

УДК 616.316+618.19-006-08

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЗА ДАНИМИ СІАЛОМЕТРІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

І.С. Сухіна, І.І. Соколова

Харківський національний медичний університет

Резюме

Метою роботи є оцінка функціональної активності слинних залоз за даними сіалометрії в онкологічних хворих. Такі явища як ксеростомія (з якої може розвинутися гіпосалівація) значно погіршують якість життя хворих, створюють відчуття дискомфорту, перешкоджають усному спілкуванню, викликають порушення сну.

У статті висвітлені особливості динаміки виділення слини у хворих на РМЗ на етапах ад'ювантної поліхіміотерапії.

Проведене дослідження дозволило не лише визначити частоту розвитку ксеростомії у хворих на РМЗ у процесі ПХТ, а і виділити найкритичніші періоди її токсичності для органів ротової порожнини, що треба враховувати, призначаючи підтримувальну стоматологічну допомогу.

Ключові слова: РМЗ, ксеростомія, гіпосалівація, сіалометрія, ад'ювантна полі хіміотерапія.

Резюме

Целью данной работы является оценка функциональной активности слюнных желез по данным сиалометрии у онкологических больных. Такие явления как ксеростомия (из которой может развиться гипосаливация) значительно ухудшают качество жизни больных, создают ощущение дискомфорта, препятствуют устному общению, вызывают нарушение сна.

В данной работе представлены особенности динамики выделения слюны у больных РМЖ на этапах адъювантной полихимиотерапии.

Проведенное исследование позволило не только определить частоту развития ксеростомии у больных РМЖ в процессе ПХТ, но также выделить наиболее критические периоды ее токсичности для органов ротовой полости, что должно учитываться при назначении поддерживающей стоматологической помощи.

Ключевые слова: РМЖ, ксеростомия, гипосаливация, сиалометрия, адъювантная полихимиотерапия.

Summary

The aim of this work is to evaluate the functional activity of the salivary glands based on the data received from sialometry in cancer patients. Such phenomena as xerostomia (from which hyposalivation can develop), significantly impair patients' life qualite, cause psychological discomfort, interfere oral communication, and result sleep disturbances.

This article examines the dynamic peculiarities of saliva in breast cancer patients during the stages of adjuvant polychemotherapy.

The conducted research allowed not only to determine the incidence of xerostomia in patients with breast cancer during the polychemotherapy, but also to highlight the most critical periods of toxicity of the oral cavity, that must be taken into account when prescribing maintaining dental care.

Key words: breast cancer, xerostomia, hyposalivation, sialometry, adjuvant polychemotherapy

Література

1. Поливиченко Е.В. Алиментарные мукозиты онкологических больных: новые пути натритивной поддержки / Е.В. Поливиченко // Лечащий врач: журнал практикующего врача. – 2009. – № 8. – С. 81–83.
2. 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.
3. Treister N.S. Chemotherapy-induced oral mucositis / N.S. Treister, S.B. Woo. – Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com>.
 4. Бобров А.П. Изменения слизистой оболочки полости рта у онкологических больных на фоне проводимой химиотерапии (обзор литературы) / А.П. Бобров, Т.Б. Ткаченко // Стоматология. – 2006. – № 6. – С. 51–73.
 5. Scully C. Oral mucositis / C. Scully, S. Sonis, P.D. Diz // Oral. dis. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 229–241.
 6. Заболевания пародонта ; под ред. Л.Ю. Ореховой. – М.: Поли Медиа Пресс, 2004. – 432 с.
 7. Пожарницкая М.М. Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса твердых и мягких тканей полости рта. Ксеростомия. Стимуляция слюноотделения / М.М. Пожарницкая // Клиническая стоматология. – 2005. – № 3. – С. 42–45.
 8. Ронь Г.И. Радиационно-индуцированная ксеростомия, ее клинические проявления, лечение / Г.И. Ронь, А.Д. Гетьман // Институт стоматологии. – 2006. – № 4. – С. 70–71.
 9. Моник А. Поддерживающая стоматологическая помощь для пациентов с онкологическими заболеваниями / А. Моник, К.Л. Стокман, Ф. Спийкервет // Популярная медицина. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 41–43.

Основним методом лікування, що дозволив значно поліпшити прогноз при злоякісних новоутворах, є поліхіміотерапія. Сьогодні є добре відомими негативні ефекти введення цитостатичних засобів на багато органів і систем організму. Метаболічні та структурні зміни нормальних тканин, що виникають в умовах пухлинного ендотоксикозу й екзогенного токсикозу за

рахунок уведених цитостатиків, викликають серйозні ускладнення, у тому числі з боку органів і систем порожнини рота [1, 2, 3].

Відомо, що слина відіграє важливу роль у підтриманні гомеостазу порожнини рота. Гіпосалівація призводить до сухості слизової оболонки і як наслідок - до розвитку і посилення стоматологічної патології. Серйозні наслідки токсичної сіалопатії такі: ураження слизової оболонки рота (мукозит), кровоточивість, інфекції різного генезу (бактеріальні, грибкові, вірусні), що призводять до розвитку або прогресування запальних захворювань пародонта, карієсу, стоматиту й інших захворювань.

Ксеростомія (розвиток сухості в порожнині рота) виникає в багатьох пацієнтів уже на перших етапах протипухлинного лікування [4, 5].

Це є наслідком розвитку гіпосалівації, яка може тривати довго як у процесі проведення лікування, так і після його припинення.

Подібні явища значно погіршують якість життя хворих, створюють відчуття дискомфорту, перешкоджають усному спілкуванню, викликають порушення сну. Ураховуючи тривалість проведення хіміотерапії у хворих на рак молочної залози (РМЗ), а також усе частішого вживання високодозової поліхіміотерапії (ПХТ), цій проблемі слід приділяти серйознішу увагу з метою нівеляції дисфункції слинних залоз, поряд із корекцією інших побічних проявів токсичності при ПХТ. Проте досі цьому аспекту в онкологічних хворих при проведенні ПХТ приділялося недостатньо уваги, причини її розвитку не цілком зрозумілі, а також практично не описані особливості її перебігу.

У зв'язку з вищесказаним у нашій роботі представлена особливість динаміки виділення слини у хворих на РМЗ на етапах ад'ювантної поліхіміотерапії.

Метою роботи є оцінка функціональної активності слинних залоз за даними сіалометрії в онкологічних хворих.

Матеріали і методи дослідження. В основу цього дослідження лягли

власні клінічні спостереження за хворими на рак молочної залози (РМЗ), яким у клініці ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» м. Харкова за період із 11.2009 по 11.2010 було проведено комплексне лікування цієї патології.

Для достовірності результатів дослідження взята однорідна група пацієнтів: тільки жінки зі злоякісним захворюванням молочної залози, що отримали на 1 етапі комбіноване лікування (операція + променева терапія) і 6 циклів ад'ювантної ПХТ за однаковою схемою.

У дослідження включено 26 хворих на РМЗ T1N0M0 – T2N1M0 стадій. У репродуктивному періоді перебували 12 хворих ($46,2 \pm 9,9$) % на РМЗ, у менопаузі – 14 пацієток ($53,8 \pm 9,9$) %.

Вік хворих на РМЗ коливався в діапазоні від 35 до 72 років. Основна кількість хворих спостерігалася в середньому і літньому віці - від 40 до 60 років. Згідно з МКБ-10 це відповідало I періоду зрілого віку (35–44 роки) – 5 хворих ($19,3 \pm 7,9$) %, II періоду зрілого віку (45–59 років) – 13 ($50,0 \pm 10,0$) %, літньому і старечому віку (> 60 років) – 8 ($30,7 \pm 9,2$) %.

Середній вік склав $54,1 \pm 9,2$ роки. Медіана віку дорівнювала 55,5 року.

У всіх хворих діагноз РМЗ було верифіковано морфологічно.

Усім хворим проведено комбіноване лікування: радикальна мастектомія за Маденом і післяопераційний курс променевої терапії на шляху регіонарного лімфовідтоку.

Через 2 тижні після завершення післяопераційного курсу променевої терапії почато проведення курсу поліхіміотерапії протягом 14 днів, який складається з 6 циклів, такими препаратами [6]:

- доксорубіцин 30 мг/м^2 1 і 8-й день (внутрішньовенна ін'єкція);
- 5-фторурацил 500 мг/м^2 1 і 8-й день (внутрішньовенна ін'єкція);
- циклофосфан 400 мг через день №8 (внутрішньом'язова ін'єкція).

Усім пацієнткам було проведено вивчення функціональної активності слинних залоз за даними сіалометрії [7].

Перед визначенням об'єму слиновиділення детально пояснювали пацієнтці мету і методику процедури збору слини: вранці натще (після нічної перерви в їді) або через 1,5–2 години після їди.

Пацієнтку просили не робити того, що може стимулювати слиновиділення перед самою процедурою збору. До цієї заборони входить жування чого-небудь, наприклад, їжі, жувальної гумки, цукерок; куріння, чищення зубів, полоскання порожнини рота, пиття і т.п. Сам тест слід проводити в спокійному місці. Пацієнтка натщесерце збирала змішану слину протягом 10 хвилин у мірну пробірку. Після відстоювання протягом 10 хвилин кількість слини фіксували.

Для набуття середніх значень об'єму слиновиділення проводили мінімум два визначення, приблизно в один і той же час упродовж двох різних днів.

Цю пробу проводили перед початком і після закінчення кожного циклу ПХТ. Показники сіалометрії порівнювали з відомими показниками нормальної кількості змішаної слини для різних вікових і статевих груп за Пожарницькою М.М. [7], які представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Показники сіалометрії у відносно здорових пацієнтів різних вікових і статевих груп за Пожарницькою М.М. зі співавторами (1992)

Вік, років	Секреція	
	чоловіки	жінки
21–30	6,09±0,45	4,17±0,42
31–40	4,34±0,30	3,74±0,21
41–50	3,81±0,22	3,21±0,26
50–60	3,42±0,24	2,25±0,23

Старше 60	2,2±0,26	2,08±0,21

Статистичну обробку отриманого матеріалу проводили за допомогою пакета програм «STATISTICA».

Результати досліджень і їх обговорення. Наявність помірної променевої ксеростомії в обстежених нами хворих підтверджується результатами сіалометрії, що була проведена через 14–21 день після променевої терапії (ПТ) і перед поліхіміотерапією. Так, швидкість слиновиділення в здорових жінок аналогічного віку склала $0,75 \pm 0,05$ мл/хв [7]. У групі обстежених перед курсом ПХТ пацієнок цей показник у середньому був достовірно нижче в 1,5 рази ($p < 0,05$) і склав $0,50 \pm 0,03$ мл/хв. На думку деяких авторів, за істинну ксеростомію слід вважати зниження швидкості слиновиділення нижче 0,1 мл/хв [4]. Проте можна констатувати, що певні зміни швидкості слиновиділення відбувалися в обстежених пацієнок ще до початку курсу поліхіміотерапії.

У табл. 2 представлена динаміка розвитку ксеростомії в пацієнок із РМЗ при проходженні ними циклів ПХТ.

Таблиця 2

Частота розвитку ксеростомії у хворих на РМЗ на етапах ПХТ

Етапи	Кількість обстежених хворих	Кількість хворих із ксеростомією після етапу ХТ	
		n	%
I етап	20	13	65,0
II етап	20	15	75,0

III етап	19	17	89,5
IV етап	18	17	94,4
V етап	18	15	83,3
VI етап	18	11	61,1

З представлених даних бачимо, що вже після I циклу ПХТ кількість пацієнок із симптомами ксеростомії згідно з даними клінічного обстеження і показникам сіалометрії складає 65 %. Ця кількість зростала послідовно на 10–15 % після кожного подальшого циклу ПХТ і досягала максимуму після 4-го етапу, коли в 94,4 % обстежених виявляли чіткі симптоми гіпосалівації. Проте після V циклу ПХТ кількість пацієнок із ксеростомією починає зменшуватися і після останнього VI циклу ПХТ практично повертається до початкового рівня (61,1 %), тобто того рівня частоти ксеростомії, який спостерігався до ПХТ і, вочевидь, був зумовлений променевою терапією. Ці факти підтверджують дані, отримані в онкологічних хворих при опроміненні голови і шиї, в яких настає стійка і тривала, інколи необоротна ксеростомія [8]. Цей вид променевої гіпосалівації має тривалий характер і тісно пов'язаний із дозою опромінення. Водночас було показано, що при ПХТ клінічна гіпосалівація спостерігається тільки під час лікування і є оборотною [9].

У табл. 3 представлені результати сіалометрії у хворих на РМЗ у динаміці на всіх етапах хіміотерапії.

Таблиця 3

Вплив хіміотерапії на показники сіалометрії у хворих на РМЗ

Цикли ПХТ	Показники сіалометрії на етапах ПХТ, мл/хв			
	До циклу ПХТ		Після циклу ПХТ	
	M±m	% від норми	M±m	% від норми
I цикл (n=20)	0,50±0,03*	66,7	0,38±0,08*	50,6
II цикл (n=20)	0,52±0,06*	69,3	0,32±0,08*, **, ▲	42,7
III цикл (n=19)	0,60±0,061	80,0	0,27±0,012*, **, ▲	36,0
IV цикл (n=18)	0,45±0,025*	60,0	0,22±0,011*, **, ▲	29,3
V цикл (n=18)	0,42±0,017*	56,0	0,27±0,012*, **, ▲	36,0
VI цикл (n=18)	0,47±0,024*	62,7	0,42±0,03*	56,0

Примітки:

* – показники достовірно відрізняються від норми;

** – показники достовірно відрізняються від вихідного рівня;

▲ – відмінності між показниками до і після відповідного циклу ПХТ достовірні.

Як сказано вище, в обстеженій групі пацієнок до початку ПХТ спостерігалася помірна ксеростомія. Так, перед I циклом ПХТ швидкість слиновиділення вже знизилася до 66,7 % від норми ($p < 0,05$). Після проведеного курсу цей показник дещо знижувався, проте на момент проведення II циклу ПХТ (через 20–28 днів) його значення відновлювалося практично до вихідного.

Після проведення II циклу ПХТ швидкість виділення слини знижувалася іще більше (до 42,7 % від норми, $p < 0,05$) і була достовірно нижче початкового показника. Однак на початок III циклу початковий рівень саливації знову відновлювався. Це свідчило про те, що інтервал між циклами ПХТ був достатнім для відновлення швидкості слиновиділення до

початкових значень перед черговим етапом лікування. Максимальне зниження рівня саливації було зафіксоване після III–V циклів ПХТ – показники сіалометрії були приблизно в 3 рази нижчі нормальних значень і в 1,5–2 рази нижчі початкових показників для цього етапу. До VI циклу ПХТ, вочевидь, у пацієток вироблялася певна стійкість до токсичної дії цитостатиків, оскільки зменшення об'єму і швидкості виділення слини було незначним.

Висновки. Отже, проведене дослідження дозволило не лише визначити частоту розвитку ксеростомії у хворих на РМЗ у процесі ПХТ, а і виділити найкритичніші періоди її токсичності для органів ротової порожнини, що треба враховувати, призначаючи підтримувальну стоматологічну допомогу.