, зі слів матері, останнім часом періодично з'являлася кровотеча під час чищення зубів.

При огляді - лице симетричне, шкірні покриви бліді, чисті, тургор м'яких тканин обличчя збережений. Піднижньощелепні лімфатичні вузли не пальпуються. Червона облямівка губ бліда, суха, без елементів уражень. Відкривання рота вільне, безболісне, в повному обсязі. Слизова оболонка порожнини рота у всіх її відділах блідо-рожевого кольору помірно зволожена, без видим патологічних уражень. Альвеолярний паросток з ознаками набряку, при зондуванні міжзубних ясеневих сосочків визначаються точкові крововиділення. Язик звичайної форми та розміру, чистий, вологий, рухається у всіх напрямках. Мова не порушена. Аномалій прикріплення вуздечок губ та язика не спостерігається. Прикус змінний, пломби в 5.5, 2.6, 3.6 відповідають вимогам. Інші зуби інтактні.

П

П

16 55 14 13 12 11: 21 22 23 24 65 26

Зубна формула -----

46 45 44 43 42 41: 31 32 33 34 35 36

П

При масуванні великих слинних залоз із протоків отримано прозорий секрет в помірній кількості. Кількість паротидного секрету в розрахунку на одну залозу, становила $0,08 \pm 0,01$ мл, в цитограмах якого виявлено на фоні

нешільного білкового субстрату поодинокі розрізнені деструйовані, в різній, мірі нейтрофіли.

Вивчення цитогам мазків-перевідбитків букального епітелію, дозволило виявити поодинокі епітеліоцити в полі зору з ядрами округлої форми, розташованих центрично, однакових розмірів, однак прослідковувалися поодинокі «голі ядра» та втрата цілісності клітинної мембрани окремих епітеліальних структур. Крім того, визначалася помірна контамінація мікроорганізмами як самого фону, так і клітинних елементів.

Ультразвукове дослідження привушних слинних залоз не виявило в них структурних змін. Ехогенність обох залоз середня з мінімальною кількістю гіпоехогенних тяжів в лівій, з наявністю 2 лімфатичних вузлів справа до 0,6 см в діаметрі. Контури залоз рівні, чіткі. Більш помітні відхилення проти показників контрольної групи зафіксовані при аналізі доплерограми, що вказувало на зміни в системі мікроциркуляторного русла в обох залозах.

За результатами всебічного обстеження призначено лікування в обсязі, рекомендованому відповідно до протоколу для хворих з цією нозологічною формою захворювання:

I курс - VIDE – 04/11/16 - 06/11/16

іфосфамід 3000 мг+уромітексан 3000 мг-1-3 дні;

етопозід 150 мг 1-3 дні;

вінкристин 1,6 мг 1-й день;

доксорубіцин 20 мг 1-3 дні.

Терапія супроводу: бісептол - 240x2 р/д per.os; 4% глутаргін – 5 мл, в/в на 200 мл фізіологічного р-ну; граноцит – 150 мкг п/ш; ніфуроксазід – 1 тб. x 3 р/д per.os; лінезолід 330 мг x 2р/д, в/в; 20% альбумін – 100,0 в/в крапельно протягом 2 годин; позаконазол 3,3 мл x 3 р/д per.os; преднізолон – 20 мг x1 р/д, в/в; ібуфен 200 мг x 3р/д. per.os; ритмікор – 1 капс. x 3 р/д per.os; 10% мілдронат – 5,0 в/в струйно x 1 р/д; лізак -1тб. x 3 р/д; фолієва кислота (1 мг)

1 тб. х 3 р/д per.os; ферумбо - 10 мл х 3 р/д per.os; мотіліум (10 шт) - по ½ тб. х 3 р/д за 15 хв. до їди.

З метою зменшення проявів інтоксикації після закінчення введення хіміотерапевтичних препаратів призначена інфузійна терапія: 0,9 розчин NaCl - 200,0; 10% розчин глюкози - 200,0; реосорбілакт – 200,0 протягом 6 годин, внутрішньовенно, крапельно та проведена замісна терапія трансфузією донорської крові 200 мл непрямим методом, внутрішньовенним шляхом.

Враховуючи дані первинного стоматологічного огляду та результати наших напрацювань до загально-прийнятих стоматологічних заходів пацієнту було додатково призначено запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс.

Огляд на момент завешення I курсу ПХТ (07.11.16).

Скарги на виражені симптоми інтоксикації - блідість шкіри, відсутність апетиту, напади блювоти залишками їжі протягом минулої доби, біль при ковтанні (як побічна дія на введення вінкрестину).

Об'єктивно: загальний стан дитини тяжкий по основному захворюванню та внаслідок виражених симптомів інтоксикації, температура тіла 36,9⁰ С. Шкірні покриви бліді, чисті. Наявні параорбітальні набряки, пастозність обличчя. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені.

ЧДР – 24 /хв. Перкуторно ясний легеневий звук, аускультативно з обох сторін вислуховується везикулярне дихання. Рс – 96/хв, АТ – 95/50 мм.рт.ст. Робота серця ритмічна, тони приглушені, систолічний шум над верхівкою.

Живіт збільшений у розмірах за рахунок наявності щільної, малорухомої пухлини великих розмірів, яка займає майже всю черевну порожнину. Перистальтика жвава. Фізіологічні відправлення в межах норми.

Стоматологічний статус:

Лице симетричне, піднижньощелепні лімфатичні вузли не пальпуються. Відкривання рота обмежене больовими відчуттями в м'яких тканинах прилеглих до ділянки кутів нижньої щелепи та привушних слинних залоз.

Слизова оболонка порожнини рота бліда, пастозна, недостатньо зволожена. Язик покритий білим нальотом, з ознаками набряку і відпечатками зубів на бокових поверхнях, рухається в повному обсязі, мова не порушена. Мигдалики рихлі, задня стінка зіву гіперемована. Слизова альвеолярного паростка та міжзубних сосочків бліда з ознаками набряку, при зондуванні ясеневі борозни визначалися окремі точкові крововиливи. Зубні ряди без змін. При масуванні привушних слинних залоз отримано прозорий секрет в незначній кількості.

Оцінка клітинного складу паротидного секрету по завершенню I курсу поліхіміотерапії встановила незначне підвищення щільності білкового субстрату, наявність в помірній кількості збережених і фрагментованих нейтрофілів, у всіх полях зору поодиноких лусочок плоского епітелію та окремо згрупованих колоній мікроорганізмів, розташованих як внутрішньоклітинно, так і за їх межами. Більшість клітинних структур мали ознаки гідропічної дистрофії.

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

Ультразвукове дослідження привушних слинних залоз не виявило в них виражених структурних змін в порівнянні з попереднім обстеженням.

Огляд до початку II курсу ПХТ. (30/11/16)

Скарги на періодичні болі в навколопупкової ділянці протягом останніх 3-х діб, проте на момент огляду він відсутній, помірну блідість шкіри, зниження апетиту, емоційну лабільність.

Об'єктивно: загальний стан дитини тяжкий по основному захворюванню. Симптоми інтоксикації виражені помірно, температура тіла 36,8⁰ С. Шкірні покриви бліді, чисті, геморагічний синдром відсутній. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Спостерігається часткова алопеція.

ЧДР – 22 /хв. Перкуторно ясний легеневий звук, аускультативно з обох сторін вислуховується везикулярне дихання. Рс – 96/хв, АТ – 95/50 мм.рт.ст. серцева діяльність правильна, тони приглушені, ритмічні, систолічний шум над верхівкою серця.

Живіт збільшений у розмірах за рахунок щільної, малорухомої пухлини великих розмірів, яка займає майже всю черевну порожнину. Фізіологічні відправлення в межах норми.

Стоматологічний статус:

Лице симетричне, шкірні покриви чисті, бліді, тургор м'яких тканин збережений. Регіонарні лімфатичні вузли не пальпуються. Червона облямівка губ бліда, суха. Відкривання рота вільне, безболісне.

Слизова оболонка порожнини рота помірно зволожена, незначно пастозна, бліда без видимих патологічних уражень. Язик чистий та помірно зволожений рельєф відповідає нормі, рухається в повному обсязі, мова не порушена. Мигдалики рихлі, задня стінка зіву гіперемована. Зубні ряди без змін, слизова міжзубних сосочків бліда, форма та їх рельєф збережений, при зондування ясеневі борозни зберігаються поодинокі точкові крововиливи в окремих секторах.

Клітинний склад паротидного секрету і цитограм букального епітелію на початок проведення II курсу протокольного комплексного лікування

значно не відрізнявся від попереднього терміну обстеження, проте прослідковувалося деяке зменшення деструйованих форм нейтрофілів та наявність «голих ядер» в паротидному секреті.

30.11.16 р. дитина почала отримувати II курс поліхіміотерапії з нашими доповненнями.

II курс - VIDE – 30/11/16 - 02/12/16

іфосфамід 3000 мг+уромітексан 3000 мг-1-2 дні;

етопозід 150 мг 1-3 дні;

вінкристин 1,6 мг 1-й день;

доксорубіцин 20 мг 1-3 дні.

На 3-й день II курсу поліхіміотерапії – виникла реакція на інфузію іфосфаміду – у вигляді бронхоспазму, проте, після надання невідкладної допомоги, рекомендовано продовжити протокольне лікування з використанням іфосфаміду.

Огляд на момент завершення II курсу ПХТ.

Скарги на виражені симптоми інтоксикації - блідість шкіри, нудоту, головокружіння, відсутність апетиту, біль при ковтанні, жуванні та відкриванні рота (як побічна дія на введення вінкрістину), дискомфорт при прийомі їжі, емоційну лабільність.

Об'єктивно: загальний стан дитини тяжкий по захворюванню та внаслідок виражених симптомів інтоксикації. Температура тіла 36,8⁰ С, шкірні покриви бліді, чисті. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Спостерігається повна алопеція.

ЧДР – 24 /хв. Перкуторно ясний легеневий звук, аускультативно з обох сторін вислуховується везикулярне дихання. Рs – 98/хв, АТ – 95/50 мм.рт.ст. Робота серця ритмічна, тони приглушені, систолічний шум над верхівкою.

Живіт збільшений у розмірах за рахунок щільної, малорухомої пухлини великих розмірів, яка займає майже всю черевну порожнину. Перистальтика жвава. Фізіологічні відправлення 1 раз на добу в межах норми.

Додаткові методи дослідження:

МРТ ОГК (від 12.12.16) - у порівнянні з даними МРТ ОГК від 12.10.2016 р. – новоутворення зменшилося в розмірах.

Стоматологічний статус:

Лице симетричне, спостерігається пастозність обличчя. Регіонарні лімфатичні вузли щелепно-лицевої ділянки не пальпуються. Відкривання рота обмежене за рахунок больових відчуттів при артикуляції в ділянці кутів нижньої щелепи та привушних слинних залоз. Червона облямівка губ суха, вкрита поодинокими лусочками.

Слизова оболонка порожнини рота бліда, недостатньо зволожена. Язик покритий білим нальотом з ознаками набряку та наявністю відбитків зубів на бокових поверхнях, рухається в повному обсязі, мова не порушена. Мигдалики рихлі, задня стінка зіву гіперемована. Слизова оболонка ясен та міжзубних сосочків бліда без ознак набряку. При зондуванні ясеневої борозни спостерігаються поодинокі точкові крововиливи. Зубні ряди без змін. При масуванні привушних слинних залоз отримано прозорий секрет в незначній кількості.

Цитологічне дослідження виявило наявність в паротидному секреті помірну кількість деструйованих і збережених нейтрофільних лейкоцитів з виразнішими проявами в них ознак гідропічної дистрофії та появою поодиноких випадків балонної дистрофії з підвищенням ступеню щільності фонового поля.

Цитограми мазків-перевідбитків слизової оболонки щоки незначно різнилися по кількісному складу і структурі клітин букального епітелію в порівнянні з попереднім терміном обстеженням.

Результати додаткових методів досліджень

I. До початку I курсу ПХТ.

Стоматологічний статус

- КПВ + кп – 3,0;
- Індекс Green-Vermillion (бали) – 1,22;
- Індекс РМА, % – 3,78;
- Індекс кровоточивості міжзубного сосочка РВІ (бали) – 0,22.

Швидкість салівації, фізико – хімічні та біохімічні властивості ротової рідини:

- Швидкість салівації – 0,3 мл/хв.;
- рН – 6,0 відн.од.;
- Оптична щільність – 0,345 од. ОЩ.;
- В'язкість – 2,71 сП;
- α -амілаза – 17,7 Мод/л;
- МСМ – 0,289 у.о.

Показники складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини

- Са– 1,11 ммоль/л;
- Р – 4,11 ммоль/л;
- Са/Р коефіцієнт – 0,27;
- мінералізуючий потенціал – 0,33.

II. Обстеження на час завершення I курсу ПХТ:

Стоматологічний статус

- КПВ + кп – 3,0;
- Індекс Green-Vermillion(бали) – 1,82;
- Індекс РМА, % – 4,25;

- Індекс кровоточивості міжзубного сосочка РВІ (бали) – 0,42.

Швидкість салівації, фізико – хімічні та біохімічні властивості ротової рідини:

- Швидкість салівації – 0,27 мл/хв.;
- рН – 5,75 відн.од.;
- Оптична щільність – 0,353 од. ОЩ.;
- В'язкість – 3,0 сП;
- α -амілаза – 13,7 Мод/л;
- МСМ – 0,223 у.о.

Показники складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини

- Са – 0,88 ммоль/л;
- Р – 4,08 ммоль/л;
- Са/Р коефіцієнт – 0,21;
- мінералізуючий потенціал – 0,24.

III. Огляд до початку II курсу ПХТ.

Стоматологічний статус

- КПВ + кп – 3,0;
- Індекс Green-Vermillion (бали) – 1,62;
- Індекс РМА, % – 26,25;
- Індекс кровоточивості міжзубного сосочка РВІ (бали) – 2,0.

Швидкість салівації, фізико – хімічні та біохімічні властивості ротової рідини:

- Швидкість салівації – 0,33 мл/хв.;
- рН – 6,2 відн. од.;
- Оптична щільність – 0,363 од. ОЩ.;

- В'язкість – 2,09 сП;
- α -амілаза – 15,0 Мод/л;
- МСМ – 0,220 у.о.

Показники складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини

- Са – 0,96 ммоль/л;
- Р – 3,5 ммоль/л;
- Са/Р коефіцієнт – 0,27;
- мінералізуючий потенціал – 0,32.

IV. Огляд на момент завершення II курсу ПХТ

Стоматологічний статус

- КПВ + кп – 3,0
- Індекс Green-Vermillion (бали) – 2,0;
- Індекс РМА, % – 3,75;
- Індекс кровоточивості міжзубного сосочка РВІ (бали) – 2,5.

Швидкість салівації, фізико – хімічні та біохімічні властивості ротової рідини:

- Швидкість салівації – 0,3 мл/хв.;
- рН – 6,0 відн.од.;
- Оптична щільність – 0,365 од. ОЩ.;
- В'язкість – 3,0 сП;
- α -амілаза – 15 Мод/л;
- МСМ – 0,322 у.о.

Показники складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини

- Са – 0,9 ммоль/л;
- Р – 4,08 ммоль/л;

- Са/Р коефіцієнт – 0,22;
- мінералізуючий потенціал – 0,27.

УЗД привушних слинних залозх виявило, на тлі однорідної структури та середньої ехогенності паренхіми включення в ній лінійних тяжів, при цьому лімфатичні вузли не локувалися. Значно збільшився об'єм обох ПСЗ проти початкового етапу спостереження:

Дані УЗ доплерографії:

До початку I курсу ПХТ

На період завершення II курсу ПХТ

RI (індекс Пурсело)

крупні судини

• 0,81

0,88

мілкі судини

• 0,74

0,67

PI (індекс Гослінга)

крупні судини

• 1,83

1,98

мілкі судини

• 1,51

1,16

Показник ЯЦВ в динаміці поліхіміотерапії:

I обстеження – 0,022;

II обстеження – 0,017;

III обстеження – 0,020;

IV обстеження – 0,015.

Клінічний аналіз крові на час виписки із стаціонару після II курсу ПХТ

Дата	Hgb g/l	RBC M/mm ³	WBC M/mm ³	PLT M/mm ³	Б. %	Е %	П/я %	С/я %	Л %	М %	ШОЕ мм/го д.
22/12/16	108	4,42	6,9	761		-	17	39	32	12	7
25/01/17	95	4,24	3,4	259		6	4	3	69	18	8

Біохімічний аналіз крові на час виписки із стаціонару після II курсу ПХТ

Дата	ЗП, г/л	Сечовина, Ммоль/л	Креатин ін, Мкмоль/ л	Білірубін, ммоль/л			АлАТ, МОд/л	АсАТ, Мод/л
				загальни й	прям ий	непрям ий		
22/12/16	70	5,8	51	9,9	4,5	5,4	39	48
25/01/17	65	3,5	52	14,8	6,3	8,5	23	24

ДОДАТОК F

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Полтавська дитяча міська
 клінічна лікарня
 Головний лікар Савченко Л.П.

«10» 01 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Корекція секреторної активності слинних залоз та якісних властивостей ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які отримують цитостатичні препарати.
2. ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра дитячої хірургічної стоматології з пропедевтикою хірургічної стоматології, 36024, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, Ткаченко П.І., Попело Ю.В.
3. Джерело інформації: Світ медицини та біології. – 2016. - № 1. – С. 88-92.
4. Впроваджено: Полтавська дитяча міська клінічна лікарня, відділення онкогематології
5. Строк впровадження з 2017 року по теперішній час.
6. Загальна кількість спостережень 32
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться в джерелі інформації (п.1).

ПОКАЗНИКИ	По даним	
	Розробників	Впроваджуючої організації
Підвищення секреторної активності слинних залоз.	У 1,3 рази протягом періоду проведення першого та другого курсів хіміотерапії	У 1,3 рази протягом періоду проведення першого та другого курсів хіміотерапії
Якість життя	Покращення	Покращення

8. Зауваження, пропозиції: немає
 «10» 01 2017 рік.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням онкогематології

Шевченко С.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Полтавська дитяча міська
клінічна лікарня
Головний лікар Савченко Л.П.

« 17 » 01 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Корекція швидкості саливації та мінералізуючого потенціалу ротової рідини в дітей зі злоякісними пухлинами м'яких тканин, які отримують поліхіміотерапію.
2. ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра дитячої хірургічної стоматології з пропедевтикою хірургічної стоматології, 36024, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, Ткаченко П.І., Каськова Л.Ф., Попело Ю.В.
3. Джерело інформації: Український стоматологічний альманах. - 2015. – №5. – С. 66-70.
4. Впроваджено: Полтавська дитяча міська клінічна лікарня, відділення онкогематології
5. Строк впровадження з 2018 року по теперішній час.
6. Загальна кількість спостережень 32
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться в джерелі інформації (п.1).

ПОКАЗНИКИ	По даним	
	Розробників	Впроваджуючої організації
Підвищення рівня мінералізуючого потенціалу за рахунок часткового усунення дисбалансу в мінеральному складі ротової рідини та підвищення кальцій-фосфорного коефіцієнту.	У 1,2 рази протягом періоду проведення першого та другого курсів поліхіміотерапії	У 1,2 рази протягом періоду проведення першого та другого курсів поліхіміотерапії
Якість життя	Покращення	Покращення

8. Зауваження, пропозиції: немає
« 17 » 01 2018 рік.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням онкогематології



Шевченко С.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботиВДНЗУ «Українська медична
стоматологічна академія»

В.М. Бобирьов

2017 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Пропозиція для впровадження: Корекція швидкості салівації та мінералізуючого потенціалу ротової рідини в дітей зі злоякісними пухлинами м'яких тканин, які отримують поліхіміотерапію.

Установа, розробник, автор:

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра дитячої хірургічної стоматології з пропедевтикою хірургічної стоматології, м. Полтава, 36024, вул. Шевченка, 23. Автор: Ткаченко П.І., Попело Ю.В., Каськова Л.Ф.

Джерело інформації: Ткаченко П.І. Корекція швидкості салівації та мінералізуючого потенціалу ротової рідини в дітей зі злоякісними пухлинами м'яких тканин, які отримують поліхіміотерапію П.І. Ткаченко, Каськова Л.Ф., Ю.В. Попело // Український стоматологічний альманах. 2015. - №5. - С. 65-70.

Базова установа яка проводить впровадження:

Кафедра дитячої стоматології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Вишого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія». (протокол кафедрального засідання № 17 від 26.04. 2017р.)

Форма впровадження: результати наукового дослідження впроваджені на кафедрі дитячої стоматології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ВДНЗУ «УМСА» в навчальний процес лікарів-інтернів з курсу «Дитяча стоматологія», тема заняття: «Фактори ризику та прогнозування карієсу у дітей різного віку».

Термін впровадження: з 2017 року. Продовжує впроваджуватися.

Зауваження та пропозиції: Зауважень немає. Матеріали проведеного дослідження рекомендовано для використання в лекціях та на практичних заняттях.

Відповідальні за впровадження особи:

Зав. кафедрою дитячої стоматології
Навчально-наукового інституту
післядипломної освіти ВДНЗУ
«Українська медична стоматологічна академія»
д.мед.н., професор

О.В. Шешукова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Перший проректор
 з науково-педагогічної роботи
 ВДНЗУ «Українська медична
 стоматологічна академія»
 В.М. Бобирьов
 « 23 » 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Корекція секреторної активності слинних залоз та якісних властивостей ротової рідини у дітей зі злякисними пухлинами черевної порожнини, які отримують цитостатичні препарати.

Установа, розробник, автор:

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра дитячої хірургічної стоматології з пропедевтикою хірургічної стоматології, м. Полтава, 36024, вул. Шевченка, 23. Автор: Ткаченко П.І., Попело Ю.В.

Джерело інформації: Ткаченко П.І. Корекція секреторної активності слинних залоз та якісних властивостей ротової рідини у дітей зі злякисними пухлинами черевної порожнини, які отримують цитостатичні препарати / П.І. Ткаченко, Ю.В. Попело // Світ біології та медицини. - 2016. - №1. – С. 88-92.

Базова установа яка проводить впровадження:

Кафедра дитячої терапевтичної стоматології з профілактикою стоматологічних захворювань Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол кафедрального засідання № 17 від 11.05.2017р.)

Форма впровадження: результати наукового дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрі дитячої терапевтичної стоматології з профілактикою стоматологічних захворювань в лекціях та на практичних заняттях для студентів 3 та 5 курсів. Темі практичних занять «Карієсогенна ситуація в порожнині рота. Методи її виявлення та усунення», та «Основні напрямки профілактики карієсу. Загальні та місцеві карієсогенні чинники».

Термін впровадження: лютий-травень 2017 року. Продовжує впроваджуватися.

Зауваження та пропозиції: Зауважень немає. Матеріали проведеного дослідження рекомендовано для використання в лекціях та на практичних заняттях.


Відповідальні за впровадження особи:


Зав. кафедрою дитячої терапевтичної стоматології
 з профілактикою стоматологічних захворювань
 д.мед.н., професор

Каськова

Каськова Л.Ф.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи ХНМУ
Професор В.А. Капустяк


«12» 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Корекція секреторної активності слинних залоз та якісних властивостей ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які отримують цитостатичні препарати.

Установа, розробник, автор:

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра дитячої хірургічної стоматології з пропедевтикою хірургічної стоматології, м. Полтава, 36024, вул. Шевченка, 23. Автор: Ткаченко П.І., Попело Ю.В.

Джерело інформації: Ткаченко П.І. Корекція секреторної активності слинних залоз та якісних властивостей ротової рідини у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які отримують цитостатичні препарати / Ткаченко П.І., Попело Ю.В. // Світ медицини та біології. – 2016, - № 1. – С. 88-92.

Базова установа яка проводить впровадження: Кафедра стоматології дитячого віку, дитячої щелепно-лицевої хірургії та імплантології Харківського національного медичного університету.

Форма впровадження: результати наукового дослідження впроваджені в навчальний процес кафедри стоматології дитячого віку, дитячої щелепно-лицевої хірургії та імплантології та використані в курсі лекцій та практичних занять кафедри.

Термін впровадження: з 2016 року. Продовжує впроваджуватися.

Зауваження та пропозиції: Зауважень немає. Матеріали проведеного дослідження рекомендовано для використання в лекціях та практичних заняттях.

Відповідальні за впровадження особи:

Доцент кафедри стоматології дитячого віку, дитячої щелепно-лицевої хірургії та імплантології, к.мед.н. _____ Ярославська Ю.Ю.

Зав. кафедрой кафедри стоматології дитячого віку, дитячої щелепно-лицевої хірургії та імплантології, д.мед.н., професор _____ Назарян Р.С.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Перший проректор
 з наукової роботи Ужгородського
 національного університету
 Професор Студеняк І.П.

2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Корекція секреторної активності слинних залоз та якісних властивостей ротової рідини у дітей зі злякисними пухлинами черевної порожнини, які отримують цитостатичні препарати.

Установа, розробник, автор:

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра дитячої хірургічної стоматології з пропедевтикою хірургічної стоматології, м. Полтава, 36024, вул. Шевченка, 23. Автор: Ткаченко П.І., Попело Ю.В.

Джерело інформації: Ткаченко П.І. Корекція секреторної активності слинних залоз та якісних властивостей ротової рідини у дітей зі злякисними пухлинами черевної порожнини, які отримують цитостатичні препарати / П.І. Ткаченко, Ю.В. Попело // Світ медицини та біології. – 2016. - № 1. – С. 88-92.

Базова установа яка проводить впровадження: кафедра стоматології дитячого віку Ужгородського національного університету.

Форма впровадження: результати наукового дослідження впроваджені в навчальний процес кафедри стоматології дитячого віку в курсі лекцій та практичних занять.

Термін впровадження: з 2016 року, продовжує впроваджуватися.

Зауваження та пропозиції: Зауважень немає. Матеріали проведеного дослідження рекомендовано для використання в лекціях та практичних заняттях кафедри стоматології дитячого віку.

Відповідальні за впровадження особи:

Зав. кафедрою стоматології дитячого віку
 ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
 д.мед.н., професор

 О.В.Клітинська



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Корекція секреторної активності слинних залоз та якісних властивостей ротової рідини у дітей зі злякисними пухлинами черевної порожнини, які отримують цитостатичні препарати.

Установа, розробник, автор:

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра дитячої хірургічної стоматології з пропедевтикою хірургічної стоматології, м. Полтава, 36024, вул. Шевченка, 23. Автор: Ткаченко П.І., Попело Ю.В.

Джерело інформації: Ткаченко П.І. Корекція секреторної активності слинних залоз та якісних властивостей ротової рідини у дітей зі злякисними пухлинами черевної порожнини, які отримують цитостатичні препарати / П.І. Ткаченко, Ю.В. Попело // Світ медицини та біології. – 2016. - № 1. – С. 88-92.

Базова установа яка проводить впровадження: Кафедра стоматології дитячого віку Вищого державного навчального закладу України «Одеський національний медичний університет».

Форма впровадження: результати наукового дослідження впроваджені в навчальний процес кафедри дитячої стоматології в курсі лекцій та практичних занять.


Термін впровадження: з 2016 року. Продовжує впроваджуватися.

Зауваження та пропозиції: Зауважень немає. Матеріали проведеного дослідження рекомендовано для використання в лекціях та практичних заняттях кафедри дитячої стоматології.

Відповідальні за впровадження:

Зав. кафедри стоматології
дитячого віку ОНМедУ
д.мед.н., професор

Деньга О.В.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор
 за методико-педагогічної роботи ХНМУ
 В.Д.Марковський
 « 16 » 05 2016р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Корекція секреторної активності слинних залоз та якісних властивостей ротової рідини у дітей зі злякисними пухлинами черевної порожнини, які отримують цитостатичні препарати.

Установа, розробник, автор:

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра дитячої хірургічної стоматології з пропедевтикою хірургічної стоматології, м. Полтава, 36024, вул. Шевченка, 23. Автор: Ткаченко П.І., Попело Ю.В.

Джерело інформації: Ткаченко П.І. Корекція секреторної активності слинних залоз та якісних властивостей ротової рідини у дітей зі злякисними пухлинами черевної порожнини, які отримують цитостатичні препарати / Ткаченко П.І., Попело Ю.В. // Світ медицини та біології. – 2016. - № 1. – С. 88-92.

Базова установа, яка проводить впровадження: Кафедра стоматології Харківського національного медичного університету.

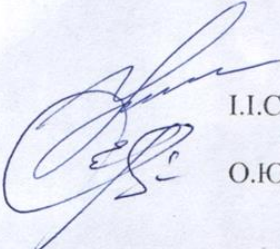
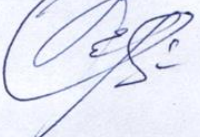
Форма впровадження: результати наукового дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрі стоматології в курси лекцій та практичних занять для лікарів-інтернів 1-го та 2-го року навчання й слухачів циклів удосконалення лікарів.

Термін впровадження: з 2016 року. Продовжує впроваджуватися.

Зауваження та пропозиції: Зауважень немає. Матеріали проведеного дослідження рекомендовано для використання в лекціях та практичних заняттях з дисциплін «Дитяча стоматологія», «Хірургічна стоматологія» та «Стоматологія».

Відповідальні за впровадження особи:

Завідувач кафедри стоматології ХНМУ
 д.мед.н., професор
 Доцент кафедри стоматології ХНМУ
 к.мен., доцент


 І.І.Соколова

 О.Ю.Стоян