

rofiziologicheskikh pokazateley u detey so spasticheskimi formami detskogo tserebral'nogo paralicha po vliyaniyu kompleksnogo lecheniya s primeneniem reversivnogo begushchego impul'snogo magnitnogo polya. Aktual'nye problemy neotlozhnoy khirurgii. Pyatigorsk; 2005. Russain.

4. Ponomareva SO, Babina LM. Peloidoterapiya v kompleksnom kurortnom lechenii detey rannego vozrasta s posledstviyami perinatal'nogo porazheniya golovnogo mozga. Voprosy kurortol. fizioterap. i lecheb. fizkul'tury. 2003;6:21-3. Russain.

УДК: 616.31-006.6-071:616.316-008.8

DOI: 10.12737/5905

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАКТОФЕРРИНА СЛЮНЫ В ИНДИВИДУАЛЬНОМ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САНАЦИИ ПОЛОСТИ РТА БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА**

О.В. ИВАНОВА\*, В.М. ИВАНОВ\*\*, М.В. ШЕЙКИН\*\*

\*МУЗ Городская клиническая больница №4 г. Астрахани, пл. Заводская, 88, г. Астрахань, Россия, 414015

\*\*Государственное бюджетное учреждение Астраханской области онкологический диспансер, ул. Бориса Алексеева, 57, г. Астрахань, Россия, 414041

**Аннотация.** Цель исследования: разработать и внедрить методы прогнозирования осложнений стоматологической санации при лечении местно-распространённого рака слизистой полости рта. Санация полости рта у больных с местно-распространённым раком слизистой оболочки полости рта сопряжена с развитием различных осложнений, в числе которых ведущее место занимают инфекционные и геморрагические. Все это делает весьма актуальной проблему разработки методов прогнозирования этих осложнений.

**Материалы и методы исследования.** На основании сравнительного анализа лечения 340 больных с этой патологией нами прослежена зависимость развития осложнений в полости рта после химиолучевой терапии от показателей уровня лактоферрина слюны. Этот простой, неинвазивный метод может служить маркером патологических состояний в полости рта. Из комплекса исследуемых параметров выделены факторы риска возникновения осложнений после применения цитостатиков и лучевой терапии с последующим выведением индекса прогнозирования развития осложнений, на основании которого определялась тактика ведения каждого пациента.

**Результаты.** В зависимости от показателей уровня лактоферрина слюны при проведении химиолучевой терапии разработан комплекс профилактических и лечебных мероприятий, что позволило снизить количество воспалительных процессов в зоне стоматологических манипуляций с 14,1 до 2,8%, и количество кровотечений с 8,0 до 5,0%. Выводы. Уровень лактоферрина слюны может быть достоверным прогностическим признаком развития деструктивных осложнений при санации полости рта у больных, которым проводится химиолучевая терапия. Оценку вероятности развития указанных осложнений с коррекцией профилактических и лечебных мероприятий необходимо осуществлять в зависимости от величины прогностического индекса. Проведение профилактических мероприятий развития осложнений при санации полости рта у онкологических больных после комбинированного и комплексного лечения позволяет снизить количество геморрагических осложнений до 5,0%, а локальных воспалительных процессов – до 2,8%.

**Ключевые слова:** лактоферрин, санация, химио-лучевая терапия, местно-распространенный рак слизистой оболочки полости рта.

**CLINICAL SIGNIFICANCE OF SALIVARY LACTOFERRIN FOR INDIVIDUAL PROGNOSIS COMPLICATIONS AT SANATION OF ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH LOCALLY COMMON CANCER OF ORAL MUCOSA**

O.V. IVANOVA\*, V.M. IVANOV\*\*, M.B. SHEIKIN\*\*

Astrakhan Clinical Hospital N 4, pl. Factory 88, Astrakhan, Russia, 414015

Oncologic Dispensary of Astrakhan region, Str. Boris Alexeev, 57, Astrakhan, Russia, 414041

**Abstract.** Purpose of the investigation is to develop and introduce the methods of prognosis complications of oral sanitation at the treatment of the patients with locally common cancer of oral mucosa. Sanitation of oral cavity in patients with locally common cancer of oral mucus membrane is connected with development of various complications among which infections and hemorrhages play a leading part. It determines problem of development of methods of forecasting of these complications as relevant.

**Material and methods:** Based on a comparative analysis of 340 patients with above pathology the authors have traced dependence between the development of complications in oral cavity after chemical and radial therapy and levels of lactoferrin (LF) in saliva. This simple and non-invasive method can be as a marker of pathological states in oral cavity. Among the complex of the parameters the authors have studied risk factors of complications after the use of the cytostatics and radial therapy with resulting index of prognosis (IP) for development of complications. Based on the index of prognosis individual tactics of treatment was determined.

**Results:** Depending on the saliva levels of lactoferrin in patients receiving chemo- and radial therapy a complex of prophylactic and curable measures was developed, which allowed to decreasing the number of inflammatory processes in a zone of dental procedures from 14,1 to 2,8% and the number of bleedings from 8,0 to 5,0%.

**Conclusions.** Level of LF in saliva can be considered as valid prognostic marker of the development of destructive complications while oral sanitation in patients received chemo- and radial therapy. Assessment of the probability of these complications with correc-

tion of preventive and therapeutic measures should be implemented depending on the prognostic value of the index. Prevention activities for development of complications in sanitation of oral cavity in cancer patients after combined and complex treatment can reduce the number of hemorrhagic complications to 5.0%, and the local inflammatory processes to 2.8%.

**Key words:** lactoferrin, sanitation, chemo- and radial therapy, locally common cancer of mucosa of oral cavity.

Лечение местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта даже в ранних стадиях заболевания является сложной проблемой клинической онкологии [1,2,4,7]. Воздействие ионизирующего облучения и химиотерапии на ткани ротовой полости нередко приводит к развитию мукозита с вовлечением в этот процесс самой слизистой, малых и больших слюнных желез, костных структур с обязательными изменениями в зубах [3,5,6,8-10]. Санации полости рта у этого контингента больных сопряжена с возникновением различных осложнений, что связано как с основным заболеванием, так и последствиями комбинированного и комплексного лечения.

**Цель исследования** – разработать и внедрить в клиническую практику методы прогнозирования осложнений стоматологической санации при лечении местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта с целью проведения адекватных профилактических и лечебных мероприятий у этого контингента больных.

**Материалы и методы исследования.** За период 1997-2011 г. нами проведен сравнительный анализ лечения 340 больных с местно-распространенным раком слизистой полости рта в возрасте от 32 до 75 лет. Из них 90% мужчин. Преимущественное поражение передних отделов при раке слизистой оболочки дна полости рта имело место у 19,7% больных, боковых – у 11,3%, задне-боковых – у 7% и сочетанное поражение передне-боковых отделов у 62% пациентов. Опухоль преимущественно вовлекала в процесс 2 или 3 функционально-структурных отдела полости рта. Так, распространение опухоли на соседние органы при раке языка отмечено у 39,4% больных, дна полости рта – у 67,6%. У 12 из 14 больных раком альвеолярного отростка нижней челюсти имела место костная деструкция. Последняя отмечалась у 8 больных раком ретромолярной области. У всех больных диагноз подтвержден морфологически. Для определения прогноза развития осложнений после санации полости рта у этого контингента больных проводили поиск достоверных факторов риска. Конкретную значимость каждого из выделенных прогностических критериев определяли методом интегральной оценки количественных и качественных показателей с последующей балльной оценкой их. Антигенный состав смешанной слюны иммунохимически идентичен многим сывороточным белкам и взаимосвязан с ними посредством нейро-эндокринной регуляции гомеостаза как при физиологических, так и патологических состояниях в различных органах и в полости рта – в первую очередь. В связи с этим, представляется перспективным определение лактоферрина (ЛФ) слюны как маркера деструктивно-воспалительных процессов. Мы обследовали образцы слюны (ротовой жидкости), взятые утром натощак. Слюну собирали в чистые стеклянные флакончики через 10 минут после полоскания кипяченой водой полости рта без применения зубной щетки, чтобы не травмировать десны и подвергали ее электрофорезу в 1% агаровом геле и иммунохимическому исследованию.

**Результаты и их обсуждение.** Сравнительный анализ лечения 340 больных с местно-распространенным раком слизистой полости рта позволил выявить у 98 (28,8%) различные осложнения, в числе которых наибольшую группу составили инфекционные и геморрагические. ЛФ в смешанной слюне

контрольной группы больных (100 пациентов с другой онкологической патологией) методом иммунодиффузии в агаре обнаружено в 36% случаев в количестве до 6,0 мкг/мл. Среди больных с местно-распространенным раком слизистой полости рта у всех в слюне обнаружены высокие концентрации ЛФ (от 30 до 300 мкг/мл). Причем, среди тех, у кого отмечались деструктивные процессы, как в слизистой, так и в зубах эти показатели составили от 60 до 3000 мкг/мл.

Выделение больных, получивших только цитостатики, позволило нам отметить, что все больные имели те или иные изменения слизистой оболочки полости рта (СОПР) и костных структур. Клинически у всех больных был гиперпластический гингивит. У тех больных, которые получали уже раньше несколько курсов химиотерапии, отмечалась атрофия слизистой оболочки, нередко с геморрагией. Эрозивно-язвенные изменения чаще всего встретились у больных, страдающих сахарным диабетом (26,1%). Основными факторами развития инфекционных и геморрагических осложнений у онкологических больных следует считать геморрагический синдром в анамнезе, который способствовал возникновению этих осложнений в 9,8% случаев, анемия – в 8,2% случаев, нейтропения – в 10,8% случаев, сахарный диабет – в 14,9% случаев, химиотерапия с применением 5-фторурацила, метатрексата, блеомицина – в 27,8% случаев. Установлена взаимосвязь между деструктивными поражениями СОПР и количеством лейкоцитов в периферической крови больных. В значительном большинстве случаев эти осложнения проявлялись у больных, число лейкоцитов у которых не превышало  $3,0 \times 10^9/\text{л}$ . Почти у всех больных они сопровождались болевым синдромом. У пациентов, которым была проведена лучевая терапия, наблюдалась большая выраженность основных симптомов и множественную их локализацию. Высокий и очень высокий уровень кариеса значительно превалировал в этой группе больных. А у лиц старше 60 лет, получивших лучевую терапию, он отмечен у 90% больных. У 92% больных из общего числа обратившихся за медицинской помощью, кариесом осложненной формы были поражены от 5 до 28 зубов. Лечение данной категории больных сопряжено с возможностью возникновения ряда осложнений за счет гипоксии и нарушения трофики тканей, замедленных процессов регенерации на фоне различных проявлений мукозита, снижения резистентности к инфекции и склонность к геморрагическим осложнениям. В связи с этим все больные после консультации онколога осматривались стоматологом с детальной оценкой состояния не только СОПР и зубов, но и общего статуса пациента. Для определения прогноза развития осложнений после санации полости рта у этого контингента больных проводили поиск достоверных факторов риска. Балльная оценка факторов риска возникновения осложнений приведена в табл. 1.

Концентрация ЛФ в слюне от 2 до 60 мкг/мл нами оценена в 2 балла, от 60 до 120 мкг/мл – в 3 балла, от 120 до 180 мкг/мл – 4 балла, от 180 до 240 мкг/мл – 5 баллов, от 240 мкг/мл и выше – 6 баллов.

Анализ зависимости развития деструктивных (в т.ч. воспалительных) осложнений позволил выявить достоверную зависимость их от уровня ЛФ слюны. Так среди тех больных, у кого ЛФ бы на уровне от 240 до 3000 мкг/мл этих осложнений было в 3 раза больше, чем в группе пациентов,

у которых этот показатель варьировал на цифрах от 60 до 1200 мкг/мл. Наиболее часто осложнения развивались у пациентов старше 60 лет, что во многом обусловлено сопутствующей патологией. Среди больных с гингивитом, пародонтом осложнения возникали, чуть ли не в 2 раза чаще. Выявлена определенная зависимость развития осложнений от количества проводимых курсов химиотерапии. И чем больше было их проведено, тем большая вероятность развития осложнений. Геморрагический синдром полости рта в анамнезе приводил в 10,6% случаев к длительным кровотечениям и развитию гематом подвисочной ямки или крыловидно-нижнечелюстного пространства после проводимой анестезии.

Таблица 1

Балльная оценка факторов риска возникновения осложнений

Факторы	Баллы
1.Возраст > 60 лет	1
2.Наличие стоматологической патологии:	
а)Гингивит	2
б)Пародонтит	2
в)Карисес	1
3.Неблагоприятный аллергический анамнез	1
4.Кровоточивость и изъязвления слизистой полости рта в анамнезе	1
5.Анемия	2
6.Нейтропения	2
7.Сахарный диабет	5
8. Низкие показатели иммунограммы	2
9. Химиотерапия с применением одного из препаратов (5 фторурацил, метатрексат, блеомицин)	1
10. Показатели лактоферрина слюны	
от 2 до 60мкг/мл	2
от 60 до 120мкг/мл	3
от 120 до 180мкг/мл	4
от 180 до 240мкг/мл	5
от 240 мкг/мл и выше	6
Всего	41

В особую группу были выделены больные, которым планировалось проводить химиотерапию с включением в схему таких препаратов, как 5 фторурацил, метатрексат, блеомицин. Эта группа больных оценена в 1 балл. Сумма баллов для каждого больного являлась критерием для проведения того или иного вида профилактических и лечебных мероприятий. После выполнения полного комплекса диагностических мероприятий выводился индекс прогнозирования (ИП) возможного развития осложнений после санации полости рта, и в зависимости от его величины намечали план профилактических и лечебных мероприятий. При ИП>4 санацию полости рта проводили после специальной подготовки больного с целью коррекции сопутствующей патологии и использования, помимо общеизвестных препаратов и методов общего и стоматологического лечения, 0,03% гипохлорит натрия, Биопарокс, Алфит. Гипохлорит натрия применялся местно в виде полоскания, а при ИП>10, вводился однократно внутривенно непосредственно до санации полости рта. Одновременно парентерально вводился один из антибиотиков с длительным сроком действия. Местное применение иммуностимулятора Алфит и аэрозольного антибиотика Биопарокс также способствовало как количества осложнений, так и более благоприятному их течению.Выраженное противовоспалительное эпителизирующее действие пантотеновой кислоты использовалось в виде препаратов Пантенол-спрей и мазь бепантен, которые снижали и болевые ощущения. Важным в лечении являлось назначение препаратов с местным иммуномоделирующим и антибактериальным действием: деринат, интерферон, имудон, гексализ. При показателях гемоглобина <100 г\л в течение недели вводили эритропоэтин по 1 мл, через день в течение недели. А у больных с нейтропенией,

до санации полости рта проводилось лечение граноцидом и иммуномодуляторами. У 10 больных нами применялся индуктор синтеза интерферона – циклоферон один раз в сутки в дозе 300 мг (2 таблетки) за 2-3 дня до санации полости рта с последующим использованием линимента циклоферона 5% местно в виде ватных турунд и смазывания слизистой оболочку десневого края 2-3 раза в день с помощью ватного тампона самими больными.

У больных с ИП>12 санацию полости рта проводили в условиях стационара, проводя совместно с онкологом коррекцию нарушенных функций. При необходимости обезболивания нескольких зон у этого контингента больных, предпочтение отдавали общей анестезии с целью профилактики развития гематом подвисочной ямки и крыловидно-нижнечелюстного пространства. При ИП>5 проводили преимущественно хирургическую санацию полости рта, так как более чем у 80% больных кариозная болезнь осложнялась патологическими изменениями пародонта. Удаление зубов сопровождалось тщательным кюретажем лунок и наложением швов для профилактики кровотечения. Антибиотики вводились внутримышечно однократно за 1-2 часа до санации и в последующем продолжалось их введение в течение 2-3 дней. Зубосохраняющие операции у онкологических больных выполняли только при ИП<3, после обязательного осмотра онкологом и комплексного обследования больных.

В данном исследовании мы попытались выявить факторы риска возникновения осложнений при стоматологической санации у больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта и разработать на основании сочетания некоторых клинических и лабораторных данных критерии прогнозирования этих осложнений. Все это будет способствовать не только профилактике этих осложнений, но и их адекватного лечения. Была установлена зависимость инфекционных и геморрагических осложнений от показателей лактоферрина слюны. Наш анализ подтвердил зависимость биохимических изменений слюны в зависимости от процессов, происходящих в различных компонентах полости рта. Особенно это актуально для больных с нейтропенией. Этот легко выполнимый тест, конечно же, смог бы помочь в принятии решений относительно тактики при развитии осложнений в более короткие сроки. Но это возможно только при оценке совокупности клинических и лабораторных данных. Несмотря на это, полученные результаты свидетельствуют о перспективности иммунохимического исследования лактоферрина и других острофазовых белков и ферментов в смешанной слюне не только при оценке состояния здоровья населения и скрининге, а также в контроле лечения заболеваний других органов и систем.

Анализ результатов санации полости рта после проведения комплекса мероприятий по прогнозированию осложнений с последующим проведением профилактических и лечебных мероприятий при стоматологической санации у больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта позволил нам отметить снижение количества кровотечений с 8,0 до 5,0%, локальных воспалительных процессов в зоне стоматологической манипуляции сроком от 1 до 3 суток после лечения с 14,1 до 2,8% (p<0,05). Учитывая вышеизложенное не исключено, что в стандарты обследования онкологических больных будет включено определение лактоферрина слюны, как не инвазивного и достаточно чувствительного теста воспалительных процессов у онкологических больных.

**Выводы:**

1. Уровень ЛФ слюны может быть достоверным про-

гностическим признаком развития деструктивных осложнений при санации полости рта у больных, которым проводится химиолучевая терапия.

2. Всем больным с местно-распространенным раком слизистой полости рта целесообразно определение прогностического индекса развития осложнений при любых стоматологических манипуляциях.

3. Оценку вероятности развития указанных осложнений с коррекцией профилактических и лечебных мероприятий необходимо осуществлять в зависимости от величины прогностического индекса.

4. Проведение профилактических мероприятий развития осложнений при санации полости рта у онкологических больных после комбинированного и комплексного лечения позволяет снизить количество геморрагических осложнений до 5,0%, а локальных воспалительных процессов – до 2,8%.

#### Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002. М.: ММА, 2004. 254 с.

2. Химиолучевое лечение больных с местно-распространенным раком органов полости рта и ротоглотки / Карасева В.В. [и др.] // «Российская онкология». 2000. №4. С. 21–23.

3. Эпидемиология рака слизистой оболочки полости рта и состояние онкологической помощи населению с данной патологией в Российской Федерации / Подвязников С.О. [и др.] // Материалы научн. конф. «Современные методы диагностики и лечения рака слизистой оболочки полости рта», Самара - М., 2011. С. 42.

4. Late toxicities due to multimodal treatment of head and neck cancer (HNC) / Buentzel J. [et al] // Radiotherapy and oncology. 2004. Vol. 73(1). P. 716.

5. Effects of lapatinibmonotherapy: result of a randomized phase II study in therapy-naive patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck / Del Campo J.M. [et al] // Br. J. Cancer. 2011. Vol.105(5). P.618–627.

6. Treatment results of postoperative radiotherapy on squamous cell carcinoma of the oral cavity: coexistence of multiple minor risk factors results in higher rates / Fan E.I. [et al] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 77(4). P.1024–1029.

7. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs accelerated hyperfractionated radiotherapy vs concomitant radiotherapy and chemotherapy - a multicenter randomized trial. Update at 5 years / Falli C. [et al] // Radiotherapy and oncology. 2004. Vol.73(1). P. 676.

8. Phase II trial of induction chemotherapy followed by surgery for squamous cell carcinoma of the oral tongue in

young adults / Kies M.S. [et al] // Head Neck. 2012. Vol. 34(9). P. 1255–1262.

9. Preoperative concurrent chemoradiotherapy for stages II-IV oral squamous cell carcinoma: a retrospective analysis and future possibility of this treatment strategy / Kirita T. [et al] // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012. Vol. 41(4). P. 241–248.

10. Ord R.A. Surgical management of the N0 neck in early stage T1-2 oral cancer; a personal perspective of early and palpable disease // Oral Maxillofac. Surg. 2012. Vol.16(2). P. 181–188.

#### References

1. Davydov MI, Aksel' EM. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii i stranakh SNG v 2002. Moscow: MMA; 2004. Russian.

2. Karaseva VV, et al. Khimioluchevoe lechenie bol'nykh s mestno-rasprostranennym rakom organov polosti rta i rotoglotki. «Rossiyskaya onkologiya». 2000;4:21-3. Russian.

3. Podvyaznikov SO, et al. Epidemiologiya raka slizistoy obolochki polosti rta i sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu s dannoy patologiyey v Rossiyskoy Federatsii. Materialy nauchn. konf. «Sovremennye metody diagnostiki i lecheniya raka slizistoy obolochki polosti rta»; Samara – Moscow; 2011. Russian.

4. Buentzel J, et al. Late toxicities due to multimodal treatment of head and neck cancer (HNC). Radiotherapy and oncology. 2004;73(1):716.

5. Del Campo JM, et al Effects of lapatinibmonotherapy: result of a randomized phase II study in therapy-naive patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Br. J. Cancer. 2011;105(5):618-27.

6. Fan EI, et al. Treatment results of postoperative radiotherapy on squamous cell carcinoma of the oral cavity: coexistence of multiple minor risk factors results in higher rates. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010;77(4):1024-9.

7. Falli C, et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs accelerated hyperfractionated radiotherapy vs concomitant radiotherapy and chemotherapy – a multicenter randomized trial. Update at 5 years. Radiotherapy and oncology. 2004;73(1):676.

8. Kies MS, et al. Phase II trial of induction chemotherapy followed by surgery for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults. Head Neck. 2012;34(9):1255-62.

9. Kirita T, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy for stages II-IV oral squamous cell carcinoma: a retrospective analysis and future possibility of this treatment strategy. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012;41(4):241-8.

10. Ord RA. Surgical management of the N0 neck in early stage T1-2 oral cancer; a personal perspective of early and palpable disease. Oral Maxillofac. Surg. 2012;16(2):181-8.

УДК: 615.214.31:616.89

DOI: 10.12737/5906

### НИТРОЗИРУЮЩИЙ СТРЕСС И АПОПТОЗ НЕЙРОНОВ СА1-ЗОНЫ ГИППОКАМПА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ: НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТИОЦЕТАМА

И.Ф. БЕЛЕНИЧЕВ, Т.В. КУЧЕР, Л.И. КУЧЕРЕНКО, С.А. МОРГУНЦОВА

Запорожский государственный медицинский университет, пр. Маяковского, 26, Запорожье, Украина, 69035, e-mail: [ifb1914@mail.ru](mailto:ifb1914@mail.ru)

**Аннотация.** В результате проведенных исследований установлено, что моделирование хронической алкогольной интоксикации ежедневным внутрижелудочным введением беспородным белым крысам-самцам этанола по схеме (первые 10 дней 15% раствор этанола в дозе 4 г/кг, затем 10 дней – 15% раствор этанола в дозе 6 г/кг, затем 10 дней – 25% раствор этанола в дозе 4 г/кг) приводит к активации реакций нитрозирующего стресса и инициированию нейроапоптоза. Так, в мозге