

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

На правах рукопису

ХОТИМСЬКА ЮЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.311:616.155.392-084-053.2

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ
РОТА В ДІТЕЙ З ГОСТРИМ ЛІМФОБЛАСТНИМ ЛЕЙКОЗОМ**

14. 01. 22 – стоматологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Ковач Ілона Василівна

Дніпро 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. Сучасне подання питання про стан СОПР у дітей, що хворіють на гострий лімфобластний лейкоз (огляд літератури)	13
1.1. Частота виникнення та клінічний прояв уражень СОПР у дітей із гострим лімфобластним лейкозом.....	13
1.2. Стан мікробіоценозу та місцевого імунітету в дітей, що страждають на гострий лімфобластний лейкоз.....	17
1.3. Морфофункціональна характеристика СОПР у дітей з гострим лімфобластним лейкозом при введені цитостатиків.....	21
1.4. Сучасні методи лікування уражень СОПР у дітей з гострим лімфобластним лейкозом.....	28
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження.....	32
2.1. Дизайн дослідження.....	32
2.2. Характеристика об'єктів клінічних досліджень.....	32
2.3. Клінічні методи досліджень.....	35
2.4. Лабораторні методи досліджень.....	37
2.4.1. Біохімічні методи дослідження.....	37
2.4.2. Імунологічні методи дослідження.....	38
2.4.3. Мікробіологічні методи дослідження.....	38
2.4.4. Біофізичні методи дослідження.....	39
2.5. Методи вивчення властивостей ротової рідини.....	40
2.5.1. Вивчення швидкості салівації.....	40
2.5.2. Вивчення в'язкості ротової рідини.....	40
2.6. Методики комплексного лікування уражень СОПР у дітей, що страждають на гострий лімфобластний лейкоз.....	40
2.7 . Статистичні методи обробки даних.....	46
РОЗДІЛ 3. Загальна характеристика уражень СОПР, тканин пародонту	

та стан рівня гігієни порожнини рота в дітей, що хворіють на гострий лімфобластний лейкоз.....	48
3.1 Результати клінічного обстеження дітей з гострим лімфобластним лейкозом.....	48
3.2. Стан гігієни порожнини рота в дітей з гострим лімфобластним лейкозом.....	
.....	55
РОЗДІЛ 4. Стан мікробіоценозу та місцевого імунітету у порожнині рота у дітей з гострим лімфобластним лейкозом.....	62
4.1. Стан мікробіоценозу в порожнині рота у здорових дітей та дітей, що страждають на гострий лімфобластний лейкоз.....	64
4.2. Особливості стану місцевого імунітету в порожнині рота у здорових дітей та дітей, що страждають на гострий лімфобластний лейкоз.....	72
РОЗДІЛ 5. Клініко-лабораторні результати лікування СОПР та тканин пародонту в дітей із гострим лімфобластним лейкозом.....	77
5.1. Клінічна оцінка ефективності розроблених методів лікування.....	77
5.2. Динаміка індексної оцінки стану гігієни порожнини рота під дією розроблених методів лікування.....	85
5.3. Динаміка біохімічних показників ротової рідини під впливом розроблених методів лікування.....	92
5.3.1. Динаміка маркерів запалення в ротовій рідині.....	92
5.3.2. Стан функціональної активності антиоксидантної системи порожнини рота.....	95
5.3.3. Динаміка показників неспецифічної резистентності в порожнині рота.....	98
5.3.4. Зміна мікробної забрудненості порожнини рота в динаміці лікування.....	106
5.3.5. Зміна ступеня дисбіозу порожнини рота в динаміці лікування...109	
5.4. Динаміка зарядових станів клітин букального епітелію в дітей під дією лікувально-профілактичних комплексів.....	114

5.5. Зміна властивостей ротової рідини під дією лікувально-профілактичних комплексів.....	120
5.5.1. Зміна швидкості сальвації.....	120
5.5.2. Динаміка в'язкості ротової рідини.....	123
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ.....	128
ВИСНОВКИ.....	142
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	145
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	147
ДОДАТОК	174

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОС – антиоксидантна система

АМП – антимікробні пептиди

ГІ – гігієничний індекс

ГПР – гігієна порожнини рота

ГХКГ – генералізований хронічний катаральний гінгівіт

ЖСА – жовтково-сольовий агар

КБЕ – клітини bucalного епітелію

ЛПК – лікувально-профілактичний комплекс

ЛПЗ – лікувально-профілактичні заходи

МДА – малоновий діальдегід

НМФ – нормальна мікрофлора

ГЛЛ – гострий лімфобластний лейкоз

ГП – гострий період

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ПР – період рецидиву

ПРМ – період ремісії

СД – ступінь дисбіозу

ФМС – фізіологічна мікробна система

УПМ – умовно-патогенна мікрофлора

ВСТУП

Ураження слизової оболонки порожнини рота в дітей із різними системними захворюваннями, зокрема онкогематологічною патологією, є одним з найважливіших і в той же час найменш вивчених розділів сучасної дитячої стоматології [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

В Україні за останні роки виявлено тенденцію до збільшення розповсюдженості різних форм лейкемії, у тому числі гострих – від 3,2 до 4,4 випадків на 100 тисяч дитячого населення. З них гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) є найчастішим онкологічним захворюванням дитячого віку та складає приблизно 25% від усіх злоякісних новоутворень в педіатрії.

При захворюванні гострим лімфобластним лейкозом у дітей уражуються не лише внутрішні органи та системи, пригнічується загальна реактивність організму, але й пошкоджується слизова оболонка порожнини рота [9, 10, 11, 12].

Хіміотерапія, що є ефективним методом лікування онкогематологічної патології у дитячому віці, крім лікувальної дії, має значну кількість побічних ефектів як на організм дитини, так і на слизову оболонку порожнини рота [13, 14, 15, 16].

У багатьох дослідженнях описані прояви в порожнині рота, які мають місце при ГЛЛ, зокрема, кандидозні ураження різного ступеня важкості, геморагічний синдром, гострий герпетичний стоматит, хронічний катаральний та гіпертрофічний гінгівіт, ерозивно-виразкові та виразково-некротичні ураження [17, 9, 10].

Однак, у результаті появи нових видів протокольного лікування, чітко простежується зміна цих клінічних проявів на слизовій оболонці порожнини рота.

Одним з провідних факторів ураження слизової оболонки порожнини рота є неспроможність організму дитини до впливу різних умовно-

патогенних мікроорганізмів (УПМ), коли у результаті зміни їхнього видового складу змінюється як загальна, так і місцева неспецифічна резистентність дитячого організму [21, 22, 23]. Виходячи з цього, лікування та профілактика цих уражень повинні бути комплексними, і до лікувально-профілактичного комплексу, крім місцевих знеболювальних та антисептичних засобів, доцільно включати адаптогени, антиоксиданти та антидоти місцевого значення.

У науковій літературі нерідко зустрічаються суперечливі дані про наявність та видовий склад грибів роду *Candida* й бактеріальну флору в дітей, що хворіють на гострий лімфобластний лейкоз [24, 25]. У зв'язку з появою нових різновидів antimікотичних та антибактеріальних препаратів виникає необхідність вивчення чутливості симбіозу грибів та бактерій до цих препаратів. При цьому взаємозв'язок клінічного перебігу, етапів лікування гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) та його проявів у порожнині рота зі ступенем дисбіозу та рівнем неспецифічної резистентності вивчені недостатньо.

Таким чином, створюється необхідність обґрунтованої розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів при ураженнях слизової оболонки порожнини рота в дітей із гострим лімфобластним лейкозом, спрямованих на нормалізацію мікробіоценозу та місцевого імунітету в порожнині рота. Тому подальші розробки та удосконалення комплексних методів профілактики та лікування запальних захворювань тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота в таких дітей і визначає актуальність цього дослідження.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана згідно з планом НДР кафедри дитячої стоматології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» – «Розробка та удосконалення методів діагностики, патогенетичного лікування та профілактики стоматологічних захворювань у дітей із соматичною патологією» (Державна реєстрація № 0115U000858).

Мета дослідження – підвищення ефективності профілактики і лікування уражень слизової оболонки порожнини рота в дітей з гострим лімфобластним лейкозом шляхом вивчення ролі порушень місцевого імунітету, біоценозу порожнини рота і розробки лікувально – профілактичних комплексів для їх диференційної корекції в різні періоди перебігу гострого лімфобластного лейкозу.

Для досягнення мети дослідження поставлені наступні завдання:

1. Вивчити клінічні прояви уражень слизової оболонки порожнини рота в дітей у різні періоди перебігу гострого лімфобластного лейкозу.
2. Дослідити взаємозв'язок ураження тканин пародонта і слизової оболонки порожнини рота в дітей, що мають гострий лімфобластний лейкоз у різні періоди перебігу, з біохімічними показниками ротової рідини.
3. Вивчити ступінь дисбіозу і стан неспецифічної резистентності в порожнині рота в дітей з гострим лімфобластним лейкозом у різні періоди перебігу і визначити їх роль у виникненні запалення в тканинах пародонта й слизової оболонки.
4. Розробити методи диференційної корекції порушень у слизовій оболонці порожнини рота для профілактики й лікування стоматологічної патології в дітей, хворих на гострий лімфобластний лейкоз у різні періоди перебігу і обґрунтувати вибір засобів індивідуальної гігієни порожнини рота в даного контингенту дітей.
5. Провести клініко-лабораторну оцінку ефективності комплексного лікування уражень слизової оболонки порожнини рота в дітей з гострим лімфобластним лейкозом у найближчі та віддалені терміни спостереження.

Об'єкт дослідження: генералізований хронічний катаральний гінгівіт, виразковий і кандидозний стоматит у дітей, хворих на гострий лімфобластний лейкоз.

Предмет дослідження: показники антиоксидантного захисту, активність окислювально-відновлювальних ферментів, ступінь дисбіозу і неспецифічний імунітет порожнини рота в дітей з генералізованим

хронічним катаральним гінгівітом, виразковим і кандидозним стоматитом на тлі гострого лімфобластного лейкозу до та після використання розроблених схем профілактики та лікування.

Методи дослідження: лабораторні (біохімічні, імунологічні, біофізичні, мікробіологічні) – для характеристики змін і кількісної оцінки дії лікувально-профілактичних комплексів (ЛПК) на стан тканин пародонта, слизової оболонки порожнини рота, гігієни порожнини рота і ротової рідини; клінічні – для оцінки ефективності застосування розроблених способів лікування і профілактики запальних захворювань тканин пародонта й слизової оболонки порожнини рота в дітей, хворих на гострий лімфобластний лейкоз; статистичні – для визначення достовірності отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів.

Уточнено клінічні прояви уражень слизової оболонки порожнини рота в дітей з гострим лімфобластним лейкозом і встановлено, що в порожнині рота спостерігалися найбільш важкі ураження у вигляді ерозивно-виразкового (42,5%), виразково-некротичного (11,9%) і кандидозного стоматиту (85,5%) в перший гострий період і в період рецидиву гострого лімфобластного лейкозу.

Встановлено нові особливості формування біоценозу в порожнині рота в дітей з генералізованим хронічним катаральним гінгівітом, ерозивно-виразковим, кандидозним стоматитом на тлі онкогематологічної патології та визначено пряму залежність ступеня дисбіозу від тяжкості й періоду перебігу гострого лімфобластного лейкозу.

У клініці отримано нові дані щодо високої клінічної ефективності і встановлено виражені протизапальний, протинабрязковий і антимікотичний ефекти в порожнині рота після застосування розроблених лікувально-профілактичних комплексів з використанням лізоцимвмісного зубного еліксир, кверцетин- і поліфенолвмісних мукозальних гелів, антисептика з сумішшю алкалоїдів сангвінарина і хелеритрина, пробіотичного,

кератопластичного і протигрибкового препаратів у різні періоди перебігу гострого лімфобластного лейкозу, які характеризуються зниженням приросту пародонтальних індексів кровоточивості, РМА та маркера запалення МДА.

Уточнено наукові дані про ступінь дисбіотичних порушень у ротовій порожнині в дітей, хворих на гострий лімфобластний лейкоз, та доведено виражений вплив на їх корекцію розробленими лікувально-профілактичними заходами, які знижують ступінь дисбіозу в 3 рази.

Отримано нові наукові дані щодо підвищення неспецифічної резистентності в порожнині рота після застосування розроблених лікувально-профілактичних комплексів, які характеризувались підвищеннем активності лізоциму та α -дефензинів (ННР 1-3) у ротовій рідині.

Уточнено наукові дані щодо нормалізації енергетичних процесів у клітинах букального епітелію (КБЕ), стабілізації ядерного і мембраниого потенціалів у них, що є показником підвищення адаптаційних і функціональних реакцій, починаючи з клітинного рівня, які призводять до підвищення місцевої неспецифічної резистентності в порожнині рота в дітей з гострим лімфобластним лейкозом, особливо виражені зміни фіксувалися в період ремісії онкогематологічного захворювання.

Доповнено наукові дані, що застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК) з метою профілактики ускладнень, які виникають на тлі лікування гострого лімфобластного лейкозу, призводить до активації антиоксидантної системи.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати за поширеністю і частотою ускладнень при лікуванні дітей з ГЛЛ дають підстави для складання лікувально-профілактичних заходів у гематологічних відділеннях.

Доведено високу клінічну ефективність використання лікувально-профілактичних комплексів, що містять зубний еліксир, мукозальні гелі, антисептик, кератопластичний, пробіотичний і протигрибковий препарати в

профілактиці ускладнень при лікуванні запальних, ерозивно-виразкових і кандидозних стоматитів у дітей.

Проведення розроблених лікувально-профілактичних заходів з використанням авторських ЛПК дозволяє нормалізувати стан біоценозу, підвищити рівень неспецифічної резистентності в порожнині рота в дітей з онкогематологічними захворюваннями.

Запропоновані лікувально-профілактичні комплекси впроваджено в клінічну практику КЗ «Дніпропетровська міська дитяча стоматологічна поліклініка №1» ДОР», КЗ «Дніпропетровська міська дитяча стоматологічна поліклініка №2» ДОР», КЗ «Дніпропетровська дитяча стоматологічна поліклініка №3» ДОР», КЗ «Дитяча міська клінічна стоматологічна поліклініка м. Полтави», КЗ «Криворізька дитяча стоматологічна поліклініка» ДОР», дитячі відділення КЗ «Криворізька міська стоматологічна клінічна поліклініка №1» ДОР» та КЗ «Криворізька міська стоматологічна поліклініка №5» ДОР», у відділенні стоматології дитячого віку та ортодонтії ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії» НАМН України.

Результати дослідження впроваджено й використовуються в навчальному процесі кафедри дитячої терапевтичної стоматології з профілактикою стоматологічних захворювань ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія МОЗ України» та кафедри стоматології дитячого віку Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок автора.

Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, оброблено і проаналізовано наукову літературу з теми дисертації, самостійно проведені всі клінічні дослідження. Розроблено та впроваджено в клінічну практику схеми профілактики та лікування уражень слизової оболонки порожнини рота в дітей, хворих на гострий лімфобластний лейкоз у різні періоди перебігу. Проаналізовано та узагальнено отримані результати досліджень, проведено їх статистичну обробку. Складено текст і оформлено дисертацію.

Спільно з науковим керівником сформульовано висновки й практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації повідомлені та обговорювалися на Міжнародному Конгресі стоматологів «Кариес зубов и его осложнения в возрастном аспекте. Инновации в стоматологии» (м. Алмати, 13-15 травня 2015р.), IV Російсько – Європейському конгресі з дитячої стоматології «Стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний» (м. Москва, 28 – 30 вересня 2015 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної медицини та післядипломної освіти», присвяченій 40-й річниці відкриття кафедри стоматології ФПО ДЗ «ДМА МОЗУ» (м. Кривий Ріг, 13 травня 2016 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 75-річчю професора Г.П.Рузіна (м. Харків, 11 травня 2016 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку стоматології дитячого віку» (м. Полтава, 6-7 жовтня 2016 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 друкованих праць: 8 друкованих робіт у фахових наукових виданнях, 2 тез у матеріалах наукових конференцій.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНЕ ПОДАННЯ ПИТАННЯ ПРО СТАН СОПР ПРИ ГОСТРИХ ЛІМФОБЛАСТНИХ ЛЕЙКОЗАХ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Частота виникнення та клінічний прояв уражень СОПР у дітей із гострим лімфобластним лейкозом.

Ураження слизової оболонки порожнини рота при онкогематологічних захворюваннях є предметом пильної уваги вчених [26-43].

Дослідження різних авторів встановили, що зміни СОПР при гострому лімфобластному лейкозі спостерігаються у 72-91% випадків [44-49].

Гемобластози мають як загальносоматичні прояви, так і симптоматичні на СОПР, такі як: гіперплазія ясен, виразково-некротичний стоматит, сухість у порожнині рота, порушення смакової чутливості, зуд у яснах. Геморагічний синдром може проявлятися у вигляді кровоточіння ясен, профузних кровотеч (у 10 % хворих) або у вигляді геморагічного сипу на СОПР. Крім того, у хворих спостерігається збільшення регіонарних лімфовузлів [50-54].

Факт виникнення патологічних змін на СОПР Ю. Я. Ашмарін (1972) пояснює тим, що дерма та слизові оболонки, як і кров, являють собою одну з форм розвитку з'єднувальної тканини. Єдність джерела походження з'єднувальної тканини та кровотворних органів (мезодерма) визначає розвиток лейкозних проліфератів у першу чергу в тих органах та тканинах, які багаті стромою, до числа яких відносяться слизові оболонки.

Геморагічний синдром спостерігається в середньому в 50-70% хворих на гострі лейкози [55-59]. Фактором розвитку кровоточивості та уражень СОПР є порушення в системі мікроциркуляції, про що свідчать дані реографічних та біомікроскопічних досліджень [60].

Одним з основних проявів геморагічного синдрому на СОПР є значна кровоточивість ясен при торканні, прийомі їжі або навіть мимовільно [61].

Кровоточивість ясен, що з'явилася раптово, може бути одним з провісників захворювання на фоні загальної слабкості, болі в кістках та підвищення температури. Крім кровоточивості ясен, даний синдром може проявлятися у вигляді внутрішньослизових крововиливів та геморагічних міхурів, на місці яких пізніше виникають ерозії та виразки, що кровоточать. При виникненні кровотеч у хворих на гострі лейкози, їх інтенсивність часто є неадекватною характеру травми [62].

Виразковий характер уражень СОПР на паталогоанатомічному матеріалі визначається у 55 % випадків гострого лімфобластного лейкозу [63]. За відомостями Р.М. Уварова та співавторів (1975) виразково-некротичні ураження СОПР можна спостерігати в 34% хворих на гострий лейкоз. Інші дослідники зазначають відсоток уражуваності від 25 до 50% [64-65].

Багато вчених відзначають, що найчастішою локалізацією виразково-некротичного процесу є слизова оболонка щоки, язика та ясенний край. Некроз та виразка слизової оболонки найчастіше починаються з ясенного краю, і вже потім розповсюджуються на інші відділи порожнини рота [66-67].

Т.В. Попруженко підкреслює, що виразково-некротичні ураження зазвичай супроводжуються кровоточивістю ясен або іншими проявами геморагічного синдрому. Ясна набухають, стають набряклими, на них з'являються виразки розміром не більше 1 см у діаметрі, вкриті білувато-сірим нальотом, при видаленні якого оголюється дно, що кровоточить.

Ясенний край набуває сірувато-білого кольору, відбувається некротичний розпад маргінальної частини ясен [68].

Виразки слизової оболонки порожнини рота при гострому лейкозі мають нечіткі межі, їхнє дно вкрите фібринозним нальотом, запалювальна реакція навколо виразок відсутня [69-71].

Виразково-некротичний процес може мати тенденцію до розповсюдження та проникнення вглиб тканин, м'язів та окістя [72].

Геморагічні та виразково-некротичні процеси часто виникають на фоні гіпертрофії ясен [73-74]. L. Sygar(1960) розцінює появу раптової гіпертрофії ясен у поєднанні із геморагіями, виразково-некротичними процесами у порожнині рота на фоні прогресуючого схуднення та слабкості як вказівку на розвиток лейкозу.

Гіпертрофія ясен частіше має дифузний характер, але в окремих випадках може бути локалізованою на окремій ділянці. Сосочки збільшуються у розмірі, іноді навіть повністю закриваючи коронки зубів, процес може супроводжуватися кровоточивістю ясен [75].

Гіперпластичний синдром також може проявлятися збільшенням мигдалин (у 25 % хворих), тканина яких стає набряклою з ділянками крововиливів. Ці процеси можуть поєднуватися із збільшенням лімфатичних вузлів (50%), печінки (49%) та селезінки (30%) [76].

Однією з ранніх ознак ГЛЛ може бути прояв болю в інтактних зубах, що характерні для пульпіту та періодонтиту. Лейкемічні інфільтрати досить часто локалізуються у тканинах періодонту або по ходу нервових стволів, викликаючи невралгії та неврити трійчастого нерва, паралічі та парези мімічної мускулатури [77].

Одним з характерних проявів гострого лейкозу на СОПР є кандидоз. Як відомо, гриби роду *Candida* відносяться до умовно-патогенних мікроорганізмів, частота носіння грибів у здорових дітей складає від 10 до 30% [78-86], тому кандидоз слизової оболонки порожнини рота – захворювання людей із послабленим імунітетом. Враховуючи вторинний імунодефіцит, що розвивається при гострих лімфобластних лейкозах, хворі з патологією кровотворної системи входять до групи ризику № 1 за кандидозним ураженням СОПР [87-92].

За відомостями G.P. Bodey (1990), у 30% випадків у хворих ГЛЛ при мікробіологічному дослідженні виділяється *Candidatropicalis*, а частота висівання *Candida albicans* складає 86% [93-95].

Згідно з даними Y.B. Wahlin, A.K. Holm (1988) кандидоз слизової оболонки порожнини рота можна спостерігати в 7-25 % хворих на гострі лімфобластні лейкози. При дослідженні стану слизової оболонки порожнини рота у хворих ГЛЛ О. Г. Лаптєва (2000) виявила кандидозний стоматит у 30 % випадків [96-99].

При кандидозі СОПР деякі хворі відмічають зуд та печіння у порожнині рота. При об'єктивному огляді можна спостерігати елементи у вигляді білих контурних ліній, нальот білого та коричневого кольору [100].

У хворих із захворюваннями крові найчастіше розвивається гострий псевдомембранозний кандидоз, але зустрічається й гостра атрофічна форма. На слизовій оболонці щок процес переважно локалізується по лінії змикання зубів (58 %). Кандидозний глосит викликає гіперемію слизової в 51% випадків, набряклість в 30%, гіпотрофію ниткоподібних сосочків язика (75%) або їхню атрофію (17%).

Клінічні прояви гострого псевдомембранозного кандидозу виглядають як осередки білого або сірого крихтоподібного нальоту, який легко знімається, поверхня слизової оболонки під ним ерітематозна або така, що кровоточить [101-102].

До одних з проявів кандидозу в порожнині рота відноситься чорний волохатий язик, що характеризується гіпертрофією та гіперкератозом нитковидних сосочків та темно-коричневим кольором дорсальної поверхні язика. Хронічний гіперпластичний кандидоз спостерігається рідко, приблизно у 2% хворих [103-105].

Дані літератури, що вивчається нами, дозволяють зробити висновок, що частота уражень слизової оболонки порожнини рота в пацієнтів із гострим лімфобластним лейкозом є дуже високою. Тому діагностику та тактику лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота в дітей із ГЛЛ необхідно розглядати в контексті цілісності організму дитини, що формується, взаємозумовленості форми та функцій його органів та систем.

1.2. Стан мікробіоценозу та місцевого імунітету в дітей, що страждають на гострий лімфобластний лейкоз.

Функціональний стан імунітету багато в чому визначає ефективність системи протипухлинного захисту організму. Так, уроджені або набуті імунодепресивні стани в 100-1000 разів перевищують ризик пухлинного росту [106-107].

Епідеміологічні дослідження показують, що захворюваність злоякісними новоутвореннями, зокрема, гострим лімфобластним лейкозом [108], у осіб з імунною недостатністю вища, ніж у людей із нормальнюю імунологічною реактивністю.

З іншого боку, пухлинний процес, що виник, впливає на функціонування системи імунітету, тобто розвиток злоякісного новоутворення супроводжується зміною імунологічного статусу хворих [109-110].

Наявні експериментальні докази імунодепресивної дії різних пухлин [111], у тому числі й лейкозів [112].

Таким чином, очевидно, що якщо порушення імунологічної реактивності можуть бути сприятливим фоном для розвитку лейкозу, то й сам лейкозний процес суттєво впливає на імунологічний статус хворого.

Відомо, що у хворих на лейкоз у результаті їх лікування цитостатичними препаратами розвиваються імунодефіцитні стани, зумовлені імунологічними порушеннями. Причому страждає не лише загальний, але й місцевий імунітет порожнини рота, що супроводжується виникненням інфекційних процесів у тканинах, що виконують бар'єрну функцію, до яких відноситься СОПР [113-123].

У роботах останніх років відмічається важлива роль імуноглобулінів у патогенезі різних уражень тканин порожнини рота [124-129]. Так, встановлений факт посилення синтезу імуноглобулінів (*A, G, M*) в уражених

яснах. Це відповідає дослідженням, що показали підвищений вміст імуноглобулінів при захворюваннях пародонту [130].

Дані про вміст *IgG* та *IgA* неоднозначні, оскільки, за одними дослідженнями, при запальних процесах у пародонті відбувається збільшення рівня *IgA*, тоді як інші свідчать про незмінні рівні *IgA*[131].

Секреторний імуноглобулін *A* слині може бути визнаний основним фактором захисту слизових оболонок від дії пошкоджуючих агентів - низьких температур, мікробів, алергенів [131-132].

Результати досліджень показників місцевого імунітету в секреті ротової порожнини показали, що в групі здорових дітей переважним класом імуноглобулінів є *IgA*, концентрація якого в середньому складає 0,39 г/л [128, 132-134].

Встановлено, що в умовах тривалого впливу стресових факторів, падіння резистентності, перевтоми та високого ступеня алергізації вміст у слині імуноглобулінів, а особливо *IgA*, значно падає [135].

Дослідження ряду авторів показали, що вже на початку захворювання пародонту вміст *IgA* у ясенній рідині та слині знижується, що створює сприятливі умови для прогресування запального процесу в тканинах пародонта [131-135].

Аналізуючи зміни рівня імуноглобулінів у процесі розвитку запалення, необхідно пам'ятати про те, що дія продуктів запального осередку різноманітна та залежить від багатьох причин. Тому, не дивлячись на наявність змін цих показників у процесі запалення, встановити чітку закономірність цих змін важко. Крім того, постійно наявні переходи рівнів імуноглобулінів різних класів від зниження до підвищення, які важко порівняти з клінічною картиною [126, 129, 137].

При гострих лімфобластних лейкозах відбувається зниження антибактеріального протиінфекційного захисту організму та розвиток різних запальних процесів у порожнині рота. Це підтверджується дослідженнями, згідно з якими при ГЛЛ відбувається пригнічення фагоцитарної активності

гранулоцитів, зменшення рівня лізоцима та лізинів [138-139]. У стадії ремісії захворювання показники місцевої неспецифічної резистентності покращуються, однак не досягають норми.

При гострому лімфобластному лейкозі активність лізоциму в сировотці крові знижена [140-143]. Збільшення активності лізоциму часто корелює із високим лейкоцитозом, зниження – з лейкопенією.

Таким чином, у механізмі розвитку уражень у порожнині рота при гострому лімфобластному лейкозі важлива роль відводиться стану місцевого імунітету. Разом з тим, дані про характеристику місцевого імунітету при ГЛЛ суперечливі. Так, при гострому лімфобластному лейкозі при надходженні хворих до клініки вміст імуноглобулінів у слині був збільшений, після проведеного курсу специфічної хіміотерапії спостерігалася тенденція до зниження цього показника майже до рівня норми [133].

Однак, у інших роботах наводяться дані про різке зниження вмісту в слині секреторного IgA у більшості дітей, хворих на гострий лімфобластний лейкоз як у активній фазі захворювання, так і в період ремісії [144].

Не дивлячись на неоднозначні думки з приводу вмісту імуноглобулінів у ротовій рідині, деякі автори вважають все ж доцільним проведення імунологічних досліджень (визначення IgA, G, M) для отримання цінної інформації про адаптаційні резерви місцевої імунної системи та для оцінки ефективності лікування різної патології в порожнині рота [145].

Відомо, що інфекції є однією з найчастіших причин смерті хворих із гострим лімфобластним лейкозом, що піддавалися високодозній хіміотерапії [146].

Серед причин розвитку інфекційних ускладнень, окрім лейкоцитопенії та імуносупресії (медикаментозних або пов'язаних із пухлинною прогресією), можна назвати також зниження кілерної здатності лейкоцитів, а також зменшення рівня імуноглобулінів та відсточену чутливість до хіміотерапії [147].

Мікрофлора порожнини рота розглядається як первинна мішень для будь-якого фактору, який прямо або опосередковано впливає на адгезію, колонізаційну резистентність резидентної, транзиторної та додаткової мікрофлори [148]. Порожнина рота – можливий «резервуар» для мікроорганізмів, як постійних, так і набутих, чия патогенність посилюється в умовах проведення хіміотерапії.

Мікробіологічні дослідження є основою для визначення тактики лікування інфекцій в імунокомпрометованих хворих [149].

Розвиток гострого лімфобластного лейкозу супроводжується порушенням функціонування основних захисних систем макроорганізму, у тому числі імунної системи, змінюючи взаємовідносини мікроорганізмів, що населяють ротову порожнину. При цьому щільність мікробних популяцій, колонізуючих СОПР, стає наближеною до бактеріального наповнення зубного нальоту.

Дослідження мікрофлори порожнини рота у хворих на гострий лімфобластний лейкоз показало, що в мікробіоценозі даної групи осіб відбуваються досить значні зміни, як у якісному, так і в кількісному відношенні [150].

Багато дослідників, вивчаючи ураження СОПР при лейкозах, висловлюють думку, що умовно-патогенна флора порожнини рота стає патогенною при зниженні природної резистентності [150-154]. Висока мікробна щільність бактеріальних співтовариств, колонізуючих СОПР, які складаються переважно із умовно-патогенних видів, робить можливим швидкий розвиток деструктивно-запальних процесів слизової оболонки у хворих із ГЛЛ.

Мікрофлора порожнини рота хворих із гострим лімфобластним лейкозом представлена як грампозитивними й грамнегативними бактеріями, так і грибами роду *Candida*, тобто умовно-патогенною флоорою. Представники ж патогенної флори висіваються набагато рідше [39, 155-159].

У багатьох дослідженнях у більшості хворих на гострий лімфобластний лейкоз висівалися представники грампозитивної флори, зокрема, *Streptococcus anhacmoliticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus viridans* та гриби *Candida*; а з представників грамнегативної флори – *Enterobacter*, *Neiseria*, *Citrobacter*, *Klebsiella* [160-162].

Мікрофлора ротової рідини хворих ГЛЛ зазнає критичних змін із розвитком декомпенсованого дисбактеріозу, що призводить до порушення функціонування ротової порожнини як органа. Перш за все, це відбувається за рахунок зменшення, а у ряду хворих – повного зникнення нормальних симбіонтів – слінних стрептококів, лактобактерій та епідермальних стафілококів [51, 163-164].

Відомості, що викладені вище, вказують на надзвичайну важливість кількісних та якісних змін мікробної флори у хворих із гострим лімфобластним лейкозом, вивчення складу якої має велике клінічне значення.

Таким чином, проведення мікробіологічних досліджень в імунокомпрометованих хворих є необхідним, оскільки це дозволяє оцінити особливості збудників у конкретних умовах, скоригувати тактику лікаря в питаннях профілактики та лікування патології СОПР, тим самим знизити можливість інфекційних ускладнень.

1.3. Морфофункциональна характеристика СОПР у дітей з гострим лімфобластним лейкозом при введенні цитостатиків.

Цитостатична хіміотерапія отримала широке розповсюдження при лікуванні онкологічних, аутоімунних та гематологічних захворювань, трансплантації органів, при підготовці до пересадки алогенного кісткового мозгу. Використання помірних та, особливо, високих доз цитостатичних препаратів часто супроводжується розвитком особливого запального процесу в СОПР, який раніше традиційно називався виразковим стоматитом, а у кінці

1980 рр. отримав також нове найменування «мукозиту порожнини рота» [165-168]. Мукозит клінічно проявляється виникненням еритеми, набряку, запалення, атрофії та виразок СОПР, що поєднується з її вираженою болючістю, кровоточивістю, сухістю у роті, втратою смакових відчуттів та порушенням харчування [169-171].

Найбільш виражений стоматотоксичний вплив на СОПР здійснюють алкілуючі агенти, алкалоїди, антиметаболіти та протипухлинні антибіотики. Кінцевим результатом дії цих препаратів є пригнічення клітинної проліферації, головним чином, у результаті пошкодження структури та функції ДНК з розвитком апоптозу. Іншими мішенями цитостатиків є ферменти, необхідні для нормальної реплікації та репарації ДНК, міtotичний апарат клітини [172].

Цитостатики характеризуються високою біологічною активністю та відсутністю вибіркового ефекту, у результаті чого вони викликають пошкодження різних органів та тканин (побічна дія препаратів) — у першу чергу тих, що містять великі популяції клітин, що швидко відновлюються (кістковий мозок, слизова оболонка травного тракту, волосяні фолікули). Майже всі цитостатики є потужними імунодепресантами, багато з них мають мутагенні, тератогенні та канцерогенні властивості [172].

Частота та вираженість уражень СОПР залежить від типу цитостатика, дози, схеми та режиму його введення, попередньої терапії, загального стану організму. Так, частота клінічно вираженого мукозиту порожнини рота варіює, за різними оцінками, від 10-15% — при ад'ювантній хіміотерапії, до 40 - 60% — при первинній хіміотерапії та 80-100% — при підготовці до трансплантації кісткового мозку та стандартній поліхіміотерапії [173-175]. Важкі наслідки цитотоксичної дії препаратів на СОПР можуть змусити клініцистів знизити їхню дозу та порушити режим терапії.

Цитостатики двояко впливають на тканини СОПР. По-перше, вони мають прямий цитотоксичний ефект, який обумовлений безпосередньою пошкоджувальною дією цих препаратів. По-друге, відмічається непрямий

вплив цитостатиків на СОПР, який пов'язаний із впровадженням у її пошкоджені тканини мікроорганіzmів та надходженням продуктів їхньої життєдіяльності на фоні індукованих хіміотерапією тяжкої лейкопенії, вираженого пригнічення імунітету та зниженої секреції сlinи.

Під впливом цитостатиків рельєф слизової оболонки згладжується, зокрема, відбувається зменшення кількості та розмірів ниткоподібних сосочків на дорсальній поверхні язика. Епітеліальні гребені стають менш протяжними та не настільки глибоко вдаються у власну пластинку [75]. Відмічається картина посиленого паракератозу епітелію та наростаючої гідропічної дегенерації клітин його росткового шару [176-177].

Найбільш характерним морфологічним проявом одно- або багаторазового введення цитостатиків є зменшення товщини епітеліального пласти — його атрофія [178-184]. Як показують дослідження, проведені на пацієнтах, що отримують хіміотерапію, помітні гістологічні зміни в СОПР розвиваються ще до виникнення виражених клінічних проявів пошкодження тканин, таких, як виразки [185-187].

Уже в перші дні після введення цитостатичних препаратів відбувається пошкодження епітеліоцитів, яке проявляється зменшенням їх розмірів, вакуолізацією та зернистістю цитоплазми, фрагментацією ядер окремих клітин. Число пошкоджених клітин зростає до 8-10-и діб [188-189].

Ультраструктурне дослідження епітеліоцитів вже через 1-3 доби після введення цитостатиків виявляє збільшений вміст та дезорганізацію тонофіламентів, виражену вакуолізацію цитоплазми, варіації її електронної щільності, появу аутофагії, зменшення числа органел, розширення щілин між клітинами базального та шипуватого шарів, втрату міжклітинних з'єднань [189].

Причиною початкового пошкодження тканин та клітин цитостатиками, окрім їхнього безпосереднього впливу на ДНК, вважають індуковане ними утворення реактивних метаболітів кисню (РМК), або вільних радикалів, які запускають ланцюг біологічних процесів. Пошкоджуються як диференційні,

так і камбіальні клітини базального шару епітелію, а також клітини судин та з'єднувальної тканини власної пластинки СОПР.

Введення цитостатиків у клінічних умовах та при експериментальному моделюванні мукозиту не завжди призводить до повного руйнування епітелію з утворенням виразок, які зазвичай формуються лише при повторному введенні високих доз препаратів, що справляють виражену цитотоксичну дію [190]. У цьому випадку, в результаті масивної загибелі гермінативних/стволових клітин та пригнічення діяльності тих з них, що залишаються у шипуватому шарі, створюється менша кількість клітин, які диференціюються. Останні також посилено гинуть, і в умовах постійного злущування клітин (рогових лусочек) поверхневого шару не здатні підтримати цілісність епітеліального пласти СОПР. Таким чином, внаслідок пошкодження базального шару епітелію порушується його здатність повністю заповнювати спад клітин поверхневого шару внаслідок десквамації.

Пошкодження епітелію цитостатиками, до якого приєднується мікробне ураження, зумовлює посилену міграцію нейтрофілів до власної пластинки та далі — до епітеліального пласти, однак внаслідок нейтропенії вміст цих клітин у тканинах виявляється порівняно невеликим. Встановлено, що у хворих, які отримують хіміотерапію, концентрації нейтрофілів у промивних водах порожнини рота, які відображають їхні рівні у власній пластинці СОПР та в крові, різко знижуються на піку лейкопенії (на 10—14-ту добу) більше, ніж у 200 разів або навіть до невизначеного рівня, повторюючи динаміку концентрації лейкоцитів у крові [191-192].

Кількісна нестача нейтрофільних гранулоцитів (нейтропенія), що розвивається при цитостатичній терапії, поєднується з їхніми глибокими якісними функціональними порушеннями: встановлено, що під впливом цитостатиків відбувається виражене пригнічення їхньої фагоцитарної та мікроцидної активності [193].

При цитостатичній хіміотерапії розвивається дисфункція слинних залоз, яка проявляється вираженим зниженням як об'єму слизу, що

виробляється, так і вмісту ряду її важливих компонентів. Розвивається сухість порожнини рота (ксеростомія), яка характеризується збільшенням в'язкості слизу, зниженням її antimікробних властивостей (що призводить до збільшення популяції мікробів на поверхні СОПР та зубів та зростання ризику розвитку інфекції порожнини рота), порушенням сприйняття смаку та парестезіям, ускладненням жування та ковтання [189].

Слинні залози, що виділяють свій секрет на поверхню СОПР, пошкоджуються цитостатиками не лише подібно до будь-якого іншого органу, але й внаслідок вибіркового накопичення цих препаратів у слизі, що ними синтезується [172, 189].

Структурні зміни слинних залоз при хіміотерапії описані в одиничних роботах. Так, на експериментальній моделі виявлені дегенеративні зміни кінцевих відділів та вивідних проток підщелепної та під'язикової слинних залоз. Різко виражені зміни відмічені в серозних кінцевих відділах та дрібних вивідних протоках [169].

Особливий інтерес представляють зміни численних малих слинних залоз, які розміщуються у СОПР та розсіяні по всій порожнині рота. Хоча вони створюють лише до 10% загального об'єму слизу, вони відіграють важливу роль у захисті слизової оболонки, оскільки слина, що ними продукується, містить дуже високі концентрації муцинів та секреторного IgA [194]. Функціональні дослідження губних залоз у пацієнтів, що отримують хіміотерапію, вказали на зниження вироблення слизу [195].

Згідно з отриманими експериментальними даними, з'єднувальна тканина власної пластинки СОПР є також найважливішою мішенню цитостатиків, які впливають на її окремі клітинні популяції та їхню взаємодію. Від стану власної пластинки — її клітин, компонентів міжклітинної речовини та кровоносних судин — у значній мірі залежить стабільна кінетика епітелію СОПР, як системи, що оновлюється. Тому реакція СОПР на цитостатичну хіміотерапію буде залежати від чутливості до неї різних тканевих компонентів, а також і від факторів клітинної кінетики.

Зокрема, розвитку атрофії епітелію сприяє не лише пошкодження його камбіальних клітин, але й порушення, обумовлені змінами з'єднувальної тканини власної пластинки [196].

Цитостатики впливають на метаболічну активність фібробластів, зокрема, посилюють секрецію простагландині *E*, пригнічують синтез білка та проліферацію. Ряд протипухлинних препаратів має здатність викликати апоптоз фібробластів [197-198].

При цитостатичній терапії, в умовах викликаної нею нейтропенії, не дивлячись на антигенну стимуляцію, вміст нейтрофілів у з'єднувальній тканині залишається незначним, що, у поєднанні з їхньою функціональною неповноцінністю [169], створює умови для безперешкодного розповсюдження мікроорганізмів та їх проникнення до кровоносних судин. Добре відомо, що нейтропенія є одним з головних факторів розвитку септицемії у хворих у ході цитостатичної хіміотерапії, причому в значній частині випадків «вхідними воротами» інфекції слугувала СОПР [173].

Агранулоцити у власній пластинці нормальної СОПР представлени переважно Т-лімфоцитами, вміст яких, як показано на експериментальній моделі, під впливом високих доз цитостатика швидко знижується у власній пластинці слизової оболонки щоки [199]. При цьому, не дивлячись на індуковану імунодепресію, антигенна стимуляція викликає певну активацію місцевої імунної системи та призводить до зсуву балансу про- та антизапальних цитокінів, що характерно для нормальногго стану. Таким чином, у розвитку мукозиту, не дивлячись на імунодепресивний стан, певну роль відіграють лімфоцити — клітини, що забезпечують адаптивний імунітет [200].

Уведення цитостатиків, що відносяться до різних груп, призводить до виражених функціональними порушеннями макрофагів *in vivo*, зокрема, до пригнічення їхньої фагоцитарної та мікробоцидної активності. Між тим, відмічено, що цитостатики не пригнічують повністю здатність макрофагів виробляти цитокіни та фактори росту у відповідь на стимуляцію мікробними

ліпополісахаридами (ЛПС), яка посилюється внаслідок пошкодження покривного епітелію. У макрофагах, зокрема, підвищується експресія фактору некрозу пухлини-альфа (ФНО- α), що поєднується з посиленням пошкодження тканин. Захисну роль при цьому відіграє посилене виділення цитокінів ІЛ-10, яке обмежує розвиток мукозиту [200].

За даними експериментального аналізу, введення цитостатика викликає швидке зменшення числа дендритних антиген-представляючих клітин у власній пластинці СОПР [199]. Ці результати вказують на пригнічення аферентної ланки реакцій клітинного імунітету на рівні власної пластинки.

Міжклітинна речовина з'єднувальної тканини власної пластинки СОПР під впливом цитостатиків також зазнає дегенеративних змін, її колагенові волокна піддаються дезорганізації та фарбуються слабше, ніж у нормі [179]. Руйнування колагенових волокон виявлено приблизно в 50% пацієнтів з мукозитом. Пошкодження міжклітинної речовини з'єднувальної тканини власної пластинки та підслизової основи зі зміною її властивостей сприяє підвищенню проникненості судинної стінки та набряку тканини [201].

Початкові клінічні прояви мукозиту, що розвивається, — еритема та набрякість СОПР — відображають поєднані зміни мікросудин та навколоишньої з'єднувальної тканини власної пластинки. При цьому еритема виникає внаслідок розширення переповнених кров'ю дрібних судин, які надають тканині колір, просвічуючи через епітелій, що тоншає. Набрякість розвивається в результаті пошкодження ендотелію судин з посиленням проникненості судинної стінки та виділенням води та компонентів плазми з крові у гідрофільну основну речовину, об'єм якої при цьому різко зростає, викликає також посилену експресію адгезивних молекул (ICAM-1 та VCAM-1) клітинами ендотелію мікросудин власної пластинки, що сприяє посиленій міграції лейкоцитів з кровоносного русла у СОПР та розвитку запалення.

Наявні дані про те, що ендотелій дрібних кровоносних судин слизової оболонки служить найбільш ранньою мішенню цитотоксичного ефекту при

мукозиті, причому його пошкодження відбувається ще до появи будь-яких помітних гістологічних змін у покривному епітелію [202].

Гістологічно на моделі експериментального мукозиту показано, що у ранній термін хіміотерапії капіляри у власній пластинці СОПР різко розширяються. Спочатку вони переповнені кров'ю, у подальшому виявляється адгезія до їхньої стінки лейкоцитів, які, мігруючи в навколоишню тканину, створюють запальний інфільтрат [190]. Відбувається посилення проникності дрібних судин, розвиток набряку з'єднувальної тканини. Цьому сприяє також збільшення проникності та гідрофільноті основної речовини внаслідок деполімеризації її гліказаміногліканів.

Дані літератури, що була нами вивчена, дозволяють зробити висновок, що частота ускладнень з боку СОПР у пацієнтів з лейкозами при проведенні хіміотерапії дуже висока.

Таким чином, не дивлячись на те, що поліхіміотерапія на сьогодні є найбільш ефективним засобом впливу на перебіг лейкозів, вона має серйозний недолік – можливість токсичного впливу на організм, у тому числі й на слизову оболонку порожнини рота.

1.4. Сучасні методи лікування уражень СОПР у дітей з гострим лімфобластним лейкозом.

Проблема ускладнень антилейкозної терапії є на сьогодні дуже важливою. У ситуації, що склалася, роль лікаря-стоматолога в процесі лікування хворих на гострий лімфобластний лейкоз стає більш відповідальною. Здійснюючи профілактику та лікування ускладнень, що виникають з боку СОПР, він бере безпосередню участь у забезпеченні оптимальних умов для проведення ефективної антилейкозної терапії, а, отже, успіх специфічного лікування у певній мірі залежить також від його зусиль.

В останнє десятиріччя питання лікування хіміотерапевтичних уражень СОПР стали актуальними у зв'язку із переходом на більш інтенсивні програми поліхіміотерапії для лікування гострого лімфобластного лейкозу в дітей.

Етіопатогенетичним лікуванням хіміотерапевтичного стоматиту в дітей з гострим лімфобластним лейкозом є своєчасна та адекватна корекція фармакодинаміки метотрексату фолієвою кислотою [203]. Симптоматичне лікування зводять до застосування антисептичних, анальгезуючих та протизапальних засобів.

Зрошення СОПР содовим 0,1% розчином фолієвої кислоти через кожні 2 години призводили до заживлення виразок у пацієнтів протягом 3 тижнів [204]. Однак автори не наважуються говорити про істинну ефективність цього методу, оскільки вважають свої дані неоднозначними.

Більше 30-ти років тому для антисептичної обробки уражень СОПР використовували 1,0% водний розчин метиленової сині, полоскання порожнини рота 1,0% розчином питної соди, протирання СОПР розчином борнокислого натрію з гліцерином (3:30) .

На сьогоднішній день з антисептиків широке розповсюдження отримав хлоргексидин. Думки вчених суперечливі: одні автори у своїх дослідженнях говорять про неефективність хлоргексидину у пацієнтів, що отримували цитостатичну терапію, а інші відзначають деяке зменшення важкості стоматитів та зниження частоти мукозитів при використанні 0,1% розчину хлоргексидину [205].

Згідно з даними літератури, з метою знеболювання використовуються: 0,5% анастезинова мазь; 0,5 та 1,0% розчини новокаїну для змазування слизової оболонки, аплікації розчинів анестетиків на ділянки ураження. Запропонований метод лікування та знеболення виразок ін'єкціями 0,5% та 1,0% розчинами новокаїну під основу виразки [6, 10, 206]. Однак, на думку деяких авторів, він протипоказаний у хворих з лейкозами у зв'язку із проявом геморагічного діатезу.

Для очищення виразково-некротичних поверхонь радять застосовувати препарати хемолітичної дії – ферменти (тріпсин, хемотріпсин, хімопсин) у вигляді аплікацій на уражені ділянки СОПР. Після очищення виразкових утворень застосовують аплікації препаратів, що сприяють епітелізації

ділянок ураження (масло обліпихи, каротолін, 5,0% метилурацилова мазь, солкосерил та ін.). Від механічного видалення некрозів, особливо вологих, слід утримуватися, оскільки в цьому випадку можлива серйозна кровотеча [6, 10, 13, 14].

Місцеве лікування геморагій СОПР доцільно починати з обережного зняття зубних відкладень, згладжування гострих країв зубів та ретельного очищення міжзубних проміжків [207]. Ці заходи стають тим більш необхідними, що геморагії в порожнині рота виключають використання зубної щітки та жування твердої їжі.

Короткочасне послаблення кровоточивості ясен досягається застосуванням тиску, холоду, аплікацій судинозвужуючих засобів (адреналіну, норадреналіну). У якості гемостатичних засобів місцевої дії застосовують гемостатичну та желатинову губки, тромбопластин, тромбін, розчини адраксона та амінокапронової кислоти у вигляді аплікацій, гемостатичну марлю для тампонади [1, 8, 10, 17].

У дітей з гострими лейкеміями на фоні зниження активності імунітету, тривалої антибіотикотерапії, противопухлини хіміотерапії та незадовільної гігієни порожнини рота часто зустрічається кандидомікоз.

З приводу застосування протигрибкових препаратів думки вчених також розходяться. За деякими даними загальне лікування складається з призначення великих доз вітамінів С, А, РР, групи В [208], призначення протигрибкових антибіотиків: ністатину, леворину, клотримазолу, флюконазолу. Для місцевого лікування використовують полоскання розчином ністатину, смоктання таблеток ністатину, розчин Люголя 20% [209-210]. Інші автори вважають, що використання ністатину для пригнічення росту колоній та попередження фунгемії є неефективним методом [211-212]. Так, кандидостоматит у дітей з лейкозом розвивався на фоні ністатину не тільки рідше, але навіть частіше, ніж поза ністатин-профілактикою [213]. Автор відмічає хороші результати при застосуванні нізоралу, який у шість разів ефективніший за ністатин. Обговорюється можливість використання

міконазолу, клотримазолу та кетоконазолу, що дали клінічний ефект у 42-50% хворих на кандидоз на фоні цитостатичної терапії лейкозу [209-214].

Таким чином, з питань лікування стоматитів у хворих на гострий лімфобластний лейкоз, що піддаються хіміотерапії, є багато суперечливих моментів, що дозволяють зробити висновок про те, що розробка найбільш ефективних підходів до профілактики та лікування ускладнень на СОПР залишається актуальним завданням.

Нераціональне використання багатьох препаратів, рекомендованих для лікування захворювань СОПР, може негативно впливати на облігатних представників аутофлори порожнини рота та місцеві фактори антибактеріального захисту. У зв'язку з цим перспективним напрямком у лікуванні захворювань СОПР у дітей з гострим лімфобластним лейкозом стало використання пробіотиків, діючими компонентами яких є штами представників нормальної мікрофлори з високими антагоністичними, ферментативними та імуностимулюючими властивостями [215-220].

Останнім часом добре зарекомендували себе для лікування захворювань СОПР кверцетин, що має ангіопротекторну, антиоксидантну та протизапальну дію, та пробіотик інулін, який стимулює ріст пробіотичної мікрофлори і тим самим усуває прояви дисбіозу. Також довів свою високу ефективність гель Квертулін – препарат, який містить кверцетин, інулін та цитрат кальцію [221-223].

Обґрунтованим є використання препаратів, які нормалізують систему мікроциркуляції слизової оболонки порожнини рота, - Трентал, Катомас [224-225].

Таким чином, на підставі інформації, що наявна у вітчизняній та іноземній літературі з питання, що вивчається, стає очевидною та значущою необхідність поглиблленого обстеження стану слизової оболонки порожнини рота у дітей із гострим лімфобластним лейкозом.

Суперечливість даних, що наводяться, та низька ефективність традиційно застосовуваних медикаментозних засобів лікування

хіміотерапевтичних ускладнень у порожнині рота в дітей з ГЛЛ визначила необхідність пошуку нових методів лікування.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження.

У сучасній стоматології вирішено багато питань відносно профілактики та лікування проявів на слизовій оболонці порожнини рота при різних системних захворюваннях у дітей, у тому числі при гострих лімфобластних лейкозах. Однак існують додаткові причини, які негативно впливають на ефективну реалізацію лікувально-профілактичних заходів, і до них, у першу чергу, відноситься поява нових видів протокольного лікування хіміотерапією, що суттєво знижує резерви клітинного, гуморального, специфічного та неспецифічного імунітету в дітей. Дослідженнями різних авторів у зв'язку з цим доведена зміна клінічних проявів на слизовій оболонці порожнини рота в дітей при гострих лімфобластних лейкозах. Не викликає сумніву, що зміни в порожнині рота відображають закономірності патогенезу стоматологічної патології, оскільки вони обумовлені етіологічною, патогенетичною та функціональною інтеграцією всіх систем організму, і це набуває особливої значущості при вивченні клініки, діагностики та розробки нових схем лікування та профілактики проявів на слизовій оболонці порожнини рота в дітей при гострих лімфобластних лейкозах.

2.2. Характеристика об'єктів клінічних досліджень.

У клінічних дослідженнях взяла участь 161 дитина у віці від 2-х до 18-ти років. З них у 126 дітей був діагностований гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) та 35 соматично здорових дітей. Глибокі клінічні та лабораторні дослідження проводили в 126 дітей з ГЛЛ. Основну групу дослідження склала 91 дитина. Розподіл цих дітей за віком та статтю наведений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Розподіл дітей основної групи за віком та статтю

Стать		Вік дітей, що обстежуються (роки)					Всього
		2-5	6-8	9-11	12-14	15-18	
Хлопчики	<i>n</i>	18	7	6	12	15	58
Дівчатка	<i>n</i>	9	5	4	7	8	33
Всього	<i>n</i>	27	12	10	19	23	91

До групи порівняння увійшли 35 дітей у віці від 2-х до 18-ти років, які хворіли на ГЛЛ та ураження СОПР лікувалися за стандартними методиками. Розподіл цих дітей за віком та статтю наведений у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Розподіл дітей на групи порівняння згідно з віком та статтю

Стать		Вік дітей, що обстежуються (роки)					Всього
		2-5	6-8	9-11	12-14	15-18	
Хлопчики	<i>n</i>	6	3	3	4	4	20
Дівчатка	<i>n</i>	4	3	2	3	3	15
Всього	<i>n</i>	10	6	5	7	7	35

Верифікацію діагнозу в дітей, хворих на ГЛЛ, проводили згідно з даними:

I. Клінічного обстеження:

- Інтоксикаційний синдром (загальна слабкість, нездужання, запаморочення, швидка втомлюваність, відсутність апетиту, субфебрілітет);
- Геморагічний синдром (наявність на тілі не властивих раніше гематом, геморагій, петехій, часті носові кровотечі);

3. Проліферативний синдром (різке збільшення всіх груп лімфатичних вузлів, гепатосplenомегалія, наявність лейкемідів);

ІІ. Лабораторних методів обстеження:

1. Загальні аналізи крові з розгорненою лейкоцитарною формулою + ретикулоцити:

- а) анемія 2-3 ступеня;
- б) лейкоцитоз або лейкопенія;
- в) переважання лімфоцитозу;
- г) різке підвищення ШОЕ;
- д) тромбоцитопенія.

2. Аналіз стернального пунктату – наявність бластних клітин у кількості 50 - 100% (при нормі до 5%).

Для уточнення підваріанту перебігу ГЛЛ (L_1 , L_2 , L_3), що характеризує ступінь зложісності перебігу захворювання, у референтну лабораторію направлялися мазки кісткового мозку та рідка кров, де проводилися морфологічні, цитологічні, цитохімічні та імунологічні дослідження.

L_1 – прогностично сприятливий варіант перебігу ГЛЛ, L_2 , L_3 – прогностично несприятливі варіанти перебігу ГЛЛ.

Залежно від етапу клінічного перебігу гострого лімфобластного лейкозу, дітей розподілили на три підгрупи (гострий період, ремісія, рецидив). Розподіл цих дітей наведено у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3.

Розподіл дітей відповідно до клінічного перебігу гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ)

Групи дітей з ГЛЛ		Етапи клінічного перебігу ГЛЛ			Всього
		Гострий період	Ремісія	Рецидив	
Основна	n	41	25	25	91

Порівняння	n	20	5	10	35
Всього	n	61	30	35	126

2.3. Клінічні методи досліджень.

Обстеження проводилося в умовах стаціонарного відділення гематології Дніпропетровської обласної дитячої клінічної лікарні №8 з використанням стоматологічного дзеркала та зонда, а також спеціального пуговчатого зонда для оцінки стану тканин пародонту.

Результати обстеження заносилися в спеціальні карти ВОЗ, у яких фіксувалися ураження слизової оболонки порожнини рота.

Для оцінки гігієнічного стану порожнини рота в дітей 2-5 років використовували індекс Федорова-Володкіної (1971), заснований на фарбуванні зубного нальоту вестибулярної поверхні нижніх шести фронтальних кубів.

Для визначення індексу фарбували вестибулярну поверхню нижніх різців та кликів йодовмісним розчином Шиллера-Писарева. Критерієм оцінки гігієни порожнини рота був умовний підрахунок площи поверхні зуба, вкритий зубним нальотом, виражений у цифрах.

Для оцінки гігієнічного стану порожнини рота в дітей, старших 5 років, використовували індекс Грін-Вермільона (1964), заснований на фарбуванні зубного нальоту вестибулярної та оральної поверхні зубів.

Для визначення індексу фарбували щічну та язикову поверхні всіх перших молярів та губну поверхні всіх перших різців (індекс Грін-Вермільона) йодовмісним розчином Шиллера-Писарева. На всіх поверхнях спочатку визначали зубний наліт, а потім зубний камінь (індекс OHI-S). Критерієм оцінки гігієни порожнини рота був умовний підрахунок площи поверхні зуба, вкритої зубним нальотом, виражений у цифрах.

Для визначення товщини зубного нальоту використовували гігієнічний індекс *Silness-Loe* (1964). Після ретельного висушування 14, 11, 26, 34, 31, 46

зубів кінчиком зонда визначали товщину зубного нальоту в пришійній області на 4-х поверхнях (вестибулярній, язиковій та обох контактних). Результати оцінювали у балах: 0 балів – наліт біля шийки не визначається; 1 бал – наліт візуально не визначається, лише на кінчику зонда, якщо провести біля шийки зуба; 2 бали – візуально визначається помірне накопичення зубного нальоту на поверхні зуба; 3 бали – інтенсивне відкладення зубного нальоту на поверхнях зуба та в міжзубних проміжках.

Оцінку стану пародонту проводили за такими клінічними ознаками: кольору, форми, розміру ясенних сосочків, наявності кровоточивості при пальпації та зондуванні ясенної борозни, визначали цілісність зубо-ясеного з'єднання з метою диференційної діагностики з пародонтитом.

Для об'єктивної оцінки стану тканин пародонту в дітей проводили комплексне дослідження тканин пародонту з використанням пародонтальних індексів: РМА (%), індексу кровоточивості, проби Шиллера-Писарева. Визначення та підрахунок індексів проводився за загальноприйнятими методиками.

Кровоточивість ясен за Mühlemann, A.S. Mazor (1958) встановлювали в області $\underline{6 \ 2} | 4 ; \overline{4 | 2 \ 6}$ зубів. Ступінь 0 – означає відсутність кровоточивості; ступінь 1 – при зондуванні ясенної борозни утворюється точка; ступінь 2 – ізольована пляма; ступінь 3 – після зондування міжзубний проміжок заповнюється кров'ю; ступінь 4 – сильна дифузна кровотеча, кров відразу після зондування витікає у ясенну борозенку.

Для оцінки ступеня запальних змін у пародонті був обраний індекс РМА (Парма) з додатковим використанням проби Шиллера-Писарева, що дозволяє, з одного боку, оцінити розповсюдженість запального процесу в тканинах пародонту та визначити (за формулою) ступінь важкості гінгівіту (до 25 % – легкий, від 25 % до 50 % – середній та вище 50 % –тяжкий ступінь гінгівіту) та, з іншого боку, показує ступінь запалення ясен біля кожного зуба (або секстанта). Фарбування ясен йодовмісним розчином

(проба Шиллера-Писарева) доповнюює даний індекс та дає можливість більш об'єктивно оцінити ступінь запалення ясен за інтенсивністю забарвлення. Індекс РМА рекомендований ВОЗ при обстеженнях пародонту та частіше за інші індекси зустрічається в спеціальній літературі, що робить наші дані порівняними з результатами інших дослідників.

Повторні обстеження проводилися через 1 місяць (після лікування), 3, 6 місяців та через один рік.

2.4. Лабораторні методи досліджень.

2.4.1. Біохімічні методи дослідження.

Біохімічні дослідження проводилися в ротовій рідині пацієнтів. Аналіз досліджень ротової рідини проводили перед виконанням лікувальних заходів, безпосередньо після курсу лікування, через 3, 6 та 12 місяців. Ротову рідину збирави вранці натщесерце.

З метою визначення показників вільнорадикального окислення ліпідів та стану антиоксидантної системи проводилися такі дослідження:

Рівень малонового діальдегіду (МДА) визначали за допомогою тіобарбітурової кислоти, в результаті взаємодії з якою створюється зафарбований тріметиновий комплекс [226]. Концентрація МДА пропорційна інтенсивності забарвлення, яку виражали у мілімолях на 1 мл ротової рідини.

Активність каталази в ротовій рідині визначали за допомогою методу М.А. Королюк, заснованого на здатності перекису водню, що утворився в присутності каталази, поєднуватися із молями молібдену в стійкий памаранчевий комплекс [227]. Інтенсивність забарвлення комплексу пропорційна активності каталази, яку виражали у мілікаталах на 1 літр ротової рідини. 1 катал – це здатність ферменту каталізувати створення 1 моля перекису водню.

Визначення активності уреази в ротовій рідині проводили за допомогою субстрата сечовини, яка в присутності уреази розщеплюється до аміаку, кількість якого реєструють за реакцією з реактивом Несслера [228,

229]. Активність уреази виражали у мікромолях аміаку, що утворився за 1 хвилину в 1 літрі ротової рідини (мкмоль NH₃ / хв·л).

Визначення ступеня дисбіозу порожнини рота проводили ферментативним методом за Левицьким А.П. (2006) [230], який розраховували за співвідношенням відносної активності уреази та лізоциму за формулою:

$$СД = \frac{У_{відн.}}{Л_{відн.}} \quad (2.3)$$

У_{відн.} – відносна активність уреази;

Л_{відн.} – відносна активність лізоциму.

2.4.2. Імунологічні методи дослідження.

Для вивчення неспецифічної резистентності в порожнині рота визначали такі показники місцевого імунітету, як лізоцима та α - дефензінів у ротовій рідині.

Для визначення вмісту лізоциму ротової рідини використовувалися індикаторні мікроорганізми *Micrococcus Lisodeicticus* – НВО «Біохім реактив» (м. Санкт-Петербург)[235, 236]. Дослідження проводилися фотоколориметричним методом, що визначає різницю ступеня екстинкції на довжині хвилі 540 нм (зелений фільтр) через 15 та 180 хвилин.

Для визначення рівня лізоциму та α-дефензинів ротову рідину збирави натщесерце вранці, без попередніх гігієнічних заходів.

Людські *дефензини* нейтрофілів (α-дефензини) відносяться до сімейства катіонних трисульфомісних мікробіцидних білків. Крім мікробіцидної активності ці білки проявляють хемотоксичну, імуномодулючу та цитотоксичну активність та задіяні в захисті організму та запальних процесах.

Визначення рівня а-дефензинів (ННР 1-3) у ротовій рідині досліджували методом імуноферментного аналізу («НВТ», Голандія). Діапазон вимірювання: 156-10000 пг/мл. Чутливість 156 пг/мл.

2.4.3. Мікробіологічні методи дослідження.

Для визначення мікробного пейзажу різних біотопів у ротовій порожнині в пацієнтів бралися посіви натщесерце з 3 основних точок: 1 – ротова рідина; 2 – зубний наліт з вестибулярної поверхні молярів нижньої щелепи; 3 – рідина зубоясеного желобку в області центральних різців верхньої щелепи (ясенна рідина) [152].

Для дослідження використовувалися наступні поживні середовища: кров'яний агар – для виділення чутливих мікроорганізмів та визначення гемолітичної активності, жовтково-сольовий агар (ЖСА) для виділення стафілококів, агар ЕНДО – для виділення кишкових бактерій та середовище Сабуро – для виділення грибів, лактобактар – для виділення лактобактерій. Чашки з посівами підлягали інкубації при температурі 37°C протягом 48 годин. Подальша ідентифікація проводилася за загальноприйнятими методиками [153, 154]. Для орієнтовної оцінки кількісного росту мікроорганізмів використовувалися критерії (підрахунок колонієутворюючих одиниць) згідно з наказом МОЗ СРСР від 22.04.1985 р. №535 «Про уніфікацію мікробіологічних методів дослідження, що застосовуються в клініко-діагностичних лабораторіях лікувально-профілактичних установах»: 1 – дуже мізерне зростання – зростання одиничних колоній (до 10) \approx до 10^4 ; 2 – мізерне зростання – зростання 10-25 колоній $\approx 10^4$; 3 – помірне зростання – зростання багатьох колоній, що можуть бути пораховані (не менше 50) $\approx 10^7$; 4 – рясне зростання – суцільне зростання колоній, що не можуть бути пораховані, $\approx 10^8$ та більше. Після цього проводився перерахунок КУО на 1 гр. (мл, см²) досліджуваного матеріалу. Межа роздільної здатності варіювала та складала lg КУО/г (мл, см²).

2.4.4. Біофізичні методи дослідження.

Визначення електрофоретичної рухливості ядер клітин букального епітелію (КБЕ)

Метод, запропонований О.В. Деньгою (1997), полягає в оцінці рівня загальної та місцевої неспецифічної резистентності організму, у тому числі порожнини рота, за комплексом вимірюваних зарядових параметрів КБЕ: відсотка рухомих ядер та плазмолем клітин, їхніх амплітуд та, отже, й швидкості зміщування, співвідношення цих амплітуд [237].

Завдяки даній методиці можна об'єктивно оцінити стан клітинного метаболізму, а, відповідно, й загальну функціональну активність клітини.

Клітини букального епітелію брали легким зішкрабом натщесерце, після полоскання порожнини рота. Препарати готовувалися за методикою [237]. Відсоток поживних ядер та плазмолем КБЕ оцінювався за допомогою біологічного мікроскопу при збільшенні у 480 разів для 100 непошкоджених клітин у кожному препараті. Амплітуди зміщення ядер та плазмолем оцінювалися за допомогою окулярної лінійки.

2.5. Методи вивчення властивостей ротової рідини.

2.5.1. Вивчення швидкості салівації.

Швидкість салівації визначали шляхом замірювання нестимульованої ротової рідини, зібраної протягом 5-ти хвилин у градуйовані мензурки. Одиниці виміру швидкості салівації – мл/хв. Швидкість салівації визначали за формулою:

$$v_c = \frac{V}{t},$$

де V – об'єм слизи, t – час.

2.5.2. Вивчення в'язкості ротової рідини.

В'язкість ротової рідини була досліджена віскозиметром Оствальда триразово через 2-3 години після прийому їжі. Забір ротової рідини здійснювали за методикою, запропонованою В.К. Леонтьєвим та Ю.А. Петровичем [238].

2.6. Методики комплексного лікування уражень СОПР у дітей з гострим лімфобластним лейкозом.

Усі діти, щодо яких проводили клінічні дослідження, були розподілені на 2 групи – основну та порівняння. Дітям даних груп видаляли зубний наліт та проводили санацію порожнини рота. Систематично повторювали та контролювали гігієнічний догляд.

Усі діти обох груп гігієну порожнини рота здійснювали за допомогою чищення зубів дуже м'якими або м'якими дитячими зубними щітками та дитячою зубною пастою (відповідно до віку), протизапального зубного еліксиру «Лізомукоїд», що не містить спирту, який був розроблений відділом біотехнологій ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії АМНУ» (зав. відділом – д.б.н., проф. Левицький А.П.). До складу даного еліксиру входить природний фермент з яєчного білка лізоцим, що має здатність розчиняти клітинну оболонку бактерій, пригнічувати розмноження вірусів, стимулювати імунітет, здійснюючи при цьому протизапальну дію, що посилюється в присутності цетавлона. Овомукоїд стабілізує та захищає лізоцим від руйнівної дії мікробних протеаз, а також має протизапальну дію, не пригнічуячи при цьому життєдіяльність корисної мікрофлори. Полоскання порожнини рота за допомогою зубного еліксиру проводили два рази на день за 30 хвилин до прийому їжі протягом 1 місяця при дозуванні 1 чайна ложка на 50 мл очищеної води.

Дітям основної групи, окрім гігієни порожнини рота, призначали розроблені лікувально-профілактичні комплекси (ЛПК) залежно від періоду перебігу захворювання: *перший варіант* місцевого лікування застосовувався

у гострий період та під час рецидиву хвороби, *другий варіант* – у період ремісії захворювання.

Вибір препаратів для розробки способів лікування та профілактики продиктований даними, отриманими в результаті мікробіологічних методів дослідження. Тому розробка ЛПК для даного контингенту дітей зумовлена необхідністю як регулювання фізіологічної рівноваги мікрофлори в порожнині рота, так і підвищення природного захисту та прискорення стабілізації регенеративних процесів заживлення СОПР.

«Біовестин–лакто» – пробіотичний препарат, до складу якого входять: *Bifidobacterium bifidum* 792; *Bifidobacterium adolescentis* MC-42 (109 КУО/мл); *Lactobacillus plantarum* 8P A3 (108 КУО/мл); біфідогенні фактори; продукти життєдіяльності лакто- та біфідобактерій. Позитивною відмінною характеристикою мікроорганізмів, що входять до складу препарату Біовестин-лакто, є їх максимальна здатність до швидкого розмноження у кішківнику. Препарат ефективний при проведенні тривалої гормональної, променевої терапії, застосуванні високих доз антибіотиків та цитостатиків. Одним з позитивних моментів даного препарату є можливість його застосування в рідкій формі, що актуально для терапії дітей молодшого віку. Препарат призначали за 30 хвилин до їжі протягом 1 місяця у відповідному віковому дозуванні: дітям від 1 року до 6 років – по 1 мл на кожний рік життя на добу, дітям до 12 років – 6 мл лікувального засобу на добу, діти старші 12 років приймали 12 мл Біовестин-лакто на добу. Для більш комфорtnого прийому рекомендували розвести разову дозу в кип'яченій охолодженій воді, молоці, соку.

«Кандид» – протигрибковий лікувальний засіб, що має широкий спектр дії за рахунок діючої речовини – клотrimазолу, антигрибковий ефект якого зумовлений порушенням продукції ергостерина, який входить до складу мембрани клітин грибів. У результаті дії клотrimазолу проникненість клітинної мембрани змінюється, що й призводить до лізису клітини. Обробку уражених ділянок слизової оболонки антимікотичним розчином для

порожнини рота «Кандид» проводили 3 рази на день по 20 крапель через 30 хвилин після їжі протягом 10 - 14 днів.

«Сангвіритрин» – це суміш бісульфату двох близьких за структурою та властивостями четвертинних бензофенантридинових алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину. «Сангвіритрин» має широкий спектр антимікробної активності, діє на грампозитивні та грамнегативні бактерії, дріжджоподібні та міцелярні гриби, активний у відношенні до антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, має бактеріостатичну дію. В основі механізму антимікробної дії препарату лежить пригнічення бактеріальної нулеази, порушення процесів проникненості стінок клітини, перегородок ділення, будови нулеотиду. Полоскання СОПР антимікробним препаратом «Сангвіритрин» проводили 3 рази на день через 30 хвилин після їжі протягом 10-14 днів у розведенні 40-50 крапель на 200 мл води.

«Виноградний» – мукозальний гель, розроблений відділом біотехнології ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (зав. відділом – д.біол.н., проф. Левицький А.П.), який містить велику кількість поліфенольних речовин з листя винограду. У складі поліфенолів винограду виявлені біофлавоноїди, що мають Р-вітамінну активність, антоциани, яким властива противиразкова дія, хлорогенова кислота, що спричиняє антимікробну та гепатопротекторну дію, а також ресвератрол, який пригнічує розвиток злюкісних новоутворень. Обробку уражених ділянок СОПР проводили через годину після їжі вранці протягом 10-14 днів у випадку першого варіанту лікування та два рази на день через годину після їжі протягом 1 місяця – у другому варіанті лікування.

«Квертулін» – мукозальний гель, розроблений відділом біотехнології ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (зав. відділом – д.біол.н., проф. Левицький А.П.). «Квертулін» складається з трьох компонентів: пребіотик інуліну з коренів цикорію, флавоноїда кверцетину з плодів софори та цитрату кальцію. Інулін є одним із сильних пребіотиків, що сприяють зростанню та розмноженню пробіотичної мікрофлори. Кверцетин

має виражені мукозопротекторні та гепатопротекторні властивості за рахунок здатності спричиняти антиоксидантну дію, пригнічувати активність деструктивних ферментів (гіалуронідази, колагенази, еластази, фосфоліпази А₂). Цитрат кальцію — найбільш біодоступна форма кальцію, що має мукозопротекторні та протизапальні властивості. Аплікації гелю на ясна та СОПР проводили через годину після їжі ввечері протягом 10-14 днів.

«Катомас» — препарат антиоксидантних вітамінів та провітамінів на основі збалансованої суміші рослинних масел (соєве, кукурудзяне, гірчичне масло, beta-каротин, alpha- та gamma-токофероли). Препарат є натуральним продуктом на основі цілющого масла сої, має чудові рано- та виразкозагоюючі властивості, а за ефективністю перевершує обліпихове масло, але, на відміну від нього, не має протипоказань для внутрішнього застосування при захворюваннях жовчо-вивідних шляхів, оскільки є легким жовчогінним засобом. Поліненасичені жирні кислоти рослинних масел катомаса є незамінними в обміні речовин, що регулюють багато функцій організму, включаючи синтез холестерину, передачу нервових імпульсів, стан стінок кровеносних судин, жировий обмін у печінці. Для прискорення процесів епітелізації використовували аплікації препарату антиоксидантних вітамінів та провітамінів «Катомас» 2 рази на день через 30 хвилин після їжі протягом 14 днів, починаючи з третього тижня лікування.

Таблиця 2.4

Варіанти лікування СОПР при ГЛЛ по групах дітей

Групи		Варіанти лікування	Кількість пацієнтів
Основна	I	ГПР + «Лізомукоїд» + мукозальний гель «Виноградний» + «Квертулін» + пробіотик «Біовестин-лакто» + «Кандид « + «Сангвіритрин» + «Катомас»	96

	II	ГПР + «Лізомукоїд» + мукозальний гель «Виноградний» + «Біовестин-лакто»	30
Порівняння		ГПР + полоскання «Лізомукоїд»	35
		Всього	161

I – гострий період + рецидив

II – ремісія

Діти обох груп (основної та порівняння) отримували загальне лікування основної патології – ГЛЛ.

Лікування дітей з ГЛЛ проводять за протоколами БФМ – 90 (Берлін, Франкфурт-на-Майні, Мюнхен), яке передбачає включення всіх груп цитотоксичних препаратів, що впливають на різні фази мітозу бластної клітини.

У гострий період та рецидив ГЛЛ у дітей протокольне лікування поділяється на три фази (три протоколи):

I протокол – індукція ремісії. На цьому етапі діти приймають високі дози гормональної терапії, протипухлинних антибіотиків, цитостатиків, антиметаболітів, алкалоїдів, алкілюючих агентів.

«М» протокол – консолідація. Основна терапія спрямована на прийом високодозових цитотоксичних антиметаболітів.

II протокол – реіндукція. На цьому етапі діти приймають знижуючі дози гормональної терапії, протипухлинних антибіотиків, цитостатиків, антиметаболітів, алкалоїдів, алкілюючих агентів.

Усе протокольне лікування проводиться на фоні супроводжувальної терапії: замісної (переливання компонентів крові), дезінтоксикаційної, антибактеріальної, симптоматичної.

У період ремісії ГЛЛ діти отримують підтримуючу терапію цитотоксичними антиметаболітами протягом одного року.

Тривалий період лікування основного онкогематологічного захворювання став обґрунтуванням для призначення профілактичних заходів дітям на всіх етапах протокольного лікування ГЛЛ.

Усі діти обох груп гігієну порожнини рота здійснювали за допомогою чищення зубів дуже м'якими або м'якими зубними щітками та дитячою зубною пастою (відповідно до віку), протизапального зубного еліксиру «Лізомукоїд», що не містить спирт.

Дітям основної групи, крім гігієни порожнини рота, призначали у перший гострий період та період рецидиву ГЛЛ аплікації на ясна та СОПР мукозального гелю «Квертулін» та препарату антиоксидантних вітамінів та провітамінів «Катомас». Препарати застосовували через 30 хвилин після їжі два рази на день. «Квертулін» – протягом перших 7 днів, «Катомас» – починаючи з другого тижня.

У період ремісії гострого лімфобластного лейкозу, крім гігієни порожнини рота, призначали аплікації на ясна та СОПР мукозального гелю «Квертулін» два рази на день через 30 хвилин після їжі протягом 14 днів.

Загальна тривалість профілактичних заходів для всіх періодів перебігу ГЛЛ складала 14 днів та повторювалася протягом усього періоду протокольного лікування ГЛЛ через один місяць.

2.7. Статистичні методи обробки даних.

Результати дослідження були піддані варіаційно-статистичній обробці у відповідності до мети та задач кожного розділу роботи. Обробка результатів досліджень проводилася з використанням загальноприйнятих методів математичної статистики: для кількісних ознак – параметричними методами, та для якісних – непараметричними [239, 240].

Аналіз результатів проводився на основі оцінки достовірності різних середніх величин виборок шляхом розрахунку помилок середніх значень.

Середнє значення величини у виборці знаходили за формулою:

$M = m_1 + m_2 + m_3 + m_4 + \dots + m_n / n = i / n \sum M_i$, де

M_i – варіант значення;

Σ – знак підсумування варіанти в межах від першої (m_1) до n -ї варіанти;

n – загальна кількість варіант.

Середнє квадратичне відхилення: $\delta = \sqrt{\Sigma (M_i - M_{\bar{i}})^2 / n - 1}$.

Помилку середньої знаходили за формулою: $m = \delta / \sqrt{n}$.

Для виявлення достовірності порівнюваних величин використовували критерій Стьюдента: $t = M_1 - M_2 / \sqrt{m_1^2 - m_2^2}$.

За мінімальну допустиму вірогідність відповідно до рекомендацій для медичних досліджень приймали $p < 0,05$, тобто вірогідність безпомилкового прогнозу складала 95% та більше.

Дані результатів обстеження та лікування дітей з ураженнями слизової оболонки порожнини рота на фоні гострого лімфобластного лейкозу зберігалися, оброблялися та вимірювалися за допомогою ліцензійного програмного продукту Microsoft Excel 2003® Statistica v6.1 (StatSoft Inc. США) (mu. № AJAR909E415822FA).

РОЗДІЛ 3

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА СТАН РІВНЯ ГІГІЄНИ ПОРОЖНИНИ РОТА В ДІТЕЙ З ГОСТРИМ ЛІМФОБЛАСТНИМ ЛЕЙКОЗОМ

3.1. Результати епідеміологічного обстеження дітей з гострим лімфобластним лейкозом.

Питання поєднаних уражень порожнини рота та внутрішніх органів серед проблем стоматології в даний час займають важливе місце, оскільки дозволяють відобразити сутність генези захворювань, що проявляються на слизовій оболонці порожнини рота. Слизова оболонка порожнини рота, як і організм у цілому, є сприйнятливою до дій екзо- та ендогенних факторів, які провокують її захворювання. Зміни СОПР найчастіше є першими ознаками – маркерами – загальносоматичних патологічних процесів, що виникають, вивчення яких дозволяє проводити ранню діагностику багатьох захворювань внутрішніх органів [1, 2, 7, 9, 11].

Важливо відзначити, що останнім часом відмічається повсюдне зростання захворюваності гострими формами лейкемії, що зумовлено несприятливою екологічною обстановкою, збільшенням радіаційного фону, хімічними канцерогенами [12, 16, 17, 26, 27].

Часто саме стоматологи вперше звертають увагу на зміни в порожнині рота, характерні для системних захворювань. Крім того, сучасна діагностика суттєво впливає на вибір симптоматичного стоматологічного лікування при цих захворюваннях [38, 53, 67].

Патологічні процеси, що виникають у кровотвірній системі при гострому лімфобластному лейкозі, мають у тій чи іншій мірі своє відображення в усіх тканинах організму, але найбільш ранні та достатньо чітко виражені порушення визначаються у порожнині рота [9, 10, 11, 12, 13].

У даний час, не дивлячись на успіхи, досягнені у терапії лейкозів, найбільш гострою стає проблема збільшення числа хворих з ускладненнями

в порожнині рота, викликаними застосуванням протилейкозних препаратів. Причому, чим інтенсивніше залежно від клініко-гематологічних показань проводиться курс тієї чи іншої хіміотерапії, тим більш виражені патологічні зміни слизової оболонки порожнини рота виявляються у пацієнтів.

Для загальної характеристики, структурного аналізу розповсюдженості стоматологічних захворювань нами було обстежено 126 дітей з гострим лімфобластним лейкозом у віці від 2 до 18 років. Усі обстежені діти знаходилися на лікуванні у онкогематологічному відділенні КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня № 8». Серед них – 44 дівчинки, що складає 34,9% та 82 хлопчики і це відповідає 65,1%. Усі обстежені пацієнти були поділені на 3 підгрупи залежно від клінічного протікання гострого лімфобластного лейкозу: 1 підгрупа – це 61 дитина (48,4%) з першим гострим періодом ГЛЛ; 2 підгрупа складала 30 дітей (23,8%) з ГЛЛ у стадії ремісії, а до 3 підгрупи ввійшли 35 пацієнтів (27,8%) з рецидивом ГЛЛ. У кожній підгрупі в пацієнтів вивчали показники гігієни порожнини рота та стан тканин пародонту за допомогою індексної оцінки, прояву на слизовій оболонці порожнини рота.

Основні скарги на зміни в щелепно-лицевій ділянці в усіх групах хворих на гострий лімфобластний лейкоз включали в себе: збільшення лімfovузлів, болючість у порожнині рота, кровоточивість ясен при чищенні зубів та під час прийому їжі, наявність гіпертрофії ясен, сухість у порожнині рота, нальот на язиці (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Перші прояви в порожнині рота в дітей з ГЛЛ, %

Скарги хворих	Перший гострий період (n=61)	Ремісія (n=30)	Рецидив (n=35)
Збільшення лімфовузлів	55,7	13,3	57,9
Болючість у порожнині рота	62,3	21,2	63,2
Кровоточивість ясен	47,4	23,1	49,1
Гіпертрофія ясен	27,3	10,2	28,6
Сухість у порожнині рота	19,1	6,2	20,3
Наліт на язику	42,3	17,8	43,5

Діти з гострим лімфобластним лейкозом також скаржилися на порушення смакового сприйняття, на неприємний запах з роту, почуття оніміння в інтактних зубах та языку. У 3 пацієнтів підозри на гострий лейкоз з'явилися після тривалої кровотечі, що не припинялася, після екстракції зуба.

У 2 дітей з гострим лімфобластним лейкозом порушення загального стану та зміни з боку порожнини рота не відмічалися, і діагноз був поставлений на профілактичному огляді при випадковому дослідженні крові.

За даними епідеміологічного дослідження при гострому лімфобластному лейкозі структура виявлених стоматологічних захворювань у контингенту дітей, що був обстежений, наведених у табл. 3.1, характеризується широким спектром змін органів та тканин порожнини рота.

При об'єктивному дослідженні пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом спостерігалися: блідість кожних покривів обличчя та слизової оболонки порожнини рота (51,7%), збільшення шийних та підщелепних лімфовузлів (46%). Були виявлені зміни з боку червоної облямівки губ у

вигляді сухої форми ексфоліативного хейліту (2,1 – 7,5 %); також відмічались лущення та сухість губ.

Таблиця 3.2

Структура стоматологічних захворювань у дітей з ГЛЛ, %

Захворювання	Перший гострий період (n=61)	Ремісія (n=30)	Рецидив (n=35)
Карієс зубів	73,8	76,6	79,7
Запальні захворювання тканин пародонту	91,1	89,9	91,3
Кандидоз СОПР	85,2	33,3	85,7
Геморагічний синдром на СОПР	70,5	23,3	71,4
Виразково-некротичний синдром	39,4	3,3	45,3
Регіонарний лімфаденіт	55,7	13,3	57,9
Гіперпластичний синдром на СОПР	52,3	19,3	56,7
ОГС або ХРГС	26,2	20,0	28,6
ХРАС	19,7	16,7	20,1
Ксеростомія	8,1	3,3	8,3
Дескваматичний глосит	18,1	6,7	20,0
Ексфоліативний хейліт	6,9	2,1	7,5

У дітей, що були обстежені, відмічено високу розповсюдженість ураження зубів карієсом, яка склала 76,7%. При огляді твердих тканин зубів звернув на себе увагу той факт, що у більшості хворих ГЛЛ емаль втрачала свій бліск, набувала сіруватого відтінку. Крім того, відмічалося зниження її міцності, емаль ставала крихкою. У хворих була велика кількість зруйнованих зубів, причому руйнування коронкової частини зубів у дітей часто проходило без гострої фази пульпіту та періодонтиту.

Важливою задачею наших досліджень було охарактеризувати основні клінічні прояви на СОПР у результаті токсичного впливу хіміотерапії. При

огляді слизової оболонки порожнини рота у хворих ГЛЛ у першу чергу звертає на себе увагу її різка блідість, цианотичність, що зумовлене наявністю у хворих анемії.

При обстеженні тканин пародонту виявлені значні зміни у стані ясен та міжзубних сосочків. Звертає на себе увагу набряк, гіперемія ясен, обмежені вогнища десквамації епітеліального покрову, переважно в області вершин міжзубних сосочків.

Як видно з наведених даних, в усіх групах обстежених виявлялася значна кількість хворих із сухістю у порожнині рота, що пов'язано, скоріш за все, з гіпосалівацією за рахунок дистрофічних процесів у слинних залозах при лейкозах та з кандидозом порожнини рота, явищах анемії, що часто розвиваються при цих захворюваннях.

Під час огляду язика відмічалася його набряклість, що підтверджує фестончатість бокової поверхні та кінчика язика, яка створена відбитками зубів. Патологічні явища на слизовій оболонці язика виявлені у 20 (15,9%) дітей у вигляді десквамативного гlosиту.

У 75 людей, що складає близько 60% обстежених дітей, одночасно з геморагічними проявами на шкірі відмічалися кровоточивість ясен та точечні геморагії на слизовій щок та язика, переважно по лінії змикання зубів – у місцях найбільш вірогідної травматизації СОПР. Вони спостерігалися під час прийому їжі, чищення зубів та зондуванні, хоча у деяких хворих вона була спонтанною.

Крововиливи на слизовій оболонці порожнини рота варіювали за формою, розміром, кількістю та локалізацією геморагічних елементів. У наших спостереженнях геморагічні елементи мали чіткий контур, округлу або овальну форму, розміром від петехій (1 мм в діаметрі) до геморагій (до 3 см в діаметрі). Кількість геморагічних елементів розрізнялася від одиничних до множинних, число яких у деяких хворих доходило до 100.

Одним з найбільш характерних проявів лейкемії в порожнині рота був виразково-некротичний синдром (39,4-45,3 %), за наявності якого хворі

скаржилися на неприємний запах з роту, болючість при чищенні зубів, прийомі їжі та у спокої. Виразково-некротичне ураження відмічалося у 24 дітей у першому гострому періоді, у 1 дитини в стадії ремісії та у 15 під час рецидиву ГЛЛ.

Найчастіше виразково-некротичний синдром спостерігався на слизовій оболонці щок, язика та ясенного краю. Така локалізація елементів на слизовій оболонці щок та язика пояснюється, перш за все, частим пошкодженням цих зон СОПР у результаті прикусування слизової оболонки або в результаті травми слизової оболонки краями зруйнованих зубів.

Виразково-некротичні елементи були вкриті некротичним нальотом брудно-сірого кольору, який важко знімався та оголював кровоточиву поверхню. Не спостерігалися реактивні явища навколоишніх тканин.

Часто виразково-некротичні елементи виникали на місці геморагій. Таким чином, геморагічні прояви були сприятливим фактором для розвитку в подальшому некроза СОПР.

Гіперпластичний синдром проявлявся у вигляді збільшення лімфатичних вузлів, гіпертрофії ясеного краю та гіпертрофії мигдалин. Гіперплазія ясеного краю носила як локалізований, так і генералізований характер. Ясенний край деформувався, сосочки збільшувалися в розмірі, причому, діапазон цього збільшення був різним: від незначної зміни контуру ясеного краю в області шийок зубів до повного закриття коронкової частини зуба гіпертрофірованими яснами.

Процес часто супроводжувався підвищеною кровоточивістю ясен та служив фоном для подальшого розвитку виразково-некротичного гінгівіту. Крім того, важливо відмітити, що гіпертрофія ясен була більш вираженою по краю коронок та при наявності нависаючого краю пломби.

Антибіотики та цитостатичні препарати для лікування ГЛЛ, що використовуються паралельно, змінювали мікрофлору порожнини рота, створюючи сприятливі умови для зростання грибів. Тому при дослідженні

слизової оболонки порожнини рота в дітей з гострим лімфобластним лейкозом дуже часто ми відзначали кандидозне ураження СОПР: 85,2% – у перший гострий період, 33,3% – у стадії ремісії та 85,7 % випадків під час рецидиву ГЛЛ.

При кандидозі СОПР хворі скаржилися на сухість, печіння в порожнині рота, порушення смакового сприйняття. Найчастіше в дітей з ГЛЛ зустрічалися 2 форми захворювання: гострий псевдомембранозний кандидоз та гострий атрофічний кандидоз, причому, найчастіше ці клінічні форми поєднувалися. Хронічні форми кандидозу спостерігалися досить рідко.

При гострому псевдомембранозному кандидозі на слизовій оболонці порожнини рота відмічали наявність характерного сірувато-білого сирного нальоту. Наліт знявся легко, поверхня слизової оболонки під ним представляла собою ділянку гіперемії, без ерозування. Слизова оболонка була трохи набряклою та незначно болючою при пальпації.

На другому місці за частотою випадків був гострий атрофічний кандидоз. У цих дітей сосочки язика мали тенденцію до зменшення розміру та атрофії. Слизова оболонка інших відділів при цій формі кандидозу була стоншеною, сухою, атрофічною, злегка болючою. Гіперемія слизової оболонки при гострому атрофічному кандидозі була незначною.

У випадку хронічного гіперпластичного кандидозу на дорсальній поверхні язика визначалися бляшки сіро-білого кольору, щільно спаяні з підлеглою тканиною. При спробі їх насильного видалення створювалася ерозивна кровоточива поверхня.

Важливе значення має той факт, що кандидоз порожнини рота – часте супутнє захворювання при онкологічній патології, що підтверджують результати наших досліджень – висока уражуваність СОПР кандидозом спостерігається як у гострий період, так і в стадії ремісії та рецидиву.

Таким чином, вивчення стану слизової оболонки порожнини рота та її патологічно-морфологічних параметрів та характеристик дозволяє припустити

наявність у хворого онкогематологічного захворювання з початкового періоду його розвитку. Крім того, дане дослідження у пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом допомагає здійснювати додатковий контроль за перебігом захворювання, давати оцінку прогнозу та ефективності його лікування.

3.2. Стан гігієни порожнини рота в дітей з гострим лімфобластним лейкозом.

Важливість правильного гігієнічного виховання як здорових дітей, так і з соматичною патологією, дуже велика. Оскільки в більшості дітей ще не сформувалася потреба в здоровому способі життя, вони генетично запрограмовані до певного віку на догляд за ними з боку батьків. Тому формування мотивації до проведення гігієнічних заходів по догляду за порожниною рота потребує багато уваги, терпіння та повинно здійснюватися спільними зусиллями стоматолога та батьків.

Стан гігієни порожнини рота в дітей відіграє суттєву профілактичну роль у розвитку як стоматологічних, так і соматичних захворювань. Тому індивідуальна профілактика та особиста гігієна порожнини рота є одним з ефективних методів попередження захворювань як твердих тканин зубів, так і слизової оболонки порожнини рота, визначаючи якість життя дитини.

Аналізуючи дані анкетування, проведеного у 126 дітей з різними стоматологічними захворюваннями на тлі гострого лімфобластного лейкозу, було з'ясовано кратність чистки зубів, проводилося опитування у відношенні індивідуальних засобів гігієни, регулярності та правильності чищення зубів. Результати опитування свідчать про недостатню інформованість дітей та їхніх батьків відносно навичок догляду за порожниною рота та низький рівень гігієнічного виховання.

Гігієнічна інформованість дітей обстежених груп та їхніх батьків з навичками догляду за порожниною рота виявилася на недостатньому рівні (табл. 3.3). Менш, ніж 50% дітей усіх вікових груп мали адекватні навички

гігієни порожнини рота та чистили зуби 2 рази на день – вранці та ввечері. За результатами опитування та перевірки практичних навичок лише 28 дітей чистили зуби 1 раз на день у перший гострий період ГЛЛ, 14 дітей – у стадії ремісії та 8 – під час рецидиву хвороби. Великий відсоток дітей проводили гігієну порожнини рота нерегулярно (не кожен день). Взагалі не мали зубної щітки 15 (11,9%) дітей, в основному молодшого дошкільного віку (2-5 років), у них відсутні елементарні знання та навички по догляду за порожниною рота.

Таблиця 3.3.

Регулярність та кратність проведення індивідуальної гігієни порожнини рота в дітей, що були обстежені (% осіб)

Період клінічного перебігу ГЛЛ	Вікові групи дітей, роки	2 рази на день	1 раз на день	Нерегулярно
Перший гострий період	2-5 (n=21)	-	30,0	70,0
	6-8 (n=9)	11,1	44,4	44,5
	9-11 (n=7)	42,9	28,6	28,5
	12-14 (n=16)	43,8	43,8	12,4
	15-18 (n=18)	44,5	44,5	11,0
Стадія ремісії	2-5 (n=8)	12,5	50,0	37,5
	6-8 (n=5)	20,0	60,0	20,0
	9-11 (n=4)	25,0	50,0	25,0
	12-14 (n=5)	40,0	40,0	20,0
	15-18 (n=9)	55,6	33,3	11,1
Рецидив	2-5 (n=6)	-	16,7	83,3
	6-8 (n=5)	20,0	40,0	40,0
	9-11 (n=3)	33,3	33,4	33,3
	12-14 (n=5)	40,0	40,0	20,0
	15-18 (n=5)	40,0	40,0	20,0

Аналізуючи дані таблиці 3.3, спостерігається тенденція зростання числа дітей, які регулярно чистять зуби (2 рази на день: вранці та ввечері) з їхнім віком, так, у групах дітей 15-18 років визначені найвищі показники регулярної гігієни порожнини рота. Також слід відзначити, що діти з ГЛЛ частіше та якісніше чистять зуби у стадії ремісії основного захворювання та набагато рідше у гострий період або під час рецидиву. Це пов'язано з тим, що догляд за порожниною рота в хворих на гострий лімфобластний лейкоз часто ускладнений у результаті важкого загального стану пацієнтів та через болючі відчуття в порожнині рота при цьому захворюванні, які перешкоджають повноцінній індивідуальній гігієні.

При аналізі гігієнічного стану порожнини рота звертали увагу на характер нальоту на зубах. Крім м'яких назубних відкладень, відмічали й тверді: зубний камінь та щільний пігментований зубний наліт, що зустрічався в усіх досліджуваних групах дітей з ГЛЛ. Частіше за все він розміщувався на шийках зубів з вестибулярної та оральної поверхонь, однак спостерігалися випадки, коли щільна плівка нальоту повністю вкривала зубні поверхні. Слід відзначити, що наліт на зубах не був монохромним, відмічалася різниця в кольорі від жовтого та коричневого – до сіро-чорного. Тверді назубні відкладення у вигляді зубного каменя відзначені у дітей як у гострий період ГЛЛ, так і в стадії ремісії. Отримані дані підтвердили означену тенденцію, яка полягає у відсутності статистичної різниці в гігієнічному стані порожнини рота між дітьми групи першого гострого періоду та рецидиву ГЛЛ, встановленої в результаті аналізу індексів гігієни порожнини рота – індексів OHI-S та Silness-Loe. Достовірні відмінності даних індексів спостерігалися лише у групі дітей, які знаходилися в стадії ремісії гострого лімфобластного лейкозу.

Рівень гігієни порожнини рота оцінювали за сукупністю індексів, враховуючи високий бал. Оцінку результатів дослідження проводили згідно градацією по ВОЗ: «добра», «задовільна», «незадовільна», «погана» гігієна порожнини рота. Отримані дані дослідження наведені у таблицях 3.4 - 3.6.

Таблиця 3.4

Стан гігієни порожнини рота в дітей з ГЛЛ
у перший гострий період, $M \pm m$

Вік дітей	OHI-S (балів)	Silness-Loe (балів)
2-5 (n=21)	2,4±0,12	2,46±0,13
6-8 (n=9)	2,3 ± 0,12	2,35 ± 0,12
9-11 (n=7)	1,5±0,08	1,95±0,11
12-14 (n=16)	1,4 ± 0,07	1,77 ± 0,09
15-18 (n=18)	1,3 ± 0,07	1,55 ± 0,08

Аналізуючи результати проведеного дослідження (табл. 3.4) встановлено, що показники гігієнічного стану виявилися «поганими» або «незадовільними» в усіх вікових групах дітей у перший гострий період ГЛЛ. Так, найгірший стан гігієни порожнини рота спостерігався в дітей молодшої групи (2-5 років): лише 10% «задовільний», більше 50% дітей даної групи мали «поганий» стан гігієни порожнини рота. При цьому гігієнічний індекс OHI-S у дітей з ГЛЛ у перший гострий період складав від $1,3 \pm 0,07$ балів до $2,4 \pm 0,12$ балів, а індекс Silness-Loe – $1,55 \pm 0,08$ балів – $2,35 \pm 0,12$ балів.

Це свідчить про низький рівень гігієнічного виховання молодших школярів 6-8 років та недостатню інформованість батьків дітей молодшої дошкільної групи (2-5 років), що потребує проведення активних форм роботи з навчання гігієни з метою вироблення стійких навичок систематичного догляду за порожниною рота. У групах дітей 9-11 років та 12-14 років з ГЛЛ у перший гострий період у 10,4% обстежуваних гігієна порожнини рота була «доброю». У 72,3% дітей встановлено «задовільний» гігієнічний стан порожнини рота, а «незадовільний» – у 26,3%. При цьому індекс гігієни OHI-S склав $1,4 \pm 0,07$ балів, а Silness-Loe – $1,77 \pm 0,09$ балів.

Однак з віком гігієна порожнини рота покращилася. Так, у віковій групі 15-18-річних дітей гігієнічні індекси OHI-S та Silness-Loe відповідали $1,3 \pm 0,07$ балів та $1,55 \pm 0,08$ балів. При цьому всього лише 15,3% дітей мали гігієну порожнини рота «незадовільною», а у 82,4% та 2,3% була визначена «задовільною» та «доброю» відповідно.

Наведені дані дослідження гігієнічного стану порожнини рота свідчать про те, що в дітей віком 15-18 років незадовільні цифрові значення індексу гігієни виявилися найнижчими, а задовільні та добре – найвищими, що пов’язане, на наш погляд, з усвідомленим розумінням значення тих дій, які робить дитина для покращання свого здоров’я, та ці діти були більш відповідальними порівняно з молодшими школолярами та дошкільнятами у виконанні гігієнічних заходів.

Подібна тенденція спостерігалася в групах дітей з ГЛЛ під час рецидиву захворювання (табл. 3.5).

Так, за даними індексу OHI-S та Silness-Loe у дітей 2-5 років з ГЛЛ під час рецидиву показники були найгіршими та склали $2,5 \pm 0,13$ балів та $2,48 \pm 0,13$ балів, у дітей молодшого та середнього шкільного віку – від $1,5 \pm 0,08$, до $2,4 \pm 0,12$ балів склав індекс Грін-Вермільйона та $1,81 \pm 0,09$ – $2,48 \pm 0,13$ балів – індекс Silness-Loe, у дітей 15-18 років – $1,4 \pm 0,06$ балів та $1,59 \pm 0,08$ балів відповідно.

Таблиця 3.5

Стан гігієни порожнини рота в дітей з ГЛЛ

під час рецидиву, $M \pm m$

Вік дітей	OHI-S (балів)	Silness-Loe (балів)
2-5 (n=6)	$2,5 \pm 0,13$	$2,48 \pm 0,13$
6-8 (n=5)	$2,4 \pm 0,12$	$2,37 \pm 0,12$
9-11 (n=3)	$1,6 \pm 0,08$	$1,97 \pm 0,10$
12-14 (n=5)	$1,5 \pm 0,08$	$1,81 \pm 0,09$
15-18 (n=5)	$1,4 \pm 0,07$	$1,59 \pm 0,08$

Однак, аналізуючи цифрові значення гігієнічних індексів, отриманих у дітей з ГЛЛ у стадії ремісії, можливо зробити висновок, що кількість дітей з незадовільною гігієною була меншою порівняно із групами дітей першого гострого періоду та рецидиву гострого лімфобластного лейкозу (табл.3.6).

Таблиця 3.6
Стан гігієни порожнини рота в дітей з ГЛЛ
у період ремісії, M±m

Вік дітей	OHI-S (балів)	Silness-Loe (балів)
2-5 (n=8)	2,1±0,11	2,27±0,12
6-8 (n=5)	1,8 ± 0,09	2,01 ± 0,10
9-11 (n=4)	1,4±0,07	1,52±0,08
12-14 (n=5)	1,2 ± 0,06	1,37 ± 0,07
15-18 (n=9)	1,1 ± 0,06	1,22 ± 0,06

Таким чином, дослідження гігієнічного стану порожнини рота свідчать про те, що в дітей з гострим лімфобластним лейкозом у середньому гігієнічний індекс відповідає «поганому» у дошкільному (2-5 років) та молодшому шкільному віці (6-8 років). У підлітків виявлена тенденція до покращення гігієнічного догляду за фронтальною групою зубів. Однак насторожує досить велика кількість дітей у цьому віці, що мають незадовільний гігієнічний стан порожнини рота та є групою ризику виникнення уражень як у твердих тканинах зубів, так і в тканинах пародонту.

Крім того, цифрові значення гігієнічних індексів OHI-S та Silness-Loe залежать не лише від віку дитини, але й від періоду клінічного перебігу лейкозу. Так, найменші значення індексів, що характеризують гігієнічний стан у порожнині рота, встановлені в дітей у стадії ремісії захворювання, а високі – на фоні рецидиву ГЛЛ, що пов’язано, на нашу думку, з важким загальним станом та болючими відчуттями у порожнині рота в даного контингенту дітей. Стабільність величини гігієнічних індексів навіть у стадії

ремісії ГЛЛ ми пов'язуємо з негативним впливом курсів хіміотерапії на гігієнічний стан порожнини рота цих дітей.

Отримані в результаті стоматологічного обстеження та огляду дані свідчать про необхідність проведення профілактичних заходів, спрямованих на покращання гігієни порожнини рота, зниження розповсюдженості та інтенсивності каріесу зубів, захворювань пародонту в усіх вікових групах дітей з гострим лімфобластним лейкозом.

РОЗДІЛ 4

СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТА МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ В ПОРОЖНИНІ РОТА В ДІТЕЙ З ГОСТРИМ ЛІМФОБЛАСТНИМ ЛЕЙКОЗОМ

У зв'язку зі зростаючою значущістю мікробної екології людини в підтриманні його гомеостазу суттєвого значення набуває вивчення стану мікробіоценозу слизової оболонки порожнини рота. Велика роль у регуляції мікроекологічних систем належить нормальній мікрофлорі, яка служить чутливим індикатором здоров'я, змінюючись при різних захворюваннях [241, 242, 243]. Мікрофлора порожнини рота розселена у декількох біотопах – нішах ротовоглотки з однотипними умовами середовища, зайнятих певним біоценозом.

Першим біотопом є слизова оболонка, яка через свою обширність має найбільш варіабельний склад мікрофлори: грамнегативна анаеробна флора та стрептококи на поверхні, облігатні анаероби у під'язикових складках та криптах слизової, стрептококи та коринебактерії на слизовій твердого та м'якого піднебіння.

У якості другого біотопу виділяють ясенну борозну (жолобок) та рідину, що там знаходиться, у якій наявні бактероїди, порфіромонади, превотелла інтермедіа, актинобацілез актиноміцетемкомітанс, дріжджоподібні гриби, мікоплазми, а також нейсерії та інші.

Третім біотопом є зубна бляшка – наймасивніше та найрізноманітніше бактеріальне скupчення (від 100 до 300 млн мікроорганізмів у 1 мг), видовий склад якого представлений практично всіма мікроорганізмами з переважанням стрептококів. Ротову рідину, через яку здійснюється взаємозв'язок між всіма іншими біотопами та організмом у цілому, відносять до четвертого біотопу. У ній у значних кількостях містяться вейлонели, стрептококи (*Str. salivarius*, *Str. mutans*, *Str. mitis*), актиноміцети, бактероїди, ниткоподібні бактерії.

При загальносоматичних захворюваннях відбуваються зміни, як у якісному, так і у кількісному складі мікрофлори [244].

Таким чином, мікробіоценоз порожнини рота – багатокомпонентна система, характер складових якої має специфічні особливості при розвитку стоматологічних процесів [245].

У результаті зниження загального та місцевого імунітету при онкогематологічних захворюваннях мікрофлора порожнини рота також зазнає критичних змін. Сучасні інтенсивні протипухлини протоколи різко знизили смертність дітей від онкологічних захворювань з досягненням можливості виживання до 80% з них. Однак, паралельно з успіхами онкопедіатрії збільшується небезпека пізніх ефектів лікування [246].

Застосування цитостатичних препаратів, опромінення, імунодепресантів посилюють імунні порушення, що призводить до зміни фізіологічного мікробіоценозу, порушенням колонізаційної резистентності слизових оболонок та формуванню дисбіотичних зсувів [247].

На сьогодні доведений прямий зв'язок зміни мікробного пейзажу порожнини рота з розвитком карієсу, запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота [248]. Беручи до уваги те, що імунна функція мікрофлори включає синтез факторів імунного захисту – лізоцима, пропердина, комплемента, секреторного імуноглобуліна A (*SIg A*), активацію фагоцитоза, стимуляцію системи цитокінів та інтерферонів, вероятно, дисбактеріоз порожнини рота веде за собою зниження загальної резистентності.

Враховуючи те, що до сьогодні відсутні дослідження стану мікрофлори та місцевого імунітету порожнини рота в дітей з гемобластозами, цей науковий напрямок можна вважати актуальним та перспективним [249].

4.1. Стан мікробіоценозу в порожнині рота в здорових дітей та дітей, що страждають на гострий лімфобластний лейкоз.

Для встановлення особливостей мікробіоценозу порожнини рота у дітей з гострим лімфобластним лейкозом на першому етапі роботи нами були визначені (як референтний показник оцінки рівня здоров'я) характер мікробіоценозу (спектр, частота виникнення та кількість мікроорганізмів) у практично здорових дітей.

Вивчення стану мікробіоценозу порожнини рота оцінювали в дітей за даними, що були отримані з основних біотопів порожнини рота: вміст зубоясеного жолобка, зубний наліт з вестибулярної поверхні нижніх молярів, ротова рідина. Структура біоценозу ротової рідини практично здорових дітей є достатньо стабільною як у якісному, так і в кількісному відношенні, мікроорганізми представлені 4-ма основними родами: стрептококки, нейсерії, лактобацили, стафілококки.

Під час обстеження дітей з ГЛЛ у перший гострий період був виявлений полімікробний характер ротової рідини. В обстеженому матеріалі однієї дитини було виявлено від 3 до 5 видів мікроорганізмів. Провідну роль у розвитку патологічних станів у порожнині рота відведено мікробним асоціаціям, які складалися з аеробів, анаеробів та дріжджоподібних грибів та їх високого ступеня заселення.

Головну роль у відсотковому співвідношенні серед анаеробної мікрофлори займає група облігатних грамнегативних анаеробів (*Citrobacterfreundii*, *Enterobacteraerogenes*, *Enterobactercloacae*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonasgingivalis*, *Prevotellaoralis*). У групі практично здорових дітей анаеробні грамнегативні бактерії не виділені (табл. 4.1). Статистичний порівняльний аналіз, проведений з контрольною групою здорових дітей, показав достовірне збільшення кількості анаеробних представників у всіх групах дітей, хворих на гострий лімфобластний лейкоз ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1

Мікробіоценоз ротової рідини практично здорових дітей
та дітей з ГЛЛ, lg КУО/мл (M±m)

Виділені мікроорганізми	Гострий період	Ремісія	Рецидив	Здорові діти
Lactobacillus spp.	1,98±0,11*	1,63±0,09*	0,92±0,05*	3,61±0,19
Neiseria	2,49±0,13	2,89±0,15*	3,45±0,17*	2,28±0,12
Staphylococcus spp.	6,72±0,34*	4,05±0,21	7,22±0,04*	3,81±0,20
Streptococcus spp.	6,89±0,35*	4,27±0,22	7,41±0,04*	3,75±0,19
Peptostreptococcus spp.	4,32±0,22*	2,71±0,14*	5,68±0,03*	1,63±0,08
Citrobacter freundii	2,18±0,11*	1,45±0,07*	2,93±0,15*	-
Enterobacter aerogenes	2,91±0,15*	2,03±0,11*	3,19±0,16*	0,76±0,04
Enterobacter cloacae	1,92±0,10	0,91±0,05	2,23±0,12	0,79±0,04
Fusobacterium necroforum	2,47±0,13*	1,75±0,09*	2,98±0,15*	1,21±0,07
Bacteroides spp.	3,98±0,20*	2,65±0,14*	4,27±0,22*	2,07±0,11
Porphyromonas gingivalis	2,45±0,13*	1,98±0,10*	3,61±0,19*	1,45±0,08
Prevotella oralis	4,91±0,25*	3,65±0,19*	5,22±0,27*	1,62±0,081
Veyllonelly	1,45±0,07*	1,22±0,06*	1,67±0,09*	-
Treponema denticole	2,37±0,12*	1,92±0,10*	3,81±0,19*	-
Candida albicans	4,45±0,23*	7,32±0,37*	8,09±0,41*	1,05±0,05
Candida guillimondii	5,23±0,27*	7,81±0,14*	8,53±0,31*	1,01±0,05
Klebsiella pneumonia	2,32±0,12*	1,03±0,05*	2,65±0,14*	-
Pseudomonas	2,41±0,12*	1,12±0,06*	2,73±0,14*	-

Примітка: * – показник достовірності відмінностей порівняно з групою здорових дітей ($p<0,05$)

Що стосується аеробної мікрофлори (аеробні грампозитивні коки роду *Staphylococcus* та *Streptococcus*), аналіз ротової рідини показав достовірне її збільшення в групі дітей першого гострого періоду та періоду рецидиву ГЛЛ ($6,72\pm0,34$ – $7,22\pm0,04$ lg КУО/мл – стафілококів та $6,89\pm0,35$ – $7,41\pm0,04$ lg КУО/мл – стрептококів).

Обстеження групи дітей у перший гострий період ГЛЛ, проведене під час їх поліохіміотерапевтичного лікування, показало достовірне збільшення парodontопатогенів та інших представників анаеробної мікрофлори ($p <0,05$). Так, кількість пептострептококів зросла більше, ніж у 2,5 рази порівняно з групою практично здорових дітей, а у групі сімейства ентеробактерій – у 2,4–3,8 разів. У 45 (73,8%) дітей цієї групи висівалися дріжджоподібні гриби, у 36 (59%) дітей висівали кишкову паличку ($p<0,05$). *Veyllonella* була виявлена у 15 (24,6%) дітей, *Treponema denticole* у 23 (37,7%). Також були виділені неферментуючі бактерії – аеробактерії (15%), споротворчі бактерії (17%), актиноміцети (16%). При порівнянні наведених показників з результатами групи здорових дітей достовірної різниці не було встановлено, але помітною була тенденція зростання у відсотковому співвідношенні згаданих мікроорганізмів.

Аналіз мікрофлори ротової рідини в дітей з ГЛЛ у стадії ремісії показав зниження кількості аеробної мікрофлори, а саме представників роду стафілококів та стрептококів. Відсоткове співвідношення анаеробів до аеробів складало 3:1. Однак на фоні потужної поліохіміотерапії у цей період у всіх дітей даної групи висівали дріжджові гриби, часто реєструвалися анаеробно-аеробні грибкові асоціації мікроорганізмів (табл. 4.1). У всіх дітей з ГЛЛ у період ремісії спостерігалося зменшення, а у ряду хворих – повне зникнення нормальних симбіонтів – слінних стрептококів, лактобактерій та епідермальних стафілококів.

Найтяжчі порушення колонізаційної резистентності фіксувалися в групі дітей з ГЛЛ у період рецидиву. Мікрофлора ротової рідини дітей з рецидивом ГЛЛ зазнавала критичних змін з розвитком декомпенсованого дисбактеріозу, що, на нашу думку, може призвести до порушення функціонування ротової порожнини як органу. Той факт, що відразу після ремісії в період загострення після проведення хіміотерапії частота виявлення багатьох мікроорганізмів була більшою, ніж під час лікування, пояснюється наявністю саме у цей період ерозивно-виразкових уражень, які швидко піддавалися вторинному інфікуванню.

Особливо важливим є виявлення в дітей в усіх періодах ГЛЛ досить рідкісних мешканців порожнини рота: *Candida guillimondii*, наявність яких є патогномонічним при гемобластозах у дітей, зокрема при ГЛЛ.

Дослідження мікрофлори зубного нальоту в дітей з гострим лімфобластним лейкозом показало, що у мікробіоценозі даної групи осіб відбуваються досить значні зміни як у якісному, так і в кількісному відношенні.

Мікрофлора зубного нальоту з поверхні нижніх молярів також представлена грампозитивними та грамнегативними бактеріями (умовно-патогенна флора), грибами роду *Candida* та патогенною флорою.

При цьому видовий склад домінуючої флори біоценозу зубного нальоту зберігався в дітей у різні періоди основного захворювання. Однак відзначалось значне зростання представників стафіло-стрептококової флори в дітей у перший гострий період ГЛЛ. Так, *Streptococcus mutans* зустрічався у кількості $6,46 \pm 0,33$ lg КУО/ см², що практично в 2 рази більше, ніж у здорових дітей, а *Staph. Aureus* висівався у 1,85 разів частіше. У дітей групи гострого періоду ГЛЛ також спостерігалося зниження на 1,3 lg КУО/см² кількості лактобацил. У 63,8% дітей зустрічалися колонії грибів роду *Candida* з помірним зростанням (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Мікробіоценоз зубного нальоту з поверхні нижніх молярів
практично здорових дітей та дітей з ГЛЛ, lg КУО/мл (M±m)

Виділені мікроорганізми	Гострий період	Ремісія	Рецидив	Здорові діти
Lactobacillus spp.	1,92±0,10*	1,25±0,07*	0,92±0,05*	3,22±0,17
Proteus	1,22±0,07*	1,09±0,06*	1,42±0,08*	-
Str. viridans	4,72±0,24*	2,73±0,14*	4,97±0,25*	3,65±0,19
Str. mutans	6,46±0,33*	3,29±0,17*	6,85±0,35*	4,47±0,23
Str. haemolyticus	2,43±0,13*	1,65±0,09	2,66±0,14*	1,72±0,09
Candida albicans	4,96±0,25*	5,65±0,29*	6,82±0,35*	3,17±0,16
Candida guillimondii	4,75±0,09	4,62±0,09	4,97±0,10*	3,52±0,08
Staph. aureus	1,35±0,07	0,92±0,05	1,68±0,09	0,73±0,04
Escherichia coli	1,19±0,06*	0,75±0,04*	1,54±0,08*	-
Enterococcus	1,53±0,08*	0,92±0,05*	1,78±0,09*	0,55±0,03
Stomatococcus spp.	3,22±0,17*	2,31±0,12*	3,46±0,18*	1,92±0,10
Porphyromonas gingivalis	5,46±0,28*	3,65±0,19*	6,73±0,34*	2,31±0,12
Veyllonelly	2,65±0,14*	2,21±0,12	3,09±0,16*	1,94±0,10

Примітка: * – показник достовірності відмінностей порівняно з групою здорових дітей ($p<0,05$).

Результати порівняння характеру біоценозу зубного нальоту в дітей у період рецидиву гострого лімфобластного лейкозу показують зменшення

представників резидентної флори та значне збільшення як частоти реєстрації, так і кількості грибів роду *Candida* ($6,82 \pm 0,35 \text{ lg KUO/cm}^2$), що, вірогідно, пов'язане з прийомом великої кількості хіміопрепаратів та антибактеріальних препаратів дітьми з онкозахворюванням.

Аналізуючи видовий склад грибів роду *Candida*, слід відзначити, що у 83% випадках виявлявся *Candida albicans*, у 35 % дітей - *Candida tropicalis*, достатньо часто виділявся *Candida guillimondii*, рідко висівались *Candida krusei* та *Candida pseudotropicalis*.

Досліджуючи групу дітей під час загострення гострого лімфобластного лейкозу спостерігали значні зміни мікрофлори зубного нальоту як у якісному, так і в кількісному відношенні. Виявлення представників патогенної кишкової мікрофлори у великій кількості у порожнині рота є ознакою розвитку патологічних процесів макроорганізму. Так, *Enterococcus* висівався у 25 (71,4 %) дітей, а *Escherichia coli* – у всіх дітей даної групи у середній кількості $1,54 \pm 0,08 \text{ lg KUO/cm}^2$ (табл. 4.2).

Мікрофлора зубного нальоту дітей під час рецидиву ГЛЛ зазнає критичних змін з розвитком декомпенсованого дисбактеріозу в результаті зниження загального та місцевого імунітету в цих дітей. У даної групи дітей спостерігається збільшення загальної кількості бактерій, кількості патогенних форм, стійкість до антибіотиків.

У таблиці 4.3 відображені цифрові значення мікробного пейзажу зубоясеного жолобка (ясенної рідини) в дітей у різні періоди гострого лімфобластного лейкозу. Спектр мікроорганізмів у ясенній рідині представлений 11 родами та одним сімейством ентеробактерій. У кількісному відношенні переважають анаероби. Кількість вейлонел, порфіромонад, стрептококів та дріжджоподібних грибів достовірно перевищувала в усіх обстежених групах дітей порівняно зі здоровими ($p < 0,05$). Кількість актиноміцетів склала $2,8 \pm 0,14 \text{ lg KUO/ml}$ у дітей у перший гострий період ГЛЛ, $2,7 \pm 0,14 \text{ lg KUO/ml}$ – в період ремісії ГЛЛ та $3,7 \pm 0,19 \text{ lg KUO/ml}$ – у період рецидиву. Число лактобацил та сапрофітних нейсерій достовірно

знизилося вже в період ремісії ($0,72 \pm 0,04$ та $2,9 \pm 0,15$ lg КУО/мл), а під час рецидиву досягло мінімальних значень ($0,61 \pm 0,31$ та $2,5 \pm 0,13$ lg КУО/мл).

Таблиця 4.3

Мікробіоценоз зубоясеного жолобка (ясенної рідини) практично здорових дітей та дітей з ГЛЛ, lg КУО/мл (M±m)

Виділені мікроорганізми	Гострий період	Ремісія	Рецидив	Здорові діти
Lactobacillus spp.	$2,1 \pm 0,11$	$0,72 \pm 0,04^*$	$0,61 \pm 0,31^*$	$2,4 \pm 0,12$
Neisseria spp.	$3,5 \pm 0,18$	$2,9 \pm 0,15^*$	$2,5 \pm 0,13^*$	$3,7 \pm 0,19$
Streptococcus spp. + Streptococcus mutants	$7,9 \pm 0,40^*$	$5,3 \pm 0,27^*$	$8,5 \pm 0,42^*$	$4,2 \pm 0,22$
Prevotella intermedia	$2,9 \pm 0,15^*$	$2,4 \pm 0,12$	$3,9 \pm 0,20^*$	$2,2 \pm 0,12$
Bacteroides forsythus	$3,7 \pm 0,19^*$	$3,0 \pm 0,15$	$4,2 \pm 0,21^*$	$2,8 \pm 0,15$
Candida albicans	$2,9 \pm 0,15^*$	$3,7 \pm 0,19^*$	$3,9 \pm 0,20^*$	$2,2 \pm 0,12$
Actinobacillus actinomycetemcomitans	$2,8 \pm 0,14^*$	$2,7 \pm 0,14$	$3,7 \pm 0,19^*$	$2,3 \pm 0,13$
Treponema denticola	-	-	$1,9 \pm 0,10^*$	-
Enterobacteriaceae	$1,8 \pm 0,09^*$	$1,5 \pm 0,08^*$	$2,7 \pm 0,14^*$	$1,1 \pm 0,06$
Stomatococcus spp.	$3,4 \pm 0,17$	$2,1 \pm 0,11^*$	$1,9 \pm 0,10^*$	$3,7 \pm 0,19$
Porphyromonas gingivalis	$4,9 \pm 0,25^*$	$4,7 \pm 0,24^*$	$5,9 \pm 0,30^*$	$2,3 \pm 0,13$
Veyllonelly	$2,5 \pm 0,13^*$	$2,3 \pm 0,12^*$	$2,9 \pm 0,15^*$	$1,9 \pm 0,11$

Примітка: * - показник достовірності відмінностей порівняно з групою здорових дітей ($p < 0,05$).

Вивчення мікробіоценозу всіх досліджуваних груп дітей показало, що склад біотопу не змінюється в різні періоди основного захворювання. Однак, при порівнянні характеру мікробіоценозу ясенної рідини в дітей з ГЛЛ, вперше виявлена *Treponema denticola* у період рецидиву онкозахворювання. Цифрові значення *Treponema denticola* склали $1,9 \pm 0,10$ lg КУО/мл (табл. 4.3).

Результати порівняння характеру біоценозу зубоясеного жолобка в дітей у різні періоди гострого лімфобластного лейкозу показують зменшення представників резидентної флори та значне збільшення як частоти реєстрації, так і кількості грибів роду *Candida*. Мікроорганізми виділялися в асоціаціях від 3 до 8 (в середньому – $5,65 \pm 0,31$) родів.

Розмір зони просвітлення при експрес-діагностиці зразків дітей у період рецидиву ГЛЛ – $11,7 \pm 0,59$ мм, що відповідає дисбактеріозу III ступеня. У дітей з гострим лімфобластним лейкозом зміна мікробіоценозу порожнини рота супроводжується збільшенням у всіх вивчених біотопах частоти реєстрації штамів мікроорганізмів з ознаками патогенності в різні періоди онкозахворювання.

Рецидив гострого лімфобластного лейкозу призводить до зростання частоти реєстрацій у ротовій рідині, зубному нальоті та ясенній рідині грибів роду *Candida*. У ясенній рідині цієї групи дітей відзначено збільшення обсіменіння кислотопродукуючими мікроорганізмами при зниженні кількості вейлонел. Встановлений факт частішого виявлення та більшої кількості мікроорганізмів, що мають патогенний потенціал, поява нетипових для біотопів бактерій дозволяє думати про мікробіологічний дисбаланс та про наявність у порожнині рота хворих дітей депо умовно-патогенної мікрофлори, що сприяє активізації процесів демінералізації емалі, зростанню запальних уражень тканин пародонту та СОПР.

Структурний аналіз видових представників аеробної, анаеробної та грибкової флори в дітей з онкогематологічними захворюваннями показав, що під час лікування основного захворювання збільшується кількість та

підвищується ступінь заселення умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, яка викликає загострення основних стоматологічних захворювань та призводить до їх декомпенсованого перебігу в період рецидиву основного захворювання. Тому на підставі вищезазначених даних необхідно спрямувати профілактичні лікувальні заходи на корекцію мікрофлори ротової порожнини в цілому, а також звернути особливу увагу на своєчасне видалення зубного нальоту та особисту гігієну кожної дитини в різні періоди перебігу хвороби.

Таким чином, картина мікробіоценозу в порожнині рота в дітей з онкозахворюванням крові значно відрізняється від такої у здорових людей. Аналіз кількісного та якісного складу мікрофлори порожнини рота в дітей з ГЛЛ свідчить про її різноманітність. При цьому відзначалася перевага умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів, кількість яких достовірно перевищувала дані показники сапрофітної мікрофлори. Разом з тим, отримані цифрові дані мікробіологічних досліджень у дітей з ГЛЛ у період рецидиву свідчать про значний дисбіоз порожнини рота, який характеризується зниженням активності компенсаторних реакцій та відсутністю можливостей протистояти мікробній агресії у зв'язку із порушенням колонізаційної резистентності, що може відображатися на перебігу та лікуванні основних стоматологічних захворювань.

4.2. Особливості стану місцевого імунітету в порожнині рота в здорових дітей та дітей, що страждають на гострий лімфобластний лейкоз.

Відомо, що у пацієнтів з лейкозом у результаті їхнього лікування цитостатичними препаратами розвиваються імунодефіцитні стани, зумовлені імунологічними порушеннями. Причому страждає не лише загальний, але й місцевий імунітет порожнини рота, що супроводжується виникненням інфекційних процесів у тканинах, що виконують бар'єрну функцію, до яких відноситься СОПР. Місцевий імунітет (колонізаційна резистентність) – це

складний комплекс захисних механізмів різної природи, що сформувався в процесі еволюційного розвитку та забезпечує захист слизових тих органів, які безпосередньо сполучаються із зовнішнім середовищем. Його основна функція – збереження гомеостазу внутрішнього середовища макроорганізма, тобто він є першим бар'єром на шляху мікроорганізма та будь-якого антигену. З цієї точки зору місцевий імунітет – нерозривна частина загального імунітету, і у той же час він складає чітко окреслену та автономну у своїх функціях систему [250].

Для оцінки рівня стоматологічного здоров'я особливо актуальним є встановлення характеру локального імунологічного статусу. Виявлення кількісно-якісних критеріїв неспецифічних факторів захисту в порожнині рота визначає адаптивні процеси та є важливою умовою при проведенні лікувально-профілактичних заходів.

Пригнічення місцевого імунітету порожнини рота впливає як на виникнення уражень у твердих тканинах зубів, так і на виникнення запалення у тканинах парадонту та слизової оболонки порожнини рота. Ключову роль у системі antimікробного захисту ротової порожнини виконує фермент лізоцим, що руйнує бактерії та віруси. Тому, щоб оцінити рівень неспецифічного захисту в обстежених дітей, необхідно отримати уявлення про характер змін лізоциму в ротовій рідині залежно від періоду гострого лімфобластного лейкозу.

Крім того, дефензини, раніше відомі як лізосомальні катіонні протеїни, є найбільш еволюційно давніми пептидами, які беруть участь у неспецифічному захисті макроорганізму від інфекційних агентів. Встановлено, що antimікробні пептиди (АМП) активують внутрішньоклітинні механізми, призводять до загибелі клітин мікроорганізмів [251]. Крім antimікробної функції, АМП мають виражені імуномодулюючі властивості, а також можуть здійснювати хемотаксичний вплив на різні прозапальні клітини, індукувати апоптоз та здатність репарації тканин [252, 253]. АМП відіграють ключову роль в організації взаємозв'язку

між неспецифічними механізмами захисту та адаптивною імунною системою організму[254].

У людини катіонні АМП представлені двома основними молекулярними сімействами, одне з яких організовано дефензинами [255].

Антимікробні пептиди ротової порожнини мають високу активність проти карієсогенних бактерій та пародонтопатогенних мікроорганізмів, і тим самим відіграють важливу роль у запобіганні виникненню каріесу зубів, захворювань тканин пародонту та СОПР [256]. У ротовій порожнині знаходяться АМП різних класів [252]. Дефензини мають виражену бактерицидну дію до основних бактеріальних інфекційних агентів, які колонізують слизову оболонку порожнини рота – *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* та *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [257].

Провідним джерелом, що забезпечує достатню концентрацію а-дефензинів у ротовій рідині, є підщелепні слінні залози, які в основному беруть участь у продукції нестимульованої слини. Дефіцит HNP-1, HNP-2, HNP-3 дозволяє бактеріальним агентам колонізувати поверхню зубної емалі, створюючи мікробну бляшку та слизову оболонку порожнини рота, викликаючи запальні процеси в ній [258].

Тому нами було обране вивчення рівня лізоциму та концентрації а-дефензинів у ротовій рідині дітей з ГЛЛ у різні періоди захворювання.

Результати зазначених компонентів дослідження порожнини рота представлені у таблицях 4.4 - 4.5.

Дослідження факторів неспецифічної резистентності у порожнині рота показало низький вихідний рівень такого показника, як лізоцим, у ротовій рідині в дітей з гострим лімфобластним лейкозом, що, очевидно, пояснюється порушенням системи antimікробного захисту. При цьому виражений низький рівень місцевого імунітету був встановлений у дітей у перший гострий період онкозахворювання та під час його рецидиву.

Таблиця 4.4

Показники рівня лізоциму в ротовій рідині практично здорових дітей та дітей з ГЛЛ, од/л ($M\pm m$)

Гострий період	Ремісія	Рецидив	Здорові діти
$10,45\pm0,53^*$	$13,53\pm0,75$	$9,08\pm0,46^*$	$15,81\pm0,87$

Примітка: * - показник достовірності відмінностей порівняно із групою здорових дітей ($p<0,05$).

Так, у групі практично здорових дітей рівень лізоциму склав $15,81 \pm 0,87$ од/л (табл. 4.4), що відповідає нормі. Однак, у дітей з гострим лімфобластним лейкозом рівень лізоциму в ротовій рідині достовірно знижений у групах дітей першого гострого періоду та рецидиву захворювання ($p<0,05$). Рівень показника, що вивчається, склав $10,45 \pm 0,53$ од/л у дітей у перший гострий період онкозахворювання крові та $9,08 \pm 0,46$ од/л – у період рецидиву ГЛЛ. У стадії ремісії захворювання показник місцевої неспецифічної резистентності покращується, однак не досягає норми.

Встановлення функціонального зв'язку лізоциму з системою імунітету та метаболічними процесами дозволяє обґрунтувати його роль у забезпеченні природної толерантності організму до генетично чужорідних агентів.

Аналіз цифрових даних другого показника неспецифічної резистентності порожнини рота – α -дефензинів (HNP) показав, що найвищими їх значення були в практично здорових дітей та в середньому склали $6,45 \pm 0,033$ мкг/мл (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Показники концентрації α -дефензинів (HNP) ротової рідини практично здорових дітей та дітей з ГЛЛ, од/л ($M\pm m$)

Гострий період	Ремісія	Рецидив	Здорові діти
$1,05\pm0,053^*$	$1,22\pm0,061^*$	$0,81\pm0,041^*$	$6,45\pm0,033$

Примітка: * - показник достовірності відмінностей порівняно з групою здорових дітей ($p<0,05$).

Однак у дітей з гострим лімфобластним лейкозом значення концентрації а-дефензинів достовірно знижувалися та складали $1,05 \pm 0,053$ мкг/мл у групі дітей першого гострого періоду ГЛЛ, $1,22 \pm 0,061$ мкг/мл – у період ремісії захворювання та $0,81 \pm 0,041$ мкг/мл у групі дітей під час рецидиву ГЛЛ (табл.4.5).

Отримані результати досліджень свідчать про пониженну природну антимікробну систему захисту порожнини рота в усіх обстежених дітей з ГЛЛ. Разом з тим, найбільш виражене зниження неспецифічної резистентності у порожнині рота було встановлено в дітей під час рецидиву основного захворювання.

Таким чином, представлені дані аналізу складових факторів неспецифічної резистентності та місцевого імунітету в порожнині рота переконливо свідчать про те, що у обстежених дітей з онкозахворюванням крові, а саме, гострим лімфобластним лейкозом, знижений рівень лізоциму та концентрація а-дефензинів у ротовій рідині. У той же час, показники, що вивчалися, були найменшими в дітей у період рецидиву основного захворювання та найбільшими в стадії ремісії гострого лімфобластного лейкозу. На нашу думку, це, можливо, зумовлене зниженням секреції ротової рідини та збільшенням її в'язкості та кількості мікрофлори в порожнині рота на фоні лікування хіміопрепаратами таких дітей. При цьому відбувається підвищене створення продуктів білкового метаболізму, розпаду зубного нальоту, бактерій ясенної борозни та епітелію ротової порожнини. Це, в свою чергу, призводить до зниження неспецифічної резистентності порожнини рота.

Таким чином, очевидно, що, якщо порушення імунологічної реактивності можуть являтися сприятливим фоном для розвитку лейкозу, то й сам лейкозний процес суттєво впливає на імунологічний статус таких

пацієнтів. Аналізуючи зміни рівня неспецифічної резистентності порожнини рота в процесі розвитку патологій, необхідно пам'ятати про те, що дія продуктів запального вогнища різноманітна та залежить від великої кількості причин. Тому, не дивлячись на наявність зміщення цих показників у процесі запалення та деструкції, встановити жорстку закономірність цих змін складно. Крім того, постійно наявні переходи рівней та лізоциму, та а-дефензинів від зниження до підвищення, які важко порівняти з клінічною картиною.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО - ЛАБОРАТОРНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА ТКАНИН ПАРОДОНТУ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМ ЛІМФОБЛАСТНИМ ЛЕЙКОЗОМ

5.1. Клінічна оцінка ефективності розроблених методів лікування.

Клінічна ефективність проведеного лікування запальних захворювань тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота оцінюється за зміною клінічних показників та індексів, що характеризують їхній стан. Прий-

нято вважати, що пародонтопротекторна ефективність лікувального комплексу може проявлятися завдяки протизапальній спрямованості дій препаратів як у комплексі, так і в окремо взятих його компонентах.

Проведені дослідження показали, що всі розроблені методи лікування мають виражену пародонтопротекторну та протизапальну дію на тканини пародонту та СОПР у дітей з генералізованим хронічним катаральним гінгівітом та виразково-кандидозним стоматитом, які протікають на фоні гострого лімфобластного лейкозу в різні періоди перебігу.

Про пародонтопротекторну ефективність застосуваних методів лікування свідчать значення індексу кровоточивості. Так, вихідна величина показників цього індексу в обох досліджуваних групах до початку лікування була $2,56 \pm 0,142$ бал. – $2,59 \pm 0,136$ бал. у дітей з ГХКГ та стоматитом, які протікали на фоні ГЛЛ у першому гострому періоді та в періоді рецидиву (табл. 5.1).

Аналіз цифрових значень індексу кровоточивості в дітей основної групи, стоматологічні захворювання яких протікали в першому гострому періоді та в періоді рецидиву основного захворювання крові, після застосування розроблених ЛПЗ, що включали в себе використання кверцетинвмісного мукозального гелю, а також його комбінації з гелем, що містить велику кількість поліфенолів, флавонолів, антоцианів та катехінів, суміші бісульфату алкалоїдів сангвінарина та хелеритрина з пробіотичним та протигрибковими препаратами, встановив достовірне зниження показника, що вивчається (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Динаміка змін показників запаленості ясен та СОПР у дітей з ГЛЛ у перший гострий період та в період рецидиву, $M \pm m$

Індекси PMA, %	Групи дітей	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
основна я	основна	$40,55 \pm 2,03$ $p_1 > 0,05$	$24,75 \pm 1,24$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$21,02 \pm 1,06$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$21,63 \pm 1,09$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$23,71 \pm 1,19$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
	порівнянн я	$39,61 \pm 2,01$	$28,33 \pm 1,37$ $p < 0,05$	$30,74 \pm 1,49$ $p < 0,05$	$33,22 \pm 1,67$ $p < 0,05$	$36,57 \pm 1,75$ $p > 0,05$

Кровоточивість, бал.	основна	$2,59 \pm 0,136$ $p_1 > 0,05$	$1,36 \pm 0,072$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,79 \pm 0,041$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,61 \pm 0,032$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,66 \pm 0,034$ $p_1 < 0,05$ $p_1 < 0,05$
	порівняння	$2,56 \pm 0,142$	$1,43 \pm 0,074$ $p < 0,05$	$1,22 \pm 0,066$ $p < 0,05$	$1,67 \pm 0,089$ $p < 0,05$	$1,89 \pm 0,102$ $p < 0,05$

Примітки: р – показник достовірності відмінностей порівняно з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Так, через місяць після проведеного лікування індекс кровоточивості дорівнював $1,36 \pm 0,072$ бал., а через 3 та 6 місяців його значення знижувалися та були максимально низькими – $0,79 \pm 0,041$ бал. та $0,61 \pm 0,032$ бал. відповідно. Наприкінці дослідження індекс кровоточивості відповідав $0,64 \pm 0,034$ бал., що в 4 рази менше порівняно з вихідними даними.

При цьому в групі порівняння, де діти використовували лізоцимвмісний ополіскувач, встановлено достовірне зниження цифрових даних показника, що вивчається, за весь період спостережень ($p < 0,05$).

Аналізуючи дані в таблиці 5.1, нами було встановлено достовірне зниження як у основній групі, так і у групі порівняння дітей ще одного індексу, який характеризує ступінь запалення в тканинах пародонту та СОПР – РМА. При цьому через місяць досліджень показник РМА у дітей основної групи, в яких діагностували ГХКГ та стоматит у першому гострому періоді та у періоді рецидиву ГЛЛ, знизився більше, ніж на 38%, а максимально низькі його значення були встановлені через 3 місяці після початку лікувальних заходів, коли він був на 41,5% нижче вихідних даних на початку дослідження. Разом з тим, не дивлячись на подальше збільшення у процесі дослідження значень показника, що вивчається, індекс РМА і через півроку, і

наприкінці спостереження був достовірно нижчий порівняно з первинними даними на початку лікування ($p < 0,05$).

Виражені позитивні результати лікування, на наш погляд, можна пояснити протизапальною дією мукозальних гелів, що застосовуються для лікування стоматологічних захворювань, з великою кількістю поліфенолів, флавонолів та антисептика, у складі якого містяться бісульфат алкалоїдів сангвінарина та хелеритрина, що мають антимікробну та бактерицидну дії.

Така ж тенденція зниження індексу РМА встановлена і у групі порівняння. Так, через місяць досліджень його значення було у 1,4 рази менше у порівнянні з вихідними даними, а потім, не дивлячись на збільшення, наприкінці дослідження РМА був на 8% нижче порівняно зі своїми вихідними значеннями.

Аналіз цифрових даних таблиці 5.2 показав, що місцеве застосування мукозального гелю, що містить велику кількість поліфенолів, флавонолів, антоцианів та катехінів у комбінації з пробіотичним препаратом, у дітей з генералізованим хронічним катаральним гінгівітом та виразковим стоматитом, які протікали на фоні ГЛЛ у період ремісії, знижує значення індексу кровоточивості в 2 рази через місяць досліджень в основній групі спостереження.

При цьому проведено комбіноване лікування в основній групі дітей, гостре захворювання крові яких було у періоді ремісії, максимально знижує показник, що вивчається, через 3 місяці – у 2,5 рази. Не дивлячись на незначне підвищення значень цього параметру через півроку, наприкінці дослідження індекс кровоточивості був достовірно нижчий за свої вихідні значення ($p < 0,05$).

У групі порівняння встановлена подібна тенденція зниження індексу кровоточивості. Так, після застосування лізоцимвмісного ополіскувача, наприкінці спостереження значення індексу, що вивчається, змінилися від $1,81 \pm 0,093$ балів до $0,95 \pm 0,049$ балів, що складає різницю майже у 2 рази.

Разом з тим, у дітей з ГХКГ та кандидозним стоматитом, що протікали у періоді ремісії основного захворювання крові, місцеве застосування мукозального геля та пробіотика на фоні використання лізоцимвмісного ополіскувача, достовірно знижувало показники індексу РМА як у основній групі, так і у групі порівняння ($p < 0,05$). При цьому достовірне зниження індексу РМА у основних групах було встановлене за весь період спостережень (табл. 5.2).

Так, в основній групі за рік спостережень показник РМА знизився на 42,8%. Причому такий результат встановлений при лікуванні шляхом застосування мукозального гелю та пробіотичного препарату. Така ж тенденція встановлена і у групі порівняння протягом усього періоду спостережень ($p < 0,05$).

Цифрові дані, отримані при вивченні пародонтопротекторної ефективності після проведеного лікування в дітей зі стоматитом та ГХКГ, які протікали в першому гострому періоді або в періоді рецидиву основного захворювання крові, наприкінці лікування дорівнювали 25,5%, а у періоді ремісії – 42,6%. У групі порівняння пародонтопротекторна ефективність була більше 20%. Отже, можливо зробити висновок про достатньо високу пародонтопротекторну ефективність усіх розроблених методів лікування, які застосовувалися в дітей з ГХКГ та стоматитом на фоні гострого лімфобластного лейкозу в різні періоди його розвитку.

Таблиця 5.2

*Динаміка змін показників запалення ясен та СОПР
у дітей з ГЛЛ у період ремісії, $M \pm m$*

Індекси	Групи дітей	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
---------	-------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------

	PMA, %	основна	$38,42 \pm 1,93$ $p_1 > 0,05$	$22,71 \pm 1,14$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$19,45 \pm 0,98$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$20,53 \pm 1,03$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$21,97 \pm 1,11$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
		порівняння	$38,02 \pm 1,91$	$24,15 \pm 1,21$ $p < 0,05$	$24,71 \pm 1,24$ $p < 0,05$	$25,37 \pm 1,27$ $p < 0,05$	$26,89 \pm 1,35$ $p < 0,05$
Кровоточивість, бал.	основна		$1,83 \pm 0,096$ $p_1 > 0,05$	$0,91 \pm 0,049$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,74 \pm 0,039$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,76 \pm 0,039$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,78 \pm 0,041$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
	порівняння		$1,81 \pm 0,093$	$0,98 \pm 0,052$ $p < 0,05$	$0,85 \pm 0,045$ $p < 0,05$	$0,89 \pm 0,046$ $p < 0,05$	$0,95 \pm 0,049$ $p < 0,05$

Примітки: р – показник достовірності відмінностей порівняння з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівняння з групою порівняння.

Отримані та проаналізовані дані дослідження дають право на думку, що застосування розроблених методів лікування дозволяє досягти зниження не лише індексів кровоточивості та PMA, але й зменшити набряклість, гіперемію, тобто ознаки запалення в тканинах пародонту та СОПР у дітей у всіх групах спостереження, основне захворювання яких знаходилося у різних періодах від первинного гострого до ремісії та рецидиву.

Таким чином, отримані результати зниження цифрових значень індексів кровоточивості та PMA у дітей з ГХКГ та стоматитом, які протікали в різні періоди розвитку ГЛЛ, свідчили про достатньо високий протизапальний ефект розроблених способів лікування. При цьому слід відзначити, що лікування запальних захворювань тканин пародонту та

слизової оболонки у порожнині рота напряму залежить від періоду перебігу основного захворювання. Тому при лікуванні дітей зі стоматологічною патологією в періоді ремісії ГЛЛ достатньо місцевого застосування мукозального геля та пробіотика. Однак у дітей, стоматологічні захворювання яких протікали у першому гострому або в періоді рецидиву ГЛЛ, необхідно використовувати кверцетинвмісний мукозальний гель та гель з поліфенолами лише у комбінації з пробіотичним та протигрибковим препаратами. Причому протизапальний ефект, отриманий після лікування дітей, що спостерігаються, напряму залежить від обраного способу лікування.

Ефективність застосування розроблених лікувально – профілактичних комплексів продемонстровано на клінічних прикладах 1(рис. 5.1., 5.2.) та 2(рис. 5.3., 5.4.).

ПРИКЛАД 1



Рис. 5.1. Пацієнт А., 14 років. Звернувся зі скаргами на наявність болючих елементів висипання на язиці, неможливість приймання їжі.

Об'єктивно: на спинці, боковій поверхні та кінчику язика спостерігаються афти круглої форми, розміром 0,5 та 1 см, які мають яскраво гіперемований ободок та виступають над поверхнею слизової оболонки язика. Афти з'явилися після проведеного курсу хіміотерапії ГЛЛ.

Діагноз: ХРАС на тлі ГЛЛ у першому гострому періоді.



Рис. 5.2. Пацієнт А., 14 років, після проведеного курсу лікування розробленим ЛПК.

ПРИКЛАД 2



Рис. 5.3. Пацієнт К., 17 років. Звернувся зі скаргами на свербіж, печіння та болючість в порожнині рота, неможливість приймання їжі.

Об'єктивно: слизова оболонка щік, язика, піднебіння гіперемована, вкрита білуватим нальотом, після зняття якого утворюється болюча, яскраво червона поверхня, яка кровить. Нальот з'явився після проведеного курсу хіміотерапії ГЛЛ (рецидив основного захворювання).

Діагноз: Кандидозний стоматит на тлі ГЛЛ у періоді рецидиву.



Рис. 5.4. Пацієнт К., 17 років, після проведеного курсу лікування розробленим ЛПК.

5.2. Динаміка індексної оцінки стану гігієни порожнини рота під дією розроблених лікувально-профілактичних комплексів.

Гігієнічний стан порожнини рота є одним з найважливіших факторів та пусковим механізмом для розвитку запальних захворювань як у тканинах пародонту, так і в слизовій оболонці. Особливо актуально це для дитячого віку. Відомо, що систематичне застосування гігієнічних засобів у дітей із запальними захворюваннями СОПР та хронічними стоматитами забезпечує певний профілактичний ефект. Однак, рекомендації для таких дітей зазвичай зводяться до використання різних лікувально-профілактичних паст. При цьому не завжди враховується вплив на стан СОПР загального соматичного захворювання. Такий підхід не може гарантувати виражений позитивний результат – досягнення адекватного гігієнічного стану органів порожнини рота та усунення ознак запалення у СОПР та тканинах пародонту, особливо в дітей, які мають в анамнезі різні стадії гострого лімфобластного лейкозу. Тому вимога до гігієни порожнини рота в цих дітей в аспекті не лише лікування, але й профілактики повинні ґрунтуватись на нових підходах до бачення даної проблеми, тобто з урахуванням не лише віку дитини, але й схильності до утворення в нього зубного нальоту.

Розроблені методи лікування спрямовані на корекцію гігієнічного стану порожнини рота в дітей усіх вікових груп. Індексна оцінка гігієнічного стану порожнини рота у дітей з генералізованим хронічним катаральним гінгівітом та виразково-некротичним стоматитом, що страждають на ГЛЛ та знаходяться на різній стадії його розвитку, після застосування розроблених методів лікування представлена в таблицях 5.3 – 5.4.

Аналіз цифрових даних, наведених у цих таблицях, дає право стверджувати, що застосування в комплексі лізоцимвмісного ополіскувача з мукозальними гелями, що містять поліфеноли, флавоноли, антоціани, кахетіни та мають очищувальні та протизапальні властивості, достовірно знижували показники індексу Silness-Loe у всіх дітей як у першому гострому періоді та періоді рецидиву основного захворювання, так і в періоді ремісії за

весь час спостережень ($p < 0,05$). При цьому подібні зміни встановлені й у дітей груп порівняння.

Однак найбільш суттєві зміни цифрових значень індексу Silness-Loe встановлені у дітей, які мали в порожнині рота виразкові стоматити та генералізовану форму запалення тканин пародонту в гострому періоді та періоді рецидиву основного захворювання. Так, в основній групі дітей та групі порівняння в першому гострому періоді, показник індексу, що вивчається, до початку проведення лікувальних заходів складав від $2,32 \pm 0,12$ балів до $2,35 \pm 0,12$ балів. Однак вже через місяць після початку лікування цифрові значення індексу Silness-Loe достовірно знизилися до $1,19 \pm 0,061$ балів у основній групі та до $1,35 \pm 0,068$ балів у групі порівняння. При цьому через 6 місяців було встановлено незначне збільшення значень даного гігієнічного індексу в дітей обох досліджуваних груп до $1,33 \pm 0,067$ балів – в основній та до $1,63 \pm 0,082$ балів – у групі порівняння, але при цьому вони залишалися достовірно нижчими порівняно з вихідними даними на початку лікування (табл. 5.3).

Така ж тенденція достовірних змін показників індексу, що вивчається, була встановлена й через рік ($p < 0,05$). При цьому навіть у дітей у групі порівняння зміни показників індексу Silness-Loe в бік зменшення були достовірні ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними, що пов'язано, вірогідно, з використанням зубного гігієнічного еліксиру .

Зміни індексу OHI-S у цих же дітей за час спостережень як в основній групі, так і в групі порівняння показали позитивну динаміку.

Так, цифрові значення індексу OHI-S достовірно змінилися ($p < 0,05$) в обох досліджуваних групах по відношенню до вихідних даних на початку лікування вже через місяць спостережень (від $2,21 \pm 0,11$ балів до $1,13 \pm 0,057$ балів у основній групі та від $2,19 \pm 0,11$ балів до $1,29 \pm 0,065$ балів у групі порівняння). При цьому, звертає на себе увагу той факт, що зміни показників даного індексу не залежали від методу лікування (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка зміни показників стану гігієни порожнини рота
в дітей з ГЛЛ у перший гострий період і в період рецидиву, $M \pm m$

Індекси	Групи дітей	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
OHI-S, бал.	основна	$2,21 \pm 0,11$ $p_1 > 0,05$	$1,13 \pm 0,057$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$1,19 \pm 0,061$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$1,27 \pm 0,064$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$1,35 \pm 0,068$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
	порівняння	$2,19 \pm 0,11$	$1,29 \pm 0,065$ $p < 0,05$	$1,45 \pm 0,073$ $p < 0,05$	$1,58 \pm 0,079$ $p < 0,05$	$1,69 \pm 0,085$ $p < 0,05$
Silness-Loe, бал.	основна	$2,35 \pm 0,12$ $p_1 > 0,05$	$1,19 \pm 0,061$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$1,24 \pm 0,062$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$1,33 \pm 0,067$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$1,41 \pm 0,071$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
	порівняння	$2,32 \pm 0,12$	$1,35 \pm 0,068$ $p < 0,05$	$1,51 \pm 0,076$ $p < 0,05$	$1,63 \pm 0,082$ $p < 0,05$	$1,75 \pm 0,088$ $p < 0,05$

Примітки: p – показник достовірності відмінностей порівняно з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Аналізуючи дані таблиці 5.4 слід відзначити, що цифрові значення індексів гігієни в дітей з ГЛЛ, у яких запальні захворювання СОПР протікали

в період ремісії, на початку дослідження складали – OHI-S у групі порівняння $1,61 \pm 0,08$ балів, а у основній групі – $1,65 \pm 0,09$ балів, Silness-Loe – $1,77 \pm 0,09$ бала та $1,78 \pm 0,09$ балів відповідно. Після проведення професійної гігієни та аплікації мукозального гелю в основній групі значення гігієнічного індексу OHI-S знизилося через 3 місяці спостережень на 37,6%. Звертає на себе увагу той факт, що в дітей групи порівняння цей показник також знизився – на 26,7%. Через рік у кінці спостереження цифрові значення показника, що вивчається, в основній групі незначно збільшувалися, але залишалися достовірно нижчими за вихідні дані та дані групи порівняння ($p < 0,05$), в якій значення індексу склало $1,15 \pm 0,058$ бала (табл. 5.4).

Подібна динаміка змін була встановлена при аналізі цифрових значень другого гігієнічного індексу Silness-Loe. Так, після проведених лікувально-профілактичних заходів, що включали в себе аплікації мукозального гелю та прийом пробіотичного препарату, значення індексу, що вивчається, достовірно знизилися вже через місяць ($p < 0,05$), а потім несуттєво підвищилися, але в кінці досліджень залишалися достовірно низькими порівняно як з вихідними даними, так і з групою порівняння. При цьому в групі порівняння була встановлена подібна динаміка зміни індексу гігієни, що вивчається (табл. 5.4).

Таким чином, проведені дослідження показали, що розроблені ЛПЗ сприяють значному покращенню гігієнічного стану порожнини рота в дітей з ГЛЛ у різній стадії розвитку основного захворювання. Встановлені суттєві відмінності показників гігієнічних індексів між групами спостереження свідчать про достатньо високий лікувальний ефект застосування аплікацій мукозальних гелів, протизапальних та протимікробних ополіскувачів та вітаміновмісних пробіотичних препаратів після проведення професійної гігієни у даного контингенту дітей (клінічні приклади 3(рис. 5.5., 5.6.) та 4(рис. 5.7., 5.8.)).

Таблиця 5.4

Динаміка змін показників стану гігієни порожнини рота
в дітей з ГЛЛ у період ремісії, $M \pm m$

Індекси	Групи дітей	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
OHI-S, бал.	основна	$1,65 \pm 0,09$ $p_1 > 0,05$	$0,98 \pm 0,051$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$1,03 \pm 0,052$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$1,09 \pm 0,055$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$1,15 \pm 0,058$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
	порівняння	$1,61 \pm 0,08$	$1,05 \pm 0,053$ $p < 0,05$	$1,18 \pm 0,059$ $p < 0,05$	$1,26 \pm 0,063$ $p < 0,05$	$1,38 \pm 0,069$ $p < 0,05$
Sillness-Loe, бал.	основна	$1,78 \pm 0,09$ $p_1 > 0,05$	$1,04 \pm 0,052$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$1,11 \pm 0,056$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$1,17 \pm 0,059$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$1,26 \pm 0,063$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
	порівняння	$1,77 \pm 0,09$	$1,18 \pm 0,059$ $p < 0,05$	$1,33 \pm 0,067$ $p < 0,05$	$1,45 \pm 0,073$ $p < 0,05$	$1,59 \pm 0,081$ $p < 0,05$

Примітки: p – показник достовірності відмінностей порівняно з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівняно з групою порівняння.

ПРИКЛАД 3



Рис. 5.5. Пацієнтки Н., 15 років. Звернулася зі скаргами на розростання ясен, свербіж, кровоточивість та болісність під час приймання їжі.

Об'єктивно: на вестибулярній поверхні фронтальної ділянки нижньої щелепи визначається гіперемія та набряк ясен, болісність при пальпації, кровоточивість. Ясеневі сосочки збільшенні в розмірі в межах більше 2/3 висоти коронки зубів, зубоепітеліальне з'єднання не порушене. Гіперплазія ясен з'явилася після проведеного курсу хіміотерапії ГЛЛ.

Діагноз: Хронічний гіпертрофічний гінгівіт (гранулююча форма) на тлі ГЛЛ у першому гострому періоді.



Рис. 5.6. Пацієнка Н., 15 років, після проведеного курсу лікування розробленим ЛПК.

ПРИКЛАД 4



Рис. 5.7. Пацієнт Д., 8 років. Звернувся зі скаргами на наявність болючих елементів висипання на язиці, неможливість приймання їжі, підвищення температури тіла до $37,5^{\circ}\text{C}$.

Об'єктивно: на гіперемованій слизовій оболонці боковий поверхонь та кінчику язика спостерігаються згруповані пухирці, розміром 1-3мм, заповнені серозним вмістом. Пухирці з'явилися день тому. Дитина знаходиться на етапі протирецидивного лікування ГЛЛ.

Діагноз: Гострий герпетичний стоматит на тлі ГЛЛ у періоді ремісії.



Рис. 5.8. Пацієнт Д., 8 років, після проведеного курсу лікування розробленим ЛПК.

5.3. Динаміка біохімічних показників ротової рідини під впливом розроблених методів лікування.

5.3.1. Динаміка маркера запалення в ротовій рідині.

У ротовій рідині обстежених дітей із запаленням ясен та виразково-кандидозним ураженням СОПР нами було встановлено інтенсифікацію ПОЛ, яку реєстрували за підвищеними цифровими даними рівня малонового діальдегіду – основного маркера запалення. Цей показник на початку лікування був збільшеним у дітей з ГЛЛ в першому гострому періоді та в періоді рецидиву в 2,6 рази та в 2,8 рази в обох досліджуваних групах (табл. 1, додаток). Характер змін вмісту МДА у ротовій рідині в усіх дітей був однаковим.

Так, в основній групі через місяць після проведеного лікування, шляхом застосування двох видів аплікацій з мукозальними гелями, що містять кверцетин та поліфеноли, антисептика з четвертинними бензофенантридіновими алкалоїдами сангвінарину та хелеритрину в поєданні з пробіотичними та протигрибковими препаратами, рівень МДА знижувався в 2 рази, а практично до вихідних значень у здорових дітей – у 2,3 рази він знижувався вже через 3 місяці спостережень, його цифрові значення складали $4,57 \pm 0,27$ нмоль/л. При цьому зниження показника, що

вивчався, залежало від стадії та тривалості перебігу основного захворювання (рис.5.9) .

Через 6 місяців цифрові значення МДА збільшувалися до значень $5,42 \pm 0,32$ нмоль/л, а в кінці досліджень складали – $6,59 \pm 0,37$ нмоль/л. Однак отримані дані достовірно відрізнялися як від вихідних даних, так і від даних у групі порівняння ($p < 0,05$) у дітей, стоматологічні захворювання яких протікали в перший гострий період та період рецидиву, на відміну від інших пацієнтів, де даний вплив був відсутній, та рівень МДА достовірно відрізнявся від значень у групі порівняння.

У групах порівняння вміст МДА в ротовій рідині всіх дітей також достовірно знижувався через місяць після лікування та зберігався на такому рівні до 3 місяців спостережень ($p < 0,05$), що можна пов'язати з протизапальною дією лізоцимвмісного зубного еліксиру, але дані в кінці спостережень практично не відрізнялися від вихідних на початку дослідження – $10,51 \pm 0,53$ нмоль/л.

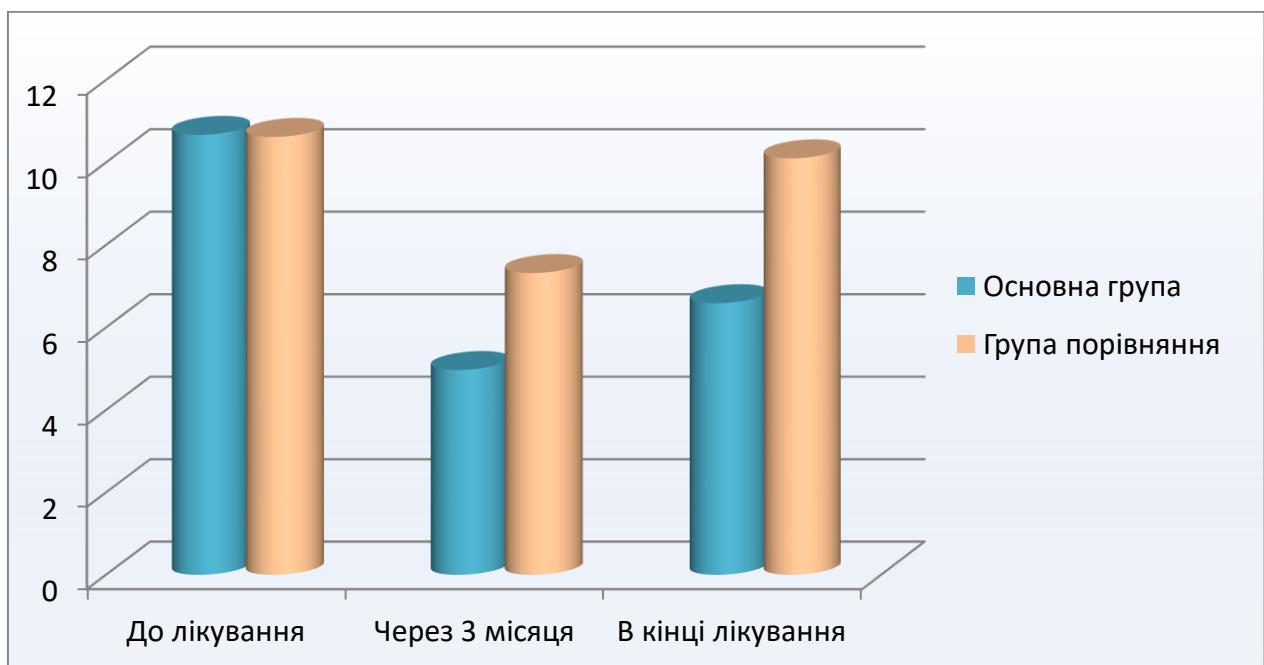


Рис. 5.9. Динаміка змін МДА в дітей з ГЛЛ у перший гострий період та період рецидиву

Разом з тим, на відміну від даних, які були встановлені в дітей з ураженнями СОПР на фоні ГЛЛ у першому гострому періоді та періоді рецидиву як в основній групі, так і в групі порівняння, цифрові значення МДА у дітей з ГЛЛ в періоді ремісії відрізнялися навіть на початку дослідження та складали $9,95\pm0,51$ нмоль/л – $9,98\pm0,52$ нмоль/л (рис. 5.10). При цьому після проведення лікувально-профілактичних заходів вже через місяць спостережень рівень МДА в основній групі знизився у 2,3 рази та досяг нормальних значень у здорових дітей – $4,04\pm0,26$ нмоль/л через 3 місяці. Викликають інтерес отримані дані в групі порівняння, які використовували лише лізоцимвмісний ополіскувач, а через 3 місяці значення показника, що вивчається, складало $6,71\pm0,34$ нмоль/л, що свідчить про позитивну динаміку. Однак вже через 6 місяців рівень МДА різко збільшувався та до кінця дослідження достовірно не відрізнявся від своїх первинних значень ($p>0,05$).

При цьому в основній групі дітей з ГЛЛ у період ремісії ознаки запалення СОПР за даними рівня МДА, які складали через 6 місяців $5,12\pm0,29$ нмоль/л, значно знижувалися. Отримані цифрові значення показника, що вивчається, в кінці дослідження були в 1,7 раза нижче порівняно з вихідними даними, що свідчить про позитивний вплив розробленого ЛПК, до складу якого входили мукозальний гель та пробіотичний препарат на фоні використання лізоцимовмісного ополіскувача (рис. 5.10).

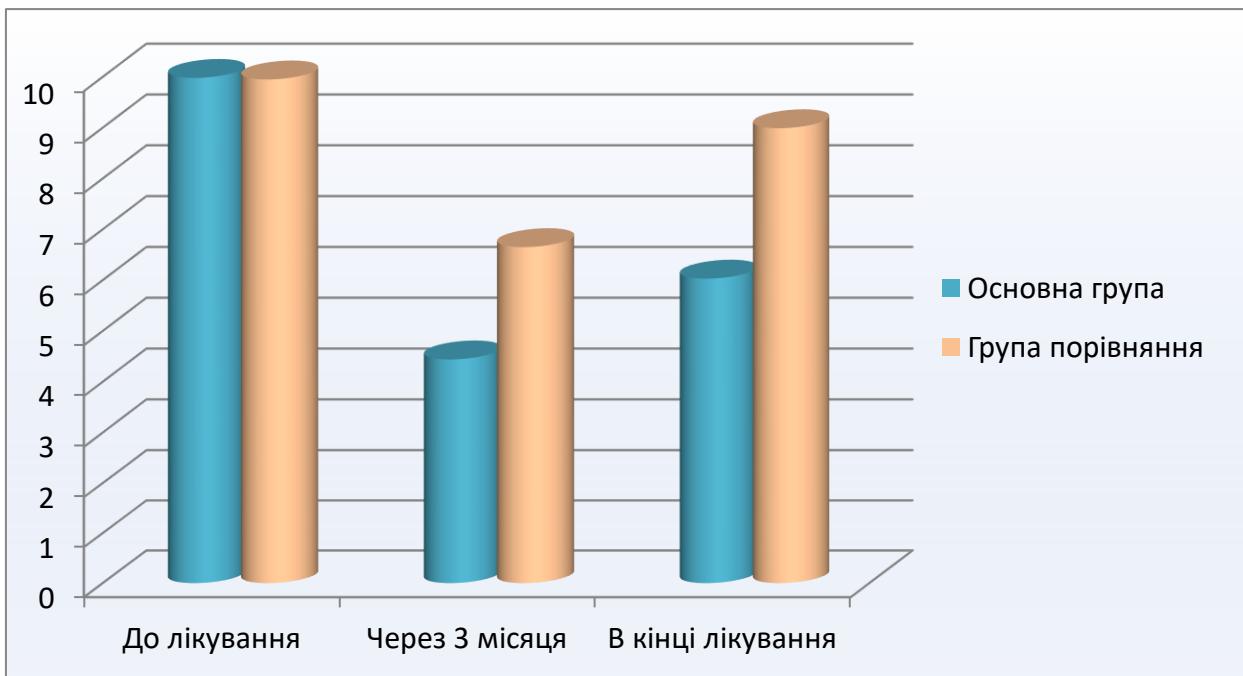


Рис. 5.10. Динаміка змін МДА в дітей з ГЛЛ у період ремісії

Таким чином, проведені дослідження свідчать про позитивний вплив розроблених методів лікування на один з маркерів запалення (МДА) в ротовій рідині дітей з ГХКГ та виразково-кандидозним стоматитом, які протікали на фоні ГЛЛ у різні періоди. Однак, достовірне зниження рівня МДА, як у порівнянні з його вихідними даними, так і з групою порівняння, було відзначено в основній групі пацієнтів під дією комбінації лізоцимовмісного ополіскувача, аплікацій кверцетиновмісного мукозального гелю та гелю з поліфенолами, а також застосування антисептика з алкалоїдами сангвінарина та хелеритрина у поєднанні з пробіотичними та протигрибковими препаратами. Встановлена позитивна динаміка спостерігалася протягом усього періоду дослідження та залежала від періоду перебігу ГЛЛ.

5.3.2. Стан функціональної активності антиоксидантної системи порожнини рота.

Відомо, що антиоксиданти виступають у якості протекторів та інгібіторів патологічних реакцій, що сприяє гальмуванню запальніх процесів у різних тканинах живого організму, у тому числі й у тканинах

слизової оболонки порожнини рота. При цьому фізіологічна антиоксидантна система представляє собою сукупну ієрархію захисних механізмів клітин, а зміна гомеостазу в ротовій порожнині, що веде до розвитку патологічних станів, виражається у зниженні її функціональної активності. Тому в ротовій рідині обстежуваних дітей з ГХКГ та виразково-кандидозним стоматитом, які протікали в різні періоди розвитку ГЛЛ, проводили дослідження активності одного з найважливіших антиоксидантних ферментів – каталази, результати якого наведені у таблицях 3- 4 (додаток).

Аналіз отриманих даних свідчить про достатньо низький вихідний рівень активності каталази в ротовій рідині в усіх обстежених дітей (від $0,11 \pm 0,006$ – $0,12 \pm 0,006$ мккат/л у дітей у перший гострий період та у період рецидиву до $0,16 \pm 0,008$ – $0,17 \pm 0,009$ мккат/л в період ремісії), який не залежав від віку, а лише від періоду розвитку основного захворювання – ГЛЛ. Це пов’язане, на нашу думку, з неспроможністю механізмів антиоксидантного захисту в порожнині рота на фоні дії загальних факторів ризику (прийом цитостатиків та інших протипухлинних препаратів), протистояти запаленню у тканинах СОПР у обраного контингенту дітей. Разом з тим, цифрові значення вихідних даних показника каталази достовірно не відрізняються в обох групах дослідження ($p > 0,05$).

Застосування місцевих лікувально-профілактичних засобів – гігієнічного лізоцимвмісного еліксир у групі порівняння сприяло підвищенню активності каталази в дітей у досліджуваних групах як у перший гострий період та період рецидиву, так і в період ремісії. При цьому відразу ж через місяць спостережень у групах порівняння відзначалося підвищення цього показника на 33,3% ($p < 0,05$). Це явище, безумовно, зумовлене антиоксидантними властивостями поверхнево-активної речовини цетавлон, що входить до складу гігієнічного еліксир. Однак, ці позитивні зміни носили нестійкий характер та на наступних етапах спостереження активність каталази ротової рідини достовірно не відрізнялася від вихідного рівня ($p > 0,05$).

Застосування розробленого ЛПК, до складу якого входили кверцетиновмісний мукозальний гель, а також гель з великою кількістю поліфенолів, флавонолів, антоцианів та катехінів, суміш бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину, протигрибковий та пробіотичний препарати, для лікування запалення СОПР у пацієнтів 2-18 років основної групи спостереження, які знаходилися в першому гострому періоді або в періоді рецидиву ГЛЛ, встановило стійке підвищення активності каталази вже на перших етапах дослідження. Так, в основній групі дітей через місяць після лікування цифрові значення показника, що вивчається, збільшилися у 2,4 рази, через 3 місяці вони досягли свого максимального значення – у 2,6 рази, а потім почали знижуватися, але, не дивлячись на це, активність каталази була у 2 рази вищою за її первинні значення в кінці дослідження (рис. 5.11).

Така ж тенденція була встановлена при лікуванні розробленими методами й у дітей в іншому періоді перебігу ГЛЛ – періоді ремісії.

Після проведеного лікування через місяць спостережень активність каталази збільшувалася майже у 2 рази в основній групі. Встановлене підвищення активності каталази спостерігалося протягом перших трьох місяців після завершення лікувальних заходів, а через півроку активність показника, що вивчається, знижувалася та складала $0,29\pm0,016$ мккат/л, але залишалася при цьому достовірно вищою, ніж на початку лікування ($p < 0,05$).

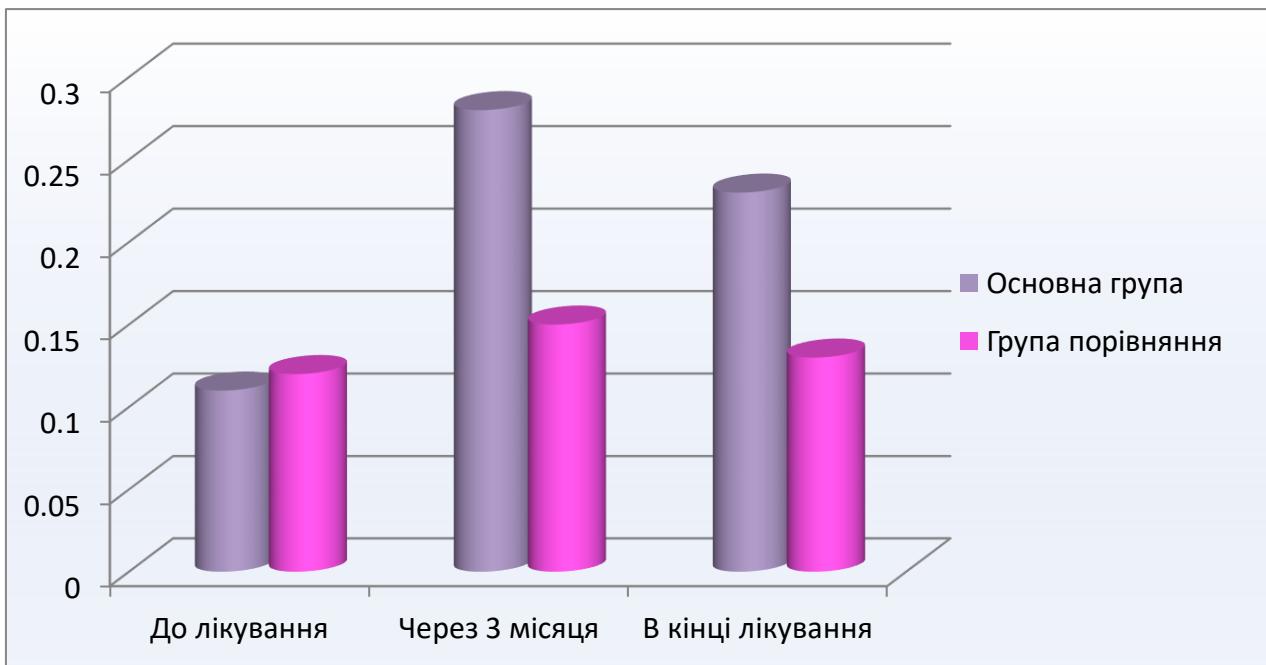


Рис. 5.11. Динаміка змін активності каталази в дітей з ГЛЛ у перший гострий період та в період рецидиву

Разом з тим, через рік у кінці спостережень активність каталази була в 2 рази вищою від вихідних даних на початку дослідження, що може свідчити про позитивний вплив розроблених методів лікування запальних захворювань СОПР на стан АОС (рис. 5.12).

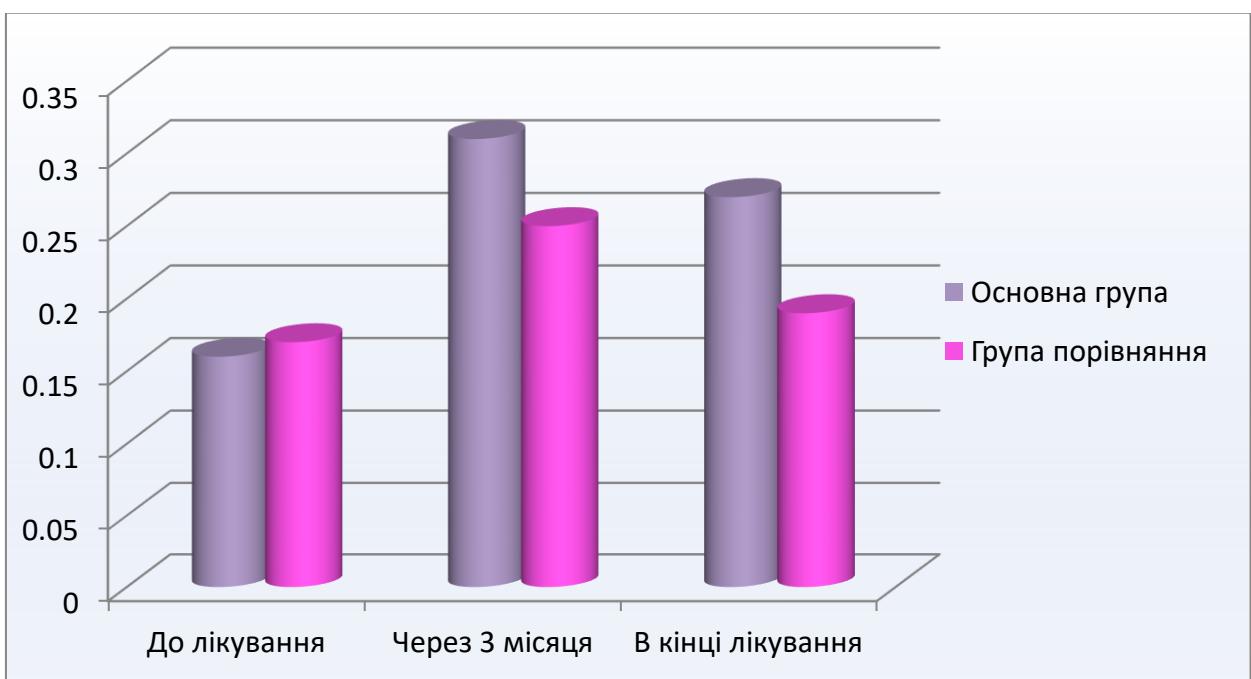


Рис. 5.12. Динаміка змін активності каталази в дітей з ГЛЛ у період ремісії

Звертає на себе увагу той факт, що при лікуванні запалення СОПР в обраного контингенту дітей групи порівняння, які мали ГХКГ та стоматит, але при цьому використовували лише лізоцимвмісний ополіскувач для гігієни порожнини рота, активність каталази підвищувалася у 1,5 раза вже через місяць спостережень.

Однак у кінці дослідження цифрові значення показника, що вивчається, достовірно не відрізнялися від своїх вихідних даних на початку лікування ($p > 0,05$).

Таким чином, застосування розроблених нами ЛПЗ, що включають у себе проведення професійної гігієни порожнини рота та наступного лікування аплікаціями кверцетиновмісного мукозального гелю, а також гелю, що містить велику кількість поліфенолів, флавонолів, антоцианів та катехінів, суміші бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину та їхні комбінації з пробіотичним та протигрибковим препаратами, спричиняє виражену стимулюючу дію на стан тканин пародонту та СОПР. При цьому саме комбінований метод лікування забезпечує стабільно високий рівень функціональної активності АОС у всіх досліджуваних групах, що особливо важливо для дітей, які мають у своєму анамнезі гострий лімфобластний лейкоз.

5.3.3. Динаміка показників неспецифічної резистентності у порожнині рота.

Одним з показників резистентності організму людини до патологічних станів є рівень гуморального імунітету, а також деяких факторів неспецифічного захисту. Захисні механізми порожнини рота поділяються на дві групи: неспецифічну резистентність до дії всіх мікроорганізмів та специфічну (імунну), вироблену у відповідь на впровадження певних видів мікроорганізмів.

Пригнічення місцевого імунітету порожнини рота впливає на виникнення запалення в тканинах пародонту та СОПР. Ключову роль у системі антимікробного захисту ротової порожнини виконує муколітичний фермент лізоцим, який лізує оболонку мікроорганізмів, у першу чергу, грампозитивних, руйнує бактерії та віруси, а також стимулює фагоцитарну активність лейкоцитів та бере участь у регенерації біологічних тканин.

Результати вмісту лізоциму в ротовій рідині в дітей з ГХКГ, виразковим та кандидозним стоматитом, які протікали на фоні гострих форм лейкемії, у динаміці спостережень представлені у таблицях 5- 6 (додаток).

Вивчення факторів місцевого імунітету показало низький вихідний рівень показників лізоциму в ротовій рідині в усіх обстежених дітей, незалежно від віку, особливо у тих, основне захворювання яких знаходилося у першому гострому періоді або в періоді рецидиву, що, очевидно, пояснюється порушенням системи антимікробного захисту в порожнині рота. Так, у дітей з ГЛЛ, який був діагностований гематологом у першому гострому періоді та періоді рецидиву, цифрові значення вмісту лізоциму в ротовій рідині складали $9,79\pm0,54$ од/л – $9,81\pm0,51$ од/л. При цьому в дітей, основне захворювання яких знаходилося в періоді ремісії, вихідні дані показника, що вивчається, на початку лікування були несуттєво вищими та дорівнювали $13,51\pm0,68$ од/л – $13,53\pm0,75$ од/л.

Місцеве застосування лізоцимовмісного ополіскувача сприяло незначному підвищенню вмісту лізоциму в ротовій рідині в усіх пацієнтів груп порівняння. При цьому через місяць досліджені рівень лізоциму в цих групах підвищився у 1,4-1,6 раза як у дітей у першому гострому періоді та періоді рецидиву ГЛЛ, так і в дітей з гострим лімфобластним лейкозом у стадії ремісії, а вже через 3 місяці починає знижуватися та до кінця досліджені цифрові значення показника, що вивчається, були близькими до початкового рівня та достовірно низькими по відношенню до основних груп спостереження ($p>0,05$).

У той же час лікування вогнищ запалення в тканинах пародонту та слизової оболонки порожнини рота в дітей основної групи в першому гострому періоді та періоді рецидиву основного захворювання, за допомогою застосування аплікацій кверцетинвмісного мукозального гелю та його комбінації з гелем, що містить велику кількість поліфенолів, флавонолів, антоцианів та кахетинів, суміші бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину, кератопластичного засобу в поєданні з пробіотичним та протигрибковим препаратами, призводить до збільшення рівня лізоциму в ротовій рідині та вже через місяць лікування цифрові значення цього показника збільшувалися у 1,8 раза (рис. 5.13). При цьому рівень лізоциму залишався достовірно стабільно високим і через 6 місяців – $19,18 \pm 1,21$ од/л, суттєво відрізняючись від вихідних даних як на початку дослідження ($p < 0,05$), так і від значень у групі порівняння ($p > 0,05$). Такі зміни показника, що вивчається, зберігалися до кінця дослідження, та через рік спостережень його цифрові значення складали $18,06 \pm 1,16$ од/л, що майже в 2 раза вище за первинні дані.

Звертає на себе увагу той факт, що динаміка вмісту лізоциму в ротовій рідині в дітей основної групи та групи порівняння суттєво відрізнялася, не дивлячись на те, що основне захворювання знаходилося в одному періоді розвитку. Так, у дітей основної групи рівень лізоциму досягав свого максимального значення через 3 місяці після початку лікування. При цьому у дітей групи порівняння достовірне збільшення його вмісту було лише через місяць дослідження, а через 3 місяці кількість показника, що вивчається, вже починала знижуватися.

Подібна тенденція зміни рівня лізоциму в ротовій рідині була встановлена в дітей обох груп дослідження, основне онкогематологічне захворювання яких знаходилося в періоді ремісії.

Так, у дітей основної групи з ГХКГ та виразково-кандидозним стоматитом у першому гострому періоді або в періоді рецидиву, при лікуванні яких застосовували мукозальний гель з великою кількістю

поліфенолів, флавонолів, антоцианів та катехінів та його комбінації з пробіотичним препаратом, вміст лізоциму через місяць спостережень збільшувався у 1,6 раза. При цьому через 3 місяці його вміст збільшувався ще більше і вже в 2 рази перевищував первинне значення до проведення лікувальних заходів. Разом з тим, через півроку рівень лізоциму починає знижуватися в дітей основної групи та його цифрове значення склало – $25,28 \pm 1,32$ од/л. Однак, не дивлячись на зниження рівня показника, що вивчається, він залишався достовірновищим порівняно з початковими даними та даними групи порівняння ($p < 0,05$), а в кінці дослідження вміст лізоциму був у 1,8 раза вищим вихідних даних та у 1,6 раза даних у групі порівняння (рис. 5.14).



Рис. 5.13. Динаміка змін вмісту лізоциму в ротовій рідині у дітей з ГЛЛ у перший гострий період та у період рецидиву

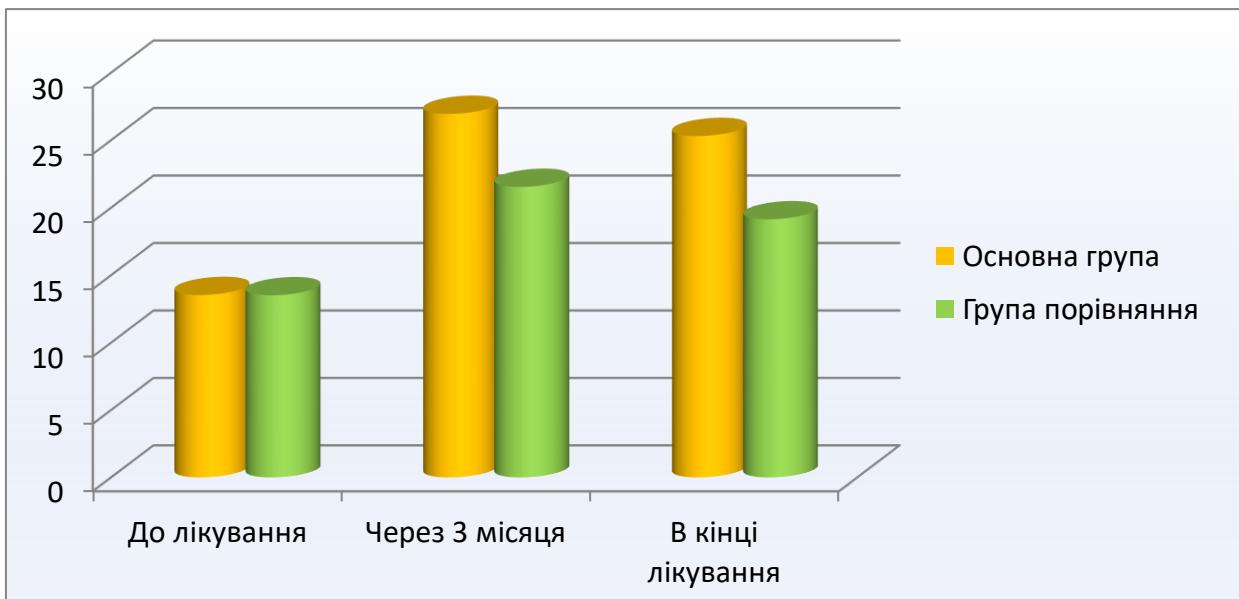


Рис. 5.14. Динаміка змін вмісту лізоциму в ротовій рідині в дітей з ГЛЛ у період ремісії

Представлені дані аналізу одного зі складових факторів місцевого імунітету – лізоциму, переконливо свідчать про те, що застосування розроблених методів лікування ГХКГ та виразково-кандидозного стоматиту в основних групах дітей з ГЛЛ, що знаходяться в різних періодах розвитку основного захворювання, суттєво підвищують досліджуваний показник антимікробного захисту в порожнині рота незалежно від віку дитини.

Застосування розроблених способів лікування сприяло достовірному підвищенню ($p < 0,05$) ще одного показника неспецифічної резистентності у порожнині рота – α -дефензинів різних класів.

Дефензини є найбільш еволюційно давніми пептидами, які беруть участь у неспецифічному захисті макроорганізму від інфекційних агентів, активують внутрішньоклітинні механізми, що призводить до загибелі клітин мікроорганізмів, мають виражену бактерицидну дію до основних бактеріальних інфекційних агентів, які колоризують слизову оболонку порожнини рота – *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* та *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [259, 260, 261]. Крім антимікробної функції, АМП мають виражені імуномодулюючі властивості, а також можуть здійснювати хемотоксичну

дію на різні протизапальні клітини, індукувати апоптоз, сприяти репарації тканин та відіграють ключову роль в організації взаємозв'язку між неспецифічними механізмами захисту та адаптивною імунною системою організму [262, 263, 264].

Провідним джерелом, що забезпечує достатню концентрацію а-дефензинів у ротовій рідині, є підщелепні слинні залози, а дефіцит HNP-1, HNP-2, HNP-3 дозволяє бактеріальним агентам колонізувати поверхню слизової оболонки порожнини рота, викликаючи запальні процеси в ній [265,266].

Тому нами було обрано вивчення концентрації а-дефензинів у ротовій рідині дітей з генералізованим хронічним катаральним гінгівітом та виразково-кандидозним стоматитом, які протікали на фоні гострих форм лейкемії у різні періоди її перебігу.

У таблиці 5.5 наведені результати вивчення концентрації а-дефензинів HNP-1, HNP-2, HNP-3 у ротовій рідині дітей 7-18 років з виразковим та кандидозним стоматитом на фоні гострих форм лейкемії в динаміці спостереження під дією різних варіантів лікування.

Таблиця 5.5

Динаміка зміни концентрації а-дефензинів (HNP 1-3) в ротовій рідині

в дітей з ГЛЛ у перший гострий період та в період рецидиву,

мкг / мл ($M \pm m$)

Групи дітей	до лікування	через 6 міс.	через 12 міс.
основна	$1,12 \pm 0,059$	$7,35 \pm 0,404^*$	$6,29 \pm 0,391^*$
порівняння	$1,15 \pm 0,061$	$3,22 \pm 0,174$	$2,04 \pm 0,113$

Примітка: * – показник достовірності відмінностей порівняння з групою порівняння

Аналіз вихідних даних демонструє знижений рівень концентрації HNP 1-3 як у основній групі дітей, так і в групі порівняння (від $1,12 \pm 0,059$ мкг/мл

до $1,15 \pm 0,061$). Так, у ротовій рідині дітей, стоматологічні захворювання яких протікають у першому гострому періоді або в періоді рецидиву, цифрові значення показника, що вивчається, знижені в середньому в 6-7 разів порівняно зі значеннями у соматично здорових дітей.

Це, на нашу думку, можна пояснити тим, що при стоматологічній патології, що вивчається, підвищується активізація життєдіяльності різних пародонтотропних мікроорганізмів, які викликають запальні захворювання пародонту, а також грибів роду *Candida*. У той же час, концентрація HNP залежить також від важкості основного захворювання дитини – гострого лімфобластного лейкозу та періоду його перебігу. Так, у дітей у першому гострому періоді та в періоді рецидиву встановлена найменша концентрація HNP у ротовій рідині дітей у всіх вікових групах порівняно з дітьми, у яких ГЛЛ знаходиться у стадії ремісії.

Однак при лікуванні запальних захворювань СОПР та проведенні розроблених ЛПЗ (аплікації з мукозальним гелем та гелем, що містить поліфеноли, флавоноли, антоціани, катехіни та їхні комбінації з сумішшю бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину, а також прийому пробіотичного та протигрибкового препаратів) у дітей у першому гострому періоді та в періоді рецидиву ГЛЛ, концентрація показника, що вивчається, збільшувалася через 6 місяців спостережень у 6,5 разів у основній групі. Подібна тенденція була встановлена при аналізі концентрації HNP у групі порівняння ($p < 0,05$). Так, після застосування лізоцимвмісного ополіскувача в досліджуваній групі концентрація α -дефензинів достовірно збільшувалася і вже через півроку складала – $3,22 \pm 0,174$ мкг/мл.

При цьому через рік після лікування концентрація показника, що вивчається, несуттєво знижувалася як в основній групі, так і в групі порівняння. Разом з тим, у кінці спостереження вона більш, ніж у 5 разів перевищувала вихідні дані на початку дослідження у основній групі дітей та у 1,8 разів у групі порівняння.

При аналізі цифрових значень концентрації ННР 1-3 у ротовій рідині дітей, які мали запальні захворювання тканин пародонту та СОПР на фоні гострого лімфобластного лейкозу в періоді ремісії, нами був встановлений низький вміст показника, що вивчається, на початку дослідження від $1,9 \pm 0,101$ мкг/мл до $1,95 \pm 0,103$ мкг/мл (табл. 5.6).

При цьому лікування стоматологічної патології в дітей основної групи, основне захворювання яких знаходилося в періоді ремісії, шляхом застосування розробленого ЛПК, що складається з мукозального гелю із великим вмістом поліфенолів, флавонолів, антоцианів та катехінів, препарат антиоксидантних вітамінів у комбінації з пробіотичним препаратом на фоні полоскання порожнини рота лізоцимвмісним гелем, достовірно збільшувало концентрацію а-дефензинів та вже через півроку вона складала – $8,91 \pm 0,45$ мкг/мл, що майже відповідало нормальним значенням у соматично здорових дітей ($p < 0,05$). Однак, не дивлячись на незначне зниження цифрових значень показника, що вивчається, у кінці дослідження в даній групі він був майже в 5 разів вищим за свої вихідні дані, що свідчить про зміщення місцевого імунітету та вираженого antimікробного захисту в порожнині рота досліджуваних дітей (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Динаміка змін концентрації а-дефензинів (ННР) у ротовій рідині в дітей з ГЛЛ у період ремісії, мкг / мл ($M \pm m$)

Групи дітей	до лікування	через 6 міс.	через 12 міс.
основна	$1,93 \pm 0,101$	$8,91 \pm 0,45^*$	$8,92 \pm 0,43^*$
порівняння	$1,95 \pm 0,103$	$4,87 \pm 0,25$	$3,66 \pm 0,19$

Примітка: * – показник достовірності відмінностей порівняно із групою порівняння.

Звертає на себе увагу те, що застосування всього лише лізоцимвмісного ополіскувача в групі порівняння через 6 місяців у 2,5 рази збільшувало

концентрацію а-дефензинів, а через рік спостережень значення даного показника було майже в 2 рази вище вихідних даних на початку дослідження.

Представлені дані аналізу складових факторів неспецифічної резистентності та місцевого імунітету переконливо свідчать про те, що застосування розроблених ЛПК в основних групах більш суттєво підвищують показник антимікробного захисту в порожнині рота, що вивчається, у дітей всіх груп, що спостерігаються, незалежно від періоду перебігу основного захворювання – ГЛЛ.

Таким чином, отримані результати досліджень свідчать про стимулюючий вплив проведених лікувально-профілактичних заходів на природну антимікробну систему захисту порожнини рота як у дітей основних груп спостереження, так і в групах порівняння. Подібне явище слід розглядати як позитивний процес, що сприяє підвищенню резистентності в тканинах пародонту та СОПР. Однак, більш суттєве та стабільне збільшення концентрації HNP 1-3 було встановлене в ротовій рідині дітей основних груп, що, можливо, зумовлено підвищенням секреції ротової рідини та зменшенням кількості мікрофлори порожнини рота під впливом розроблених нами методів лікування, що складаються із застосування мукозальних гелів у комбінації з антимікотичним препаратом та пробіотиком на фоні використання лізоцимвмісного ополіскувача, незалежно від періоду перебігу основного захворювання крові.

5.3.4. Зміна мікробного обсіменіння порожнини рота в динаміці лікування.

Ступінь обсіменіння порожнини рота патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою, що є неодмінною умовою для розвитку запалення в тканинах слизової оболонки порожнини рота, визначається рівнем активності такого ферменту ротової рідини, як уреаза. Результати дослідження активності уреази в ротовій рідині в дітей, які мали такі стоматологічні захворювання, як ГХКГ та виразково-кандидозний стоматит, що протікають на фоні ГЛЛ у першому гострому періоді та в періоді

рецидиву або ремісії, після проведення розроблених нами лікувально-профілактичних заходів у динаміці, представлені у таблицях 7- 8 (додаток).

Застосування в усіх групах порівняння лізоцимвмісного зубного еліксир у сприяло зниженню активності уреази в ротовій рідині у 1,7 раза та при цьому, в більшості випадків, вона зберігалася достатньо довго на достовірно низькому рівні порівняно зі значеннями на початку спостережень ($p<0,05$). Разом з тим, антимікробна дія гігієнічного засобу була нестабільною та реалізовувалася лише протягом трьох місяців від початку дослідження, не проявляючись на наступних етапах (рис. 5.15).

Більш ефективно знижувало активність уреази в ротовій рідині, а, отже, і ступінь мікробного обсіменіння в порожнині рота в дітей із запальними захворюваннями слизової оболонки, які протікали в першому гострому періоді та періоді рецидиву основного захворювання – ГЛЛ, призначення після професійної гігієни не лише лізоцимвмісного зубного еліксиру, але й кверцетинвмісного мукозального гелю, а також гелю з великою кількістю поліфенолів, флавонолів, антоцианів та катехінів, суміші бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину, протигрибкового та пробіотичного препаратів.

Звертає на себе увагу той факт, що у дітей, яким проводили комбіноване лікування розробленим лікувально-профілактичним комплексом, активність уреази знижувалася у 1,6 раза вже через місяць від початку спостережень, а її максимально низьке значення було встановлено через 3 місяці спостереження та склало $16,68\pm0,93$ мкмоль $\text{NH}_3/\text{xv}\cdot\text{l}$, що у 1,8 раза нижче за вихідні дані (рис. 5.15). Однак, у кінці дослідження активність уреази несуттєво збільшувалася до $19,95\pm1,05$ мкмоль $\text{NH}_3/\text{xv}\cdot\text{l}$, але залишалася, як і раніше, достовірно нижчою від своїх вихідних цифрових значень ($p<0,05$) на початку дослідження.



Рис. 5.15. Динаміка змін активності уреази в дітей з ГЛЛ у перший гострий період та в період рецидиву

Подібна динаміка зміни активності уреази була встановлена й у дітей з генералізованим хронічним катаральним гінгівітом у порожнині рота у період ремісії основного захворювання – гострого лімфобластного лейкозу (рис. 5.16).



Рис. 5.16. Динаміка змін активності уреази в дітей з ГЛЛ у період ремісії

Курс аплікацій мукозального гелю, що містить комплекс стоматотропних флавоноїдів та катехінів, використання лізоцимовмісного ополіскувача у комбінації з пробіотичним препаратом при лікуванні запалення в тканинах пародонту знижували активність уреази майже в 2 рази за місяць спостережень та через 3 місяці її цифрові значення були практично, як у здорових дітей – $14,41 \pm 0,73$ мкмоль $\text{NH}_3/\text{хв}\cdot\text{l}$.

Однак через півроку активність уреази збільшувалася, що, вірогідно, було пов'язано зі збільшенням рівня мікробного обсіменіння в порожнині рота патогенною мікрофлорою, і в кінці спостережень її значення було $18,69 \pm 0,98$ мкмоль $\text{NH}_3/\text{хв}\cdot\text{l}$. Разом з тим, не дивлячись на збільшення ступеня мікробного обсіменіння в даного контингенту дітей, активність уреази у 1,6 раза нижчою порівняно із даними на початку дослідження ($p < 0,05$).

Таким чином, аналіз отриманих даних про динаміку зміни ступеня мікробного обсіменіння свідчить про те, що застосування лізоцимовмісного зубного еліксир у усіх дітей, що спостерігаються у групах порівняння, здійснювало короткочасну дію та слабкий нормалізуючий ефект, знижуючи активність уреази у ротовій рідині, але при цьому не було достатнім для послаблення дії УПМ. На відміну від цього, систематичне проведення курсів лікування шляхом застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу в комбінації з гігієною порожнини рота, у більшій мірі знижували ступінь обсіменіння патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою порожнини рота. Причому у тих пацієнтів, основне захворювання яких знаходилося у періоді ремісії, ці позитивні зміни носили найбільш стабільний та тривалий характер, на відміну від інших досліджуваних груп, у яких запальні захворювання СОПР протікали у перший гострий період та період рецидиву основного важкого захворювання – ГЛЛ.

5.3.5. Зміна ступеня дисбіозу порожнини рота в динаміці лікування.

Відомо, що порожнина рота представляє собою складний та стабільний мікробіоценоз, який є досить сприятливим середовищем для зростання та

підтримання життєдіяльності мікроорганізмів. Фізіологічний мікробіоценоз організму людини формується з моменту народження дитини, підтримується протягом всього її життя та складається у фізіологічну мікробну систему [267, 268, 269]. Домінуюче місце мікроорганізмів, що мешкають у ротовій порожнині як за видовим різноманіттям, так і за кількістю посідають бактерії. Мікрофлора порожнини рота розселена в декількох біотопах з однотиповими умовами середовища, зайнятих певним біоценозом. Одним з основних біотопів є слизова оболонка порожнини рота, яка через свою обширність має найваріабельніший склад мікрофлори: грамнегативна анаеробна флора, стрептококи, облігатні анаероби та коринебактерії.

Однак при порушенні фізіологічної мікробної системи розвивається дисбіоз, характерною ознакою якого є зниження кількості пробіотичних бактерій у порожнині рота на фоні збільшення умовно-патогенної мікрофлори та підвищення рівня її інтоксикації. Дисбіоз порожнини рота призводить до порушення колонізаційної резистентності порожнини рота, розладів місцевого імунітету, що тягне за собою розвиток та прогресування таких стоматологічних захворювань, як гінгівіт, пародонтит, стоматити та інші. Ризик розвитку вищезазначених станів напряму залежить від ступеня дисбіозу (класифікація В.В. Хазанової та співавт., 1996). Так, дисбіоз I-II ступеня характеризується виявленням 1-3 патогенних видів бактерій на фоні нормального вмісту або деякого зменшення титру нормальної мікрофлори. Виявлення патогенної монокультури в значній кількості на фоні різкого зменшення чисельності або повної відсутності фізіологічної мікрофлори розглядається як дисбіоз III ступеня. Наявність асоціацій патогенних видів бактерій із дріжджоподібними грибами оцінюють як дисбіоз IV ступеня. Дисбіоз порожнини рота може бути у трьох формах: компенсована, субкомпенсована та декомпенсована.

При вивченні ступеня дисбіозу в порожнині рота в дітей із запальними захворюваннями слизової оболонки, що протікають на фоні гострого лімфобластного лейкозу, які знаходяться в першому гострому періоді та в

періоді рецидиву, у групах порівняння встановлена позитивна динаміка. Так, вже через місяць після застосування лізоцивмісного еліксиру ступінь дисбіозу знизився у 2 рази, а у групі дітей, стоматологічні захворювання яких протікали на фоні ГЛЛ, що знаходився у періоді ремісії – у 2,3 рази, досягаючи максимального зниження через 3 місяці. При цьому через 6 місяців дослідження цифрові значення, що характеризують ступінь дисбіозу в порожнині рота, поступово починали збільшуватися, та в кінці дослідження вони складали $5,03 \pm 0,27$ – у першому гострому періоді рецидиву основного захворювання та $4,72 \pm 0,24$ – в періоді ремісії, що свідчить про короткочасний, але виражений антимікробний ефект лізоцивмісного ополіскувача. Однак цифрові значення показника, що вивчається, у кінці дослідження в групі порівняння у 4 та 5 разів перевищують його нормальнє значення (табл. 9-10, додаток).

Складається думка, що зубний еліксир, що вивчається, нормалізує мікробіоценоз у порожнині рота в дітей групи порівняння не лише за рахунок зменшення активності уреази, але й за рахунок збільшення активності лізоциму. Разом з тим, обидва способи лікування мали виражений та пролонгований ефект, який проявлявся пригніченням патогенної мікрофлори порожнини рота, зниженням рівня уреази та збільшенням лізоциму.

Аналіз отриманих результатів при вивченні ступеня дисбіозу в порожнині рота в дітей основної групи, у яких були діагностовані генералізована форма хронічного катарального гінгівіту та виразково-кандидозний стоматит у першому гострому періоді та в періоді рецидиву гострого лімфобластного лейкозу, дозволив встановити IV ступінь дисбіозу в декомпенсованій формі на початку лікування. Так, вихідні дані в основній групі, яка лікувалася за допомогою комбінованої терапії шляхом застосування кверцетиновмісного мукозального гелю, а також гелю, що містить велику кількість поліфенолів, суміш бісульфата алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину, препарат антиоксидантних вітамінів та їхні

комбінації з пробіотичним та протигрибковим препаратами, у б разів перевищували норму.

Однак, вже через місяць спостережень цифрові дані показника, що вивчається, після проведення лікувальних заходів знизилися у 1,8 раза, але залишалися у два разивищими від його нормальних значень. При цьому максимальне зниження цифрових значень, які характеризували ступінь дисбіозу, були встановлені через 3 місяці дослідження. Однак, не дивлячись на те, що ступінь дисбіозу через півроку та в кінці дослідження був достовірно нижче ($p < 0,05$) порівняно зі своїми вихідними даними на початку дослідження, його абсолютні значення у 3 рази перевищували нормальні (рис. 5.17). Тому звертає на себе увагу той факт, що ступінь дисбіозу в порожнині рота залишається достатньо високим та напряму залежить від періоду перебігу основного захворювання – гострого лімфобластного лейкозу.

Подібна тенденція зміни ступеня дисбіозу в порожнині рота була встановлена й у дітей із запальними захворюваннями СОПР, які протікали в період ремісії основного захворювання крові. Аналіз змін ступеня дисбіозу під впливом розроблених лікувально-профілактичних заходів, що проводяться, показав, що в дітей основної групи показник, який вивчається, суттєво знижувався після застосування комбінації кверцетиномісного мукозального гелю та пробіотичного препарату.

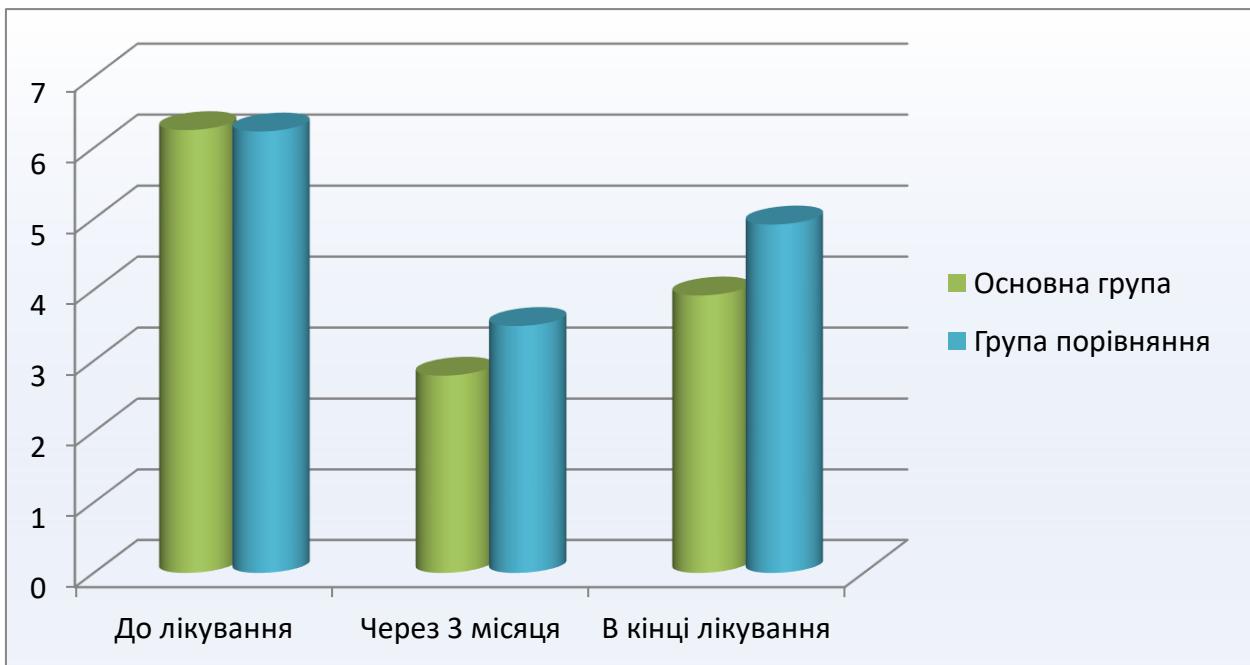


Рис. 5.17. Динаміка ступеня дисбіозу порожнини рота в дітей з ГЛЛ у першому гострому періоді та в періоді рецидиву

При цьому його цифрові значення на початку лікування були також вищими порівняно з їх нормальною величиною у 6-6,5 разів, як і у дітей, що знаходяться на лікуванні у першому гострому періоді та періоді рецидиву гострих форм лейкемії. Однак через місяць після початку дослідження зниження цифрових значень ступеня дисбіозу в основній групі склало 67,9%, через три місяці – 71,2%, а в кінці дослідження, не дивлячись на незначне підвищення абсолютних цифрових значень показника, що вивчається, різниця з вихідними даними на початку лікування склала 67,8%, що свідчить про високий лікувальний ефект заходів, що проводяться, у даного контингенту дітей. Разом з тим, у кінці дослідження ступінь дисбіозу, хоча достовірно й відрізнявся від своїх первинних значень, але був у 2 рази більшим за норму (рис. 5.18).

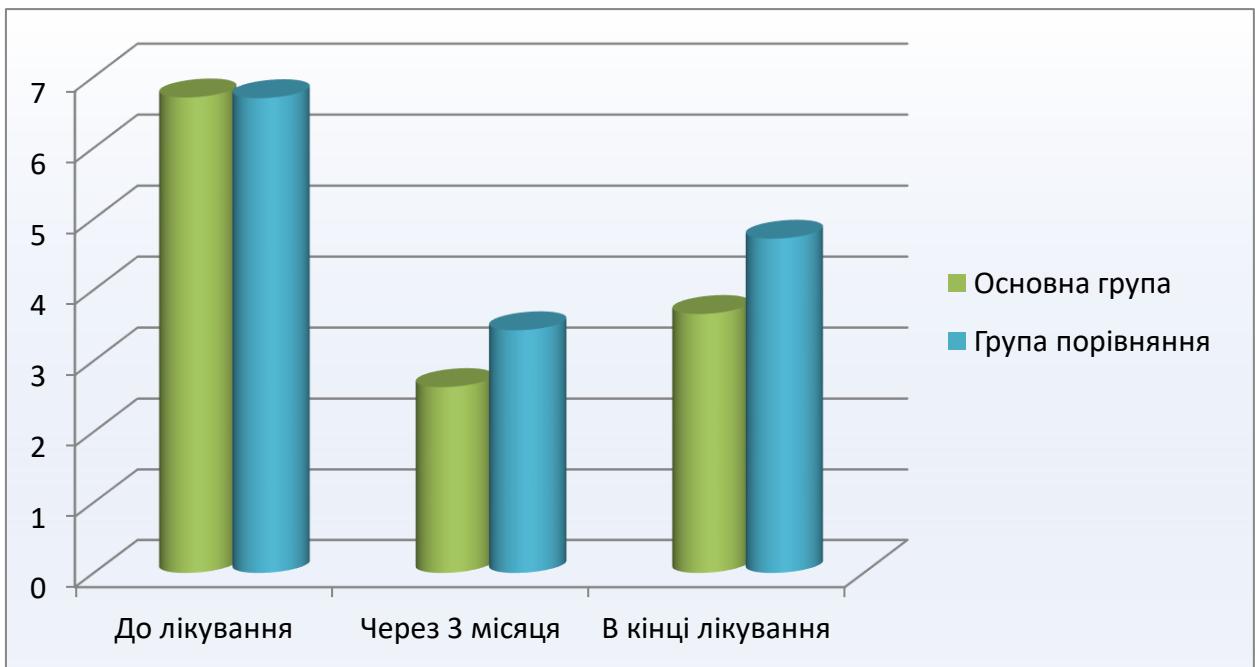


Рис. 5.18. Динаміка ступеня дисбіозу порожнини рота в дітей з ГЛЛ у періоді ремісії

Звертає на себе увагу той факт, що вихідний ступінь дисбіозу на початку лікування та його величина в кінці дослідження в дітей обох основних груп розрізняються, оскільки залежать від періоду перебігу основного захворювання – ГЛЛ ($p<0,05$).

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про те, що застосування лізоцимовмісного еліксир у групі порівняння в дітей із запаленням у тканинах пародонту та СОПР, які протікали, як у перший гострий період та період рецидиву, так і в період ремісії, здійснює нормалізуючий, але короткос часовий ефект, відновлюючи біоценоз у ротовій порожнині, що не є достатнім для послаблення дії умовно-патогенної мікрофлори. На відміну від цього, систематичне проведення розроблених лікувально-профілактичних заходів із застосуванням кверцетиновмісного мукозального гелю, а також його комбінації із гелем, що містить велику кількість поліфенолів, флавонолів, препарат антиоксидантних вітамінів, суміші бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину з пробіотичним та протигрибковим препаратами, у більшій мірі пригнічувало активність патогенної мікрофлори

порожнини рота та знижувало ступінь дисбіозу. Причому ці позитивні зміни носили стабільний та тривалий характер у всіх досліджуваних групах дітей. Однак, не дивлячись на позитивну динаміку лікування розробленими ЛПК, у кінці дослідження ступінь дисбіозу перевищував його нормальні значення у 2-3 рази. При цьому встановлено, що ступінь дисбіозу був найвищим у дітей у першому гострому періоді та в періоді рецидиву ГЛЛ.

5.4. Динаміка зарядових станів клітин bucalного епітелію в дітей під дією лікувально-профілактичних комплексів.

Зарядовий стан клітин bucalного епітелію (КБЕ) відповідає рівню адаптаційно-компенсаторних реакцій в організмі дитини та, як наслідок, рівню неспецифічної загальної та місцевої резистентності. Результати дослідження зарядового стану КБЕ в дітей, що мають стоматологічну патологію на фоні ГЛЛ, представлені у таблицях 5.7-5.8.

Аналіз отриманих даних встановив позитивний рівень функціональної активності КБЕ порівняно із нормою у всіх досліджуваних групах дітей із запалювальними захворюваннями в порожнині рота на фоні ГЛЛ як у перший гострий період та в період рецидиву, так і в період ремісії. Про це свідчить низький відсоток рухливих ядер КБЕ та мала амплітуда їх зміщення. Разом з тим, ще у більшій мірі знижена амплітуда зміщення плазмолем, а відповідно, й співвідношення Апл/Ая – 1,03. При цьому в дітей основної групи, які мали в порожнині рота виразковий або кандидозний стоматит, ці показники виявилися найнижчими, що свідчить, на нашу думку, про стресову реакцію організму та нестабільність адаптаційних процесів у порожнині рота у перший гострий період та в період рецидиву основного захворювання крові. Так, амплітуда ядер складала $1,22 \pm 0,07$ мкм, амплітуда плазмолем – $1,26 \pm 0,07$ мкм, а кількість рухливих ядер дорівнювала $22,05 \pm 1,11\%$.

Розроблені нами комплекси лікувально-профілактичних заходів у дітей в обох групах спостереження ініціюють ядерно-цитоплазматичні відношення

у клітинах, посилюючи метаболічні процеси, про що свідчить зростання одразу після корекції відсотка рухливих ядер КБЕ та амплітуди їх зміщення (табл. 5.7).

Аналіз цифрових значень змін зарядового стану КБЕ в дітей з ГЛЛ у перший гострий період та в період рецидиву через 6 місяців після початку досліджень встановив збільшення відсотка рухливих ядер КБЕ на 24,6% у дітей основної групи після застосування розроблених ЛПЗ, що включали в себе використання кверцетиномісного мукозального гелю, а також його комбінації з гелем, що містить велику кількість поліфенолів, флавонолів, антоцианів та катехінів, суміш сульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину з пробіотичним та протигрибковим препаратами.

Поряд з цим, відзначалася тенденція до збільшення амплітуд зміщення як ядер, так і плазмолем КБЕ, а, значить, і їхнього співвідношення в дітей основної групи, а збільшення заряду плазмолем у подальшому призвело до оптимізації співвідношення амплітуд зміщення як плазмолем, так і ядер, що характерно для нормального фізіологічного стану адаптаційних реакцій, починаючи з клітинного рівня. Так, у дітей основної групи через 6 місяців з початку дослідження, амплітуди зміщення плазмолем та ядер збільшувалися на 39% та 23% відповідно.

При цьому в дітей цієї групи в кінці досліджень зарядовий стан КБЕ досягав практично нормальніх значень (табл. 5.7).

У групі порівняння через 6 місяців після застосування лізоцимомісного ополіскувача електрофоретичні показники КБЕ дещо покращилися, однак не досягли нормальних значень у соматично здорових дітей. У подальшому спостерігалося зниження електрофоретичної активності клітин та їхні показники практично наблизалися до вихідних значень ($p > 0,05$).

Через рік спостережень цифрові значення відсотка рухливих ядер КБЕ у дітей основної групи продовжували збільшуватися та були на 27,7% більшими порівняно із вихідними даними на початку проведення ЛПЗ.

Таблиця 5.7

Динаміка змін зарядового стану КБЕ в дітей з ГЛЛ
у перший гострий період та в період рецидиву, ($M \pm m$)

Показники зарядового стану КБЕ	Періоди спостереження		Вихідні дані	через 6 місяців	через 1 рік
	Амплітуда ядер, мкм	Рухливі ядра, %			
Амплітуда плазмолем, мкм	порівняння	22,08±1,13	23,17±1,16 $p>0,05$	22,73±1,15 $p>0,05$	
	основна	22,05±1,11 $p_1>0,05$	27,52±1,38 $p<0,05$ $p_1<0,05$	28,16±1,41 $p<0,05$ $p_1<0,05$	
	порівняння	1,22±0,07	1,24±0,07 $p>0,05$	1,23±0,07 $p>0,05$	
	основна	1,21±0,06 $p_1>0,05$	1,49±0,08 $p<0,05$ $p_1<0,05$	1,48±0,08 $p<0,05$ $p_1<0,05$	
Апл/Ая	порівняння	1,36±0,07	1,31±0,07 $p>0,05$	1,29±0,07 $p>0,05$	
	основна	1,35±0,07 $p_1>0,05$	1,88±0,10 $p<0,05$ $p_1<0,05$	1,65±0,09 $p<0,05$ $p_1<0,05$	
	порівняння	1,03	1,06	1,05	
	основна	1,03	1,26	1,11	

Примітки: p – показник достовірності відмінностей порівнянно з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівнянно з групою порівняння

Разом з тим, відзначалася також тенденція до збільшення амплітуд зміщення як ядер, так і плазмолем КБЕ, а, значить, і їхнього співвідношення в дітей досліджуваної групи. При цьому амплітуди зміщення ядер та плазмолем

збільшувалися і в кінці спостереження були на 22,3% та 22,2% більшими за первинні значення, а Апл/Ая складала 1,11.

Однак у групі порівняння, де застосовувався лише лізоцимовмісний ополіскувач, було встановлено зниження електрофоретичної активності клітин та їхні показники практично наблизалися до вихідних значень ($p > 0,05$).

Аналізуючи отримані результати цифрових значень, що характеризують рівень функціональної активності КБЕ, нами було встановлено, що у дітей з ГХКГ та стоматитом, які протікали на фоні ГЛЛ у період ремісії, він був знижений. Про це свідчив низький відсоток рухливих ядер КБЕ та мала амплітуда їх зміщення. При цьому амплітуда зміщення плазмолем, а відповідно, й співвідношення Апл/Ая було знижене ще у більшій мірі – 1,02. Звертає на себе увагу той факт, що в дітей основної групи, які мали у порожнині рота виразковий або кандидозний стоматит, ці показники виявилися найнижчими, і це, на нашу думку, може свідчити про нестабільність адаптаційних процесів у порожнині рота в період ремісії ГЛЛ. Так, амплітуда ядер складала $1,23 \pm 0,06$ мкм, амплітуда плазмолем $-1,26 \pm 0,07$ мкм, а кількість рухливих ядер була $23,09 \pm 1,16\%$.

Застосування в дітей в обох групах спостереження розроблених ЛПЗ ініціює ядерно-цитоплазматичні відношення в клітинах, що, в результаті, призводить до посилення метаболічних процесів у клітинах букального епітелію, про що свідчить зростання відразу після корекції відсотка рухливих ядер у них та амплітуди їх зміщення (табл. 5.8).

Через 6 місяців після початку досліджень зарядового стану КБЕ у дітей з ГЛЛ у період ремісії нами було встановлено збільшення відсотка рухливих ядер клітин, що вивчаються, на 25,2% у дітей основної групи після застосування розроблених ЛПЗ, що включають у себе використання кверцетиновмісного мукозального гелю, а також його комбінації з гелем, що містить велику кількість поліфенолів, флавонолів, антоцианів та катехінів,

суміші бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину з пробіотичним та протигрибковим препаратами.

Таблиця 5.8

Динаміка змін зарядового стану КБЕ в дітей з ГЛЛ
у період ремісії, ($M \pm m$)

Показники зарядового стану КБЕ	Періоди спостереження		Вихідні дані	через 6 місяців	через 1 рік
	Рухливі ядра, %	Амплітуда ядер, мкм			
АПЛ/АЯ	порівняння		23,11±1,18	23,97±1,21 $p>0,05$	24,55±1,23 $p>0,05$
		основна	23,09±1,16 $p_1>0,05$	28,91±1,45 $p<0,05$ $p_1<0,05$	29,85±1,51 $p<0,05$ $p_1<0,05$
	порівняння		1,24±0,06	1,27±0,07 $p>0,05$	1,25±0,07 $p>0,05$
		основна	1,23±0,06 $p_1>0,05$	1,58±0,08 $p<0,05$ $p_1<0,05$	1,57±0,08 $p<0,05$ $p_1<0,05$
Амплітуда плазмолем, мкм	порівняння		1,27±0,07	1,34±0,07 $p>0,05$	1,33±0,07 $p>0,05$
		основна	1,26±0,07 $p_1>0,05$	1,96±0,10 $p<0,05$ $p_1<0,05$	1,82±0,10 $p<0,05$ $p_1<0,05$
	порівняння		1,02	1,06	1,06
		основна	1,02	1,24	1,16

Примітки: p – показник достовірності відмінностей порівнянно з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівнянно з групою порівняння.

При цьому відзначали тенденцію до збільшення амплітуд зміщення як ядер, так і плазмолем КБЕ, а, значить, і їх співвідношення в дітей основної групи. Збільшення заряду плазмолем у подальшому призвело до оптимізації співвідношення амплітуд зміщення як плазмолем, так і ядер, що характерно для нормального фізіологічного стану адаптаційних реакцій, починаючи з клітинного рівня. Так, у дітей основної групи через 6 місяців з початку дослідження, амплітуди зміщення плазмолем та ядер збільшувалися на 55,6% та 28,5% відповідно.

Однак у групі порівняння через 6 місяців після застосування лізоцимовмісного ополіскувача електрофоретичні показники КБЕ дещо покращилися, але не досягали нормальних значень у соматично здорових дітей. У подальшому спостерігалося зниження електрофоретичної активності клітин, а їхні показники достовірно не відрізнялися від вихідних значень ($p > 0,05$).

Разом з тим, через рік спостережень цифрові значення відсотка рухливих ядер КБЕ у дітей основної групи продовжували збільшуватися та були на 29,3% більшими порівняно з вихідними даними на початку проведення ЛПЗ. Крім того, була встановлена тенденція до збільшення амплітуд зміщення, як ядер, так і плазмолем КБЕ, та амплітуди їх зміщення збільшувалися, а в кінці спостереження були на 27,6% та 44,4% більшими від первинних значень.

Однак у групі порівняння, де застосовувався лише лізоцимовмісний ополіскувач, було встановлене зниження електрофоретичної активності клітин, та їхні показники практично наблизялися до вихідних значень ($p > 0,05$).

Таким чином, виходячи з результатів проведених досліджень, можна припустити, що застосування розроблених ЛПЗ, що складаються з аплікацій кверцетиновмісного мукозального гелю, а також його комбінації з гелем, що містить велику кількість поліфенолів, флавонолів, антоцианів та катехінів, а також суміші бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину з

пробіотичним та протигрибковим препаратами, призводить до нормалізації енергетичних процесів у КБЕ, стабілізації ядерного та мембраниого потенціалів у них, та є показником нормалізації адаптаційних та функціональних реакцій, починаючи з клітинного рівня, що призводить, у кінцевому рахунку, до підвищення загальної та місцевої неспецифічної резистентності в дітей у всіх досліджуваних групах з ГЛЛ. При цьому найбільш виражена реакція на корекцію запропонованим способом була встановлена у дітей, основне захворювання яких було в стадії ремісії.

5.5. Зміна властивостей ротової рідини під дією лікувально-профілактичних комплексів.

За останні роки все більшого значення набуває діагностика змін, що зустрічаються у стоматологічних пацієнтів, які страждають на соматичну патологію та змушені регулярно та тривало приймати лікарські засоби [12, 13, 14, 15]. При цьому чи пов'язані стоматологічні зміни з патологічним впливом соматичного захворювання, чи є вони проявом небажаного ефекту лікарського засобу або на стоматологічну ситуацію впливають одночасно обидва ці фактори, часто так і залишається не з'ясованим. Вірогідно, утворення слини певного якісного та кількісного складу відбувається внаслідок поєднання фільтрації в слинні залози компонентів крові та вибіркового виведення частини профільтрованих з'єднань у кров. Тому змінити слиноутворення можуть системні фактори, тобто фактори, що змінюють склад крові. Особливо виражені зміни відзначаються у дитячому віці.

Стабільність фізичних властивостей ротової рідини, зокрема, таких як швидкість слизовиділення та її в'язкість, є необхідною умовою для нормального функціонування органів та тканин порожнини рота. Тому своєчасне визначення якісних змін у ротовій рідині, особливо в дітей, дозволяє своєчасно скоригувати ці зміни, що надає можливість пошуку нових шляхів вирішення даної проблеми для стабілізації основних показників ротової рідини.

5.5.1. Зміна швидкості салівації.

У патогенезі основних стоматологічних захворювань, у тому числі й захворювань СОПР, одним з основних факторів є швидкість слиновиділення. Порушення слиноутворення, що зустрічається найчастіше — це знижена секреція (гіпосалівація). Наявність гіпофункції може вказувати як на побічну дію лікарського засобу, так і на системне захворювання.

У таблиці 11 (додаток) представлені зміни показників швидкості слиновиділення в дітей із запаленням у тканинах парадонту та СОПР, що протікали в першому гострому періоді, періоді рецидиву та періоді ремісії гострих форм лейкемії.

Аналіз отриманих результатів проведених досліджень, представлених у таблиці 11 (додаток), показав, що в дітей обох основних груп з ГХКГ та виразково-кандидозним стоматитом, які протікали як у першому гострому періоді, періоді рецидиву, так і в періоді ремісії гострого лімфобластного лейкозу, встановлено явище вираженої гіпосалівації до початку проведення лікувальних заходів. Однак при порівнянні середніх величин вихідних даних у всіх обстежених дітей було визначено, що найбільш низька швидкість слиноутворення та слиновиділення встановлена в тих дітей, стоматологічні захворювання яких протікали в першому гострому періоді та періоді рецидиву основного захворювання крові. Так, вихідне значення швидкості слиновиділення в групі порівняння в дітей у першому гострому періоді та періоді рецидиву ГЛЛ в середньому склало $0,28 \pm 0,014$ мл/хв, а в періоді ремісії — $0,34 \pm 0,017$ мл/хв. При цьому після застосування лізоцимвмісного ополіскувача швидкість салівації достовірно збільшувалася ($p < 0,05$) та в кінці дослідження її цифрові значення складали $0,35 \pm 0,018$ мл/хв у дітей у групі порівняння у першому гострому періоді та періоді рецидиву ГЛЛ, що на 25% вище порівняно з вихідними даними на початку лікування. У дітей у групі порівняння, основне захворювання яких було в періоді ремісії, також було встановлене достовірне збільшення швидкості слиновиділення ($p < 0,05$), а через рік спостережень, після проведених курсів лікувально-

профілактичних заходів показник, що вивчається, склав $0,46 \pm 0,023$ мл/хв, що на 35% вище вихідних значень та практично дорівнює нормальному значенню в здорових дітей.

Застосування різних методів лікування достовірно збільшувало швидкість слиновиділення в обох основних групах дітей ($p < 0,05$).

Так, проведення курсу з використанням розроблених ЛПЗ, які включали аплікації кверцетиномісного мукозального гелю, а також гелю, що містить велику кількість поліфенолів, флавонолів, антоцианів та катехінів, суміш бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину з пробіотичним та протигрибковим препаратами, достовірно підвищувало швидкість слиновиділення та через рік спостережень вона була у 1,6 раза більшою порівняно з вихідними даними (рис. 5.19).

Однак застосування другого методу лікування, коли в комбінації з мукозальним гелем використовували пробіотичний препарат та лізоцимомісний ополіскувач, цифрові значення показника, що вивчається, збільшувалися у 1,8 раза через рік в кінці дослідження та достовірно не відрізнялися від нормальних значень у здорових дітей. Разом з тим, звертає на себе увагу той факт, що перший метод лікування застосовували в дітей, стоматологічні захворювання у яких протікали в першому гострому періоді та в періоді рецидиву основного захворювання крові – ГЛЛ, а другий – у дітей в періоді ремісії.

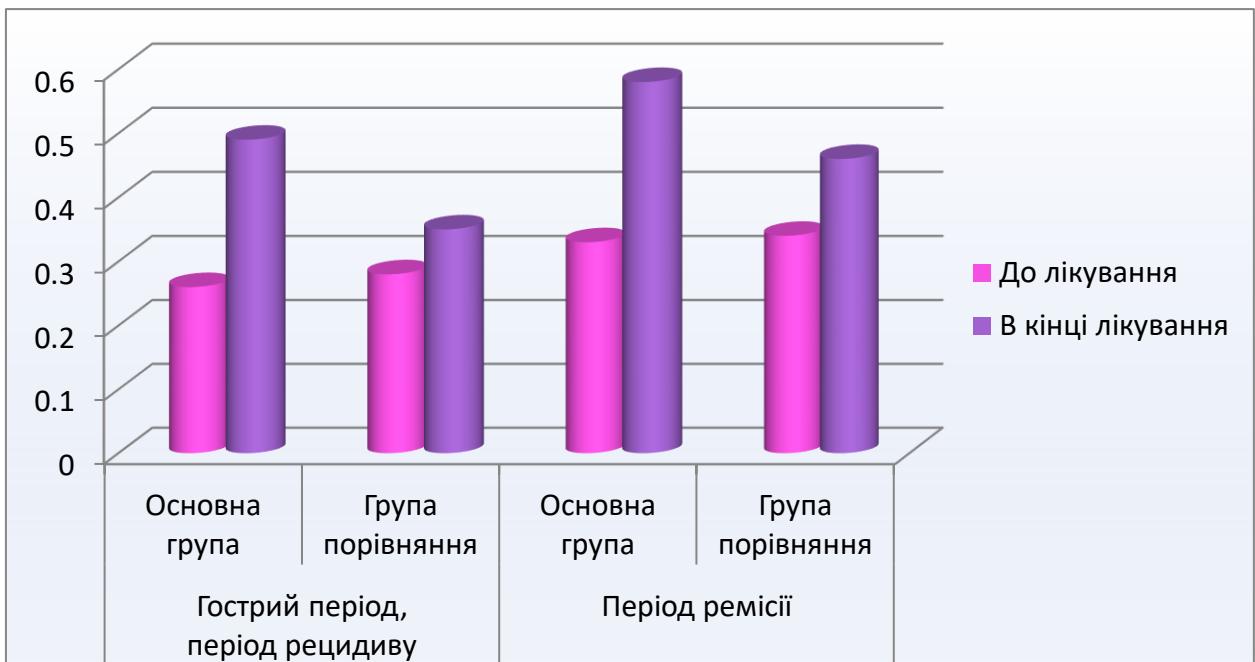


Рис. 5.19. Динаміка змін швидкості слизовиділення в дітей з ГЛЛ

Таким чином, є підстави вважати, що знижена швидкість слизовиділення в дітей із запальними захворюваннями в порожнині рота, що виникли в різні періоди розвитку гострого лімфобластного лейкозу, здатні значно погіршити її захисну та очищувальну функції, що може привести, у свою чергу, до створення патологічної ситуації в порожнині рота та до збільшення ризику виникнення запалення як у тканинах пародонту, так і СОПР. У той же час можна стверджувати, що курсове застосування розроблених методів лікування, що включають у себе аплікації кверцетинвмісного мукозального гелю та його комбінації з поліфенолами, флавонолами, препаратом антиоксидантних вітамінів, сумішшю бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину з пробіотичними та протигрибковими препаратами, на фоні використання зубного еліксир у вигляді ротових полоскань, стимулюють функціональну активність слинних залоз, що значно покращує захисну та очищуючу функції ротової рідини, та забезпечує рівновагу фізіологічних процесів у ротовій порожнині.

5.5.2. Динаміка в'язкості ротової рідини.

У дитячому віці склад та властивості ротової рідини мають свої особливості. Значні зміни параметрів ротової рідини відзначаються у дітей, що мають різні соматичні захворювання. При цьому в даного контингенту дітей збільшується в'язкість ротової рідини на фоні зниження швидкості салівації, що відіграє певну роль у розвитку запалення в тканинах пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Однак даних про в'язкість ротової рідини в дітей з виразковим та кандидозним стоматитом, які протікають на фоні гострого лімфобластного лейкозу в різні періоди його перебігу, недостатньо.

Аналіз отриманих цифрових даних свідчить про те, що в'язкість ротової рідини значно підвищена в дітей як з ГХКГ, так і з виразковим та кандидозним стоматитом, та представлений у таблиці 12 (додаток). При цьому найбільші цифрові значення цього показника ротової рідини встановлені у дітей, запальні захворювання яких протікали в першому гострому періоді та в періоді рецидиву ГЛЛ. Так, на початку дослідження в цих дітей середній показник склав $2,97 \pm 0,15$ СП – $2,98 \pm 0,15$ СП, а у дітей з ГХКГ та стоматитом, що протікає у періоді ремісії ГЛЛ, він складав $2,74 \pm 0,14$ СП – $2,75 \pm 0,14$ СП (табл.12, додаток).

Разом з тим, після проведення лікувальних заходів у порожнині рота, які полягали в застосуванні кверцетиномісного гелю у вигляді аплікацій, а також гелю, богатого поліфенолами, флавонолами в комбінації із сумішшю бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину, пробіотичним та протигрибковим препаратами з використанням лізоцимомісного ополіскувача, даний показник у дітей з ГХКГ та стоматитом у першому гострому періоді рецидиву ГЛЛ в кінці дослідження достовірно відрізнявся від вихідних даних на початку лікування ($p < 0,05$), але від даних групи порівняння ці відмінності були недостовірними ($p > 0,05$). Позитивна динаміка зміни в'язкості ротової рідини була встановлена протягом всього періоду спостереження та в кінці дослідження цифрові значення в'язкості ротової рідини у дітей основної групи складали $2,46 \pm 0,13$ СП. Однак, не

дивлячись на зниження показника в'язкості в цій групі, він залишався несуттєво вищим порівняно з показниками здорових дітей (рис. 5.20).

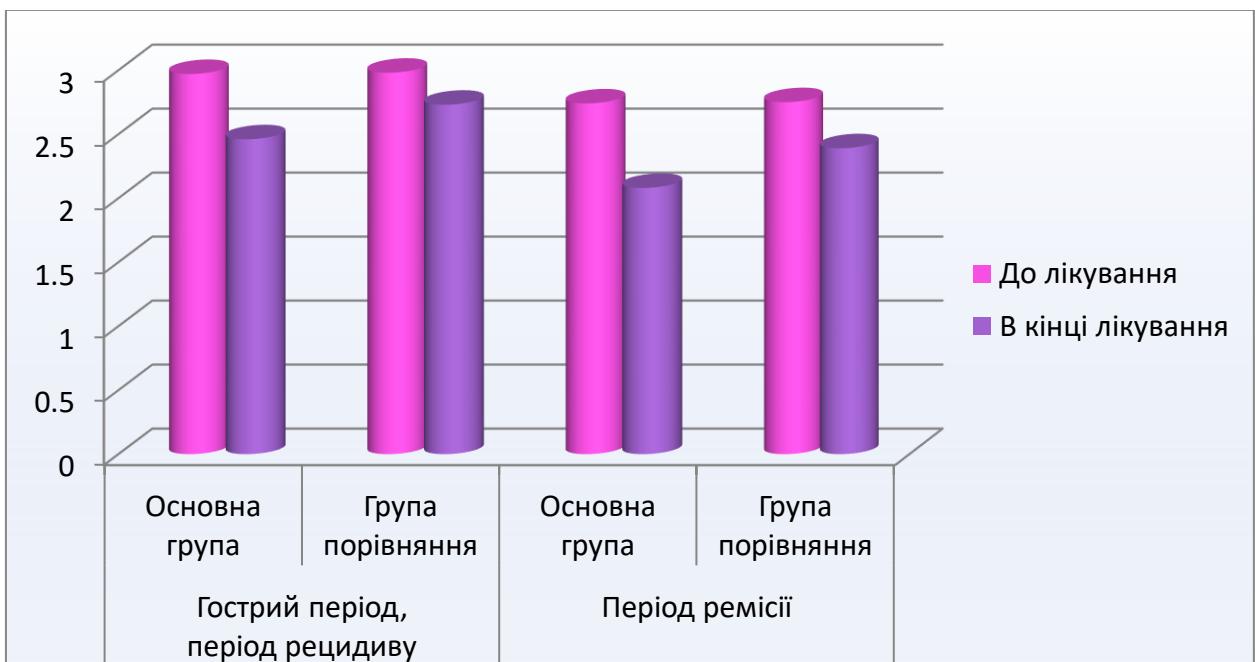


Рис. 5.20. Динаміка змін в'язкості ротової рідини в дітей з ГЛЛ

Аналізуючи цифрові значення в'язкості ротової рідини, отримані при дослідженні дітей з ГХКГ та стоматитом, які протікали на фоні ремісії основного захворювання крові, було встановлено, що після застосування розробленого ЛПК, до складу якого входили мукозальний гель з поліфенолами та пробіотичний препарат, а також лізоцимовмісний гель, показник, що вивчається, достовірно знижується та в кінці спостереження складав $2,18 \pm 0,11$ СП. Разом з тим, звертає на себе увагу той факт, що в'язкість ротової рідини після проведеного лікування хоча й знижується у обох основних групах, але в кінці дослідження в групі дітей, захворювання крові яких знаходилося в періоді ремісії, цифрове значення показника, що вивчається, на 12% нижче порівняно з даними в дітей, ГЛЛ яких знаходився у першому гострому періоді або в періоді рецидиву.

Таким чином, згідно з наведеними даними можна стверджувати, що в дітей з ГХКГ та виразковим, кандидозним стоматитом, що протікає на фоні основного захворювання крові – ГЛЛ, відбувається суттєва зміна складу та

властивостей ротової рідини – збільшується її в'язкість та знижується швидкість салівації. Однак, застосування розробленого нами лікувально-профілактичного комплексу, що включає у себе кверцетиномісний гель у вигляді аплікацій, а також гель, багатий на поліфеноли, флавоноли, препарат антиоксидантних вітамінів у комбінації із сумішшю бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину, пробіотичний та протигрибковий препарати з використанням лізоцимовмісного ополіскувача, стимулює функціональну активність слінних залоз, що значно покращує протимікробну, захисну та очищувальну функції ротової рідини, здійснює коригувальну дію на біоценоз порожнини рота та дає можливість зменшити явища запального характеру в СОПР, прискорити ранозагоювальні процеси в дітей з гострими формами лейкемії.

Аналізуючи отримані клінічні та клініко-лабораторні результати лікування ерозивно-виразкового та кандидозного ураження СОПР, а також запалення в тканинах пародонту, які виникали в дітей 2 – 18 років під час лікування основного онкогематологічного захворювання – ГЛЛ, шляхом застосування розроблених лікувально-профілактичних комплексів можна зробити такі висновки:

онкогематологічні захворювання (ГЛЛ) в дітей та їх специфічне лікування призводить до процесів запалення в тканинах пародонту й викликає виразкові та кандидозні ураження СОПР, які характеризуються появою набряку, гіперемії, кровоточивості ясен, виразкового та кандидозного стоматиту;

розроблений метод лікування з використанням лізоцимовмісного зубного еліксиру, кверцетиномісного мукозального гелю, гелю з поліфенолами, флавонолами, препаратом антиоксидантних вітамінів комбінації із сумішшю бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину, пробіотичного та протигрибкового препаратів, має достатньо виражені протизапальні та протинабрякові, протимікробні, кератопластичні та протигрибкові властивості, а також викликає позитивні зміни гігієнічного

стану порожнини рота в усіх обстежених дітей. При цьому більш стабільним даний ефект був встановлений у дітей, онкогематологічне захворювання яких знаходилося в періоді ремісії;

на фоні лікування ГЛЛ у дітей встановлені зміни властивостей ротової рідини, які характеризувалися низьким вихідним рівнем процесів слиноутворення та слизовиділення, а також високим рівнем в'язкості ротової рідини. Максимальні зміни були встановлені в дітей, онкогематологічне захворювання яких знаходилося в першому гострому періоді та в періоді рецидиву, але вони можуть бути скориговані за допомогою розроблених лікувально-профілактичних комплексів;

під час лікування запальних, кандидозних та виразкових уражень СОПР розробленими ЛПК у всіх обстежених дітей знижувалися такі біохімічні показники ротової рідини, як рівень маркера запалення (МДА), маркера мікробного обсіменіння (уреази), дисбіозу, в'язкості ротової рідини, та збільшувалися показники неспецифічної резистентності в порожнині рота (лізоцим, ННР 1-3), антиоксидантної системи (каталаза). Найбільші зміни біохімічних показників ротової рідини встановлені у дітей з виразковим та кандидозним стоматитом у порожнині рота у період рецидиву ГЛЛ;

проведені лікувальні заходи за допомогою розроблених ЛПК коригували всі досліджувані біохімічні маркери протягом всього періоду спостереження.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Серед проблем сучасної стоматології провідне місце у сьогоднішній час займають питання поєднаних уражень порожнини рота та внутрішніх органів, оскільки дозволяють відобразити сутність генези захворювань, що проявляються на її слизовій оболонці. Слизова оболонка порожнини рота, як і організм в цілому, сприйнятлива до дії екзо- та ендогенних факторів, які провокують її захворювання. Зміни СОПР часто бувають першими ознаками – маркерами виникаючих загальносоматичних патологічних процесів, вивчення яких дозволяє проводити ранню діагностику багатьох захворювань внутрішніх органів [16, 17].

Патологічні процеси, що виникають у кровотворчій системі при гострому лейкозі, мають у тій чи іншій мірі своє відображення в усіх тканинах організму, але найбільш ранні та достатньо чітко виражені порушення визначаються на СОПР [3, 5, 9, 10, 32]. Ураження слизової оболонки порожнини рота при онкогематологічних захворюваннях є предметом пильної уваги вчених [36-42], а дослідження різних авторів встановили, що зміни СОПР при гострому лейкозі спостерігаються у 72-91% випадків [48, 50, 53].

В Україні за останні роки виявлено тенденцію до збільшення розвитку та розповсюдженості різних форм лейкемії, у тому числі гострих – від 3,2 до 4,4 випадків на 100 тисяч дитячого населення.

При захворюваннях різними формами лейкемії в дітей уражуються не лише внутрішні органи та системи, пригнічується загальна реактивність організму, але й пошкоджується слизова оболонка порожнини рота [9, 10, 11, 12].

За даними багатьох вчених, у дітей з онкопатологією крові у 19-89% випадків, незалежно від її форми та тяжкості, спостерігаються ураження слизової оболонки порожнини рота [36, 38, 92]. Основними симптомами захворювань слизової оболонки порожнини рота є геморагічні прояви, виразково-некротичні процеси, грибкові ураження та герпетична інфекція.

Великий вплив на розвиток вищезазначених оральних синдромів здійснюють імунні зміщення та секреторний дисбаланс, що розвивається у даної групи пацієнтів після проведення курсів специфічного лікування [44, 47, 48].

Стоматологічний статус дітей з гострим лімфобластним лейкозом (блізько 23% з них — мешканці Дніпра та Дніпропетровської області) залишається маловивченим питанням. Досліджень, присвячених вивченю проведення лікувальних та профілактичних заходів стоматологічних захворювань, які протікають у дітей з гострим лімфобластним лейкозом, недостатньо. Введення сучасних схем лікування та досягнення тривалих

ремісій у дітей з даною онкопатологією крові призвели до появи нової групи пацієнтів, що потребують не лише комплексного лікування стоматологічних захворювань, але й профілактики їх виникнення.

Патологічні процеси в організмі при онкозахворюваннях крові в дітей викликають значні зміни в їх імунологічному статусі [53, 54, 61, 62, 67]. Нерозривною та співпідлеглою частиною загального імунітету є місцевий імунітет, який відображає загальну імунологічну реактивність на рівні СОПР та відіграє важливу роль у виникненні змін у порожнині рота [74, 75, 81, 88, 91].

Однак стан місцевого імунітету порожнини рота при ГЛЛ у дітей у різні періоди його перебігу до кінця не вивчений.

Крім того, дані диференційного дослідження мікробного складу у порожнині рота та дослідження bucalного епітелію в різні періоди перебігу гострих лейкозів у дитячому віці також недостатньо висвітлені в науковій літературі.

Тому, окрім вивчення клінічних проявів гострих форм лейкозу на слизовій оболонці порожнини рота, великий інтерес для дослідників представляє вивчення змін місцевого імунітету та мікробіоценозу порожнини рота.

Таким чином, зростання захворюваності гострих форм лейкозу в дитячому віці, частота виникнення патологічних змін СОПР у даній категорії хворих та відсутність диференційного підходу до їх лікування та профілактики їх виникнення, диктують необхідність у подальшому комплексному вивченні патологічних процесів на СОПР з метою підвищення ефективності лікування та профілактики різних форм ураження СОПР.

Для досягнення поставленої мети нами були визначені та виконані такі задачі: вивчені клінічні прояви уражень слизової оболонки порожнини рота, особливості мікробіоценозу, стан неспецифічних адаптаційних реакцій організму та показників імунітету в дітей з гострим лімфобластним лейкозом, а також розроблені методи диференційної корекції встановлених порушень

та дана оцінка ефективності розробленого комплексного лікування в найближчі та віддалені строки спостереження.

Для отримання результатів епідеміологічного обстеження дітей з гострим лімфобластним лейкозом та загальної характеристики, структурного аналізу розповсюдженості стоматологічних захворювань нами було обстежено всього 126 дітей з ГЛЛ у віці від 2 до 18 років. Усі обстежені діти знаходилися на лікуванні в онкогематологічному відділенні КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня». Серед них – 44 дівчинки, що складає 34,9% та 82 хлопчики, і це відповідає 65,1%. Усі обстежені пацієнти були поділені на 3 підгрупи залежно від клінічного перебігу гострого лімфобластного лейкозу: 1 підгрупа – це 61 дитина (48,4%) з першим гострим періодом ГЛЛ; 2 підгрупа складала 30 дітей (23,8%) з ГЛЛ у стадії ремісії, а до 3 підгрупи увійшли 35 пацієнтів (27,8%) з рецидивом ГЛЛ. У кожній підгрупі в пацієнтів вивчали показники гігієни порожнини рота та стан тканин пародонту за допомогою індексної оцінки, прояву на слизовій оболонці порожнини рота.

Основні скарги на зміни в щелепно-лицевій області в усіх групах хворих на гострий лімфобластний лейкоз включали в себе: збільшення лімфовузлів, болючість у порожнині рота, кровоточивість ясен при чищенні зубів та під час прийому їжі, наявність гіпертрофії ясен, сухість порожнини рота, наліт на язику. Діти з гострим лімфобластним лейкозом також скаржилися на порушення смакового сприйняття, на неприємний запах з роту, почуття оніміння в інтактних зубах та язиці.

При об'єктивному дослідженні дітей з гострим лейкозом спостерігалися блідість шкірних покривів обличчя та слизової оболонки порожнини рота (51,7%), збільшення шийних та підщелепних лімфовузлів (46%), а також були виявлені зміни з боку червоної кайми губ у вигляді шелушіння та сухості, та була діагностована суха форма ексфоліативного хейліту (2,1-7,5%). Крім того, в обстежених дітей встановлена висока розповсюдженість ураження постійних зубів карієсом – 76,2%.

При огляді слизової оболонки порожнини рота в дітей з гострими лейкозами, у першу чергу, звертає на себе увагу її різка блідість, цианотичність, що обумовлено наявністю у хворих анемії.

При обстеженні тканин пародонту виявлені значні зміни в стані ясен та міжзубних сосочків. Звертає на себе увагу набряк, гіперемія ясен, обмежені вогнища десквамації епітеліального покриву, переважно в області вершин міжзубних сосочків.

При огляді язика відзначалася його набрякість, що підтверджувалося фестончатістю бокової поверхні та кінчика язика, яка створена відбитками зубів. Патологічні явища на слизовій оболонці язика виявлені у 20 (15,9%) дітей у вигляді десквамативного гlosиту.

У 75 людей, що складає близько 60% обстежених дітей, одночасно з геморатичними проявами на шкірі, відзначалися кровоточивість ясен та точечні геморації на слизовій щок та язика, переважно по лінії змикання зубів – у місцях найбільш вірогідної травматизації СОПР. Крововиливи на слизовій оболонці порожнини рота варіювали за формою, розміром, кількістю та локалізацією геморагічних елементів. У наших спостереженнях геморагічні елементи мали чіткий контур, округлу або овальну форму, розміром від метехій (1 мм у діаметрі) до геморагій (до 3 см у діаметрі), а кількість геморагічних елементів розрізнялася від одиничних до множинних, число яких у деяких хворих доходило до 100.

Виразково-некротичне ураження відзначалося у 24 дітей у першому гострому періоді, у 1 дитини – у стадіях ремісії та у 15 – під час рецидиву ГЛЛ. Найчастіше виразково-некротичний синдром спостерігався на слизовій оболонці щок, язика та ясенного краю. Виразково-некротичні елементи були вкриті некротичним нальотом брудно-сірого кольору, який важко знімався та оголював поверхню, яка кровила. Часто виразково-некротичні елементи виникали на місці геморагій.

Антибіотики та паралельно використовувані цитостатичні препарати для лікування ГЛЛ змінювали мікрофлору порожнини рота, створюючи

сприятливі умови для росту грибів. Тому при дослідженні слизової оболонки порожнини рота в дітей з гострим лімфобластним лейкозом дуже часто ми відзначали кандидозне ураження СОПР: 85,2% – у перший гострий період, 33,3% – у стадії ремісії та 85,7 % випадків під час рецидиву ГЛЛ.

Найчастіше у дітей з ГЛЛ зустрічалися 2 форми грибкових захворювань: гострий псевдомемброзний кандидоз та гострий атрофічний кандидоз, причому, часто ці клінічні форми поєднувалися. Хронічні форми кандидозу спостерігалися досить рідко. У 1 випадку хронічного гіперпластичного кандидозу на дорсальній поверхні язика визначалися бляшки сіро-бліого кольору, щільно спаяні з підлеглою тканиною. При спробі примусового їх видалення створювалася ерозивна поверхня, що кровоточила.

Суттєву профілактичну роль у розвитку стоматологічних захворювань у дітей з ГЛЛ відіграє стан гігієни порожнини рота.

Дослідження гігієнічного стану порожнини рота свідчили про те, що в дітей з ГЛЛ у середньому гігієнічний індекс відповідав «поганому» у дошкільному (2-5 років) та молодшому шкільному віці (6-8 років), а у підлітків встановлена тенденція до покращання гігієнічного догляду. Разом з тим, цифрові значення гігієнічних індексів OHI-S та Silness-Loe залежали не лише від віку дитини, але й від періоду клінічного перебігу лейкозу. Так, найменші значення цих індексів були встановлені в дітей у стадії ремісії захворювання, а високі – на фоні рецидиву ГЛЛ, що пов’язане, на нашу думку, з важким загальним станом та болючими відчуттями в порожнині рота в даного контингенту дітей. Стабільність величини гігієнічних індексів навіть у стадії ремісії ГЛЛ ми пов’язуємо з негативним впливом курсів хіміотерапії на гігієнічний стан порожнини рота цих дітей.

При вивченні стану мікробіоценозу та місцевого імунітету в порожнині рота в дітей з гострим лімфобластним лейкозом було встановлено, що на фоні зниження місцевого імунітету мікрофлора порожнини рота також зазнає критичних змін. Крім того, застосування цитостатичних препаратів,

опромінення, імунодепресантів посилюють імунні порушення, що призводить до зміни фізіологічного мікробіоценозу, порушення колонізаційної резистентності слизових оболонок та формування дисбіотичних зсувів у порожнині рота.

Обстеження дітей у перший гострий період ГЛЛ, проведене під час їхнього поліохіміотерапевтичного лікування, показало достовірне збільшення пародонтопатогенів та інших представників анаеробної мікрофлори ($p < 0,05$). Так, кількість пептострептококів збільшилася більше, ніж у 2,5 рази, а в групі сімейства ентеробактерій – у 2,4-3,8 рази. У 45 (73,8%) дітей цієї групи висівалися дріжджоподібні гриби, у 36 (59%) дітей висівали кишкову паличку, а *Veyllonella* була виявлена у 15 (24,6%) дітей, *Treponema denticole* – у 23 (37,7%). Також були виділені неферментуючі бактерії – аеробактерії (15%), споротворчі бактерії (17%), актиноміцети (16%). Головну роль у відсотковому відношенні серед анаеробної мікрофлори займала група облігатних грамнегативних анаеробів (*Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella oralis*). При цьому в стадії ремісії встановлено зниження кількості аеробної мікрофлори, а саме представників роду стафілококів та стрептококів. Процентне співвідношення анаеробів до аеробів складало 3:1. Однак на фоні потужної поліохіміотерапії у цей період у всіх дітей даної групи висівалися дріжджоподібні гриби, часто реєструвалися анаеробно-аеробні грибкові асоціації мікроорганізмів. Аналізуючи видовий склад грибів роду *Candida*, слід відзначити, що у 83% випадків виявляється *Candida albicans*, у 35 % дітей – *Candida tropicalis*, достатньо часто виділяється *Candida guillimondii*, що є патогномонічним при гемобластозах у дітей, рідко висівалися *Candida krusei* та *Candida pseudotropicalis*.

У всіх дітей з ГЛЛ в період ремісії спостерігалося зменшення, а у ряду хворих – повне зникнення нормальних сімбіонтів – слинних стрептококів, лактобактерій та епідермальних стафілококів. Мікрофлора зубного нальоту

дітей під час рециду ГЛЛ зазнає критичних змін з розвитком декомпенсованого дисбактеріозу.

Таким чином, картина мікробіоценозу в порожнині рота в дітей з онкозахворюванням крові значно відрізняється від такої у здорових людей. При цьому відзначалася перевага умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів, кількість яких достовірно перевищувала дані показників сaproфітої мікрофлори. Разом з тим, у період рециду ГЛЛ був встановлений виражений дисбіоз порожнини рота, який характеризувався зниженням активності компенсаторних реакцій та відсутністю можливостей протистояти мікробній агресії у зв'язку із порушенням колонізаційної резистентності, що може відображатися на перебігу та лікуванні основних стоматологічних захворювань.

Дослідження факторів неспецифічної резистентності в порожнині рота показало низький вихідний рівень таких показників, як лізоцим та адефензини (ННР 1,2,3) у ротовій рідині в дітей з ГЛЛ, що, очевидно, пояснюється порушенням системи antimікробного захисту. При цьому найбільш виражений низький рівень місцевого імунітету був встановлений у дітей у перший гострий період онкозахворювання та під час його рециду. На нашу думку, це, можливо, зумовлене зниженням секреції ротової рідини та збільшенням її в'язкості та кількості мікрофлори у порожнині рота на фоні лікування хіміопрепаратами дітей з ГЛЛ.

Клініко-лабораторні результати лікування СОПР та тканин пародонту в дітей з гострими формами лейкемії встановили позитивну динаміку після застосування розробленого нами ЛПК. Для оцінки клінічної ефективності проведеного лікування запальних захворювань тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота використовували клінічні показники та індекси, що характеризують їхній стан. З цією метою нами було обстежено 126 дітей у віці від 2-х до 18-ти років, у яких був діагностований гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), а лікування стоматологічної патології у них проводили розробленим нами ЛПК (основна група). До групи порівняння

ввійшли 35 дітей цього ж віку, які хворіли на ГЛЛ, але ураження СОПР лікували за стандартними методиками. Усі діти обох груп гігієну порожнини рота здійснювали за допомогою чищення зубів дуже м'якими або м'якими зубними щітками дитячою зубною пастою (відповідно до віку) та безспиртового протизапального лізоцимвмісного зубного еліксиру. Дітям, у яких основне онкозахворювання крові знаходилося у першому гострому періоді або в періоді рецидиву, проводили ЛПЗ, включаючи в себе аплікації мукозальних гелів, що містять кверцетин та велику кількість поліфенолів, обробляли порожнину рота антисептиком із сумішшю бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину, а також внутрішньо призначали пробіотичний та антигрибковий препарати. На етапі епітелізації афт дітям призначали препарат антиоксидантних вітамінів та провітамінів на основі збалансованої суміші рослинних масел (соєве, кукурудзяне, гірчичне масло, beta-каротин, alpha- та gamma-токофероли).

Лікування запальних захворювань СОПР у періоді ремісії основного онкогематологічного захворювання проводили за допомогою лізоцимвмісного ополіскувача, поліфеноловмісного мукозального гелю та пробіотичного препарату.

Аналіз цифрових значень індексів кровоточивості та РМА у дітей основної групи, стоматологічні захворювання яких протікали, як у першому гострому періоді, в періоді рецидиву, так і в періоді ремісії основного захворювання крові, встановив позитивну динаміку, що підтверджується даними в кінці дослідження, де індекс кровоточивості відповідав $0,64 \pm 0,034$ балів, що в 4 рази менше, а індекс РМА – в 2,5 рази менші порівняно з вихідними значеннями на початку лікування. При цьому пародонтопротекторна ефективність після проведеного лікування в дітей зі стоматитом та ГХКГ, які протікали в першому гострому періоді або в періоді рецидиву ГЛЛ у кінці лікування склала 25,5%, а в періоді ремісії – 42,6%.

Індексна оцінка гігієнічного стану порожнини рота в дітей з ГХКГ, виразково-некротичним та кандидозним стоматитом, що страждають на ГЛЛ,

який знаходиться на різній стадії розвитку, після застосування розроблених методів лікування показала, що застосування в комплексі лізоцимвмісного ополіскувача, що має очищувальні та протизапальні властивості з мукозальними гелями, що містять кверцетин, поліфеноли, препаратом антиоксидантних вітамінів, антигрибковими та пробіотичними препаратами достовірно знижували показники індексів Silness-Loe та OHI-S у всіх дітей, що спостерігаються як у першому гострому періоді та періоді рецидиву основного захворювання, так і в періоді ремісії за весь час спостережень ($p < 0,05$).

Вивчення динаміки рівня МДА – основного маркера запалення у ротовій порожнині, встановило, що на початку лікування він був збільшений у дітей з ГЛЛ у першому гострому періоді та в періоді рецидиву у 2,6 рази та у 2,8 рази. Разом з тим, достовірне зниження показника, що вивчається як у порівнянні з його вихідними даними, так і в співставленні з групою порівняння, було визначено в основній групі дітей під дією комбінації лізоцимвмісного ополіскувача, аплікацій кверцетинвмісного мукозального гелю та гелю з поліфенолами, ротових ванночок з антисептиком, що містить алколоїди сангвінарину та хелеритрину в поєданні із пробіотичним, протигрибковим та кератопластичним препаратами. Встановлена позитивна динаміка спостерігалася протягом усього періоду дослідження та залежала від періоду перебігу ГЛЛ.

Аналіз активності одного з найважливіших антиоксидантних ферментів – каталази свідчив про її достатньо низький вихідний рівень у ротовій рідині в усіх обстежених дітей (від $0,11 \pm 0,006$ – $0,12 \pm 0,006$ мкат/л у дітей в перший гострий період та в період рецидиву до $0,16 \pm 0,008$ – $0,17 \pm 0,009$ мкат/л в період ремісії). При цьому вона не залежала від віку, а лише від періоду розвитку основного захворювання – ГЛЛ. Це пов’язано, на нашу думку, із неспроможністю механізмів АОС у порожнині рота на фоні дії загальних факторів ризику (прийом цитостатиків та інших протипухлинних препаратів), противояти запаленню в тканинах СОПР у обраного

контингенту дітей. Однак проведення розроблених ЛПЗ, що включають у себе проведення професійної гігієни порожнини рота та подальшого лікування розробленими ЛПК, здійснює виражену стимулюючу дію на стан АОС, яка багато в чому визначає загальний стан тканин пародонту та СОПР.

Вивчення факторів місцевого імунітету показало низький вихідний рівень показників лізоциму та α -дефензинів (ННР 1-3) у ротовій рідині в всіх обстежених дітей, незалежно від віку, особливо у тих, основне захворювання яких знаходилося в першому гострому періоді або в періоді рецидиву, що, очевидь, пояснюється порушенням системи антимікробного захисту в порожнині рота. Отримані результати досліджень свідчать про стимулюючий вплив проведених ЛПЗ на природну антимікробну систему захисту порожнини рота в усіх дітей обох груп спостереження. Подібне явище, на нашу думку, слід розглядати як позитивний процес, що сприяє підвищенню резистентності в тканинах пародонту та СОПР. Однак більш суттєве та стабільне збільшення концентрації ННР 1-3 було встановлено в ротовій рідині дітей основних груп, що, можливо, зумовлено підвищеннем секреції ротової рідини та зменшенням кількості мікрофлори порожнини рота під впливом розроблених нами методів лікування.

Ступінь мікробного обсіменіння порожнини рота патогенною мікрофлорою визначали за показниками рівня активності ферменту уреази. Застосування лізоцимвмісного зубного еліксиру в усіх дітей груп порівняння здійснювало короткочасну дію та слабкий нормалізуючий ефект, знижуючи активність уреази в ротовій рідині, але при цьому не було достатнім для послаблення дії УПМ. Систематичне проведення курсів лікування шляхом застосування розробленого ЛПК у комбінації з гігієною порожнини рота, у більшій мірі знижували ступінь обсіменіння патогенної та УПМ порожнини рота. Причому в тих пацієнтів, основне захворювання яких знаходилося в періоді ремісії, ці позитивні зміни носили найслабкіший та найтриваліший характер, на відміну від інших досліджуваних груп.

Відомо, що при порушенні ФМС розвивається дисбіоз, характерною ознакою якого є зниження кількості пробіотичних бактерій у порожнині рота на фоні збільшення УПМ та підвищення рівня її інтоксикації. Дисбіоз порожнини рота призводить до порушення колонізаційної резистентності порожнини рота, розладів місцевого імунітету, що тягне за собою розвиток та прогресування запальних захворювань у тканинах пародонту та СОПР. Аналіз результатів при вивченні СД у порожнині рота в дітей з ГХКГ та виразково-каннідозним стоматитом у першому гострому періоді та в періоді рецидиву гострих форм лейкемії дозволив встановити IV ступінь дисбіозу в декомпенсованій формі на початку лікування. Однак, не дивлячись на позитивну динаміку лікування розробленими ЛПК, у кінці дослідження ступінь дисбіозу перевищував його нормальні значення у 2-3 рази. При цьому встановлено, що ступінь дисбіозу був найвищим у дітей у першому гострому періоді та в періоді рецидиву гострих форм лейкозу.

Аналіз отриманих даних встановив знижений рівень функціональної активності КБЕ порівняно із нормою в усіх досліджуваних групах дітей із запальними захворюваннями у порожнині рота на фоні ГЛЛ, як у перший гострий період та в період рецидиву, так і в період ремісії. Про це свідчить низький відсоток рухливих ядер КБЕ та мала амплітуда їх зміщення. Разом з тим, ще в більшій мірі знижена амплітуда зміщення плазмолем, а, відповідно, й співвідношення Апл/Ая – 1,03. При цьому застосування розроблених ЛПМ призводить до нормалізації енергетичних процесів у КБЕ, стабілізації ядерного та мембраничного потенціалів у них, та є показником нормалізації адаптаційних та функціональних реакцій, починаючи з клітинного рівня, що призводить, у кінцевому результаті, до підвищення загальної та місцевої неспецифічної резистентності в дітей у всіх досліджуваних групах з ГЛЛ. Разом з тим, найбільш виражена реакція на корекцію запропонованим способом була встановлена у дітей, основне онкогематологічне захворювання яких було у стадії ремісії.

Стабільність фізичних властивостей ротової рідини, зокрема, таких як швидкість слиновиділення та її в'язкість, є необхідною умовою для нормального функціонування органів та тканин порожнини рота. Проведені дослідження ротової рідини показали, що у дітей з ГХКГ та виразково-кандидозним стоматитом, які протікали як у першому гострому періоді, періоді рецидиву, так і в періоді ремісії гострого лімфобластного лейкозу, встановлено явище вираженої гіпосалівації до початку проведення лікувальних заходів, що значно погіршує її захисну та очищувальну функції, і це призвело, у свою чергу, до створення патологічної ситуації у порожнині рота та збільшення ризику виникнення запалення, як у тканинах пародонту, так і СОПР. Однак, при порівнянні середніх величин вихідних даних ротової рідини у всіх обстежених дітей було встановлено, що найнижча швидкість слинаутворення, слиновиділення та найвищі показники її в'язкості визначені у тих дітей, стоматологічні захворювання яких протікали в першому гострому періоді та періоді рецидиву основного онкозахворювання крові. Однак, застосування розробленого нами лікувально-профілактичного комплексу, що включає в себе кверцетинвмісний гель у вигляді аплікацій, а також гель, багатий на поліфеноли, флавоноли в комбінації із сумішшю бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину, пробіотичний та протигрибковий препарати з використанням лізоцимвмісного ополіскувача, стимулює функціональну активність слинних залоз, що значно покращує протимікробну, захисну та очищувальну функції ротової рідини, здійснює коригуючий вплив на біоценоз порожнини рота та дає можливість зменшити явища запалювального характеру у СОПР, прискорити ранозагоювальні процеси у дітей з гострими формами лейкемії.

У результаті проведених клініко-лабораторних досліджень нами розроблені та опробовані в клінічних умовах лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на лікування та попередження виникнення запальних ускладнень тканин пародонту та кандидозних, виразково-некротичних

уражень СОПР у дітей з гострими формами лейкемії під час лікування основного онкогематологічного захворювання (схема 1).

Проведені в рамках дисертаційної роботи клініко-лабораторні дослідження дозволили обґрунтувати застосування розроблених лікувально-профілактичних комплексів, до складу яких входили два мукозальних гелі, що містять поліфеноли, флавоноли, кверцетин та антоціани, антисептик із сумішшю бісульфату алкалоїдів сангвінарину та хелеритрину, кератопластичний, пробіотичний та протигрибковий препарати, а також лізоцимвмісний ополіскувач, як такі, що корегують біоценоз та підвищують неспецифічну резистентність порожнини рота. Це створює умови для усунення явищ кандидозу та попередження виникнення запалення в тканинах пародонту та уражень СОПР під час лікування гострого лімфобластного лейкозу. Розроблені заходи можуть застосовуватися як профілактичні, на початку лікування основного онкогематологічного захворювання в дітей.



Рис.1. Лікувально – профілактичні заходи в дітей з ГЛЛ.

ВИСНОВКИ

1. Специфічне лікування онкогематологічних захворювань є провідним фактором ризику виникнення генералізованого хронічного катарального гінгівіту, ерозивно-виразкового і кандидозного стоматиту в дітей. Незважаючи на різні методи профілактики й лікування ускладнень у тканинах пародонта і СОПР, які виникають у різні періоди перебігу та лікування гострого лімфобластного лейкозу в дитячому віці, недостатня увага приділяється спільному застосуванню місцевих засобів і препаратів загальної дії. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове рішення актуального наукового завдання стоматології, що полягає в підвищенні ефективності профілактики й лікування уражень слизової оболонки порожнини рота в дітей з гострим лімфобластним лейкозом шляхом вивчення ролі порушень місцевого імунітету, біоценозу порожнини рота і розробки лікувально-профілактичних комплексів для їх диференційної корекції в різні періоди перебігу гострого лімфобластного лейкозу.

2. Доповнено дані за клінічними проявами уражень слизової оболонки порожнини рота в дітей з гострим лімфобластним лейкозом, які проявляються у вигляді ГХКГ (89,9%) у період ремісії, ерозивно-виразкового (42,5%), виразково-некротичного (11,9%) і кандидозного ураження (85,5%) у перший гострий період і в період рецидиву.

3. Встановлено високий вміст маркера запалення – МДА ($9,98 \pm 0,52$ нмоль/л у ПРМ та $10,67 \pm 0,55$ нмоль/л в I ГП та ПР), маркера ступеня мікробного обсіменіння в порожнині рота – уреази ($29,71 \pm 1,51$ мкмоль NH_3 / хв-л у I ГП та ПР та $30,42 \pm 1,53$ мкмоль NH_3 / хв-л у ПРМ), низький рівень маркера АОС – каталази ($0,11 \pm 0,006$ мкат/л у I ГП та ПР та $0,16 \pm 0,008$ мкат/л у ПРМ) у ротовій рідині дітей з гострим лімфобластним лейкозом, що створює умови для виникнення та розвитку ГХКГ, ерозивно-виразкового та кандидозного стоматиту.

4. Встановлено III та IV ступінь дисбіозу (достовірну кількісну перевагу умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів над сaproфітною мікрофлорою), зниження рівня неспецифічної резистентності (лізоцим – $9,81 \pm 0,51$ од/л у I ГП та ПР та $13,53 \pm 0,75$ од/л у ПРМ , α -дефензини $1,12 \pm 0,059 \pm 0,061$ мк/мл у I ГП та ПР та $1,93 \pm 0,101$ мк/мл у ПРМ) у порожнині рота в дітей з гострим лімфобластним лейкозом, що визначає їх провідну роль у виникненні та розвитку запалення в тканинах пародонта та СОПР.

5. Розроблено методи диференційної корекції порушень у слизовій оболонці порожнини рота в дітей, хворих на гострий лімфобластний лейкоз у різні періоди його перебігу, які полягають у застосуванні в перший гострий період та в період рецидиву ГЛЛ аплікацій кверцетин- та поліфенолвмісних мукозальних гелів (нейтралізація дії кислих продуктів запальної реакції, антиоксидантна, пробіотична, протизапальна дія), обробці СОПР антимікотичним препаратом (протигрибкова дія), антисептиком із сумішшю бісульфату алкалоїдів сангвінарина з хелеритрином (антимікробний захист) і кератопластичним засобом (епітелізація), всередину пробіотичного препарату, а у період ремісії – поліфенолвмісного гелю, кератопластичного засобу та пробіотика. Для індивідуальної гігієни порожнини рота – безспиртовий лізоцимвмісний зубний еліксир, що має протизапальну дію.

6. Клінічна ефективність лікування уражень слизової оболонки порожнини рота в дітей з гострим лімфобластним лейкозом після застосування розроблених ЛПЗ, які передбачають проведення гігієни порожнини рота з використанням дуже м'яких і м'яких дитячих зубних щіток та паст (відповідно до віку), лізоцимвмісного зубного еліксиру, аплікацій кверцетин- та поліфенолвмісних гелів, антимікотичного й антисептичного засобів у поєднанні з пробіотиком і кератопластичним препаратом, полягає в зниженні пародонтальних індексів – РМА в 1,7 рази й кровоточивості – у 4 рази, в'язкості ротової рідини – на 13%, підвищення швидкості сливовиділення – на 30% і збільшені відсотка рухливих ядер КБЕ в середньому на 24,6%, амплітуди їх зміщення – на 23% та плазмолем – на

39%, що призводить до нормалізації енергетичних процесів у КБЕ, є показником нормалізації адаптаційних та функціональних реакцій у порожнині рота.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

З метою лікування запальних процесів у тканинах пародонту та СОПР у дітей 2-18 років на фоні ГЛЛ до комплексу лікувально-профілактичних заходів слід включати не лише місцеву терапію мукозальними гелями, антисептиком, протигрибковими кератопластичними засобами, але й використовувати лікарські препарати, які відновлюють мікробіоценоз та стимулюють antimікробний захист у порожнині рота.

Рекомендовано застосовувати таку схему:

1. Гігієну порожнини рота необхідно проводити з використанням дуже м'яких і м'яких дитячих зубних щіток і зубних паст (відповідно до віку) двічі на день, полоскання лізоцимвмісним зубним еліксиром – 2 рази на день за 30 хвилин до їжі протягом 1 місяця в дозуванні 1 чайна ложка на 50 мл очищеної води.
2. Обробку уражених ділянок СОПР флавоноїдvmісним мукозальним гелем необхідно проводити через годину після їжі вранці протягом 10-14 днів у перший гострий період і в період рецидиву ГЛЛ і двічі на день через годину після їжі протягом 1 місяця – у період ремісії ГЛЛ. Аплікації антиоксидантного гелю на ясна і СОПР необхідно проводити через годину після їжі ввечері протягом 10-14 днів.
3. Пробіотичний препарат необхідно приймати за 30 хвилин до їжі протягом 1 місяця у відповідній віковій дозі: дітям 1-6 років – по 1 мл на кожен рік життя на добу, дітям до 12 років – 6 мл на добу, дітям старше 12 років – 12 мл на добу.
4. Обробку уражених ділянок слизової оболонки antimікотичним розчином необхідно проводити 3 рази на день по 20 крапель через 30 хвилин після їжі протягом 10-14 днів.

5. Полоскання СОПР антимікробним препаратом рекомендується проводити 3 рази на день через 30 хвилин після їжі протягом 10-14 днів у розведенні 40-50 крапель на 200 мл води.

6. Аплікації кератопластичного препарату необхідно використовувати 2 рази на день через 30 хвилин після їжі протягом 14 днів, починаючи з третього тижня лікування.

З метою профілактики запальних процесів у тканинах пародонта і СОПР у дітей 2-18 років на тлі ГЛЛ на всіх етапах протокольного лікування рекомендовано призначати:

1. У перший гострий період і період рецидиву ГЛЛ аплікації на ясна і СОПР антиоксидантного мукозального гелю (протягом тижня) і кератопластичного препарату (протягом 7 днів, починаючи з другого тижня) через 30 хвилин після їжі двічі на день.
2. У період ремісії ГЛЛ, крім гігієни порожнини рота, призначають аплікації на ясна і СОПР мукозального гелю два рази на день через 30 хвилин після їжі протягом 14 днів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Менткевич Г.Л. Лейкозы у детей / Г.Л. Менткевич, С.А. Маякова. – Москва: Практ. медицина, 2009. – 384с.
2. Чехун В.Ф. Злокачественные новообразования гемопоэтической системы / В.Ф. Чехун. – Киев: Доктор Медиа, 2012. – 590с.
3. Павлова М.П. Лейкозы у детей (Клинико-радиологические исследования) / М.П. Павлова. – Москва: Высшая школа, 2012. – 384с.
4. Мамаев Н.Н. Гематология. Руководство для врачей / Н.Н. Мамаев. – 2-е изд. доп. и испр. – СПб.: Спец. лит., 2011. – 615с.
5. Дементьева И.И. Патология системы гемостаза: руководство / И.И. Дементьева, М.А. Чарная, Ю.А. Морозов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 288с.
6. Вейнер М.А. Секреты детской онкологии и гематологии / М.А. Вейнер, М.С. Кейро. – Москва: Бином, Диалент 2008. – 272с. 272с.
7. Кровь и экология: руководство / Г.И. Козинец, В.В. Высоцкий [и др]. – Москва: Практ. медицина, 2007. – 432с.
8. Ершов В.И. Наглядная гематология: учеб. пособие / В.И. Ершов, А. Хоффбрэнд [пер. с англ.]. – 2-е изд. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008 – 116с.
9. Заболевания слизистой оболочки рта и губ: учеб. пособие / Л.А. Цветкова-Аксамит, С.Д. Арутюнов, Л.В. Петрова, Ю.Н. Перламутров. – 3-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2009. – 208с.
10. Заболевания эндодонта, пародонта и слизистой оболочки полости рта / под. ред. проф. А.К. Иорданишвили. – Москва: МЕДпресс-информ, 2008. – 344с.
11. Гусева С.А. Болезни системы крови / С.А. Гусева. – Москва: МЕДпресс-информ, 2004. – 488с.
12. Постнова И.В. Острый лейкоз: Характеристика лабораторных показателей в полости рта: учеб. – метод. пособие. – Н.Новгород: Изд-во НижГМА, 2010. – 50 с.

13. Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний /под ред. М.М. Боядзис., П.Ф. Лебоуиц, Дж.Н. Фрейм, Т. Фоджо – Москва: Практ. медицина,2009. – 984с.
14. Ялкут С. И. Биотерапия опухолей/ С. И. Ялкут, Г.П. Потебня. – Киев: Книга – плюс,2010. – 472с.
15. Мосиенко В.С., Интегральные подходы к лечению опухолевой болезни / В.С. Мосиенко, Л.К. Куртсеитов. – Киев: Школьный мир, 2010. – 445с.
16. Діагностика та лікування захворювань системи крові (посібник для студентів та лікарів-інтернів). Частина 2 / А.С. Свінціцький, С.А. Гусєва, С.В. Скрипниченко, І.О. Родіонова. – Київ: Медкнига, 2011. – 336с.
17. Діагностика та лікування захворювань системи крові (посібник для студентів та лікарів-інтернів). Частина 1 / А.С. Свінціцький, С.А. Гусєва, С.В. Скрипниченко, І.О. Родіонова. – Київ: Медкнига, 2011. – 148с.
18. Мавродий В.М. Анемия: синдромный подход : рекомендации для интересующихся врачей/ В.М. Мавродий, А.Ю. Заславский. – Донецк, 2010. – 47с.
19. Дементьева И.И. Анемии: руководство / И.И. Дементьева, М.А Чарная, Ю.А. Морозов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 306с. .
20. Демидова А.В. Анемии /А.В. Демидова. – Москва: МЕДпресс-информ, 2006. – 64с.
21. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта: учеб. пособие / Т.П. Вавилова – 2-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 208с.
22. Левицкий А.П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А.П. Левицкий, Ю.Л. Волянский, К.В. Скидан. – Харьков: ЭДЭНА, 2008. – 100с.

23. Левицкий А. П. Перспективы применения пребиотиков в медицине / А.П. Левицкий // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – № 6. – С. 16-18.
24. Нагаева М.О. Диагностика и планирование лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта с учетом состояния микробиоценоза ротовой полости / М.О. Нагаева, И.В. Анисимова, М.Г. Чеснокова // Науч.-практ. журнал Институт Стоматологии №1(50),2011. – С. 90-91
25. Иванова Л.А. Диагностика дисбиоза и пути коррекции микробного состава полости рта: автореф. дис. на соискание учен.степени канд. мед. наук: спец. 14.01.14/ Л.А. Иванова. – Пермь, 2010. – 21 с.
26. Мороз Г.І. Захворюваність на гострі лейкемії дитячого населення України після катастрофи на Чорнобильській АЕС: автореф. На здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Г.І. Мороз. – Київ, 2000. – 19с.
27. Мороз Г.И. Лейкемии у детей г. Киева после катастрофы Чернобыльской АЕС / Г.И. Мороз, В.Д. Дроздова, С.С. Киреева // Experimental Oncologu. – 1999. – Vol.21.– P.157-159.
28. Шабалов Н.П. Детские болезни / Н.П. Шабалов. – Т.2. – СПб: Питер, 2002. – 302 с.
29. Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей / Н.В. Мякова, А.М. Карабунский //Российский мед. Журнал. – 1996.- №4.- С. 43-44.
30. Стоматология детей и подростков: руководство для врачей/ под ред. Т. Ф. Виноградовой // Ральф Е. Мак-Дональд, Дэвид Р. Эйвери. – Москва, 2003. – С.588-598.
31. Поражение десен при остром лейкозе / Л.К. Ончул, Н.Т. Ватутин, И.Н. Марос-Таранец [и др.] //Вістник стоматології. – 2001. – №4. – С. 69.
32. Попруженко Т.В. Дифференциальная диагностика патологических изменений слизистой оболочки полости рта у детей, больных острым

- лимфобластным лейкозом /Т.В. Попруженко // Новое в стоматологии.
– 2000. – №9. – С. 45-49.
33. Заболевания СОПР / Н.Ф. Данилевский, В.К. Леонтьев, А.Ф. Нессин [и др.]. – Москва, 2001. – 271 с.
34. Лукиных Л.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта: учебное пособие /под ред. Л.М.Лукиных.– Н.Новгород: Изд-во НГМИ, 1993. – 212 с.
35. Быщук В.А. О профилактике и лечении микотических инфекций при острых лейкозах / В.А. Быщук, И.З. Политов, Ж.В. Собкова //Лікування та діагностика. – 1998. –№2. –С.71-72.
36. Казакова Р.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта у детей (Справочное пособие) / Р.В. Казакова. – Ивано-Франковск, 1997.- 32с.
37. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта / И.М. Рабинович, Г.В. Банченко, О.Ф. Рабинович, Е.В. Иванова [и др.] // Стоматология. –2002. –№5. – С.48-50.
38. Дмитриева В.С. Клиника и особенности лечения поражения слизистой оболочки полости рта у больных лейкозами / В.С. Дмитриева, А.В. Бурый, А.М. Авансов. – Москва, 1994. – 87 с.
39. Шизон Ж. Вирусные и грибковые инфекции у иммунокомпромитированных детей / Ж. Шизон // Гематология и трансфузиология. – 2002. – Т.43. – №3. – С. 27-29.
40. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови / Ф.Дж. Шиффман [пер с англ.]. – Москва. – СПб., 2003. –448 с.
41. Маковская Е.А. Диагностика, клиника и лечение стоматитов у больных лейкозами: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук/ Е.А. Маковская. – Казань, 2000. – 19 с.
42. Гажва С.И. Комплексное исследование слизистой оболочки дорсальной поверхности языка с целью диагностики ряда патологических состояний и идентификации личности: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра. мед. наук/ С.И. Гажва, 2000. – 22с.

43. Гайсенюк Л.А. Диагностика и лечение злокачественных лимфом / Л.А. Гайсенюк // Междунар. мед. журнал. – 2000. – № 2. – С. 65-68.
44. Бебешко В.Г. Вопросы патогенеза радиационноиндуцированных лейкемий и дисгемопоэтических синдромов / В.Г. Бебешко // Журнал АМН. – 1999. – №5. – С 29.
45. Дмитриева Л.А. Терапевтическая стоматология // под ред. Л.А. Дмитриевой, 2003. – 896 с.
46. Зайчик А.Ш. Основы общей патологии: учебник. Ч. 2: Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: Элби, 2000. – 668с.
47. Чебнэр Б.Э. Руководство по онкологии / Б.Э. Чебнэр, Т.Дж. Линч, Д.Л. Лонго. – Москва: МЕДпресс-информ, 2011. – 135 с.
48. Ковалев Д. В. Злокачественные опухоли у детей: учеб. пособие / Д. В. Ковалев, П. В. Колосов, В. И. Ковалев. – Москва: ЭликсКом, 2004. – 63 с.
49. Опухоли и опухолеподобные процессы у детей: классификация, морфология, гистогенез, молекулярная биология / под ред. Е.Д. Черствой, Г. И. Кравцова, А. В. Фурманчук. – Минск: ООО "Асар", 2002. – 400 с.
50. Белогурова М.Б. Детская онкология: Руководство для врачей / М.Б. Белогурова. – СПб: Спец. Лит., 2002. – 234 с.
51. Лаптева О.Г. Колонизационная резистентность полости рта при острых лейкозах: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед.. наук/ О.Г. Лаптева. – Волгоград, 2000. – 27 с.
52. Лукиных Л.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта/ Л.М. Лукиных. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. акад., 2000. – 367 с.
53. Мерзлова Н.Б. Гемобластозы у детей: метод, рекомендации / Н.Б. Мерзлова, Г.Я. Денисова, М.Г. Пчельников. – Пермь: Перм. гос. мед. акад., 2001. – 32 с.

54. Bergmann O.J. Oral infections and fever in immunocompromised patients with hematologic malignancies / O.J. Bergmann // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. –1999. –Vol.8, N 3. – P.207-213.
55. Льюис С.М. Практическая и лабораторная гематология / С.М. Льюис, Б. Байн, И. Бейтс. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 672 с.
56. Гольдберг Е.Б. Дизрегуляционная патология системы крови / Е.Б. Гольдберг, Г.Н. Крыжановский. – Москва: МИА, 2009. – 201 с.
57. КРОВЬ: Клинический анализ. Диагностика анемий и лейкозов. Интерпретация результатов / Г.И. Козинец, В.М. Погорелов[и др.]. – Москва: Медицина, 2006. – 33 с.
58. Байн Б. Дж. Справочник гематолога. А-З / Б. Дж. Байн, Р. Гупта.– Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 132 с.
59. Рукавицын О. А. Хронические лейкозы: монография / О. А. Рукавицын, В. П. Поп. – Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 240 с.
60. Терентьева Н.А. Лимфома Ходжкина (лимфогрануломатоз): монография / Н.А. Терентьева, А.В. Алясова, Б.Е. Шахов.– Новосибирск: Изд-во НГМА, 2008. – 16 с.
61. Дурнов Л.А. Клинические лекции по детской онкологии: в 2 ч. Часть 1. Гриф УМО/ Л.А. Дурнов, И.В. Бондарь, Л.В. Валентей [и др.]. – Москва: МИА, 2006. – С. 19-25.
62. Клинические лекции по детской онкологии: в 2 ч. Часть 2. Гриф УМО / Л.А. Дурнов, И.В. Бондарь, Л.В. Валентей [и др.]. – Москва: МИА, 2006. – 22 с.
63. Барер Т.М. Терапевтическая стоматология. Часть 3. / Т.М. Барер. – Москва, 2005. – 284с.
64. Камерон А. Справочник по детской стоматологии / А.Камерон, Р. Уидмер. – Москва: МЕДпресс-информ, 2003. – 287 с.
65. Лукиных, Л.М. Приоритеты в стоматологии / Л.М.Лукиных. Клин.стоматология. – 2004. –№ 2. – С.64 - 67.

66. Мельниченко Э.М. Клиника химиотерапевтического лейкоза у детей больных острым лимфобластным лейкозом / Э.М.Мельниченко, Т.В. Попруженко, О.В. Алейникова // Новое в стоматологии. – 1999. – № 3. – С.16-19.
67. Назарова П. Состояние полости рта у детей с заболеваниями крови / П.Назарова, Л.М. Хазиева, Т.Н. Кендюхова. – Уфа: Башкир. мед.ун-т, 2003. – С. 21 - 23.
68. Попруженко Т.В. Дифференциальная диагностика патологических изменений полости рта у детей больных острым лимфобластным лейкозом / Т.В. Попруженко // Новое в стоматологии. – 2000. – № 9. – С.45 - 49.
69. Савченко В.Т. Острые лейкозы / В.Т.Савченко, Е.Н. Паровичникова. – Москва, 2004. – 147 с.
70. Попов Е.А. Современная диагностика и лечение острых лейкозов / Е.А.Попов, Б.Н. Левитан, Л.В. Заклякова. – Астрахань: АГМА, 2008. – 85 с.
71. Персин Л.С., Елизарова В.М. Стоматология детского возраста / Л.С Персин., В.М. Елизарова [и др.] – Москва: Медицина, 2003. – 640с.
72. Смирнова О.В. Иммунометаболические механизмы развития острых лейкозов / О.В. Смирнова, А.А. Савченко, В.Т. Минчук. – Красноярск : НИИ мед. проблем Севера, КрасГМУ, 2001. – 123 с.
73. Токмакова С.И. Язвенно-некротический стоматит на фоне острых лейкозов / С.И. Токмакова, Ю.В. Луницына, О.В. Сысоева // Рос. стоматол. журнал. – 2008. – № 6. – С. 46-47.
74. Борисевич-Левіцка М. Зміни в порожнині рота під час і після променевої терапії – профілактика та лікування / М. Борисевич-Левіцка // Новини стоматології. – 2002. – №3. – С. 31-33.
75. Влияние полихимиотерапии на слизистую оболочку полости рта больных острыми миелобластными лейкозами / Л.С. Любимова, О.Г. Акопян, Г.В. Банченко [и др.] // Стоматология. – 2000. - №3. – С. 18-22.

76. Луцкая И.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта / И.В. Луцкая. – Москва: Мед. лит., 2007. – 288 с.
77. Мониторинг стоматологической заболеваемости у детей Украины / О.В. Деньга, В.С. Иванов, В.Н. Горохивский [и др.] // Дентальные технологии. – 2003. – №6 (14). – С. 2 – 6.
78. Мадай Д.Ю. Болезни слизистой оболочки полости рта / Д.Ю. Мадай, Д.А. Цвигайло. – СПб., 1997. – 22 с.
79. Дроботько Л.Н. Профилактика и лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта / Л.Н. Дроботько, С.Ю. Страхова // Рус. мед. журнал. – 2004. – Т. 6, № 4. – С.8-16.
80. Воронина В.Р. Хронический кандидоз кожи и слизистых у детей / В.Р. Воронина, Ю.С. Смолкин, А.А. Чебуркин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – №1 – с. 46 – 49.
81. Руденко М.М. Кандидозы полости рта детей взрослых / М.М. Руденко, Б.Л. Іевух, Ж.А. Новикова. – Одесса : Астропринт, 2001. – 44 с.
82. Томіліна Т.В. Прогнозування виникнення герпетичного та кандидозного стоматиту: автореф. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук/ Т.В. Томіліна – Полтава, 2004. – 20 с.
83. Hay R.J. The management of superficial candidosis / R.J. Hay // J. Am. Acad. Dermatol. – 2009. – Vol. 40, N 6. – P. 35-42.
84. Kirkpatrick C.H. Chronic mucocutaneous candidiasis / C.H. Kirkpatrick // Pediat. Infect. Dis. J. – 2011. – Vol. 20. – P. 197-206.
85. Луницына Ю.В. Кандидоз слизистой оболочки полости рта — актуальная проблема стоматологии 21 века / Ю.В. Луницына, С.И. Токмакова // Проблемы стоматологии. – 2012. – № 2. – С. 30-33.
86. Sonis S. Oral medicine secrets /S. Sonis, R. Fazio, L. Fang. – Philadelphia: Hanley and Belfus, 2003. – 309 p.

87. Савичук Н.О. Діагностика та лікування найбільш поширеніх уражень слизової оболонки порожнини рота у дітей / Н.О. Савичук // Журнал практ. лікаря. – 2005. - № 5. – с. 27 – 31.
88. Лаптева О.Г. Колонизация условно-патогенными микроорганизмами полости рта при острых лейкозах / О.Г. Лаптева // Актуальные проблемы современной стоматологии. – Волгоград, 2000. – С. 124-126.
89. Любимова Л.С. Влияние полихимиотерапии на слизистую оболочку полости рта больных острыми миелобластными лейкозами / Л.С. Любимова, О.Г. Акопян, Г.В. Банченко // Стоматология. – 2000. – №3. – С. 18-22.
90. Маковская Е.А. Состояние тканей пародонта у больных лейкозами / Е.А. Маковская // Материалы научной конференции студентов и молодых ученых БГМУ. – Уфа, 2000. – С. 69.
91. Недосеко В.Б. Заболевания слизистой оболочки полости рта, сопровождающиеся изменением биотопа ротовой полости Диагностика, применение новых технологий лечения /В.Б. Недосеко // Институт стоматологии. – 2002. - №4. - С.40-47.
92. Луницаина Ю.В. Профилактика заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей / Ю.В. Луницаина, В.А. Малофеева // Проблемы стоматологии. – 2011. – № 3. – С. 36-37.
93. Токмакова С.И. Клинико-морфологическая характеристика язвенно-некротического стоматита на фоне цитостатической терапии острого лейкоза / С.И. Токмакова, Ю.В. Луницаина // Сибир. онкол. журнал. – 2012. – № 4. – С. 30-34.
94. Микрофлора слизистой оболочки полости рта у пожилых лиц при общесоматической патологии / С.И. Токмакова, О.В. Бондаренко, Л.Ю. Бутакова, Г.Г. Ефремушкин. [и др.] // Стоматология. – 2001. – № 4. – С.24-27.

95. Состояние слизистой оболочки полости рта у больных гемобластозами / С.И. Токмакова, Ю.В. Луницына, О.В. Бондаренко, О.В. Сысоева // Проблемы стоматологии. – 2006. – № 5-6. – С. 7-8.
96. Сергеев А.Ю. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – Москва: Триада-Х, 2000. – 470с.
97. Бурова С.А. Проблемы грибковых заболеваний человека / С.А. Бурова // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 1998. – №1. – С.39-41.
98. Hunter P.R. Morphotype markers of virulence in human candidal infections / P.R. Hunter, Ch. A.M. Fraser, D.W.R. Mackenzie //J. Med. Microbiol. – 2009. –Vol. 28, N 2. – P. 85-91.
99. Cannon R. Oral colonization by Candida albicans / R. Cannon, W.L. Chaffin // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2010. – N 10. – P. 359-383.
100. Invasive infections due to Candida krusei: report of ten cases of fungemia that include three cases of endophthalmitis / D.P. McQuillen, B.S. Zingman, F. Meunier, S.M. Levitz // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol 14. – P. 472-478.
101. Stendrup A. Oral Mycology / A. Stendrup //Acta Odontol. Scand. – 2003. – Vol. 48. – N1. – P. 3-10.
102. Сидельникова Л.Ф. Грибковые поражения СОПР: критерии диагностики, современные отечественные и зарубежные средства в комплексном лечении / Л.Ф. Сидельникова, М.Б. Лукашевич // Соврем. Стоматология. – 2001. – №2. – С.46-50.
103. Cogregation of Candida dubliniensis with Fusobacterium nucleatum / M.A. Jabra-Rizk, W. A. Falkler, W.G. Meerz [et al.]. // Clin. Microbiol. – 2009. –Vol. 37. – N5. – P. 1464-8.
104. Хмельницкий О.К. О кандидозе слизистых оболочек / О.К. Хмельницкий //Архив патологии. – 2000. – Т 62, №6. – С.3-10.
105. Ancarani F. Incidence and Prevalence of Candida Non-aibicans in Oral Candida Infections / F. Ancarani // Clinician. – 2013. – N 11. – P.6-9.

106. Гажва С.И. Состояние местного иммунитета полости рта у больных острыми лейкозами / С.И Гажва, Н.И.Толкачева // Нижегородский мед. журнал. – 2003. – Приложение: Стоматология. – С. 103 – 105.
107. Луницана Ю.В. Факторы местного иммунитета при воспалительно-деструктивных заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Ю.В. Луницана // Дентал Юг. – 2011. – № 3(87). – С. 34-35.
108. Особенности иммунной системы у больных лейкозами после трансплантации аллогенного костного мозга / Т.И. Булычева, А.П. Шпакова, В.Н. Дронова [и др.] // Иммунология. –2000. –№5. – С.46-52.
109. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – Одесса, 1999. – 603с.
110. Лолора Г. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Лолора; под ред. Т. Фишера, Д. Адельмана. – Москва, 2000. – 806с.
111. Felix C. Leukemia in infants / C.Felix, B.Lange // Oncologist. –2009. –N 4.– Р. 25-27.
112. Камышников В.С. Онкомаркеры / В.С. Камышников. – Москва: МЕДпресс-информ, 2011. – 128 с.
113. Постнова И.В. Диагностика онкологических заболеваний, проявляющихся на слизистой оболочке полости рта / И.В. Постнова // Материалы VIII-IX Всероссийской науч..практ. конф. – Москва, 2002. – С. 104-106.
114. Кулаков В.В. Изучение цитостатической и цитотоксической активности нейтрофилов периферической крови человека / В.В. Кулаков, Н.В. Воробьева, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 1997. –№4. – С. 19-20.
115. Петров Р.В. Иммунодиагностика иммунодефицитов / Р.В. Петров, П.М. Хайтов, Б.В. Пинегин //Иммунология. – 1997. – №4. – С.4-7.
116. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д Мейл.– Москва :Мир, 2000. – 582 с.

117. Коляденко В. Г. Імунологічні показники крові при кандидозах / В. Г. Коляденко, С.А. Туркевич // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. – №2. – С.-5-9.
118. Белякова И.М. Иммунная система слизистых / И.М. Белякова // Иммунология. – 1997. – №4. – С.7-13.
119. Иммунодефицитные состояния / ред.: проф. В.С. Смирнов и проф. И.С. Фрейдлин. – СПб.: Фолиант, 2000. – 568 с.
120. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии / В.Т. Долгих. – Москва, 2000. – 202с.
121. Попов Е.А. Острый лейкоз: учеб. пособие / Е.А. Попов, Б.Н. Левитан, Л.В. Заклякова. – Астрахань: АГМА, 2007. – 56 с.
122. Савченко В.Г. Острый промиелоцитарный лейкоз / В.Г.Савченко, Е.Н. Паровичникова. – Литтера, 2010. – 216 с.
123. Болезни крови в амбулаторной практике: руководство / И.Л. Давыдкин, И.В. Куртов, Р.К. Хайретдинов [и др.]. – Москва: Практ медицина, 2011. – 35 с.
124. Стефани Д.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев. – Москва: Медицина, 2000. – 354с.
125. Clesson M. Modifiers of human mucosal immune system / M. Clesson, A.V. Cripps, R.L. Clancy // Immunol. Cell Biology. –2013. –№4. – P. 397-404.
126. Лепилин А.В. Особенности клинико-иммунологического статуса полости рта у больных с лимфомами / А.В. Лепилин, Т.В. Кириллова, Н.Л. Ерокина // Саратовский мед. журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С.428-430.
127. Момынова М.М. Изменения показателей иммунитета у больных гингивитом и пародонтитом / М.М. Момынова // Актуальные проблемы стоматологии. – Чита, 2004. – С.102-107.
128. Булгакова А.И. Клинико – иммунологические аспекты лечения хронического генерализованного пародонтита / А.И. Булгакова, Ю.А.

- Медведев. – Уфа: ГОУ ВПО «Башгосмединиверситет РОСЗДРАВА», - 2008. – 106 с.
129. Грудянов А.И. Иммунологические показатели крови при быстропрогрессирующем пародонтите / А.И. Грудянов, И.В. Безрукова // Стоматология. – 2000. – № 3. – С. 15-17.
130. Зубаирова Г.Ш. Изменения активности ряда гуморальных факторов иммунитета в полости рта больных хроническим генерализованным пародонтитом при лечении с локальным использованием пробиотика и иммуномодулятора / Г.Ш. Зубаирова // Мед. вестник Баркоштостана. – 2009. – Т. 4, № 4. – С. 39-42.
131. Мельникова О.Ф. Концепция диагностики вторичных иммунодефицитов на основе определения иммуноглобулинов в секретах / О.Ф. Мельникова, Д.И. Заболотный // Аллергология и иммунология . – 2004. – Т.5, №1. – С.42.
132. Пинегин Б.В. Иммунодефицитные состояния: возможности применения иммуномодуляторов / Б.В. Пинегин , Т.В. Латышева // Лечащий врач. –2001. – №3. – С.48-50.
133. Рабинович И.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта / И.М. Рабинович, Г.В. Банченко //Клинич., стоматология. – 2000. – № 3. – С. 26 -28.
134. Рабинович О.Ф. Особенности иммунной системы и роль ее нарушений в развитие красного плоского лишая / О.Ф. Рабинович, Л.М. Ханухова, Б.В. Пинегин // Стоматология . – 2000. – №6. – С.61-63.
135. Корреляционная связь между некоторыми показателями клеточного звена иммунитета и содержанием иммуноглобулина Е / Е.Л. Ракитина, Б.В. Щербакова, А.И Титаренко [и др.] // Мед. иммунология. – 2001. – Т.3, №2. – С.170-171.

136. Сизякина Ю.Б. Справочник по клинической иммунологии / Ю.Б. Сизякина, Л.П. Андреева; Серия: «Больной вопрос». – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 448 с.
137. Хайтов Р.М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р.М. Хайтов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 14-17.
138. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia / A. Biondi, G. Cimino, R. Pieters, C.H. Pui // Blood. – 2000. – Vol. 96. – P. 24-33.
139. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements / C.-H. Pui, J. Chessells, B. Camitta [et al.] // Leukemia. – 2003 . – Vol. 17. – P. 700 – 706.
140. Manola K. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia. / K. Manola // Eur. J. Haematol. – 2009. – Vol. 83. – P. 391- 405.
141. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia / C. Harrison, R. Hills, A. Moorman [et al.]; United Kingdom Medical Research Council Treatment trials A M L 10 and 12 // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28,N 16. – P. 2674 - 2681.
142. Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukaemia of infancy: report from the MRC Childhood Leukaemia working party / J. Chessells, C. Harrison, H. Kempki [et al.] // Leukemia. – 2002.– Vol. 16. – P. 776-784.
143. Infant acute lymphoblastic leukemia - combined cytogenetic, immunophenotypical and molecular analysis of 77 cases / A. Borkhardt, C. Wuchter, S. Viehmann[et al.] // Leukemia. –2002. – Vol. 16. – P.1685-1690.
144. Матвеева И.И., Блиндарь В.Н. Алгоритм лабораторной диагностики острого лейкоза: Руководство для врачей / И.И. Матвеева, В.Н. Блиндарь. –Москва: Мед.информ. агенство, 2013. – 48 с.
145. Факторы местной резистентности и иммунологической реактивности полости рта. Способы их клинико-лабораторной оценки (обзор

- литературы) / Л. М. Цепов [и др.] // Пародонтология – 2005. – №3 (36). – С. 3 - 9.
146. Breiteeld P.P. Acutae lymphoblastic leukemia. Blood Disease of in-fancy and Childhood / P.P. Breiteeld; ed D.R.Miller. – Baltimore, 2000. – 175 p.
147. Lukens J.N. Acute lymphoblastic leukemia. Wintrobe's Clinical Hematology / J.N. Lukens; eds G.R.Lee [et al]. – London , 2013. – 1892 p.
148. Ершова В.И. Наглядная гематология: учеб. пособие [пер. с англ.]. – 2-е изд. / И. Ершова, А. Хоффбрэнд . – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 114 с.
149. Ушаков Р.В. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев //Стоматология для всех. – 1999. – №3. – С.22-26.
150. Хазанова В.В. Микробная флора полости рта: Справочник по стоматологии / В.В. Хазанова. – Москва: Медицина, 1998. – С.438-443.
151. Прохватилова Т.Н. Микробиологические аспекты профилактики анаэробной инфекции при заболеваниях пародонта / Т. Н. Прохватилова // Пародонтология. – 2003. – №3 (28). – С. 84 - 85.
152. Савичук Н.О. Микроэкология полости рта, дисбактериоз и пути его коррекции / Н.О. Савичук, А.В. Савичук //Современная стоматология. – 2002. – № 4. – С. 25–27.
153. Рединова Т.Л. Микробиологические и клинические характеристики дисбиотического состояния в полости рта / Т.Л. Рединова, Л.А. Иванова, О.В. Мартюшева //Стоматология. – 2009. – № 6. – С. 12–18.
154. Зеленова Е.Г. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е.Г. Зеленова, М.И. Заславская, Е.В. Салина, С.П. Рассанов. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2004. – 158с.
155. Микробиология, вирусология и иммунология : учеб. для студентов мед. вузов /под ред. В.Н. Царева. – М.: Практическая медицина, 2009. – 581 с.
156. Рабинович И.М. Микробиологическая характеристика полости рта в

- норме и при дисбактериозе / И.М. Рабинович, О.Ф. Рабинович, Г.В. Банченко. – Москва: ГЭОТАР МЕД, 2003. – 16 с.
157. Левицкий А.П. Физиологическая микробная система полости рта // Вісник стоматології. – 2007. – №1. – С.6-11.
158. Микробиоценоз полости рта / С.Н. Разумова, С.Н. Шатохина, В.В. Шабалин, О.В. Булгаков [и др.] // Научные труды VIII Междунар. конгресса «Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации». – Москва: РУДН, 2007. – 532 с.
159. Почтарь В.Н. Диагностика кандидоза в клинической стоматологии / В.Н. Почтарь, В.Я. Скиба // Вісник стоматології. – 2003. – №1. – С.79-84.
160. Роль кандидозной инфекции у детей с гемобластозами / А.С. Колбин., С.Д. Попов, Э.Г. Бойченко [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 1999. – Т.44, №6. – С.29-30.
161. Cannon R. Oral colonization by Candida albicans / R. Cannon, W.L. Chaffin // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 1999. – N10. – P.359-383.
162. Ancarani F. Incidence and Prevalence of Candida Non-aibcans in Oral Candida Infections / F. Ancarani // Clinician. – 1993. – Vol.11, N 7. – P.6-9.
163. Митюшкина Т.А. Значение микробиологических исследований для повышения эффективности профилактики и лечения инфекций у иммунокомпрометированных больных / Т.А. Митюшкина, Н.В. Овечкина, Т.Г. Кац // Гематология и трансфузиология. –1998. – Т.43. – №6. – С.21-25.
164. Инфекции грибковой этиологии в онкологической клинике / А.З. Смолянская, О.М. Дронова, Н.В. Дмитриева [и др.] // Клинич. лаб. диагностика. – 1999. – №1. – С.30-32.
165. 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. 70-73.

166. Lalla R.V. Oral Toxicity / R.V. Lalla, D.E. Peterson, M.T. Brennan, M.M. Schubert. – The Chemotherapy Source Book. 4th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2012. –P. 115-135.
167. Lalla R.V. Management of oral mucositis in patients who have cancer / R.V. Lalla, S.T. Sonis, D.E. Peterson // Dent. Clin. North Am. – 2012. – Vol. 52, N1. – P. 6177.
168. 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.
169. О.В. Прогнозирование, профилактика и лечение осложнений в полости рта у больных, получающих цитостатики и лучевую терапию: автореф. дис.на соискание учен. степени канд. мед. наук / О.В. Иванова. –Астрахань, 2001. – 22 с.
170. Peterson D.E. Oral toxicity / D.E. Peterson, M.M. Schubert // The Chemotherapy Source Book. Ed. Perry M.C., 3rd edit. – Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2011. – P. 406-424.
171. Perspectives on cancer therapy- induced mucosal injury. Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients / S.T. Sonis, L.S Elting., D. Keefe [et al.] // Cancer. – 2013. – Vol. 100, N 9. – P. 1995-2025.
172. Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice. – 5th ed.; Eds. B.A. Chabner, D.L.Longo. – Philadelphia, Baltimore, New York.: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
173. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis / L.S. Elting, C. Cooksley, M. Chambers [et al.] // Cancer. –2013. –Vol. 98, N 7. – P. 1531-1539.
174. Pico J-L. Mucositis: its occurrence, consequences and treatment in oncology settings/ J-L. Pico, A. Avila-Garavito, P. Naccache // Oncologist. – 2008. – N 3. – P. 446-451.

175. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies / M. Llonch, G. Oster, C.M. Ford, J. Lu, S. Sonis // Support Care Cancer. – 2011. – Vol. 15, N5. – P. 491-496.
176. Вильчевская Е.В. Токсическое действие средних доз метотрексата при лечении детей, больных острым лимфобластным лейкозом / Е.В. Вильчевская // Онкология. – 2002. – Т.4, № 3. – С. 212-214.
177. Алейникова О.В. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией костного мозга у детей группы высокого риска со злокачественными новообразованиями/ О.В. Алейникова, Ю.С. Стронгин, К.В. Почертухин // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 3. – С. 327-330.
178. 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, J.B. Allison // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. – 1999. – Vol.10. – P. 1075-1080.
179. An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy / S.T. Sonis, C. Tracey, G. Shklar [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. – 2000. – Vol. 69. – P. 437-443.
180. Dorr W. Response of mouse tongue epithelium to single doses of bleomycin and radiation / W. Dorr, E. Hirler, M. Honig // Radiother. Oncol. – 2003. –Vol. 27. – P. 36-45.
181. Dorr W. Response of mouse oral mucosa to repeated doses of bleomycin / W. Dorr, M. Honig // Eur. J. Cancer. B. Oral Oncol. –2004. – Vol. 3OB, N5. – P. 312-318.
182. Lockhart P.B. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study/ P.B. Lockhart, S.T. Sonis // J. Dermatol. Surg. Oncol. – 1999. –Vol. 7, N 12. – P. 1019-1025.
183. Nuclear factor- kappaB (NFkB and cyclooxygenase-2 (COX-2 expression in the oral mucosa following cancer chemotherapy / R.M. Logan, R.J. Gib-

- son, S.T. Sonis, D.M.K. Keefe // Oral Oncol. – 2013. – Vol. 43. – P. 395-401.
184. Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered/ R. Logan, A. Stringer, J.M. Bowen [et al.] // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2014. – Vol. 63. – P. 239-251.
185. Apoptosis occurs early in the basal layer of the oral mucosa following cancer chemotherapy/ R.J. Gibson, A.G. Cummins, J.M. Bowen [et al.] // Asia-Pac. J. Clin. Oncol. –2010. –N.2. – P. 39-49.
186. Моисеев С.И. Современные принципы диагностики и лечения острых лейкозов: Пособие /С.И. Моисеев // С. – Петерб.гос. мед. ун- т им. Павлова. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2005. – 62 с.
187. The role of proinflammatory 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. – 2010. – Vol. 33, N5. – P. 448-460.
188. Пристман Т. Дж. Практическая химиотерапия злокачественных опухолей / Т. Дж. Пристман [пер. с англ.]; под ред. А.М. Гарина. – Москва: Практ.медицина, 2011. – С.23-29.
189. 5-Fluorouracil induces autophagic degeneration in rat oral keratinocytes / I. Bültzingslöwen, M. Jonteil, P. Hurst [et al.] // Oral Oncol. – 2011. – Vol. 37, N6. – P. 537-544.
190. Role of nitric oxide on pathogenesis of 5-fluorouracil induced experimental oral mucositis in hamste / R.F.C. Leitao, R.A. Ribeiro, E.A.L. Bellaguarda [et al.] // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2014. – Vol. 59. – P. 603-612.
191. Phase I study of transforming growth factor-beta 3 mouthwashes for prevention of chemotherapy induced mucositis / A.N. Wymenga, van der W.T. Graaf, L.S. Hofstra [et al.] // Clin. Cancer Res. –2006. – N 5. – P. 1363-1368.
192. 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. – N. 8. – P. 1062-1066.
193. Влияние цитостатиков и кортикостероидов на фагоцитарную и фунгицидную активность нейтрофильных гранулоцитов / Е.Н. Пахомова, М.И. Полякова, В.Л. Быков, З.О. Караев // Журнал микробиологии –1991. – №2. – С. 66-68.
194. Hand A.R. Morphological features of the minor salivary glands / A.R. Hand, D. Pathmanathan, R.B. Field // Arch. Oral Biol. – 2009. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. S3-S10.
195. Secretion rate from minor salivary glands in patients with malignant haematological diseases receiving chemotherapy – a pilot study/ J. Blomgren, S. Jansson., S. Rodjer, D. Birkhed // Swed. Dent. J. – 2009. – Vol. 26, N 2. – P. 75 - 80.
196. Sonis S.T. The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy / S.T. Sonis // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2010. – Vol. 13, N5. – P. 380-389.
197. Ara-C induces apoptosis in monkey fibroblast cells / S. Manakova, K.A. Puttonen, A. Raasmaja [et al.] // Toxicol. In Vitro. – 2003. – Vol. 17. – P. 367-673.
198. Pistorius A. Effects of selected immunosuppressive drugs on prostaglandin release, protein synthesis and cell proliferation in human gingival fibroblasts and on the growth of plaque bacteria / A. Pistorius, B. Willershausen, A. Callaway // Eur. J. Med. Res. – 2009. – Vol. 8, N 1. – P. 25-32.
199. Bültzingslöwen I. Macrophages, dendritic cells and T lymphocytes in rat buccal mucosa and dental pulp following 5-fluorouracil treatment / I. Bültzingslöwen, M. Jonteil // Eur. J. Oral Sci. – 2005. – Vol. 107, N 3. – P. 194-201.
200. Contributions of mucosal immune cells to methotrexate-induced mucositis / De B.A.E. Koning, van J.M. Dieren, DJ. Lindenbergh-Kortleve [[et al.] //

- Int. Immunol. – 2012. – Vol. 18, N 6. – P. 941-949.
201. Baker D.G. The radiobiological basis for tissue reactions in the oral cavity following therapeutic x-irradiation / D.G. Baker: A review // Arch. Otolaryngol. – 1995. – Vol. 108. – P. 21-24.
202. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice / F. Paris, Z. Fuks, A. Kang [et al.] // Science. –2001–Vol. 293, N5528. – P. 293-297.
203. Румянцева Ю.В. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России и Белоруссии: стратегия Москва-Берлин / Ю.В. Румянцева // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2007. – Т.6, №4, – С 13.
204. Ермолин А.Э. Дифференциальная диагностика и лечение острых и хронических лейкозов. – Москва: Бином, 2008. – 202 с.
205. Ласкарис Дж. Лечение заболеваний слизистой оболочки рта. Руководство для врачей / Дж. Ласкарис. – Москва: МИА, 2006. – 304 с
206. Гилева М.А. Эффективность лечения химиотерапевтических стоматитов у детей с острым лейкозом / М.А. Гилева // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2002. – №3-4. – С.34-37.
207. Андреева В.А. Индивидуальная гигиена полости рта у детей, получающих химиотерапию / В.А. Андреева // Клинич. имплантология и стоматология. – 2001. – № 3-4. –С. 17-18.
208. Экспериментальное обоснование применения витаминов в комплексном лечении стоматологических заболеваний / В.А.Пахомова, Г.Ф. Белоклыцкая, О.В. Деньга, О.О. Протункевич // Вопросы медицинской химии. – 1992. – Т. 38, № 4. – С. 57-61.
209. Межевикина В.С. Современные технологии лечения кандидоза слизистой оболочки рта / В.С. Межевикина, С.И. Морозова, Н.А. Савельева, С.А. Безмен // Рос.медико – биолог. вестник им. Академика И.П. Павлова, 2012. – С. 158-163.

210. Шумский А.В. Кандидоз полости рта: Монография / А.В. Шумский, В.А. Железняк. – Самара, 2008. – 199 с.
211. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – НИИАХ СГМА, 2007.
212. Клясова Г.А. Микотические инфекции у больных гемобластозами / Г.А. Клясова, В.Г. Савченко // Проблемы гематологии. – 1997. – №1. – С. 17-25.
213. Ивериели М.В. Оральный кандидоз: этиология, патогенез, организация лечебной помощи / М.В. Ивериели, Н.О. Абашидзе //Клинич. стоматология. – 1999. – №2. – С.52-56.
214. Клясова Г.А. Профилактика дифлюканом грибковых инфекций при трансплантации костного мозга / Г.А. Клясова, В.Г. Савченко, Л.С. Любимова [и др.] //Гематология и трансфузиология. –2001. –Т.46. – №6. – С. 29-33
215. Ковалев О.А. Изучение антимикробной и противовоспалительной активности средств для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта / О.А.Ковалев, Л.М. Федосеева, М.А. Биндюк // Институт стоматологии. – 2009. –№4. – С.74-75.
216. Грудянов А.И. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Н.А. Дмитриева, Е.В. Фоменко. – Москва: МИА, 2006. – 112 с.
217. Рабинович И.М. Коррекция микробиологических изменений у больных с дисбактериозами полости рта / И.М. Рабинович, Н.А. Дмитриева, О.И. Ефимович // Тр. VI Съезда Стоматологической Ассоциации России. – Москва, 2000. – С. 281-283.
218. Алсынбаев М.М. Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения / М.М. Алсынбаев, Ю.А. Медведев, М.М. Туйгунов. – Уфа: РИО филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО Микроген» МЗ и СР РФ, 2008. – 100 с.

219. Барановский А.Ю. Дисбактериоз кишечника / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина. – СПб: Питер, 2007. – 240 с.
220. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры / Н.Ю. Каширская // Рос. микробиол. журнал. – 2000. – Том 8. – № 13-14. – С. 572-576.
221. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання / М. Т. Ватутін, Т. С. Гончаренко, О. В. Склянна [та ін.] // Ліки. – 2005. – № 3-4. – С. 19-27.
222. Смірнов О. Флавоноїди рутин і кверцетин. Біосинтез, будова, функції / О. Смірнов, О. Косик // Вісник Львів. ун-ту. Серія біологічна. – 2011. – Вип. 56. – С. 3-71.
223. Добавка дієтична "Квертулін": ТУ У 10.8-13903778-040: 2012. – [Висновок МОЗУ № 05.03.02-06/44464 від 17.05.2012] – 13 с.
224. Новикова М.А. Клинико-лабораторное обоснование применения катомаса в комплексном лечении генерализованного пародонтита / М.А.Новикова, Г.Ф.Белоклицкая, В.А.Пахомова [и др.]// Вісник стоматології. – 1998. – №3. – С.16-19.
225. Левицкий А.П. Гепатопротекторные свойства ксенон-катомаса/ А.П.Левицкий, А.П.Графов, С.А.Демьяненко [и др.] // Вісник стоматології. – 2010. – №4. – С.2-6.
226. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. – Москва: Медицина, 1977. – С. 66-68.
227. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, Н.Т. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16-18.
228. Риженко С.А. Донозологічна діагностика впливу факторів навколошнього середовища по аерококах мікробіоценозу ротової порожнини / С.А. Риженко, О.В. Чебанова // Медичні перспективи. – 2004. – №4. – С. 97-100.

229. Саэт Ю.Е. Геохимические аспекты экологии человека в городе / Ю.Е. Саэт, Б.А. Ревич // Проблемы экологии человека: Материалы 1 Всесоюз. Совещания. – Архангельск, 1993. – С. 33-42.
230. Левицкий А.П. Экспериментальные методы воспроизведения и определения степени дисбиоза в тканях полости рта / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, О.В. Деньга // Вісник стоматології. – 2010. – №2. – С. 22-23
231. Вершигора Е.А. Общая иммунология / Е.А. Вершигора. - Київ: Вища школа, 1995. – 504 с.
232. Жяконис И.М. Иммунологические аспекты гингивита и пародонтита: автореф. дис. на соискание учёной степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология» / И.М. Жяконис. – Москва, 1996. – 38 с.
233. Лебедев К.А. Иммунология в клинической практике / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – Москва: Наука, 1999. –224 с.
234. Левин М.Я. Значение аутоиммунных процессов в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / М.Я. Левин, Я. О. Орехова // Пародонтология. – 2000. – № 1. – С. 19-25.
235. Коробейникова Э.Н. Количественное определение содержания белка и лизоцима (гликопротеинов) в слюне / Э.Н. Коробейникова, Е. И. Ильиных // Клинич. лаб. диагностика. – 2001. – №8. – С. 34-35.
236. Сторожук П.Г. Определение активности лизоцима слюны / П.Г. Сторожук, И.В. Сафарова, В.В. Еричев // Клинич. лаб. Диагностика. – 2000. – №6. – С. 13-15.
237. Деньга О.В. Метод оценки поверхностного заряда плазматических мембран клеток букального эпителия у детей / О.В. Деньга // Вісн. стоматології. – 1997. – №3. – С. 449-451.
238. Леонтьев В.К. Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии: метод. пособие / В.К. Леонтьев, Ю.А. Петрович. – Омск, 1976. – 93 с.

239. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – Санкт-Петербург: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2003. – 432 с.
240. Реброва О. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Реброва.– Москва: Медиа Сфера, 2002. – 256 с.
241. Хазанова В.В. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта / В.В. Хазанова, И.М. Рабинович, Е.А. Земская // Стоматология. – 1996. – Т.75, №2. – С.26-27.
242. Рабинович И.М. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки полости рта/ И.М.Рабинович, Г.В. Банченк, О.Ф. Рабинович // Стоматология. – 2002. – №5. – С.48-50.
243. Шматко В.І. Захисні механізми порожнини рота / В.І. Шматко, І.М. Голубєва, Н.В. Біденко // Вісник стоматології. – 1998. – № 4. – С.79-84.
244. Cannon R. Oral colonization by Candida albicans / R. Cannon, W.L. Chaffin // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 1999. –Vol.10,N 3. – P.359-383.
245. Хазанова В.В. Микробная флора полости рта / В.В. Хазанова: Справочник по стоматологии. –Москва: Медицина, 1993. – С.438-443.
246. Дурнов Л.А. Руководство по детской онкологии / Л.А. Дурнов. – Москва: Миклош, 2003. – 504с.
247. Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / А.И. Хавкин //Рус. мед. журнал. – 2003. – №11. –С.122-125.
248. Чухрай Н.Л. Обґрунтування профілактики карієсу зубів у дітей з гемобластозами : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед.наук: спец. 14.01.22 / Н.Л. Чухрай. – Львів, 2005. –15 с.
249. Янковский Д. С. Микрофлора и здоровье человека / Д. С. Янковский, Г.С. Дымент. – Киев: Червона Рута Турс, 2008. – 552 с.
250. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е.Г. Зеленова, М.И. Заславская, Е.В. Салина, С.П. Рассанов // Учебное пособие. –

- Н.Новгород: НГМА, 2004, 158 с.
251. Proud D. The role of defensins in virus-indused asthma/ D. Proud // Curr. Allergy AsthmaRep.–2006–Vol.6.–P.81-85.
 252. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром. Современное состояние проблемы: руководство для врачей / В.М. Бондаренко, Т.В.Мацулевич. –Москва: ГЕОТАР- Медиа, 2008. – 424 с.
 253. Xiong Y.Q. Inhibition of intracellular macromolecular synthesis in *Staphylococcus auerus* by thrombin-indused platelet microbicidal proteins/ Y.Q. Xiong, A.S. Bayer, M.R. Yeaman // J. Infect. Dis. –2002. – Vol. 185, N3.– P.348-356.
 254. Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy / J. Slots // Periodontal. Res. – 2002. – N5. -- P.389-398.
 255. High prevalence of *Helicobacter pylori* detected by PCR in the oral cavities of periodontitis patients / M. Umeda [et al] // J. PeriodontaL– 2003. –Vol. 74. – P. 129-134.
 256. Schutte B.S., McCray P.B. Jr. β -Defensins in lung host defense / B.S. Schutte, P.B. McCray // Annu. Rev. Physiol. – 2002. – Vol.64. – P. 709-748.
 257. Scannapieco F.A. Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases / F. A. Scannapieco, R J. Genco // J. Periodontal. Res. –1999. – Vol. 34. – P. 340-345.
 258. Hacock R.E.W., Scott M.G. The role of antimicrobial peptides in animal defenses / R.E.W. Hacock, M.G. Scott // PNAS – 2000. – Vol. 97, N16. – P. 8856 – 8861.
 259. Genomics and World Health: Report of the Advisory Committee on Health Research / WHO. – Geneva, 2002. – 241 p.
 260. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease / E. Guani-Guerra, T. Santos-Mendosa, S.O. Lugo-Reyes, L.M. Teran // Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 135, N1. – P. 1-11.

261. Human alpha-defensins neutralize toxins of the mono-ADP-ribosyltransferase family / C. Kim, Z. Slavinskay, A.R. Merril, S.H. Kauffman // Biochem J. – 2006. – Vol.399, N2. – P. 225-229.
262. Biological characteristics of defensing and its disease-resistance genetic engineering / L.B. Fu, J.L. Yu, W.H. Liu // Yi Chuan. – 2011. – Vol. 33, N5. – P. 512-519.
263. Hua J. Activity of antimicrobial peptide mimetics in the oral cavity: II. Activity against periopathogenic biofilms and anti-inflammatory activity / J. Hua, R.W. Scott, G. Dimond // Mol. Oral. Microbial. – 2010. – Vol.25, N6. – P. 426-432.
264. Antibacterial peptides: basic facts and emerging concepts / H.G. Boman // J. Inter. Med. – 2004. – Vol.255, N4. – P.519-520.
265. Defensins as anti-inflammatory compounds and mucosal adjuvants / K.G. Kohlgraf, L.C. Pingel, D.E. Dietrich, K.A. Brogden // Future Microbiol. – 2010. – Vol. 5, N 1. – P.99-113.
266. Auvynet C. Multifunctional host defense peptides: antimicrobial peptides, the small yet big players in innate and adaptive immunity/ C. Auvynet, Y. Rosenstein // The FEBS JOURNAL, 2009, 276(22) : 6497-508.
267. Tagushi Y. Expression of beta-defensin-2 in human gingival epithelial cells in response to challenge with *Porphyromonas gingivalis* in vitro / Y. Tagushi, H. Imai // J. Periodontal. Res. – 2006. – Vol. 41, № 4,- P.334-339.
268. Underwood M. A. Defensin-Barbed Innate Immunity: Clinical Associations in the Pediatric Population / M. A. Underwood, C. L. Bevins // Pediatrics. – 2010. - Vol. 125, N 6. – P. 1237-1237.
269. Кренделев М.С. Нормальная микрофлора ротовой полости человека / М.С. Кренделев // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5.

ДОДАТОК

Таблиця 1

Динаміка змін МДА в ротовій рідині в дітей з ГЛЛ
у перший гострий період та період рецидиву, нмоль/л ($M \pm m$)

Групи дітей	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
основна	$10,67 \pm 0,55$ $p_1 > 0,05$	$4,98 \pm 0,25$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$4,57 \pm 0,27$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$5,42 \pm 0,32$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$6,59 \pm 0,37$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
порівняння	$10,62 \pm 0,54$	$5,46 \pm 0,28$ $p < 0,05$	$7,32 \pm 0,37$ $p < 0,05$	$8,93 \pm 0,45$ $p > 0,05$	$10,51 \pm 0,53$ $p > 0,05$

Примітки: p – показник достовірності відмінностей порівняння з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівняння з групою порівняння

Таблиця 2

Динаміка змін МДА в ротовій рідині в дітей з ГЛЛ
у період ремісії, нмоль/л ($M \pm m$)

Групи дітей	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
-------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------

основна	$9,98 \pm 0,52$ $p_1 > 0,05$	$4,31 \pm 0,22$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$4,04 \pm 0,26$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$5,12 \pm 0,29$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$6,03 \pm 0,31$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
порівняння	$9,95 \pm 0,51$	$5,03 \pm 0,26$ $p < 0,05$	$6,71 \pm 0,34$ $p < 0,05$	$8,86 \pm 0,41$ $p > 0,05$	$9,53 \pm 0,48$ $p > 0,05$

Примітки: p – показник достовірності відмінностей порівняно з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівняно з групою порівняння

Таблиця 3

Динаміка змін активності каталази в дітей з ГЛЛ
у перший гострий період та в період рецидиву, мкат/л ($M \pm m$)

Групи дітей	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
основна	$0,11 \pm 0,006$ $p_1 > 0,05$	$0,27 \pm 0,015$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,29 \pm 0,015$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,26 \pm 0,013$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,23 \pm 0,012$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
порівняння	$0,12 \pm 0,006$	$0,16 \pm 0,012$ $p < 0,05$	$0,14 \pm 0,010$ $p < 0,05$	$0,13 \pm 0,007$ $p > 0,05$	$0,12 \pm 0,006$ $p > 0,05$

Примітки: p – показник достовірності відмінностей порівняно з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівняно з групою порівняння

Таблиця 4

Динаміка змін активності каталази в дітей з ГЛЛ
у період ремісії, мкат/л ($M \pm m$)

Групи дітей	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
-------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------

основна	$0,16 \pm 0,008$ $p_1 > 0,05$	$0,31 \pm 0,018$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,33 \pm 0,017$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,29 \pm 0,016$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,27 \pm 0,015$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
порівняння	$0,17 \pm 0,009$	$0,25 \pm 0,015$ $p < 0,05$	$0,21 \pm 0,013$ $p < 0,05$	$0,19 \pm 0,011$ $p < 0,05$	$0,18 \pm 0,10$ $p > 0,05$

Примітки: p – показник достовірності відмінностей порівняння з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівняння з групою порівняння

Таблиця 5

Динаміка змін вмісту лізоциму в ротовій рідині
в дітей з ГЛЛ у перший гострий період та в період рецидиву, $M \pm m$

Показники	Групи дітей	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
Лізоцим, од/л	основна	$9,81 \pm 0,51$ $p_1 > 0,05$	$17,41 \pm 1,28$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$21,02 \pm 1,26$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$19,18 \pm 1,21$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$18,06 \pm 1,16$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
	порівняння	$9,79 \pm 0,54$	$15,67 \pm 0,99$ $p < 0,05$	$15,22 \pm 0,87$ $p < 0,05$	$13,44 \pm 0,78$ $p < 0,05$	$10,27 \pm 0,67$ $p > 0,05$

Примітки: p – показник достовірності відмінностей порівняння з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівняння з групою порівняння

Таблиця 6

Динаміка змін вмісту лізоциму в ротовій рідині
в дітей з ГЛЛ у період ремісії, $M \pm m$

Показники	Групи дітей	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
Лізоцим, од/л	основна	13,53±0,75 $p_1>0,05$	21,62±1,39 $p<0,05$ $p_1<0,05$	26,95±1,35 $p<0,05$ $p_1<0,05$	25,28±1,32 $p<0,05$ $p_1<0,05$	24,31±1,27 $p<0,05$ $p_1<0,05$
	порівняння	13,51±0,68	18,67±1,12 $p<0,05$	17,94±1,08 $p<0,05$	16,32±1,02 $p<0,05$	15,04±0,96 $p<0,05$

Примітки: р – показник достовірності відмінностей порівняно з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівняно з групою порівняння

Таблиця 7

Динаміка змін активності уреази в дітей з ГЛЛ
у перший гострий період та в період рецидиву, мкат/л ($M \pm m$)

Групи дітей	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
основна	29,71±1,51 $p_1>0,05$	18,39±0,92 $p<0,05$ $p_1>0,05$	16,68±0,93 $p<0,05$ $p_1<0,05$	17,22±0,95 $p<0,05$ $p_1<0,05$	19,95±1,05 $p<0,05$ $p_1<0,05$
	29,68±1,49	17,65±0,97 $p<0,05$	18,92±0,99 $p<0,05$	25,59±1,24 $p>0,05$	26,92±1,35 $p>0,05$

Примітки: р – показник достовірності відмінностей порівняно з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівняно з групою порівняння

Таблиця 8

Динаміка змін активності уреази в дітей з ГЛЛ
у період ремісії, мкат/л ($M \pm m$)

Групи дітей	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
основна	$30,42 \pm 1,53$ $p_1 > 0,05$	$16,05 \pm 0,76$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$14,41 \pm 0,73$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$17,08 \pm 0,94$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$18,69 \pm 0,98$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
порівняння	$30,41 \pm 1,52$	$18,26 \pm 0,93$ $p < 0,05$	$19,41 \pm 0,99$ $p < 0,05$	$22,98 \pm 1,16$ $p < 0,05$	$26,31 \pm 1,38$ $p > 0,05$

Примітки: р – показник достовірності відмінностей порівняно з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівняно з групою порівняння

Таблиця 9

Динаміка змін ступеня дисбіозу в дітей з ГЛЛ
у перший гострий період та в період рецидиву, $M \pm m$

Групи дітей	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
основна	$6,25 \pm 0,33$ $p_1 > 0,05$	$3,41 \pm 0,18$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$3,19 \pm 0,17$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$3,36 \pm 0,18$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$3,92 \pm 0,21$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
порівняння	$6,23 \pm 0,32$	$3,04 \pm 0,16$ $p < 0,05$	$2,78 \pm 0,16$ $p < 0,05$	$4,31 \pm 0,23$ $p < 0,05$	$5,03 \pm 0,27$ $p < 0,05$

Примітки: р – показник достовірності відмінностей порівняно з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівняно з групою порівняння

Таблиця 10

Динаміка змін ступеня дисбіозу в дітей з ГЛЛ
у період ремісії, $M \pm m$

Групи дітей	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
основна	$6,71 \pm 0,34$ $p_1 > 0,05$	$2,15 \pm 0,12$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$1,93 \pm 0,14$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$2,12 \pm 0,16$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$2,16 \pm 0,19$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
порівняння	$6,69 \pm 0,34$	$2,92 \pm 0,14$ $p < 0,05$	$2,43 \pm 0,18$ $p < 0,05$	$4,11 \pm 0,21$ $p < 0,05$	$4,72 \pm 0,24$ $p < 0,05$

Примітки: р – показник достовірності відмінностей порівняно з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівняно з групою порівняння

Таблиця 11

Динаміка змін швидкості слизовиділення в дітей з ГЛЛ, мл/мин
($M \pm m$)

Групи дітей	перший гострий період та період рецидиву ГЛЛ		період ремісії ГЛЛ	
	до лікування	через 12 міс.	до лікування	через 12 міс.
порівняння	$0,28 \pm 0,014$	$0,35 \pm 0,018$ $p < 0,05$	$0,34 \pm 0,017$	$0,46 \pm 0,023$ $p < 0,05$
основна	$0,27 \pm 0,013$ $p_1 > 0,05$	$0,44 \pm 0,025$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,32 \pm 0,017$ $p_1 > 0,05$	$0,59 \pm 0,029$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примітки: р – показник достовірності відмінностей порівняно з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівняно з групою порівняння

Таблиця 12

Динаміка змін в'язкості ротової рідини в дітей з ГЛЛ, $M \pm m$

Групи дітей	перший гострий період та період рецидиву ГЛЛ		період ремісії ГЛЛ	
	до лікування	через 12 міс.	до лікування	через 12 міс.
порівняння	$2,98 \pm 0,15$ $p > 0,05$	$2,73 \pm 0,14$ $p > 0,05$	$2,75 \pm 0,14$	$2,39 \pm 0,12$ $p > 0,05$
основна	$2,97 \pm 0,15$ $p_1 > 0,05$	$2,46 \pm 0,13$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$2,74 \pm 0,14$ $p_1 > 0,05$	$2,18 \pm 0,11$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітки: р – показник достовірності відмінностей порівнянно з вихідними даними; p_1 – показник достовірності відмінностей порівнянно з групою порівняння