

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ФІЛОН АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ**

УДК: 616.31-06:616-006]-084-085/-089.23

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ**  
**ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ З ОНКОПАТОЛОГІЄЮ**

221 – Стоматологія  
22 - Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело \_\_\_\_\_ А. М. Філон

Науковий керівник: **Возний Олександр Вікторович**, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2025

## АНОТАЦІЯ

*Філон А. М.* Профілактика та лікування стоматологічних захворювань у хворих з онкопатологією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 "Стоматологія" (22 – Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2025 рік.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2025 рік.

Дисертаційна робота присвячена актуальному завданню сучасної стоматології, а саме: розробці критеріїв діагностики стоматологічних захворювань у хворих з онкопатологією, що отримують хіміотерапію як етапу удосконалення результатів лікування.

Аналіз літератури виявив, що злоякісні новоутворення є серйозною проблемою охорони здоров'я. За даними Національного інституту раку, за останні 20 років рівень захворюваності на рак молочної залози виріс на 30 %. Це одне з найбільш розповсюджених онкологічних захворювань в Україні. У 2020 році приблизно у 10 тисяч українців були виявлені пухлини голови та ший, в тому числі порожнини рота.

Досі у країнах світу (Америци та Європи, в тому числі) проводяться дослідження у напрямку розробок засобів для забезпечення стоматологічної безпеки онкохворим (Epstein, Joel B et al., 2025). У 2022 році було зареєстровано близько 20 млн нових випадків раку. Нові оцінки свідчать, що разом 10 видів раку становили близько двох третин нових випадків і смертей у всьому світі у 2022 році. Дані охоплюють 185 країн і 36 онкозахворювань.

Загальновизнаною потребою для якісного лікування, або профілактики стоматологічних захворювань онкохворим є своєчасне визначення глибини патологічних змін, що може проявитися біологічними і біохімічними процесами у порожнині рота.

На першому етапі було досліджено частоту виявленої поширеності стоматологічних захворювань у пацієнтів з онкозахворюваннями та визначено їх стоматологічний стан. Для цього було обстежено 60 хворих (50 % жінок, 50 % чоловіків) з онкопатологією без хірургічного втручання, що знаходилися на лікуванні у медичному центрі ONCOLIFE (місто Запоріжжя).

Серед обстежених нами були сформовані групи дослідження. Контрольна 20 та основна група 40 людей у віці від 18 до 68 років.

Для виявлення та підтвердження стоматологічних захворювань використовувались клінічні та інструментальні методи дослідження, які включали в себе: огляд ротової порожнини, зондування, пальпацію та перкусію зубів, використання карієс-маркерів. Стоматологічне обстеження проводили за стандартною методикою.

В результаті проведених досліджень було визначено ефективність проведеної стоматологічної санації з метою профілактики ускладнень стоматологічних захворювань. На основі проведеного дослідження було отримано дані, що ускладнення хімотерапії виникли у пацієнтів з низьким рівнем гігієни порожнини рота.

Лабораторними методами доведено, що ряд ускладнень пов'язані зі збільшенням  $Ca^{2+}$  та зі зниженням ММП-8, а також зі збільшенням рН і остеопонтину. У свою чергу, рН має зворотній зв'язок середньої сили з ММП-8 та прямий зв'язок середньої сили з остеопонтином. ММП-8 з остеопонтином пов'язані сильним зворотнім зв'язком, тобто збільшення рівня одного з них може свідчити про зменшення іншого. Підвищення ММП-8 відбувалося на тлі зниження концентрації остеопонтину, причому його зниження у пацієнтів з раком легенів було більш інтенсивним і становило 88 % проти 53 % у пацієнтів з раком молочної залози.

На основі 12 проведених клінічних кейсів та терапевтичного лікування мукозиту порожнини рота встановлено, що недостатньо санована порожнина рота пацієнтів хворих на рак, може привести до певних

стоматологічних ускладнень під час хіміотерапевтичного лікування. Доведено, що хіміотерапія може викликати гострі, або загострювати хронічні запальні процеси ротової порожнини. Також підтверджено, що стоматологічні ускладнення важко піддаються лікуванню під час курсу хіміотерапії. Це вимагає спільної співпраці лікаря-онколога та лікаря-стоматолога що до діагностики захворювання та визначення тактики лікування.

На наступному етапі було проведено соціологічне дослідження хворих на рак без хірургічного втручання, що знаходилися на хіміотерапевтичному лікуванні в медичному центрі ONCOLIFE. В анкетуванні прийняли участь 68 хворих, чоловіків та жінок було порівну. Респонденти відповідали на запитання анкети добровільно і анонімно.

За результатами нашого соціологічного дослідження з'ясувалося, що лише 17,6% опитуваних регулярно відвідують лікаря стоматолога. Значна частина респондентів, 75%, відвідують стоматологічний кабінет за потребою, а 7,4% зовсім не зверталися до лікаря за останній час. На наш погляд така низька відвідуваність лікаря стоматолога пов'язана з тими соціально-економічними умовами, що створилися в нашій країні на сьогодні.

На жаль, лише 16,18% пов'язують значне погіршення стану ротової порожнини безпосередньо саме з призначенням хіміотерапевтичного лікування. Анкетування також підтвердило, що у 22,06% опитуваних хіміотерапія викликала погіршення стоматологічного статусу вже на фоні хронічних стоматологічних захворювань, такі як карієс у 5,88%, хронічний пульпіт та періодонтит, 17,65% поскаржились на запалення слизової оболонки. Також відмічають погіршення стану слизової оболонки навколо знімних та незнімних зубних протезів у 26,47% випадків. Під час проведення анкетування, ми помітили, що переважна кількість онкологічних хворих 72,06 % (жінок 27,94 % та 44,12 % чоловіків) на початку анкетування не приховували відсутності зацікавленості у наших

запитаннях, не дуже уважно читали та заповнювали анкети. На нашу думку це пов'язано з їх станом від важкого психологічного тиску онкологічного захворювання та тяжким фізичним станом після отриманого хіміотерапевтичного лікування.

Під час третього етапу дослідження було проаналізовано дані пацієнтів зі злякисними новоутвореннями, досліджено структуру стоматологічних ускладнень до та після хіміотерапевтичного лікування, визначено ефективність проведеної стоматологічної профілактики. За отриманими даними, до початку хіміотерапевтичного лікування стоматологічні ускладнення мали 70 % пацієнтів з раком легень, 66,7% пацієнтів з раком молочної залози, 70 % осіб без онкологічних захворювань, тобто не спостерігалось статистично значущої різниці між групами ( $p > 0,05$ ).

При клінічному обстеженні виявлено наявність гострого (10%) та хронічного карієсу (50%), хронічного пародонтиту (30%), часткової адентії (10%). У пацієнтів контрольної групи спостерігався подібний розподіл стоматологічної патології. Захворювання зубів у пацієнтів обох груп супроводжувалися суттєвими змінами кісткового метаболізму з подальшим різким підвищенням ММР-8 у ротовій рідині на фоні зниження концентрації остеопонтину. Слід зазначити, що вищевказані патобіохімічні зміни відбувалися за наявності зменшення вмісту іонів  $Ca^{2+}$  та зсуву рН у кислу сторону.

Аналіз отриманих даних свідчить про посилення процесів кісткової деструкції та загальних метаболічних порушень у хворих на рак.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

1. Отримано нові наукові данні щодо частоти виявлення у пацієнтів з онкозахворюваннями, що отримують хіміотерапевтичне лікування, таких стоматологічних захворювань, як мукозит (16,67%), карієс емалі (16,4%), карієс дентину (70,0%), дегенерація пульпи (13,3%), хронічний апікальний періодонтит (33,3%).

2. Доповнені дані щодо стану гігієни у пацієнтів з

онкозахворюваннями, що отримують хіміотерапевтичне лікування за показниками ОНІ-S (1,75 (1,40; 2,20) балів), індексу GI (1,55 (1,10; 1,90) балів), індексу РМА (62,0 (45,0; 77,0)%).

3. Вперше в Україні визначена стоматологічна обізнаність пацієнтів з онкозахворюваннями, що отримують хіміотерапевтичне лікування: лікаря стоматолога відвідують лише 17,6% опитуваних; 75%, відвідують стоматологічний кабінет за потребою. Гостру зубну біль, як причину звернень до лікаря стоматолога визначили у 47,06 % випадків.

4. Вперше в Україні у пацієнтів з онкозахворюваннями, що отримують хіміотерапевтичне лікування, визначені кількісні значення змін MMP8 (4.15 (3.00; 5.20) нг/мл), іонів  $\text{Ca}^{2+}$  (1.11 (0.90; 1.25) ммоль/л) і рН ротовій рідині пацієнтів (7.35 (6.80; 7.70)).

5. Доведено, що проведення лікувально-профілактичних заходів покращує показники запалення у порожнині пацієнтів з онкозахворюваннями, що отримують хіміотерапевтичне лікування: значення ОНІ-S знизилось до 1,25 (1,20; 1,90); GI – до 1,0 (0,80; 1,50), РМА – до 40,5 (28,0; 55,0) % (23,5% у здорових),  $<0,001$ .

### **Практичне значення отриманих результатів**

Доведена висока ураженість оральним мукозитом, карієсом та його ускладненнями у пацієнтів з онкопатологією після проведення хіміотерапії, слугує підґрунтям розроблення диференційованих засобів профілактики та лікування стоматологічних ускладнень. Основні наукові та практичні положення дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології ЗДМФУ, кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології ЗДМФУ, кафедри онкології та онкохірургії ЗДМФУ м. Запоріжжя, кафедри ортопедичної стоматології Буковинського державного медичного університету м. Чернівці, кафедри ортопедичної стоматології ВСП ПЗВО «Київський міжнародний університет» м. Київ, кафедри ортопедичної стоматології Харківського національного медичного університету м. Харків, а також впроваджені в

лікувальний процес стоматологічного медичного центру Університетської клініки ЗДМФУ, медичного центру ONCOLIFE м. Запоріжжя, навчально-лікувального центру «Університетська клініка» м. Чернівці, стоматологічного відділення Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету м. Харків, ВСП ПЗВО «Київський міжнародний університет» «Університетська клініка» м. Київ.

**Публікації:** За темою дисертаційного дослідження опубліковано 14 наукових робіт, з них 7 статей у виданнях України (в т.ч. 6 – у фахових виданнях), 2 статті у закордонних виданнях та 7 тез в матеріалах конференцій та конгресів. 8 робіт – без співавторів.

**Ключові слова:** *оральний мукозит, метаболізм кісткової тканини, матриксні металопротеїнази, хіміотерапія, ксеростомія, пародонтит, карієс зубів, стоматологічні ускладнення, запальні процеси, ФНП-а, комплексне лікування, профілактика.*

## ANNOTATION

*Filon A. M.* Prevention and treatment of dental diseases in patients with oncology - Qualified scientific work with manuscript rights.

Dissertation for obtaining the PhD in specialty 221 "Dentistry" (22 - Health Care). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2025.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2025.

The dissertation is devoted to an actual and important problem of modern dentistry, namely: the development of diagnostic criteria and improvement of methods of treatment of dental diseases in patients with oncology receiving chemotherapy.

Literature reviews revealed that breast cancer is a serious health problem, as this disease accounts for 20% of malignant neoplasms. According to the National Cancer Institute, the incidence of breast cancer has increased by 30 % over the past 20 years. This is one of the most common oncological diseases in Ukraine.

The relevance of the problem of the oncology service is determined by the difficulty of timely diagnosis and the late application of patients for medical assistance. Currently, the main directions of oncology care are preventive work, high-quality differential diagnostics, and modern complex treatment of patients.

In the structure of oncological morbidity in the population of the region, one of the first places is occupied by malignant neoplasms of the mammary gland which makes up 10.6 %. Patients with malignant neoplasms of the breast, lung and other types of cancer receiving chemotherapy treatment face a number of difficulties, including suffering from chronic fatigue, lack of physical fitness and immune system problems. The general somatic status of patients and its complications affect the patient's condition and also contribute to the occurrence

of acute or exacerbation of chronic dental diseases.

Even though breast cancer and lung cancer are the most researched areas of medicine, there are still significant gaps in published data, meaning there are no answers to questions that are important to patients and healthcare professionals. One of these issues is the effect of chemotherapy treatment on the development of dental complications. Among them, such complications as xerostomia, dysgeusia, hemorrhagic mucositis, as well as herpetic, bacterial, and fungal infections should be highlighted. Osteonecrosis of the jaws, which is accompanied by a severe clinical course and is difficult to treat, should be highlighted as the most difficult.

Therefore, at the first stage, the prevalence of dental diseases was studied, and the dental condition was determined. For this purpose, 60 patients (50 % women, 50 % men) with oncology who were being treated at the medical center ONCOLIFE (Zaporizhzhia city) were examined.

Research groups were formed from examined patients. The control group contained 20 people and the main group had 40 people aged 18 to 68.

To identify and confirm dental diseases, clinical and instrumental research methods were used, which included: examination of the oral cavity, probing, palpation and percussion of teeth, and the use of caries markers. A dental examination was performed according to standard techniques.

As a result of the conducted research, the data of patients with malignant neoplasms of the breast and lungs were analyzed, the structure of dental complications before and after chemotherapy treatment was studied, and the effectiveness of the performed dental prophylaxis was determined. Based on the conducted research, data were obtained that complications of chemotherapy occurred in patients with poor level oral hygiene. This suggests that the infection factor also plays a role by thinning the mucous membrane and reducing its barrier function.

Using laboratory methods was proven that several complications are associated with an increasing  $\text{Ca}^{2+}$  and a decreasing MMP-8, as well as with

increasing pH and osteopontin. In turn, pH has a medium-strength inverse relationship with MMP-8 and a medium-strength forward relationship with osteopontin. MMP-8 and osteopontin are strongly inversely related, that is, an increase in the level of one of them may indicate a decrease in osteopontin. This is due to the common biological functions of matrix metalloproteinase-8 and osteopontin in bone metabolism. Thus, against the background of inflammatory processes and destruction of periodontal tissue at the site of inflammation, increased production of proteolytic enzymes, including MMP-8, is observed, which is the result of the response of epithelial cells and the immune system to microbial invasion.

Based ten clinical cases and the proposed treatment of acute oral mucositis, it was established that the poorly maintained oral cavity of cancer patients can lead to certain dental complications during chemotherapy treatment.

It has been proven that chemotherapy can cause acute or exacerbate chronic inflammatory processes of the oral cavity. It has also been confirmed that dental complications are difficult to treat during chemotherapy. This requires the cooperation of an oncologist and a dentist regarding the diagnosis of the disease and the determination of treatment tactics.

At the next stage, a sociological study of cancer patients undergoing chemotherapy treatment at the medical center ONCOLIFE was conducted. 68 patients took part in the questionnaire and there were equal numbers of men and women. The respondents answered the questions of the questionnaire voluntarily and anonymously.

According to the results of our sociological research, it was found that only 17.6% of respondents regularly visit a dentist. A significant part of the respondents, 75%, visit the dental office as needed, and 7.4% have not consulted a doctor at all recently. In our opinion, such a low attendance of a dentist is connected with the socio-economic conditions created in our country today.

Unfortunately, only 16.18% associate a significant deterioration of the condition of the oral cavity directly with the appointment of chemotherapy

treatment. The survey also confirmed that in 22.06% of respondents, chemotherapy caused deterioration of the dental status already against the background of chronic dental diseases, such as caries in 5.88%, chronic pulpitis, and periodontitis, 17.65% complained of inflammation of the mucous membrane. Deterioration of the mucous membrane around removable and non-removable dentures is also noted in 26.47% of cases. During the survey, we noticed that the majority of cancer patients, 72.06% (27.94% of women and 44.12% of men) at the beginning of the survey did not hide their lack of interest in our questions, did not read and fill out the questionnaires very carefully. In our opinion, this is related to their condition due to the severe psychological pressure of the oncological disease and the severe physical condition after the chemotherapy treatment.

During the third stage of the study, the data of patients with malignant neoplasms of the breast and lungs were analyzed, the structure of dental complications before and after chemotherapy treatment was investigated, and the effectiveness of the performed dental prophylaxis was determined. According to the obtained data, before the start of chemotherapy treatment, 70% of patients with lung cancer, 66.7% of patients with breast cancer, and 70% of people without cancer had dental complications, that is, there was no statistically significant difference between the groups ( $p>0.05$ ).

As a result of the study, data were obtained that complications of chemotherapy occurred in patients with unsatisfactory oral hygiene. This suggests that the infection factor also plays a role by thinning the mucous membrane and reducing its barrier function.

Next, the peculiarities of endodontic treatment of patients with malignant neoplasms receiving chemotherapeutic treatment were studied, and the use of methods of atraumatic and conservative treatment of periapical inflammatory processes was confirmed.

Clinical examination of breast cancer patients revealed the presence of enamel caries (13.3%), dentin caries (66.7%), pulp degeneration (13.3%), chronic

apical periodontitis (13.3%), and oral mucositis (16.67%). Lung cancer patients revealed the presence of enamel caries (26.7%), dentin caries (70%), pulp degeneration (10%), chronic apical periodontitis (33.3%), and oral mucositis (13.33%). In patients of the control group, a similar distribution of dental pathologies was observed, but with the absence of manifestations of mucositis and the presence of pulpitis (3.3%), acute apical periodontitis (6.7%). Dental diseases in patients of both groups were accompanied by significant changes in bone metabolism with a subsequent sharp increase in MMP-8 in oral fluid against the background of a decrease in osteopontin concentration. It should be noted that the above-mentioned pathobiochemical changes occurred in the presence of a decrease in the content of  $\text{Ca}^{2+}$  ions and a shift in pH to the acidic side.

Dental diseases in patients of both groups were accompanied by significant changes in bone metabolism, followed by a sharp increase in MMP-8 in the oral fluid against the background of a decrease in the concentration of osteopontin. It should be noted that the above-mentioned pathologically biochemical changes occurred in the presence of a decrease in the content of  $\text{Ca}^{2+}$  ions and a shift in pH to the acidic side. In the group of patients who underwent dental treatment, changes in bone metabolism were less pronounced. Thus, the increase in the concentration of MMP-8 was less intense compared to patients in group 1 and was 91 % versus 96 % in group 1 compared to the control group. The increase in MMP-8 occurred against the background of a decrease in the concentration of osteopontin, and its decrease in patients of group 1 was more intense and amounted to 88 % versus 53 % in patients of group 2.

The analysis of the obtained data indicates an increase in the processes of bone destruction and general metabolic disorders in patients with breast cancer. This is mainly due to the unwanted side effects of chemotherapy drugs on bone tissue and general immunosuppression in this category of patients.

#### **The scientific novelty of the study**

New scientific data have been obtained regarding the adverse effects on the oral mucositis of patients with breast cancer and lung cancer undergoing

chemotherapy without surgical intervention.

The research expanded the scientific knowledge about the impact of the expression levels of bone destruction markers in oral fluid, specifically matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and osteopontin, as well as the content of  $\text{Ca}^{2+}$  ions and pH levels, on dental health.

Through patient surveys, the degree of awareness among oncology patients about the influence of their prior somatic condition and chemotherapy treatment on dental health was established. It was found that cancer patients primarily focus their energy and time on treating the underlying disease, often neglecting the importance of preventing and treating accompanying conditions, including dental issues. The survey data also confirmed the negative impact of chemotherapy on dental health and the potential occurrence of inflammation in the oral mucositis.

The study examined the dental status of patients with cancer, as well as markers indicative of oral mucositis, dental caries, and its complications in patients undergoing chemotherapy. The effectiveness and appropriateness of therapeutic interventions were clinically confirmed. For the first time, the oral fluid of patients was analyzed for electrolyte content, and the influence of bone destruction marker expression levels on the progression of disease was explored.

A treatment approach was proposed, including professional oral hygiene, replacement of unsuitable orthopedic constructions, individual hygiene lessons, group hygiene sessions organized in oncology departments, the use of high-calcium toothpaste, and recommendations for a neutral mouth rinse after each chemotherapy cycle.

### **Practical significance of the obtained results**

The demonstrated high prevalence of oral mucositis, dental caries, and its complications among patients with cancer following chemotherapy serves as a foundation for developing differentiated means of preventing and treating dental complications. The main scientific and practical findings of the dissertation have been integrated into the educational process at the Departments of Therapeutic, Orthopedic, and Pediatric Dentistry, the Department of Propedeutics and Surgical

Dentistry, and the Department of Oncology and Oncosurgery at ZSMPHU in Zaporizhzhia, Department of Orthopedic Dentistry at Bukovinian State Medical University in Chernivtsi, Department of Orthopedic Dentistry at the Separate Structural Subdivision of the Private Higher Education Institution "Kyiv International University" in Kyiv, Department of Orthopedic Dentistry at Kharkiv National Medical University in Kharkiv. These findings have also been implemented in the therapeutic processes of the Dental Medical Center of the University Clinic of ZSMPHU and the ONCOLIFE Medical Center in Zaporizhzhia, Educational and Treatment Center "University Clinic" in Chernivtsi, Dental Department of the University Dental Center at Kharkiv National Medical University in Kharkiv, University Clinic at the Separate Structural Subdivision of the Private Higher Education Institution "Kyiv International University" in Kyiv.

**Publications.** 14 scientific works have been published on the topic of the dissertation research, including 7 articles in Ukrainian publications (6 articles in professional journals in Ukraine), 2 in foreign publications, and 7 abstracts in the proceedings of conferences and congresses. 8 works without co-authors.

**Key words:** *oral mucositis, bone tissue metabolism, matrix metalloproteinases, chemotherapy, xerostomia, periodontitis, dental caries, dental complications, inflammatory processes, TNF $\alpha$ , comprehensive treatment, prevention.*

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Філон А. М., Возний О. В., Колеснік О. П. Особливості надання стоматологічної допомоги пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями під час хіміотерапії. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. № 4. С. 52–56. DOI : 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-52-56. (Здобувачем проведено аналіз сучасних літературних джерел, проаналізовані та узагальнені результати, підготовлено статтю до друку, Возний О. В. – розроблені концепція та дизайн дослідження, виконано остаточне затвердження статті, Колеснік О. П. – проведено аналіз та узагальнення результатів, редагування статті).
2. Філон А. М., Возний О. В. Особливості ендодонтичного лікування хронічного симптоматичного періодонтиту на тлі онкологічного захворювання та хіміотерапії. *Експериментальна та клінічна стоматологія*. 2019. № 1-2 (06- 07). С. 8–11. DOI : <https://doi.org/10.35339/e.cd.2019.1-2.8-11>. (Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження, написання статті; Возний О. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті).
3. Filon A., Vozny O., Kolesnik O. Modern treatment of oral mucositis as a complication of chemotherapeutic treatment of patients with breast cancer. Clinical case. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 11. P. 337–345. DOI : 10.12775/JEHS.2020.10.11.034. (Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження, написання статті; Возний О. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Колеснік О. П. – проведено аналіз та узагальнення результатів, редагування статті).
4. Filon A. Modern treatment of symptomatic apical periodontitis after chemotherapy in a breast cancer patient. Case report. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, № 11. P. 307–313. DOI : 10.12775/JEHS.2019.09.11.028.

5. Філон А. М., Колеснік О. П., Возний О. В. Вплив хіміотерапевтичного лікування онкологічних хворих на стан стоматологічного здоров'я за даними анкетування. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 1. С. 373–376. DOI : 10.29254/2077-4214-2021-1-159-373-376. (Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження, написання статті; Возний О. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Колеснік О. П. – проведено аналіз та узагальнення результатів, редагування статті).

6. Filon A. Dynamics of MMP8 and osteopontin content in oral liquid of patients with oral diseases in the presence of oncopathology. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2022. Т. 22, № 2. С. 52–56. DOI : 10.31718/2077-1096.22.2.52.

7. Філон А. М., Колеснік О. П., Возний О. В. Дослідження стоматологічного статусу пацієнтів, хворих на рак молочної залози і рак легень, у Запорізькій області. *Українській стоматологічний альманах*. 2022. № 2. С. 63–72. DOI : 10.31718/2409-0255.2.2022.13. (Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження, написання статті; Возний О. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Колеснік О. П. – проведено аналіз та узагальнення результатів, редагування статті).

8. Filon A. M. Evaluation of the effectiveness of dental complacations prevention against the background of chemotherapy in oncological patients in Zaporizhzhia. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2023. № 1. С. 14–20. DOI : 10.11603/1811-2471.2023.v.i1.

9. Філон А. М. Стан стоматологічного здоров'я у хворих на рак молочної залози, що вимушено лікуються в установах зони проведення бойових дій: результати соціологічного опитування. *Львівський клінічний вісник*. 2024. № 3. С. 52–56. DOI : 10.25040/lkv2024.03.052.

10. Філон А. Лікування симптоматичного апікального періодонтиту у хворого на рак легенів. *Мультидисциплінарний підхід в діагностиці,*

*лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань* : зб. матеріалів 4-го Нац. укр. Стоматологічного конгресу (м. Київ, 20-21 жовт. 2017 р.). Київ, 2017. С. 18.

11. Филон А. Н., Чертов С. А. Клінічне обґрунтування ефективності використання методу плазмоліфтингу у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. *Функція і естетика щелепно-лицевої ділянки*. Всеукр. наук.-практ. конф. III-го Хортицького стоматологічного форуму : зб. матеріалів (м. Запоріжжя, 27-29 квіт. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 70–72. (Дисертантом проведено курацію та відбір хворих, написання тез; Чертов С.А. – остаточне затвердження тез)

12. Filon A. Treatment of symptomatic apical periodontitis in lung cancer patient. Case report. *Питання експериментальної та клінічної стоматології* : зб. наук. праць. 2019. Вип. 14 : матеріали наук.-практ. конф. «Наука, технології та практика в стоматології» з нагоди 40-річчя відновлення кафедри терапевтичної стоматології Харківського нац. мед.ун-ту, м. Харків, 30 жовт. 2019 р. Харків, 2019. С. 270–275.

13. Філон А. М. Дослідження стоматологічних ускладнень та їх профілактики у хворих на рак молочної залози й рак легень у Запорізькій області. *Oral and General Health*. 2021. Т. 2, № 3 (матеріали 6-го Нац. укр. стомат. конгресу, 22-23 жовт. 2021). С. 76. URL : <https://doi.org/10.22141/ogh.2.3.2021.2407>.

14. Філон А. М. Діагностичні властивості біомаркерів MMP8 та остеопеніну у онкохворих зі стоматологією на фоні хіміотерапевтичного лікування у прифронтів зоні. *Коморбідні стани в стоматологічній практиці. Сучасні аспекти лікування. перспективи розвитку вищої медичної стоматологічної освіти в Україні. Виклики сьогодення* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Харків, 06 груд. 2024 р.). Харків, 2024. С. 72–74.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ .....	20
ВСТУП .....	21
РОЗДІЛ 1 ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ З ОНКОПАТОЛОГІЄЮ. АНАЛІЗ ВПЛИВУ ОНКОПАТОЛОГІЇ НА СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС (огляд літератури) .....	28
1.1 Вплив хіміотерапії на стоматологічний статус.....	30
1.2 Роль біохімічних маркерів у діагностиці стоматологічних та онкологічних захворювань.....	32
1.3 Особливості профілактики та лікування стоматологічних захворювань.....	38
РОЗДІЛ 2 МАТЕРАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	45
2.1 Дизайн дослідження та характеристика груп пацієнтів.....	45
2.2 Клінічний метод: огляд та індексна оцінка.....	46
2.3 Лабораторний метод, електроліти в ротовій рідині .....	48
2.4 Імуноферментний аналіз ротової рідини.....	49
2.5 Соціологічні методи дослідження.....	50
2.6 Статистичний аналіз результатів дослідження.....	53
РОЗДІЛ 3 ПОШИРЕНІСТЬ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДОРΟΣЛОГО НАСЕЛЕННЯ З ОНКОПАТОЛОГІЄЮ. 54	
РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩОДО ПОРОЗУМІННЯ ВПЛИВУ СОМАТИЧНОГО СТАНУ НА СТОМАТОЛОГІЧНЕ ЗДОРОВ'Я ХВОРИХ З ОНКОПАТОЛОГІЄЮ.....	70
РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАПРОПОНОВАНИХ ЗАХОДІВ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ З ОНКОПАТОЛОГІЄЮ .....	116
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ. 127	
ВИСНОВКИ.....	137
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	138

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	140
ДОДАТОК А Акти впровадження .....	163
ДОДАТОК Б Список опублікованих праць за темою дисертації .....	169
ДОДАТОК В Відомості по апробацію результатів дисертації .....	172

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,  
СКОРОЧЕНЬ**

- ММП – матрична (-ні) металопротеїназа (-зи)  
ММП-8 – матрична металопротеїназа 8  
ПІ – пародонтальний індекс Рассела  
ЯР – ясенна рідина  
GI – індекс Сілес-Лоу  
IL – інтерлейкін  
NF- $\kappa$ B – нуклеарний фактор каппа-Б  
ОHI-S – індекс Гріна-Вермільона  
РМА – папіло-маргінальний індекс  
RANKL – ліганд рецептора TNFRSF11A (RANK)  
TNF $\alpha$  – фактор некрозу пухлин

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Незважаючи на високі досягнення в розвитку стоматології, стоматологічні ускладнення у хворих на рак під час та після хіміотерапії, залишаються недостатньо вивченою проблемою.

Хіміотерапія впливає на все тіло людини, включаючи порожнину рота. Побічні ефекти проведення хіміотерапії зустрічаються практично у всіх хворих на злоякісні новоутворення (приблизно у 40 % пацієнтів). Ризик виникнення ускладнень у порожнині рота залежить від режиму лікування. Пацієнти, які отримують мінімальну мієлосупресивну або немієлосупресивну терапію, знаходяться на низькому рівні ризику виникнення стоматологічних ускладнень. По мірі того, як хіміотерапія стає більш агресивною, вірогідність ускладнень у порожнині рота зростає.

Існує кілька побічних ефектів спеціального лікування онкозахворювань, що виникають у порожнині рота пацієнта. Один з таких ускладнень – оральний мукозит. Мукозит порожнини рота, або більш відомий як виразки порожнини рота – це стан, що характеризується запаленням слизової оболонки порожнини рота і наявністю червоних та білих виразок, про що свідчить наукова робота R. Lalla, M. Brennan та S. Gordon. Це стосується приблизно 40 % пацієнтів, що проходять хіміотерапію. Традиційно, оральний мукозит з'являється через два тижні після прийому високодозованої хіміотерапії. Важливо відзначити, що нормальний коефіцієнт відновлюваності епітеліальних клітин слизової оболонки порожнини рота становить 9-16 днів, що було встановлено групою іспанських вчених.

Одна із поширених груп препаратів, що використовуються під час лікування злоякісних новоутворень, це вінкалкалоїди. Вінкалкалоїди, які використовуються під час хіміотерапії, можуть привести до невропатії та імітувати зубну біль. Ці хіміотерапевтичні агенти також пов'язані з

периферичною нейропатією (роздратування та втрата чутливості пальців рук та ніг). Невропатія проявляється по-різному в щелепі і призводить до відчуття зубної болі. До такого висновку у свої дослідницькій роботі дійшла група вчених з університету Путра Малайзія.

Також, одним із часто зустрічаючих ускладнень є ксеростомія. Ксеростомія – це відчуття сухості у роті у зв'язку з гіпосалівацією. Гіпосалівація означає скорочення потоку слини і є об'єктивною, вимірюваною сутністю. Слина діє як природний буфер у роті, виконує змащення зубів і тканин порожнини рота, зниження потоку слини залишає пацієнтів схильні до підвищеного ризику руйнування зубів. Крім того, ксеростомія пов'язана зі смаковими змінами, утруднення ковтання та труднощами мовлення. Усі ці фактори погіршують якість життя пацієнтів.

Більшість ускладнень зникає, коли лікування раку закінчується, і загальний стан пацієнта покращується. Інші, такі як ксеростомія, можуть зберігатися протягом багатьох років. На жаль, пацієнти не завжди отримують необхідну стоматологічну допомогу, яка може допомогти запобігти або зменшити ускладнення до мінімуму. Забезпечення своєчасного догляду за пацієнтами допомагає дотримуватися рекомендованої схеми лікування та одужання.

Таким чином, удосконалення діагностики та лікування стоматологічних ускладнень у пацієнтів з онкопатологією є актуальним завданням сучасної стоматології.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами**

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології Запорізького державного медичного університету на тему: «Комплексна профілактика та лікування основних стоматологічних захворювань у жителів промислового регіону», № державної реєстрації 0117U006958. та комплексної науково-

дослідної роботи кафедр терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, пропедевтичної та хірургічної стоматології та стоматології післядипломної освіти ННПО Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Вдосконалення діагностики, терапевтичного, ортопедичного і хірургічного лікування найбільш поширених стоматологічних захворювань та їх ускладнень у населення, постраждалого від воєнних дій» (№ державної реєстрації 0124U004521).

Здобувач є співвиконавцем цих науково-дослідних робіт.

### **Мета і завдання дослідження**

Удосконалення діагностики, профілактики та лікування стоматологічних ускладнень у пацієнтів з онкопатологією, шляхом визначення нових біохімічних маркерів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **завдання:**

1. Визначити наукові данні щодо частоти виявлення стоматологічних захворювань у пацієнтів з онкопатологією.
2. Дати оцінку клінічного перебігу основних стоматологічних захворювань у дорослого населення з онкопатологією.
3. Провести соціологічне дослідження серед дорослого населення з онкопатологією стосовно порозуміння впливу соматичного стану на стоматологічне здоров'я.
4. Вивчити динаміку змін концентрації маркерів деструкції кісткової тканини (матриксної металопротеїнази 8), остеопонтину N, вміст іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та рівень рН у ротовій рідині пацієнтів з онкопатологією.
5. Оцінити ефективність запропонованих заходів діагностики, лікуванні основних стоматологічних захворювань та профілактиці їх ускладнень у дорослого населення з онкопатологією.

*Об'єкт дослідження.* Стоматологічні захворювання у хворих з онкопатологією.

*Предмет дослідження.* Фактори ризику розповсюдженості та клінічні особливості перебігу стоматологічних захворювань у хворих з онкопатологією без хірургічного втручання, методи ранньої діагностики та лікування.

### **Методи дослідження**

Клінічні: огляд та індексна оцінка; лабораторні: визначення електролітів в ротовій рідині, імуноферментний аналіз; соціологічний; статистичний аналіз результатів дослідження.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Отримано нові наукові дані щодо частоти виявлення у пацієнтів з онкозахворюваннями, що отримують хіміотерапевтичне лікування, таких стоматологічних захворювань, як мукозит (16,67 %), карієс емалі (16,4 %), карієс дентину (70,0 %), дегенерація пульпи (13,3 %), хронічний апікальний періодонтит (33,3 %).

Доповнені дані щодо стану гігієни у пацієнтів з онкозахворюваннями, що отримують хіміотерапевтичне лікування за показниками ОНІ-S (1,75 (1,40; 2,20) балів), індексу GI (1,55 (1,10 ; 1,90) балів), індексу РМА (62,0 (45,0 ; 77,0) %).

Вперше в Україні визначена стоматологічна обізнаність пацієнтів з онкозахворюваннями, що отримують хіміотерапевтичне лікування: лікаря стоматолога відвідують лише 17,6 % опитуваних; 75% відвідують стоматологічний кабінет за потребою. Гостру зубну біль, як причину звернень до лікаря стоматолога визначили у 47,06 % випадків.

Вперше в Україні у пацієнтів з онкозахворюваннями, що отримують хіміотерапевтичне лікування, визначені кількісні значення змін ММР-8 (4.15 (3.00; 5.20) нг/мл ), іонів  $\text{Ca}^{2+}$  (1.11 (0.90; 1.25) ммоль/л) і рН ротовій рідині пацієнтів (7.35 (6.80; 7.70)).

Доведено, що проведення лікувально-профілактичних заходів покращує показники запалення у порожнини пацієнтів з онкозахворюваннями, що отримують хіміотерапевтичне лікування: значення ОНІ-S знизилося до 1,25

(1,20; 1,90); GI – до 1,0 (0,80; 1,50), РМА – до 40,5 (28,0; 55,0) % (23,5% у здорових), <0,001.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Доведена висока ураженість оральним мукозитом, карієсом та його ускладненнями у пацієнтів з онкопатологією після проведення хіміотерапії, слугує підґрунтям розроблення диференційованих засобів профілактики та лікування стоматологічних ускладнень. Основні наукові та практичні положення дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології ЗДМФУ, кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології ЗДМФУ, кафедри онкології та онкохірургії ЗДМФУ м. Запоріжжя, кафедри ортопедичної стоматології Буковинського державного медичного університету м. Чернівці, кафедри ортопедичної стоматології ВСП ПЗВО «Київський міжнародний університет» м. Київ, кафедри ортопедичної стоматології Харківського національного медичного університету м. Харків, а також впроваджені в лікувальний процес стоматологічного медичного центру Університетської клініки ЗДМФУ, медичного центру ONCOLIFE м. Запоріжжя, навчально-лікувального центру «Університетська клініка» м. Чернівці, стоматологічного відділення Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету м. Харків, ВСП ПЗВО «Київський міжнародний університет» «Університетська клініка» м. Київ.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням і внеском здобувача в опрацювання актуальних завдань сучасної стоматології. Автор особисто визначив напрямки досліджень, здійснив патентно-інформаційний пошук, обґрунтував актуальність теми, сформулював мету та завдання, проаналізував наукову літературу за обраною темою. Самостійно проводив всі клінічні стоматологічні обстеження пацієнтів, анкетування, забір клінічного матеріалу (ротової рідини). Виконав статистичну обробку, аналіз та узагальнення результатів,

сформулював висновки, підготував всі публікації, написав і оформив дисертацію. Дослідження маркерів кісткової деструкції в ротовій рідині: матриксної металопротеїнази-8 (ММП-8) та остеопонтину N eBioscience; вмісту іонів  $Ca^{2+}$  та рівню рН проведено спільно з працівниками клінічно-біохімічної лабораторії Університетської клініки ЗДМФУ. Аналіз та інтерпретацію клінічних та лабораторних досліджень здобувач здійснив особисто. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. Викладені в дисертації наукові положення, обґрунтування та висновки сформульовані автором самостійно та впроваджені в клінічну практику та навчальний процес. Матеріали та ідеї співавторів не використовувались.

#### **Апробація результатів дисертації**

Основні фрагменти результатів дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на Всеукраїнській науково-практичній конференції "Функція і естетика щелепно-лицевої ділянки" III-го Хортицького стоматологічного форуму (м. Запоріжжя, 27-29 квітня 2017 р.), IV-му національному стоматологічному конгресі «Мультидисциплінарний підхід в діагностиці, лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань» (м. Київ, 20-21 жовтня 2017 р.), П'ятій Всеукраїнській міжрегіональній науково-практичній конференції «Стоматологія Придніпров'я» (м. Дніпро, 18-19 квітня 2019 р.), науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 р.), науково-практичній конференції «Наука, технології та практика в стоматології» з нагоди 40-річчя відновлення кафедри терапевтичної стоматології Харківського нац. мед.ун-ту (м. Харків, 30 жовтня 2019 р.), V-му Хортицькому стоматологічному форумі (м. Запоріжжя, 29-31 жовтня 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання

реабілітації стоматологічних пацієнтів» (м. Запоріжжя, 27-28 травня 2021 р.), 6-му Національному українському стоматологічному конгресі «Інноваційні технології в стоматології» (м. Київ, 22-23 жовтня 2021 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Коморбідні стани в стоматологічній практиці. Сучасні аспекти лікування. перспективи розвитку вищої медичної стоматологічної освіти в Україні. Виклики сьогодення» (м. Харків, 06 грудня 2024 р.). Апробація дисертаційної роботи проводилась на засіданні кафедр терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, пропедевтичної та хірургічної стоматології та стоматології післядипломної освіти ННПО Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 18 березня 2025 року.

**Публікації.** За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 14 наукових робіт, з них 7 статей у фахових виданнях України, 2 статті у закордонних виданнях та 7 тез в матеріалах конференцій та конгресів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 173 сторінках друкованого тексту і складається анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Рукопис ілюстрований 8 таблицями та 51 рисунками. Список використаних джерел включає 216 наукових публікацій, з них – 201 латиницею і 15 кирилицею.

**РОЗДІЛ 1**  
**ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА СТОМАТОЛОГІЧНИХ**  
**ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ З ОНКОПАТОЛОГІЄЮ. АНАЛІЗ**  
**ВПЛИВУ ОНКОПАТОЛОГІЇ НА СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС**  
**(огляд літератури)**

Тисячі пацієнтів щорічно отримують протиракову хіміотерапію в усьому світі. На сьогоднішній день, в Україні 800 тисяч людей мають онкологічні захворювання. За останніми даними українського Національного канцер-реєстру, в середньому в Україні щорічно фіксується 137300 випадків онкології. Станом на 1 січня 2019 року на обліку перебуває 1254700 осіб.

За прогнозом, до 2020 року кількість тих, хто вперше захворів на рак, може досягти 200 тисяч на рік, а загальна кількість онкохворих значно перевищить мільйон людей.

Рак молочної залози є серйозною проблемою охорони здоров'я, оскільки це захворювання складає 20% від злоякісних новоутворень. За даними Національного інституту раку, за останні 20 років рівень захворюваності на рак молочної залози та рак легень виріс на 30%. Це одні з найбільш розповсюджених онкологічних захворювань в Україні.

За даними регіонального канцер-реєстру, кількість випадків захворювання за 2019 рік склала 6375 проти 6661 у 2018 році. Захворюваність по області – 373,9 на 100 тис. населення. В Запорізькій області за 2012-2014 роки на кожні 100 тис. населення було зареєстровано близько 450 випадків нових онкологічних захворювань щорічно (дані регіонального канцер-реєстру). Найвища захворюваність у містах Запоріжжя, Бердянськ, Мелітополь, Токмацькому, Василівському, Веселівському та Новомиколаївському районах. Усього на диспансерному обліку у лікарів-онкологів закладів охорони здоров'я області перебуває 50524 онкологічних хворих [7, 8, 11, 12, 15, 64].

За даними статистики, у 2019 році від раку померло 3098 осіб (у 2018 році – 3287). Показник смертності населення області від злоякісних новоутворень зменшився з 190,8 до 181,7 на 100 тис. населення.

Актуальність проблеми онкологічної служби визначається складністю своєчасної діагностики, запізним зверненням пацієнтів за наданням медичної допомоги. Наразі основні напрямки онкологічної допомоги – це профілактична робота, якісна диференціальна діагностика та сучасне комплексне лікування хворих [28, 147].

У структурі онкологічної захворюваності населення області, одне з перших місць посідають злоякісні новоутворення молочної залози – 10,6 %. Пацієнти зі злоякісними новоутвореннями молочної залози та легень, що отримують хіміотерапевтичне лікування стикаються з низкою труднощів, включаючи страждання від хронічної втоми, недостатню фізичну форму та проблеми імунної системи [27, 20]. Загальний соматичний статус пацієнтів та його ускладнення впливають на стан хворого, також сприяють виникненню гострих, або загостренню хронічних стоматологічних захворювань [97, 202, 121].

Незважаючи на той факт, що рак молочної залози та рак легень є одними з найбільш досліджуваних областей медицини, залишаються значні прогалини в опублікованих даних, тобто відсутні відповіді на питання, які мають важливе значення для пацієнтів і медичних працівників [98]. Одним з таких питань є вплив хіміотерапевтичного лікування на розвиток стоматологічних ускладнень. Серед них потрібно виділити такі ускладнення, як: ксеростомія, дисгевзія, геморогічні мукозити, а також герпетичні, бактеріальні та грибкові інфекції. Найбільш складним потрібно виділити остеонекроз щелеп, який супроводжується тяжким клінічним перебігом та важко піддається лікуванню [9, 10, 13, 14].

За думкою Jerome Rothstein, хіміотерапевтичне лікування було і залишається одним з таких методів, що найчастіше застосовуються для лікування злоякісних новоутворень [155]. У 40-80% хворих, проведення

хіміотерапевтичного лікування може викликати специфічні стоматологічні ускладнення [126].

Згідно з даними Hai Ming Wong, велика кількість антинеопластичних речовин (хіміотерапевтичних агентів) «стоматотоксичні», тобто сприяють виникненню значних негативних реакцій у порожнині рота. Серед таких реакцій – ксеростомія, дисгевзія (перекручення смакових відчуттів), підвищена чутливість зубів (фантомний «зубний біль»), кровоточивість ясен, виразки слизової, геморагічні мукозити, і герпетичні, бактеріальні або грибкові інфекції [17, 23, 33, 34, 39, 40, 44, 73, 78, 60]. Значні порушення функцій в порожнині рота і системні захворювання можуть призводити до вторинної стоматотоксичності. Крім того, сильний постійний біль у пацієнтів може порушувати прийом їжі, і вони можуть відчувати лихоманку [54, 57, 58, 101, 105, 115, 118, 120, 159, 171, 175, 176, 203, 205, 210, 212].

### 1.1 Вплив хіміотерапії на стоматологічний статус

За даними світових клініцистів, лікування онкохворих методами хіміотерапії, променевої терапії або шляхом трансплантації стовбурових клітин в більшості випадків супроводжується появою орального мукозиту, що в свою чергу викликає запалення слизових оболонок ШКТ, здебільшого в області порожнини рота та глотки [10, 14, 35-64].

Вчений Rajesh V. Lalla разом з командою своїх колег з Університету Здоров'я, який знаходиться в м. Фармінгтон (штат Коннектикут, США), детально описали патогенез виникнення орального мукозиту у хворих після хіміо- та радіотерапії [125].

Першоосновою розвитку орального мукозиту є пошкодження ДНК ланцюгів, що унеможлиблює клоногенну здатність базальних епітеліальних клітин. В свою чергу оксидативний стрес субепітеліальних тканин і клітин запускає біохімічні механізми вродженої імунної відповіді. На етапі первинної фази розвитку імунної відповіді активується нуклеарний фактор каппа-Б (NF-κB), білки Wnt, p53, p38 та механізми їх впливу на клітини. При

цьому вважається, що саме NF-кВ відіграє вирішальну роль у виникненні мукозиту, оскільки його активація пов'язана з апоптозом клітин. Проте опромінення та хіміотерапія можуть впливати і на інші шляхи, що ведуть до загибелі базальних епітеліальних стовбурових клітин. А саме, керамідний шлях, трансдукція сигналу Toll-подібних рецепторів та ряд кіназних каскадів. Як результат епітеліальні клітини втрачають здатність до відновлення, що в свою чергу призводить до виразкової фази слизової оболонки.

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження, що провели вчені з Ірану, свідчить, що омега-3 жирні кислоти значно полегшують період лікування орального мукозиту спричиненого хіміотерапією, а саме зменшують больові відчуття протягом перших трьох тижнів терапії [35].

Група турецьких вчених виявила у своєму дослідженні, що додаткове пероральне вживання Бета-глюкану достовірно знижує появу орального мукозиту та диспетитчних проявів при лікуванні пацієнтів з колоректальним раком хіміотерапевтичним засобом FOLFOX-4 [31].

Іспанський клініцист Alfonso Vidal-Casariego зі своїми колегами дослідив, мікробіологічний контроль та своєчасна гігієна ротової порожнини до хіміотерапії зменшує ризик розвитку тяжких форм орального мукозиту після лікування онкопатології [117].

Не менш цікава публікація вчених з університетських госпіталів Севільї (Іспанія) підтверджує, що використання глютаміну в якості харчової добавки зменшує відсоток виникнення мукозиту, період його лікування, а також використання аналгетичних засобів у пацієнтів з раком голови та шиї після проходження курсу хіміотерапії [99, 156].

Зменшення проявів орального мукозиту та больових відчуттів при цьому у онкологічно хворих після хіміотерапії може бути й досягнена за рахунок використання лазера низької потужності (довжина хвилі – 630 нм, потужність вихідного випромінювання – 5 Дж/см<sup>2</sup>) [211].

За думкою Соніса мукозит, викликаний хіміотерапією, зазвичай починається через 4-5 днів після інфузії і досягає піку приблизно через 5 днів. Сильний біль, пов'язаний з оральним мукозитом, часто буває настільки нестерпним, що пацієнти вимушені робити перерви хіміотерапії, або потрібно зменшення дози. У будь-якому випадку, наслідком є те, що пацієнти отримують неоптимальне лікування раку [127]. В свою чергу, Brennan MT, Lalla RV, Schubert MM вказують на те, що біль, викликаний мукозитом у пацієнтів, не є рівномірно відповідним до ступеня та тяжкості пошкодження слизової оболонки порожнини рота, та не у всіх пацієнтів передбачувано розвивається оральний мукозит, навіть якщо вони отримують схожі схеми лікування раку [89]. У нашому дослідженні ми спостерігали, що мукозит, як ускладнення хіміотерапії, виникав незалежно від того, який це був цикл лікування, перший, другий, або останній. Мукозит утворювався на другий день, сьомий, та мав різний ступінь болю. Але припинення циклу хіміотерапії було неприпустимим, тому консервативне лікування орального мукозиту проводилось паралельно з циклом хіміотерапії. Після завершення циклу пацієнтам пропонувалось відпочити кілька днів та приступити до планової санації порожнини рота.

Во-Young Hong вказує на те, що хіміотерапевтичне лікування викликає дисбіоз ротової порожнини, та внаслідок цього виникає запалення, проте Соніс акцентує увагу на тому, що інфікування не є причиною розвитку орального мукозиту, оскільки механізм розвитку відбувається за рахунок ураження ендотелію слизової порожнини рота [35, 89].

## 1.2 Роль біохімічних маркерів у діагностиці стоматологічних та онкологічних захворюваннях

Використання стоматологічних критеріїв для оцінки якості життя онкологічних пацієнтів є особливо важливим у стоматологічній практиці, оскільки дає змогу оцінити не лише ступінь втрати здоров'я зубів за наявності основного захворювання, але й його психосоціальні та фінансові

наслідки. У зв'язку з цим виникає необхідність впровадження нових інформативних та малоінвазивних методів оцінки стоматологічного статусу пацієнта. Останнім часом у клінічну практику активно впроваджуються методи лабораторного скринінгу порожнини рота. Використовуючи різноманітні лабораторні методи аналізу складу ротової рідини, можна визначити активність речовин, що беруть участь у метаболізмі при стоматологічних захворюваннях [45, 84, 85]. Особливої уваги заслуговує використання біологічних маркерів, які використовуються для більш інформативного визначення ефективності лікування. Дослідження показників біомаркерів є важливим для встановлення індивідуального підходу в сучасній медичній практиці. Це дає можливість ідентифікувати ризик, вчасно виявити захворювання, передбачити його прогресування, а також оцінити результати терапії [63, 96, 168-216].

В останні роки численні дослідження вчених суттєво розширили перелік біомаркерів. Ці патофізіологічні індикатори доповнюють клініко-рентгенологічну картину захворювання, що дозволяє лікарю приймати правильні рішення. Пацієнти також можуть використовувати біохімічні маркери, щоб дізнатися про своє здоров'я та потребу в стоматологічній допомозі [44, 45].

Виявлено, що рівні фактора зростання фібробластів та рецепторів до нього в ротовій рідині та сироватці крові пацієнтів з пухлинами слинної залози значно вищі, ніж значення даних показників у пацієнтів контрольної групи. На думку авторів публікації, фактор зростання фібробластів та рецептори до нього можуть бути потенційними біомаркерами при виявленні онкопатології слинних залоз [58, 158]. Доведено, що визначення пухлинного маркера СА125 в слині може бути допоміжним діагностичним інструментом виявлення плоскоклітинної карциноми ротової порожнини [119, 157]. У дослідженні P.S. Baldawa встановлено, що курці мають підвищений рівень тіоціанатів у ротовій рідині. Причому концентрація аналіту в ротовій рідині знаходиться у прямій залежності від інтенсивності та тривалості куріння.

Автори статті пропонують використовувати даний тест для неінвазивної діагностики, а також як початковий етап профілактики раку слинних залоз [28, 173].

Цікавими є дані про можливість дослідження біомаркерів раку молочної залози (CA15-3, c-erB2) та яєчників (CA125) у ротовій рідині [81, 201].

Значний масив досліджень присвячений діагностичній цінності ротової рідини в ендокринології. Так, за дослідженнями А. Ladgotra проводилася оцінка та порівняння рівня глюкози, білків, кальцію та фосфатів, активності амілази у сироватці крові та ротової рідини хворих на цукровий діабет та здорових людей. Показано, що значення біохімічних параметрів крові та ротової рідини суттєво відрізняються у пацієнтів контрольної та дослідної груп, що дозволяє рекомендувати ротову рідину як альтернативу крові в діагностиці та моніторингу лікування цукрового діабету [157-160]. Причому зміни біохімічних показників у ротовій рідині більш значні, ніж у сироватці крові, що робить дане біологічне середовище кращим для скринінгової діагностики цукрового діабету [28, 29]. За даними Р. Lakshmi рівень глюкози у ротовій рідині з цукровим діабетом перевищує значення у контрольній групі. Також відзначено позитивну кореляцію між рівнем глюкози в крові та вмістом глюкози в ротовій рідині обстежених пацієнтів. Крім того, у хворих з цукровим діабетом виявлено збільшення вмісту в ротовій рідині загального білка, активності альфа-амілази та кислоти фосфатази, а рівень сечовини суттєво не відрізнявся від значень у здорових [124, 169]. Дослідження показників метаболізму в ротовій рідині можна використовувати не тільки для неінвазивної оцінки діабетичного статусу пацієнта, але й з метою вивчення наслідків патохімічних гіперглікемії при цукровому діабеті, визначення ступеня дисфункції слинних залоз.

Проведені дослідження показують, що в ротовій рідині хворих на цукровий діабет відзначається більш висока активність лактатдегідрогенази, аспаратамінотрансферази та

аланінамінотрансферази. Автори припускають, що ці зміни пов'язані з аутоіммунними ушкодженням слинних залоз за даної патології [4, 196].

Діагностиці ранніх стадій ураження слинних залоз при аутоіммунних захворюваннях, зокрема при ревматоїдному артриті, присвячено наступну роботу. Запропоновано простий, безпечний та дешевий метод визначення глікозидаз у ротовій рідині, що підтверджує можливість використання її як діагностичне середовище при системних захворюваннях.

Перспективним є пошук у ротовій рідині біомаркерів порушення метаболізму кісткової тканини. Показано, що концентрація кальцію в ротовій рідині є корисним інструментом для скринінгу остеопорозу у жінок в постменопаузі [111].

R. Terracciano та співавтори встановили, що низький ступінь мінералізації кісткової тканини зустрічається у жінок у постменопаузі з високим вмістом  $\alpha$ -дефензину – пептиду, що виділяється нейтрофілами та виявляється у ротовій рідині. Автори висловлюють думку, що  $\alpha$ -дефензин може стати новим біомаркером діагностики остеопорозу [28].

У роботі Heaney обговорюється діагностична цінність визначення антитіл у ротовій рідині, які можуть використовуватись як показники системного імунітету, що дозволяють оцінювати ефективність вакцинації та захист від бактеріальних інфекцій. Після проведення парного кореляційного аналізу титрів антитіл ротової рідини та сироватки крові здорових людей показано, що специфічні антипневмококові імуноглобуліни у ротовій рідині можуть бути неінвазивними маркерами статусу даних антитіл у сироватці крові [128]. Для оцінки локальної імунної відповіді пропонується визначати вміст епідермального фактора росту, фактора зростання ендотелію судин, інтерлейкіну-8 у ротовій рідині пацієнтів із дескваматозним глоситом. У всіх пацієнтів із глоситом спостерігався значно вищий рівень ІЛ-8, ніж у контрольній групі. Цікаво відзначити, що у пацієнтів з глоситами, які також страждали на гіпертонію, були виявлені високі рівні інтерлейкіну та фактора зростання ендотелію [32, 72].

Дослідження останнього десятиліття встановили високий рівень мікроорганізмів як один з основних факторів, що сприяють розвитку патологічних процесів, пов'язаних з руйнуванням кісткової тканини.

Вважають, що патологічні зміни в пародонті виникають при посиленні мікробної атаки, спричиненої накопиченням мікроорганізмів (утворення біоплівки) [71, 72]. Зниження специфічних і неспецифічних механізмів місцевого і загального захисту майже завжди пов'язане з підвищенням активності мікробних колоній, що призводить до розвитку клінічно вираженої запальної реакції. Цей каскад стадій патогенезу особливо актуальний у пацієнтів з онкопатологією, яка безпосередньо пов'язана з вираженою імуносупресією [72-74].

Науковці у своїй оглядовій статті досить детально розглянули існуючу на сьогоднішній день інформацію про матриксні матриксні металопротеїнази [74]. Зокрема у роботі йдеться, що при хронічному пародонтиті вміст MMP-8 збільшується, і фермент перетворюється на активну форму, беручи участь у деструкції тканин пародонту [129, 130]. Пацієнти з тяжкою формою пародонтиту мають високий рівень MMP-8 ясенної рідини (65 нг/мл) на відміну від ясенної рідини (ЯР) здорових осіб (7 нг/мл) [103, 129, 195, 198]. Разом з тим підвищений вміст MMP-8 у слині було відзначено у пацієнтів з нелікованим пародонтитом хронічного та агресивного типів [141], а в ЯР – у пацієнтів зі спадом епітеліального прикріплення, у підлітків, у дітей із синдромом Дауна. Активність MMP-8 блокується TIMP1,2. Слід зазначити, що MMP-8 є маркером хронічного пародонтиту, що викликає руйнування альвеолярної кістки, порушення секреції нейтрофілів [194-200].

При вивченні залежності рівня матриксних металопротеїназ (ММП) в організмі при онкологічних захворюваннях, варто звернути увагу на спільну роботу фінських та канадських вчених. Автори у своїй роботі детально описують механізми впливу ММП-8 на патофізіологічні процеси при різних типах раку. Зокрема у роботі йдеться, що в грудях, шкірі та раку ротової

порожнини язика, ММП-8 пригнічує інвазію та проліферацію ракових клітин і захищає пацієнтів від метастазування через розщеплення неструктурних субстратів. І навпаки, при онкології печінки і шлунку високий рівень ММП-8 погіршує прогноз. Експресію та генетичні зміни ММП-8 можна використовувати як прогностичний фактор, тобто ММП-8 має різний вплив на рак залежно від типу ураженої тканини. Використання ММП-8 як прогностичного один фактор або разом з іншими факторами, здається, має потенціал. Молекулярні механізми ММП-8 в рак ще більше підкреслюють його роль як важливого регулятора біоактивних молекул [203].

Робота польських вчених описує, що традиційне стоматологічне лікування успішно знижує рівень ММП, гальмує прогресуюче руйнування колагенових волокон в яснах і пародонті [231].

У статті Soraiya Ebrahimpour Koujan та співавторів «Матриксні металопротеїнази та рак молочної залози» йдеться мова, що застосування інгібіторів ММП на ранній стадії раку молочної залози дозволяє моделювати порушення шляхів трансдукції та ефективному запобіганню проліферації пухлинних клітин, їх інвазії та метастазуванню [103].

У спільній науковій праці вчених з США йдеться мова, що саме інвазивність є критичним кроком на ранній стадії карциноми молочної залози. При цьому немає встановлених молекулярних маркерів, які б надійно ідентифікували прогресування пухлини. Ген метастазування остеопонтину підлягає альтернативному сплайсингу, який дає 3 сплайс-варіанти: остеопонтин-а, остеопонтин-б і остеопонтин-с. В свою чергу, остеопонтин-с вибірково експресується як в інвазивних, так і не в неінвазивних клітинних лініях пухлини молочної залози, що ефективно підтримує незалежність закріплення. В ході дослідження вчені оцінили остеопонтин-с як біомаркер. Загалом у 178 проаналізованих зразках молочної залози, остеопонтин-с був присутній у 78% в онкоклітинах, 36% у навколишніх тканинах і 0% в нормальних тканинах. Отже,

остеопонтин-с є діагностичним і прогностичним маркером, який може використовуватися в діагностичній панелі разом із звичайними маркерами раку молочної залози [205].

Єгипетські наковці з університету Ель-Мансура проілюстрували у своїй роботі значення остеопоетину як можливого учасника в патогенезі раку молочної залози. Ініціація раку зазвичай відбувається, коли кодуюча область протоонкогену зазнає мутації, що призводить до неконтрольованого росту та поділу клітин, або коли кодуюча область гена пухлинного супресора зазнає мутації, яка пригнічує активність отриманого генного продукту. Osteopontin – це інтегринзв'язуючий фосфопротеїн, який експресується на поверхні нормальних клітин. Osteopontin відіграє важливу роль у різноманітних пухлинних компонентах, особливо тих, що причетні до інвазії та метастазування [206].

### 1.3 Особливості профілактики та лікування стоматологічних захворювань

Запалення слизової оболонки порожнини рота і ротоглотки можуть ставати такими важкими, що вживання їжі через рот унеможлиблюється. Такі важкі запалення слизової часто спостерігаються, коли одночасно застосовується хіміотерапія і радіотерапія, наприклад, при лікуванні карциноми носоглотки. Поживна підтримка під час і після лікування може вимагати годування через назоінтестинальний зонд [86].

За думкою В. Rapone, G. M. Nardi, пацієнти, які пройшли санацію порожнини рота, з меншою ймовірністю отримають важкі ускладнення від їх протиракового лікування, ніж пацієнти з поганим станом здоров'я порожнини рота. Стоматологічне лікування перед, під час і після хіміотерапії вимагає спеціальних знань. Мета стоматологічного огляду перед хіміотерапією – визначити існуючу або потенційну інфекцію порожнини рота [123]. Контрольний огляд порожнини рота повинен призначатися перед початком хіміотерапії, оскільки попередити

ускладнення значно простіше, ніж потім боротися з його наслідками.

Основні стоматологічні ускладнення і побічні дії хіміотерапії пов'язані з такими станами, як вже існуюча внутрішньокісткова патологія, депульповані зуби, виражене захворювання пародонту і запалення слизової, викликані хіміотерапією. Дійсно, інфекція порожнини рота з уражених карієсом зубів, внутрішньокісткової патології, такої як кісти або виражене захворювання пародонту, може викликати розвиток небезпечної для життя інфекції та стани запалення у пацієнтів, які піддаються хіміотерапії. Такі інфекції можуть створити необхідність перервати хіміотерапевтичне лікування, і отже, це може зробити компромісним результат лікування ракової пухлини. Тобто, розпочинати хіміотерапевтичне лікування до проведення повної санації порожнини рота небезпечно для пацієнтів, оскільки вимушене припинення хіміотерапії може вплинути на подальший прогноз [200, 216].

Запалення слизової, пов'язане з хіміотерапією, призводить до часткового відторгнення епітелію порожнини рота, що в результаті викликає легке інфікування відкритих ран слизової. Може приєднатися бактеріальна, вірусна або грибкова інфекція. Хворобливі, інфіковані, генералізовані пошкодження слизової можуть стати причиною переривання запланованої хіміотерапії або привести в результаті до системних інфекцій [85, 106].

Саме тому профілактичний стоматологічний огляд необхідний до проведення спеціального комплексного лікування злоякісного новоутворення. Метою стоматологічного обстеження перед хіміотерапією є виявлення існуючих або потенційних інфекцій порожнини рота. Таким чином, здатність пацієнта переносити хіміотерапію може бути значно збільшена. Більш того, доведено, що санована порожнини рота покращує загальне самопочуття пацієнтів при проведенні хіміотерапії, і, що більш важливо, в результаті менше буде вимушених перерв у хіміотерапевтичному лікуванні. І навпаки, несприятливий стан порожнини

рота сприятиме можливим епізодичним лихоманкам невідомого походження під час хіміотерапії, перервам або передчасному припиненню хіміотерапії [6, 65, 66, 67, 207].

Згідно з дослідженнями Jerome Rothstein, протокол стоматологічного обстеження і профілактичного лікування повинен включати в себе наступне: панорамна рентгенограма (ортопантомограма) для того, щоб виявити кісткову патологію і у беззубих і у пацієнтів з зубами; повна серія прицільних рентгенограм для пацієнтів з ураженими зубами; обстеження пародонту і заповнення медичної карти; макроскопічний контроль пародонтальної патології, видалення не підлягаючих реставрації зубів, тимчасова або постійна реставрація, які підлягають відновленню каріозних зубів. Також виключення периапікальної патології, проведення професійної гігієни порожнини рота та деталізована інструкція про індивідуальну гігієну порожнини рота в домашніх умовах.

За думкою Э. Б. Рубенштейна, пацієнти, які переносять хіміотерапію, повинні бути забезпечені деталізованими інструкціями по індивідуальній гігієні порожнини рота. Пацієнти, які мають знімні протези, повинні як мінімум один раз в день знімати протез; використовуючи зубну щітку, питну соду і воду, почистити знімні протези. Вони повинні замочити знімні протези на 30 хвилин в протигрибкові і антибактеріальні розчини, і потім ретельно промити водою. Також необхідно не залишати протези в порожнині рота під час сну, або коли з'являються подразнення на слизовій. Обробляти флосом свої зуби, обережно розміщуючи зубну нитку між зубами і ковзаючи флосом вгору і вниз по кожній стороні всіх зубів. Чистити зуби вони повинні м'якою зубною щіткою, використовуючи зубну пасту або питну соду. Необхідно уникати застосування ополіскувачів порожнини рота на спиртовій основі, не користуватися зубочистками та уникати вживання абразивної їжі [108, 110, 111].

Під час хіміотерапії у пацієнтів часто діагностують імунодефіцитні стани, тому стоматологічна інфекція та неправильне лікування можуть мати

серйозні наслідки. Отже, перед будь-яким стоматологічним лікуванням необхідно консультиватися з онкологом. Позитивне зауваження, пацієнти, які проведуть санацію ротової порожнини, і, які будуть часто спостерігатися у стоматолога під час ходу хіміотерапії, отримають найкращий клінічний результат під час цього лікування [146, 215].

Стоматологічне лікування онкохворих вимагає особливих запобіжних заходів.

Професійна гігієна ротової порожнини, в ідеалі, повинні виконуватися до призначення хіміотерапії або після завершення спеціального лікування онкологічних хворих. Для пацієнтів з лейкемією професійна гігієна повинна бути відкладена до тих пір, поки захворювання не перейде в стадію ремісії [19, 208]. Периапикальні вогнища запалення повинні бути проліковані, якщо дозволяє час, до хіміотерапії. Депульповані зуби і деякі вітальні зуби можуть ендодонтично лікуватись навіть під час хіміотерапії, якщо існують певні умови. Лікар-стоматолог повинен застосовувати атравматичну методику, статус згортання крові пацієнта має бути відомим і дозволяти проводити маніпуляції з тканинами. Число лейкоцитів також повинно бути відомим і задовільним. Перед початком, онколог має схвалити проведення стоматологічних інвазивних процедур пацієнту.

Потрібно пам'ятати головні вимоги щодо проведення ендодонтичного лікування: це атравматична установка клампа кофердама (можливе створення борозенки на поверхні зуба для фіксації клампа) та щадна внутрішньоканальна механічна та медикаментозна обробка, не виводячи іригаційний розчин за апекс. По можливості уникати місцевої анестезії, якщо пульпа некротизована, можливо «муміфікувати» вітальну пульпу протягом тижня перед остаточною екстирпацією [19, 62, 208].

Будь-які інвазивні процедури по лікуванню стоматологічних захворювань бажано робити до початку хіміотерапії, з пріоритетом виконання тимчасових або постійних реставрацій великих каріозних уражень. Навіть звичайні маніпуляції (такі як місцева анестезія, установка

кофердама і матричного кільця) можуть викликати серйозні ускладнення, якщо пацієнт отримує хіміотерапію.

Видалення зубів, які не підлягають реставрації, повинні бути виконані до призначення хіміотерапії. Грунтуючись на статусі згортання крові пацієнта, онколог може визначити: як швидко після видалень може починатися хіміотерапія. Для пацієнтів, які вже почали хіміотерапію і потребується видалення зуба, показано дбайливе поводження з тканинами, обов'язкове накладення швів і контроль місцевої кровотечі. Перед видаленням зуба необхідно оцінити статус згортання крові, а саме отримати та інтерпретувати показники гематологічного аналізатора, дослідити тромбоцитарний індекс, число тромбоцитів і час кровотечі. У випадках, де є показання до видалення під час хіміотерапії, та число тромбоцитів менше ніж  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ , може виникнути необхідність передопераційного переливання тромбоцитів [92]. Кількість гранулоцитів менше як 2 000 на кубічному мм, може бути показанням до використання антибіотиків перед операцією. Хіміотерапія зазвичай відкладається до тих пір, поки стоматолог і онколог не визначаться, чи задовільний статус згортання крові пацієнта для видалення зубів. Загоєння області лунки видаленого зуба спостерігається стоматологом як мінімум протягом 3-х днів після операції. Якщо утворення кров'яного згустку і загоєння задовільне, онколог може потім призначити продовження хіміотерапії [30, 213].

Протези (знімні) повинні бути оброблені від усіх виражених гострих гребенів і країв, потім сильно відполіровані і очищені в ультразвуковій ванні. Може бути корисним замочування на ніч знімних протезів в протигрибкові розчині щоночі. Розчин клотримазолу (Clotrimazole) може бути використаний при чищенні знімних протезів у разі наявності в клінічній картині кандидозу [41, 192].

Пацієнтам з імунодефіцитом, у яких присутня інфекція у ротовій порожнині, може знадобитися антибіотикотерапія. Однак, повинна враховуватися можливість викликати суперінфекції при призначенні

антибіотиків пацієнтам, які отримують хіміотерапію. Консультації між онкологом і стоматологом завжди доцільні перед початком стоматологічного лікування онкохворих. Будь-якому пацієнту з постійним катетером для тривалих вливань протупихлинних препаратів повинна бути проведена профілактика антибіотиками перед інвазивними стоматологічними процедурами [21, 30, 41, 187, 192, 213].

Протягом багатьох років, стоматологи призначали обробку порожнини рота 0,05% розчином хлоргексидину біглюконату, в якості допомоги при лікуванні запалення ясен та захворювань пародонту. Часте застосування хлоргексидину також рекомендувалося для пацієнтів, що переносять променеви терапію голови і шиї або системну протиракову хіміотерапію. Однак, згідно рекомендацій MASCC/ISOO, застосування хлоргексидину тривалий час не рекомендується у таких пацієнтів. По-перше, згідно з даними Chaveli-López хлоргексидин не був більш дієвим у профілактиці запалень слизової, викликаних хіміотерапією, ніж стерильна вода та розчин для полоскання порожнини рота: половина чайної ложки солі і половина чайної ложки питної соди в 200 мл води. По-друге, хлоргексидин може сприяти появі грамнегативної інфекції у порожнині рота. По-третє, деякі препарати хлоргексидину містять етиловий спирт, який викликає виражений дискомфорт у пацієнтів з мукозитом. По-четверте, хлоргексидин може заважати препаратам протигрибкового лікування. Отже, звичайного застосування хлоргексидину під час протиракової хіміотерапії або променевої терапії необхідно уникати [93-96].

Таким чином, під час лікування основної соматичної патології слід приділяти велику увагу стоматологічному та гігієнічному статусу пацієнта. Особливо це стосується пацієнтів, яким планується проведення хіміотерапії. Необхідно проводити профілактичний огляд з певною періодичністю.

## **РЕЗЮМЕ**

Тисячі пацієнтів щорічно отримують протиракову хіміотерапію в усьому світі. У структурі онкологічної захворюваності населення області

одне з перших місць посідають злоякісні новоутворення молочної залози – 10,6 %.

Пацієнтки зі злоякісними новоутвореннями молочної залози та легень, що отримують хіміотерапевтичне лікування стикаються з низкою труднощів, включаючи страждання від хронічної втоми, недостатню фізичну форму та проблеми імунної системи. Загальний соматичний статус пацієнтів та його ускладнення впливають на стан хворого, також сприяють виникненню гострих, або загостренню хронічних стоматологічних захворювань. Серед них потрібно виділити такі ускладнення, як: ксеростомія, дисгевзія, геморогічні мукозити, а також герпетичні, бактеріальні та грибкові інфекції.

Використання стоматологічних критеріїв для оцінки якості життя онкологічних пацієнтів є особливо важливим у стоматологічній практиці, оскільки дає змогу оцінити ступінь втрати здоров'я зубів за наявності основного захворювання. Останнім часом у клінічну практику активно впроваджуються методи лабораторного скринінгу порожнини рота. Дослідження показників біомаркерів є важливим для встановлення індивідуального підходу в сучасній медичній практиці.

Запалення слизової, пов'язане з хіміотерапією, призводить до часткового відторгнення епітелію порожнини рота, що в результаті викликає легке інфікування відкритих ран слизової. Може приєднатися бактеріальна, вірусна або грибова інфекція. Саме тому необхідно до проведення спеціального комплексного лікування проводити профілактичний стоматологічний огляд.

Лікар-стоматолог повинен звертати велику увагу на стан слизової оболонки, стан твердих тканин зубів, на якість виготовлених протезів. Санація порожнини рота, перед комплексним лікуванням пацієнтів з онкопатологією, це важливий етап, що покращує загальне самопочуття пацієнтів при проведенні хіміотерапії і взагалі підвищує якість життя.

Результати даного розділу опубліковані в науковій праці [10].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Дизайн дослідження та характеристика груп пацієнтів

Обстеження пацієнтів проводилося на базі медичного центру ONCOLIFE (м. Запоріжжя) та кафедри терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології Університетської клініки Запорізького державного медичного університету у 2018-2022 рр. Усі дослідження проводились з урахуванням заходів по забезпеченню безпеки для здоров'я пацієнтів, дотримання прав людини, людської гідності та моральноетичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України. Протокол дослідження та форми первинної документації затверджено Комісією з медичної етики при Запорізькому державному медичному університеті протокол № 3 від 29 березня 2018 року. Всі процедури, включаючи огляд та опитування проводилися лише після отримання добровільної інформованої згоди.

Для проведення дослідження було обстежено 60 хворих: в основну групу були включені 60 осіб – пацієнтів з онкохворобами нами (50 % жінок, 50 % чоловіків) з онкопатологією (рак молочної залози, рак легень, простати тощо), що знаходилися на лікуванні у медичному центрі ONCOLIFE (місто Запоріжжя), у контрольну – 30 стоматологічних пацієнтів без онкозахворювань. Вік пацієнтів 18 до 68 років.

У дослідженні маркерів деструкції кістки було складано дві основні групи по 30 осіб, що хворіють на онкопатологією Першої групі визначення маркерів продили до стоматологічної санації, другій – після; третя група – контроль, «здорові» пацієнти.

Критерії виключення із дослідження:

- відмова пацієнта від участі у дослідженні;
- відмова пацієнта з онкологічним захворюванням від звернення до

лікаря стоматолога.

## 2.2 Клінічний метод: огляд та індексна оцінка

Для виявлення та підтвердження стоматологічних захворювань використовувались клінічні та інструментальні методи дослідження, які включали в себе: огляд ротової порожнини, зондування, пальпацію та перкусію зубів, використання карієс-маркерів. Стоматологічне обстеження проводили за стандартною методикою. Для оцінки стану гігієни ми використали індекси гігієни, як ОНІ-S (Гріна-Вермільона), гінгівіту GI (Сілнес-Лоу) та РМА (папіло-маргінальний індекс). Виявлені уражені карієсом, пульпітом та періодонтитом зуби класифікували згідно класифікації МКХ-10. Виявлені ураження слизової оболонки класифікували за ВООЗ.

Для дослідження розповсюдженості стоматологічних захворювань та ефективності запропонованих нами комплексу препаратів для лікування патологій тканин пародонта з поміж усіх обстежених відібрали 60 пацієнтів, яким за даними клінічного обстеження було діагностовано виразково-некротичний гінгівіт. Огляд пацієнта проводився згідно з стандартною схемою обстеження, яка включала в себе збір скарг, анамнезу життя та захворювання (суб'єктивне обстеження), а також з власне клінічного огляду порожнини рота (об'єктивне обстеження): з зондування, перкусії, пальпації та візуального огляду. Пацієнтам проводили індексну оцінку ротової порожнини.

Загальний стан гігієни зубних рядів визначали за спрощеним індексом ОНІ-S. Для визначення індексу забарвлювали вестибулярні поверхні 16, 11, 26, 31 зубів та язикові поверхні 36 та 46 зубів. На досліджуваних поверхнях спочатку визначали зубний наліт (Debrisindex, DI), а потім – зубний камінь (Calculus-index, CI). Формула для розрахунку:  $OHIS = \sum (DI/n) + \sum (CI/n)$ , де  $\sum$  – сума значень, DI – зубний наліт, CI – зубний камінь, n – кількість обстежених зубів (звичайно 6). Умовні позначки представлені у таблиці 2.1

Таблиця 2.1 - Умовні позначки при визначенні індекс ОНІ-S у

Зубний наліт <b>DI</b>	Бал	Зубний камінь <b>CI</b>
Відсутній	0	Відсутній
Займає 1/3 коронки	1	Над'ясенний – менше 1/3 коронки
Займає 2/3 коронки	2	Над'ясенний – від 1/3 до 2/3 коронки; під'ясенний у вигляді окремих конгломератів
Займає більше 2/3 коронки	3	Над'ясенний – 2/3 коронки і/чи під'ясенний охоплює пришийкову частину зуба

Критерії інтерпретації представлені у таблиці 2.2

Таблиця 2.2 - Критерії інтерпретації значень

Значення, бал	Гігієна
0–0,6	Добра
0,7–1,6	Задовільна
1,7–2,5	Незадовільна
понад 2,6	Погана

Для характеристики стану тканин пародонту визначали папілярно-маргинально-альвеолярний індекс (РМА) Визначення папілярно-маргинально-альвеолярного індексу (РМА) проводили по методу який був запропонований в 1949 р. Masser і Schaer і модифікований у 1960 р. Parma. Запалення ясенного сосочка (Р) біля одного зуба оцінювали в 1 бал, запалення краю ясен (М - у 2 бали, запалення коміркових (альвеолярних) ясен (А) - у 3 бали. Індекс РМА обчислювали у відсотках за такою формулою:

$$\text{Індекс РМА} = \frac{\text{Сума балів}}{3 \times \text{число зубів}} \times 100$$

Суму балів визначали додаванням усіх найвищих показників стану тканин пародонту біля кожного зуба. Число зубів у віці 6-11 років - 24, 12-14 - 28, 15 років та старше - 30. У період тимчасового прикусу, тобто до 6 років, є 20 зубів.

Критерії оцінки:

- до 25% - легкий ступінь гінгівіту;
- 25-50% - середній ступінь гінгівіту;
- вище 50% - тяжкий ступінь гінгівіту.

Визначення індексу кровоточивості ясеневої борозни (SBI) проводили за методикою Miihlemaun I Son. Ступінь кровотечі ясеневої борозни визначали через 30 сек. після обережного зондування пародонтальним зондом.

У цьому індексі відображені шість ступенів запалення

- 0 ступінь, зовнішній вигляд ясен не змінений, при зондуванні кровотеча відсутня;
- 1 ступінь, зовнішній вигляд ясен не змінений, при зондуванні ясеневої борозни виникає кровотеча;
- 2 ступінь, поява змін забарвлення ясен в результаті запалення, при зондуванні виникає кровотеча;
- 3 ступінь, поява змін забарвлення ясен в результаті запалення, легка набряклість ясен, при зондуванні виникає кровотеча;
- 4 ступінь, поява змін забарвлення ясен в результаті запалення, наявність запального набряку ясен, при зондуванні виникає кровотеча;
- 5 ступінь, поява змін забарвлення ясен в результаті запалення, виникнення спонтанної кровотечі ерозії епітелію ясен.

### 2.3 Лабораторний метод, електроліти в ротовій рідині

Забір ротової рідини у кожного обстежуваного проводили на базі клініко-діагностичної лабораторії “Університетська клініка ЗДМФУ” при безпосередній участі здобувача. Пацієнтів просили не проводити процедури, що стимулюють слиновиділення, попередньо пацієнтам усіх обстежуваних груп проведено професійне чищення зубів. При дослідженні електролітного складу ротова рідина бралася у кількості 0,7 мл, з наступним розміщенням матеріалу в пробірку об'ємом 10 мл. Зберігалися зразки при

температурі від 0 до +4 °С.

При аналізі рівня рН акумульовану в ротовій порожнині слину пацієнт спльовував у стерильну градуйовану охолоджену скляну пробірку в кількості 5-7 мл. Потім біологічний матеріал центрифугувався 15 хвилин при 8000 об/хв. Надосадову частину рідини переливали в пластикові пробірки і зберігали при температурі -30°C. Дослідження проводили потенціометричним методом з використанням аналізатора електролітів E-Lyte Plus – вміст іонів Ca<sup>2+</sup> та рівень рН (рис. 2.1).



Рисунок 2.1 – Аналізатор для вимірювання електролітів E-Lyte Plus (США).

#### 2.4 Імуноферментний аналіз ротової рідини

Пацієнтам, які приймали участь у дослідженні, був проведений забір слини за стандартними методиками на базі клініко-діагностичної лабораторії “Університетська клініка ЗДМФУ” при безпосередній участі здобувача. Забір слини був проведений рано вранці натщесерце одразу після пробудження, пацієнти не чистили зуби та не використовували ополіскувачі перед процедурою.

Імуноферментним методом визначали рівень маркерів кісткової деструкції в ротовій рідині: матриксної металопротеїнази 8 (MMP-8, ELISA Kit "Nycult biotechnology b.v.", НК501-01 (рис. 2.2)) та остеопонтину N

eBioscience (Bender MedSystems) ELISA) (рис. 2.3).



Рисунок 2.2 - Імуноферментний комплекс ImmunoChem-2100 (США).



Рисунок. 2.3 – Імунохемілюмінесцентний автоматичний аналізатор Immulite 1000 (США).

## 2.5 Соціологічні методи дослідження

В ході наукової роботи було проведено два соціологічних дослідження хворих на рак, що знаходилися на хіміотерапевтичному лікуванні в медичному центрі ONCOLIFE в мирний час та в період повномасштабної війни. Дослідження проводилися виключно після отримання письмової згоди пацієнтів на проведення обстеження відповідно

до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідних законів України та міжнародних актів.

Перше соціологічне дослідження дорослого населення з онкопатологією ми провели до повномасштабної війни стосовно порозуміння впливу соматичної патології на стоматологічне здоров'я. Нами була складена анкета соціологічного дослідження, яка складалася з семи запитань. Головною метою було звернути увагу пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на проблему стоматотоксичності хіміотерапевтичного лікування, та запросити до участі у дослідженні. Враховучи важкий психоемоційний та фізичний стан пацієнтів, анкета була оформлена просто і зрозуміло, без великої кількості важких і складних для розуміння запитань. Всі питання анкети можливо розподілити на три функціональних блока. Перший блок дозволяє вивчити соматичний стан опитаного. Другий блок дозволяв оцінити стоматологічний стан респондентів. Третій блок – з'ясувати наявність порозуміння впливу соматичної патології на стоматологічне здоров'я.

В анкетуванні прийняли участь 68 хворих, чоловіків та жінок було порівну. Респонденти відповідали на запитання анкети добровільно і анонімно. Всі респонденти були поділені на групи за онкологічними захворюваннями: першу групу склали 28 хворих на рак легень, другу 26 хворих на рак молочної залози, третю – 6 хворих на рак шлунку, четверту – 8 хворих на рак простати. Вік жінок склав від 36 до 65 років, чоловіків від 31 до 54 років.

Респонденти відповідали на запитання анкети добровільно і анонімно. Анкета добровільно заповнювалась хворими у медичному центрі для оцінки їх стоматологічного статусу, після цього пропонувалась участь у дослідженні.

Для оцінки доступності та необхідності стоматологічної допомоги пацієнтам було запропоновано вказати, як часто за останні три місяці вони

зверталось до стоматолога за плановою чи невідкладною допомогою. Для оцінки ефективності лікування на тлі онкологічного захворювання хворим було запропоновано вказати, чи вважають вони відвідування стоматолога задовільним (табл. 2.2).

Таблиця 2.3 – Питання анкети соціологічного дослідження дорослого населення з онкопатологією стосовно порозуміння впливу соматичної патології на стоматологічне здоров'я

ПІБ	Так/Ні/Ваш варіант
Вкажіть Ваше загальне захворювання	
Чи отримувате ви хіміотерапевтичне лікування?	
Чи регулярно Ви відвідуєте стоматолога?	
Чи були у Вас проблеми з зубами та яснами до хіміотерапії?	
Чи з'явилися у Вас проблеми з зубами та яснами після хіміотерапії?	
Чи зверталися Ви за стоматологічною допомогою за останні 3 місяці?	
Чи ефективним було проведене стоматологічне лікування?	

Друге соціологічне дослідження ми провели серед жінок. Для проведення соціологічного опитування у рандомізований спосіб відібрали 30 жінок, хворих на рак молочної залози, з попередньою стратифікацією у 10 хворих віком від 30 до 45 років (перша група), у 10 – від 46 до 60 років (друга група), у 10 – віком понад 60 років (третья група). Респондентки відповідали на запитання анкети добровільно та анонімно. Анкета соціологічного дослідження складалася з 17 запитань. Всі питання анкети ми також можемо розподілити на ряд функціональних блоків. Перший блок

анкети дозволяв оцінити стоматологічне здоров'я опитаних, з'ясувати потребу в стоматологічній допомозі, хворим запропонували вказати, як часто вони відвідують лікаря-стоматолога за певний період. Другий блок оцінити ставлення респондентів до стоматологічного лікування під час хіміотерапії. Запитання третього блоку оцінювали порозуміння пацієнтами впливу соматичної патології на стоматологічне здоров'я. Четвертий блок запитань допоміг нам вивчити точку зору опитаних стосовно важливості стоматологічної реабілітації на загальний стан. Для визначення тактики стоматологічної реабілітації пацієнткам пропонували обрати з переліку стоматологічні ускладнення, які турбують їх найбільше (чутливість зубів, зубний біль, рухомість зубів, кровоточивість ясен). Питання п'ятого блоку допомогли розподілити респондентів за віком, за загальним захворюванням та спеціальним хіміотерапевтичним лікуванням.

## 2.6 Статистичний аналіз результатів дослідження

Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням пакету програм Statistica 13, ліцензійний номер JPZ804I382130ARCN10-J. Проведено перевірку даних на нормальність розподілу, оскільки більшість даних має розподіл, що відрізняється від нормального, обрано форму представлення даних медіана і міжквартильний інтервал (Me(Q25; Q75)). Порівняння показників в трьох незалежних групах проводили за критерієм Краскела-Уоліса, в двох незалежних групах – за критерієм Манна-Уїтні, для визначення ефекту профілактичного лікування використовували непараметричний критерій Вілкоксона. Для порівняння якісних даних використовували критерій Хі-квадрат. Відмінності вважали статистично значущими при рівні значущості  $p < 0,05$ .

### РОЗДІЛ 3

## ПОШИРЕНІСТЬ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДОРΟΣЛОГО НАСЕЛЕННЯ З ОНКОПАТОЛОГІЄЮ

За останніми даними українського Національного канцер-реєстру, в середньому в Україні щорічно фіксується 137300 випадків онкології. Станом на 1 січня 2019 року, на обліку перебуває 1254700 осіб.

Рак молочної залози є серйозною проблемою охорони здоров'я, оскільки це захворювання складає 20% від злоякісних новоутворень. За даними Національного інституту раку, за останні 20 років рівень захворюваності на рак молочної залози та рак легень виріс на 30%. Це одні з найбільш розповсюджених онкологічних захворювань в Україні.

Пацієнти зі злоякісними новоутвореннями молочної залози та раком легень, що отримують хіміотерапевтичне лікування, стикаються з низкою труднощів, включаючи страждання від хронічної втоми, недостатню фізичну форму та проблеми імунної системи. Загальний соматичний статус пацієнтів та його ускладнення впливають на стан хворого, також сприяють виникненню гострих, або загостренню хронічних стоматологічних захворювань.

Незважаючи на той факт, що рак молочної залози та рак легень є одними з найбільш досліджуваних патологій, залишаються значні прогалини в опублікованих даних, тобто відсутні відповіді на питання, які мають важливе значення для пацієнтів і медичних працівників. Одним з таких питань є стоматологічна профілактика та лікування стоматологічних ускладнень хіміотерапевтичного лікування. Запалення слизової оболонки, або мукозит порожнини рота, являється одним із найбільш розповсюджених ускладнень хіміотерапії під час лікування раку молочної залози та раку легень.

В результаті проведених досліджень було проаналізовано дані

пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями молочної залози та легень, досліджено структуру стоматологічних ускладнень до та після хіміотерапевтичного лікування, визначено ефективність проведеної стоматологічної профілактики. Для досягнення мети було проведено збір статистичного матеріалу серед хворих на рак, що знаходилися на хіміотерапевтичному лікуванні в медичному центрі ONCOLIFE (м. Запоріжжя). В дослідженні взяли участь 60 хворих, чоловіків та жінок. Всі респонденти були поділені на групи за онкологічними захворюваннями: першу групу склали 30 хворих на рак легень, другу 30 хворих на рак молочної залози, третю, контрольну групу – 30 осіб, які не страждають на онкологічне захворювання. Усі респонденти дали дозвіл на дослідження та підписали інформовану згоду.

Для збору статистичних даних проводився огляд пацієнтів на кафедрі терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та використовувалась документація пацієнтів з медичного центру ONCOLIFE.

Для виявлення та підтвердження стоматологічних захворювань використовувались клінічні та інструментальні методи дослідження.

Для профілактики стоматологічних ускладнень у онкохворих проводили професійну гігієну та повну санацію порожнини рота до початку хіміотерапевтичного лікування.

На першому етапі дослідження нами було вивчено розповсюдженість стоматологічних захворювань серед представників різних груп визначених нами для обстеження – з раком легень, раком молочної залози та без онкопатології. (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 Частота стоматологічних захворювань у пацієнтів з онкопатологією

Стоматологічні захворювання	Пацієнти з онкозахворюваннями N = 60 (n / %)	Пацієнти без онкозахворювань N = 30 (n / %)	P-значення критерій Хі-квадрат
Карієс гострий	12 / 20	6 / 20,0	0,435
Пульпіт гострий	0 / 0	2 / 6,7	-
Періодонтит гострий	0 / 0	1 / 3,3	-
Мукозит гострий	9 / 15,0	0 / 0	0,075
Карієс хронічний	41 / 68,3	17 / 56,7	0,533
Пульпіт хронічний	7 / 11,7	0 / 0	0,134
Періодонтит хронічний	14 / 23,3	10 / 33,3	0,130

Різниця частоти виявлення стоматологічних захворювань між групами дослідження не були достовірними ( $p > 0,05$ ).

Карієс емалі та карієс дентину було диференційовано за допомогою клінічного огляду, зондування, карієс-маркеру. При гострому перебігу каріозний процес відбувається інтенсивно, спостерігаються множинні каріозні порожнини, які заповнені м'яким дентином. При хронічному перебігу каріозний процес йде повільно, існуючі каріозні порожнини вистелені твердим пігментованим дентином. Пульпіт та дегенерацію пульпи було диференційовано за допомогою клінічного огляду, анамнезу, зондування, перкусії та рентгену. Для гострої форми пульпіту характерно: гострий нападоподібний біль. Каріозна порожнина глибока, з великою кількістю розм'якшеного дентину. Болісне зондування по всьому дну. Вертикальна перкусія – болісна. На рентгенограмі каріозна порожнина повідомляється з порожниною зуба. Зміни у періодонті відсутні. Для дегенерації пульпи характерно: порожнина зуба може бути закрыта і

відкрита. Зондування – болюче. Притаманний повільно наростаючий біль від гарячого чи холодного. Перкусія буде безболісна.

В цілому, до початку хіміотерапевтичного лікування, стоматологічні ускладнення мали 70 % пацієнтів з раком легень, 66,7 % пацієнтів з раком молочної залози, 70 % осіб без онкологічних захворювань, тобто не спостерігалось статистично значущої різниці між групами ( $p>0,05$ ). Дослідження структури стоматологічних захворювань показало, що загальносоматичний статус пацієнта впливає на перебіг стоматологічної патології, особливо на розповсюдженість стоматологічних захворювань з хронічним перебігом.

По нашим даним розповсюдженість карієсу емалі досягала 26,7 % у пацієнтів з раком легень, 13,3 % у пацієнтів з раком молочної залози та 20,0 % у осіб без онкологічних захворювань. Стосовно розповсюдженості ускладнень карієсу то, пульпіт мали 6,7 % осіб без онкологічних захворювань, у хворих на злоякісні новоутворення легень та молочної залози пульпіт виявлений не був. Гострий апікальний періодонтит мали 3,3 % осіб без онкологічних захворювань, у хворих на злоякісні новоутворення легень та молочної залози гострий апікальний періодонтит виявлений не був. За гострими стоматологічними ускладненнями не спостерігалось статистично значущої різниці між групами ( $p>0,05$ ).

Ми не виявили залежність між стоматологічними захворюваннями гострого чи хронічного перебігу та локалізацією онкологічного процесу. Серед наших обстежених мали мукозит 13,33 % пацієнтів з раком легень, 16,67 % пацієнтів з раком молочної залози. За нашими даними наявна різниця між пацієнтами з онкологічними захворюваннями (15,0 %) та особами без онкологічних захворювань ( $p=0,026$ ).

Що стосується розповсюдженості стоматологічних захворювань хронічного перебігу, ми виявили наступне. Карієс дентину мали представники всіх досліджуваних груп. Серед пацієнтів з раком легень 66,7%, пацієнтів з раком молочної залози, 56,7% серед осіб без онкологічних захворювань –

здорових добровольців. Незначно нижчими були показники у осіб без онкологічних захворювань. Ми виявили, що ускладнення карієсу хронічного перебігу були присутні не в кожній групі. Так, дегенерація пульпи була виявлена у 10 % пацієнтів з раком легень, у 13,3 % пацієнтів з раком молочної залози. У пацієнтів без онкологічних захворювань хронічні форми пульпіта виявлені не були. Хронічний апікальний періодонтит мали 33,3 % пацієнтів з раком легень, 13,3 % пацієнтів з раком молочної залози, 33,3 % особи без онкологічних захворювань. Таким чином, нами не було виявлено статистично значущої різниці між групами за хронічним перебігом ускладнень стоматологічних захворювань ( $p > 0,05$ ).

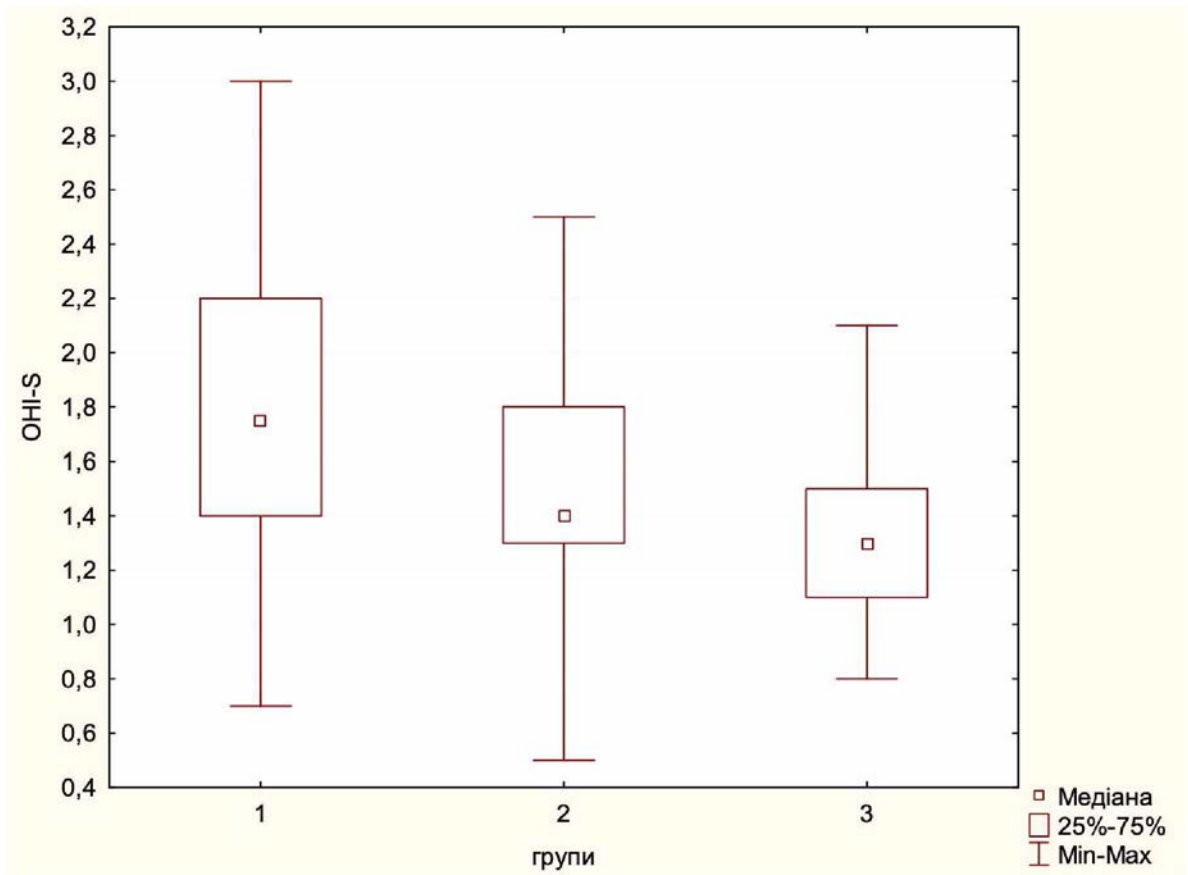
Визначення індексу гігієни ОНІ-S, індексу гінгівіту GI, індексу РМА у стоматологічних пацієнтів має велике значення для оцінки ризику виникнення карієсу та його ускладнень, запальних захворювань слизової оболонки ротової порожнини, тканин пародонту, та визначення тактики лікування. Значущість визначення цих індексів особливо набуває у хворих з онкопатологією, які отримують хіміотерапевтичне лікування. Аналіз динаміки показників дозволить нам визначити методику профілактики стоматологічних захворювань.

В таблиці 3.2 наведено результати обстеження за індексами гігієни, гінгівіту та РМА в групах до початку профілактики.

Таблиця 3.2 – Індексна оцінка гігієни порожнини рота дорослих пацієнтів з онкопатологією до стоматологічної санації

Індекс гігієни	Пацієнти з онкопатологією N = 60 (n / %)	Пацієнти без онкозахворювань N = 30 (n / %)	P-значення, критерій Краскела- Уоліса
ОНІ-S	1,75 (1,40 ; 2,20)	1,30 (1,10; 1,50)	0,0033
GI	1,55 (1,10 ; 1,90)	1,10 (0,90;1,30)	0,0005
РМА(%)	62,0 (45,0 ; 77,0)	36,0 (32,0;40,0)	<0,0001

Ми помітили, що медіанне значення індексу гігієни ОНІ-S до початку профілактики змінювалось з 1,75 (1,40 ; 2,20) балів у пацієнтів з раком легень до 1,30 (1,10; 1,50) балів у осіб без онкологічних захворювань. У пацієнтів з раком молочної залози цей показник становив 1,40 (рис. 3.1).

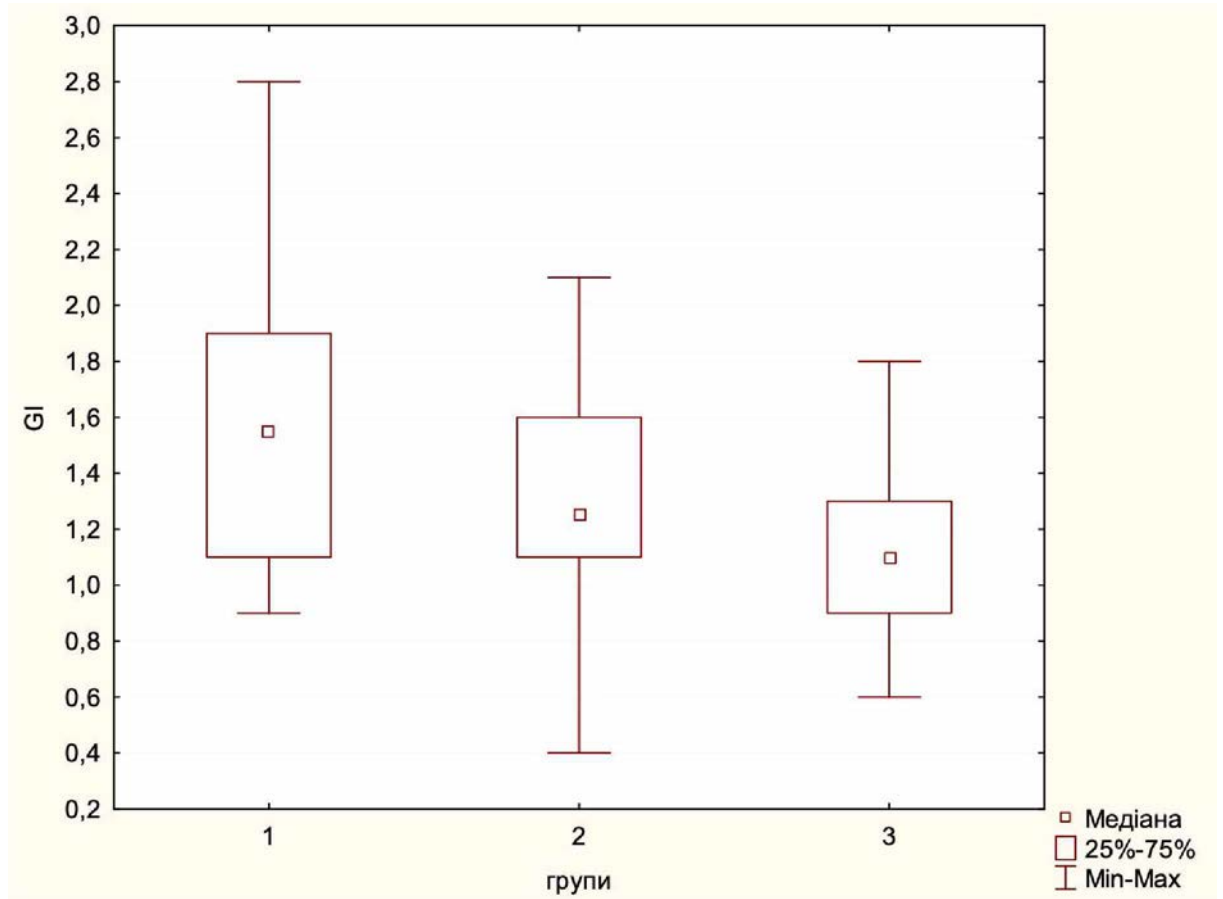


Примітка: 1 – група пацієнтів з раком легень; 2 – група пацієнтів з раком молочної залози; 3 – група пацієнтів без онкологічних захворювань.

Рисунок 3.1 – Порівняння індексу гігієни ОНІ-S до початку профілактики.

Поглиблений аналіз значень індексу ОНІ-S у пацієнтів всіх груп дослідження дозволив нам константувати, що онкопатологія впливає на рівень гігієни. Ми виявили різницю між групами, яка була статистично значущою за критерієм Краскела-Уоліса ( $p < 0,05$ ). Також ми виявили залежність між рівнем гігієни та локалізацією онкопатології. Так спостерігалась статистично значуща різниця між пацієнтами з раком легень та раком молочної залози за критерієм Мана-Уїтні.

Аналізуючи медіанне значення індексу гінгівіту GI до початку профілактики ми помітили наступне. У осіб без онкопатології значення складало 1,10 (0,90;1,30) балів. Медіанне значення індексу гінгівіту GI змінювалося з 1,25 у пацієнтів з раком молочної залози до 1,55 у пацієнтів з раком легень (рис. 3.2).

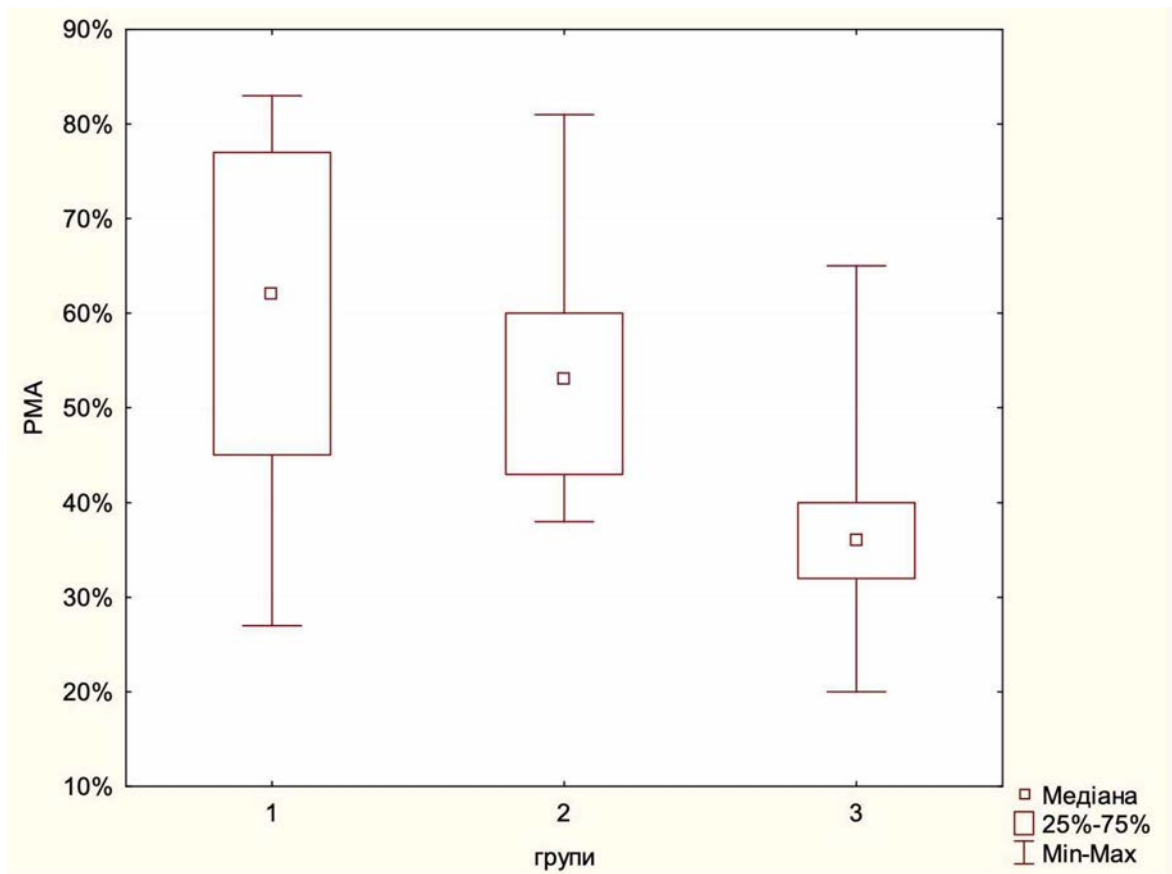


Примітка: 1 – група пацієнтів з раком легень; 2 – група пацієнтів з раком молочної залози; 3 – група пацієнтів без онкологічних захворювань.

Рисунок 3.2 – Порівняння індексу гінгівіту GI до початку профілактики.

Нас не здивував той факт, що різниця між групами була статистично значущою за критерієм Краскела-Уоліса ( $p < 0,05$ ), крім того спостерігалась статистично значуща різниця між пацієнтами з раком легень та раком молочної залози за критерієм Мана-Уїтні. Ми можемо ще раз константувати про значний вплив соматичної патології наших пацієнтів на стоматологічне здоров'я.

Така тенденція прослідковується і з медіанним значення індексу РМА до початку профілактики серед наших обстежених. Пацієнти з раком легень мали значення 62,0 (45,0 ; 77,0) %, пацієнти з раком молочної залози мали – 53 %, Хворі без ознак наявності онкопатології лише 36 % (рис. 3.3).



Примітка: 1 – група пацієнтів з раком легень; 2 – група пацієнтів з раком молочної залози; 3 – група пацієнтів без онкологічних захворювань.

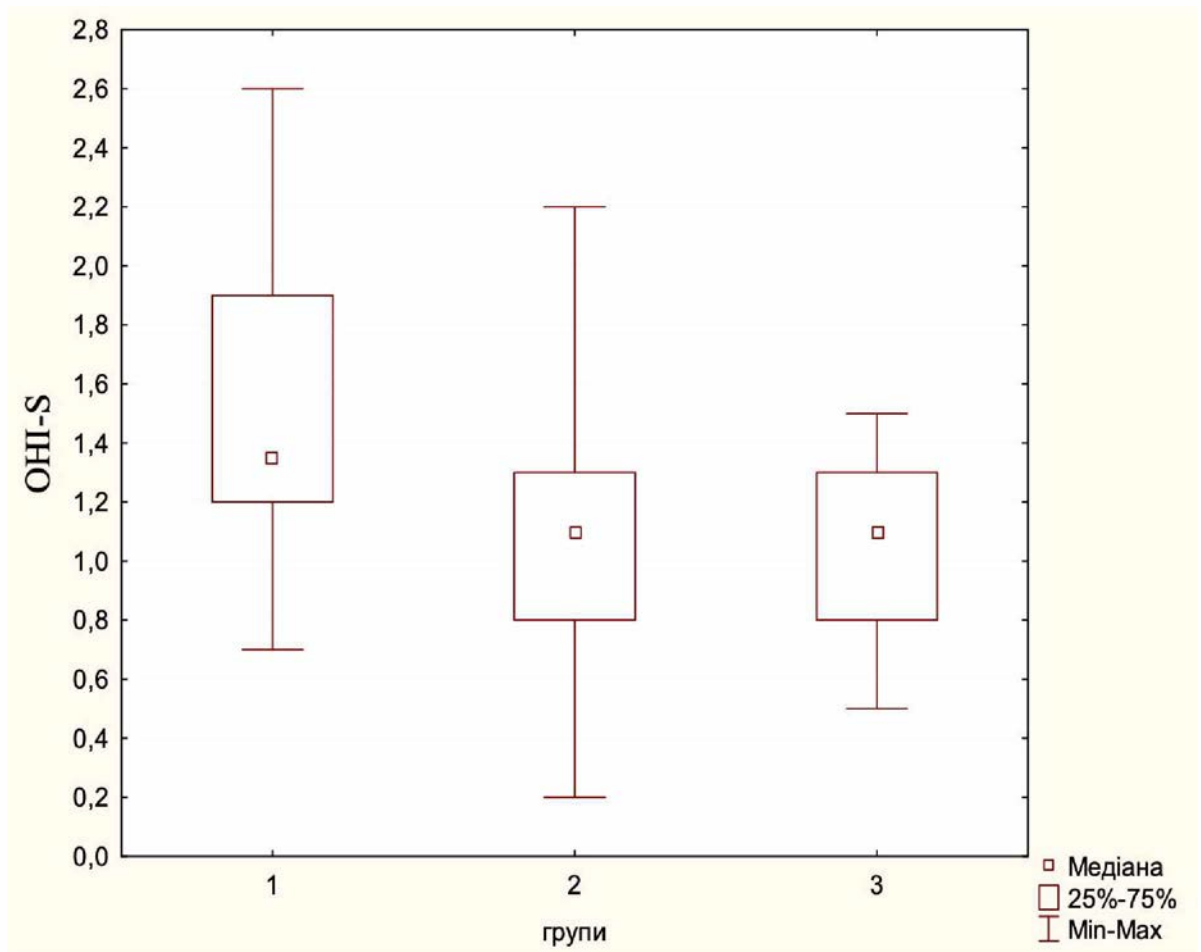
Рисунок 3.3 - Порівняння індексу РМА до початку профілактики.

Аналізуючи значення індексу РМА нами була виявлена статистично значуща різниця між групами за критерієм Краскела-Уоліса ( $p < 0,05$ ). Значний вплив на стадію запалення пародонту має локалізація онкологічного процесу. Цей факт підтвердився наявністю статистично значущої різниці між пацієнтами з раком легень та раком молочної залози за критерієм Мана-Уїтні.

У всіх групах за результатами профілактики спостерігалось

покращення, яке було статистично значущим за критерієм Вілкоксона. Хоча різниця між групами була статистично значущою за критерієм Краскела-Уоліса ( $p < 0,05$ ) і спостерігалась статистично значуща різниця між пацієнтами з раком легень та раком молочної залози за критерієм Мана-Уїтні, проте практично зрівнялись показники в групі з раком молочної залози та групі без онкологічних захворювань ( $p > 0,05$ ), що свідчить про ефективність проведеної стоматологічної профілактики.

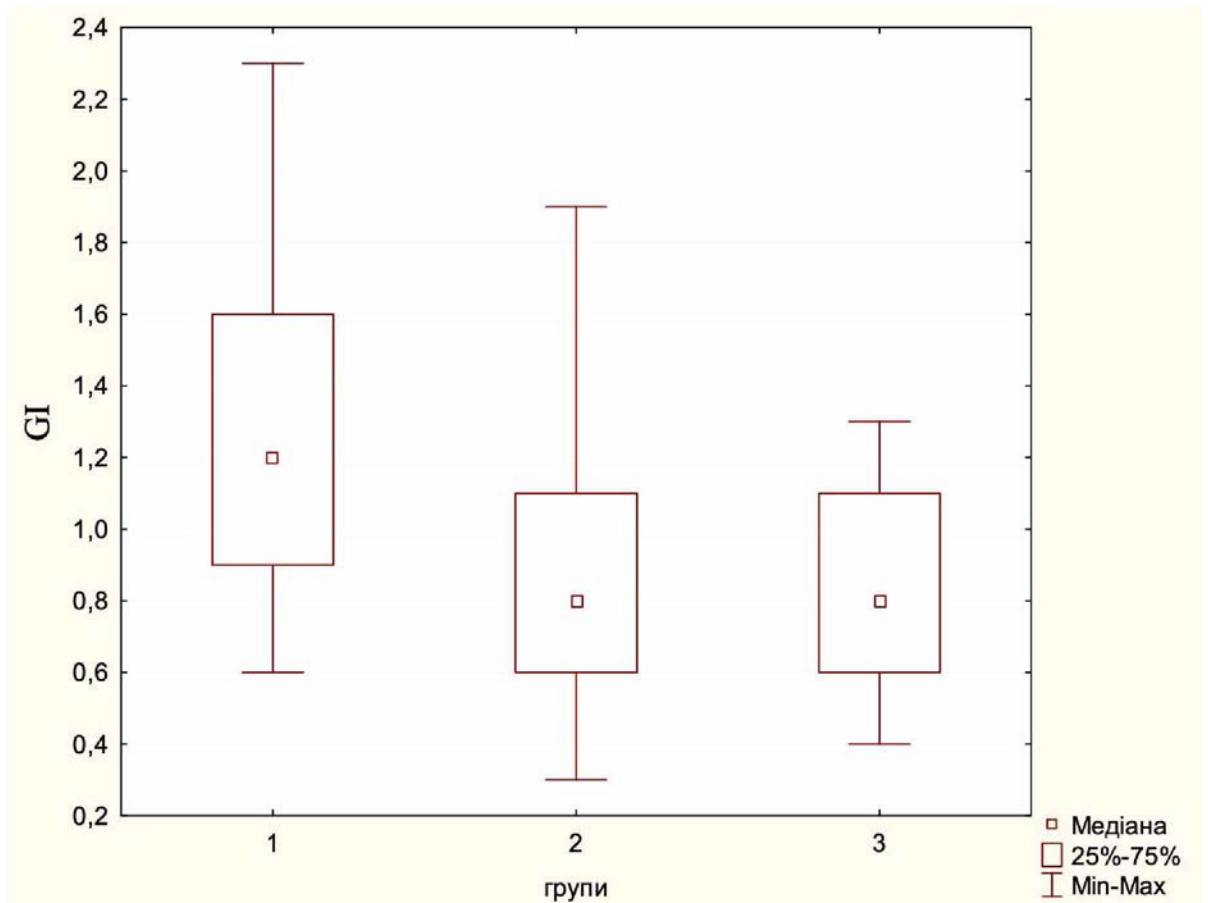
Різниця між отриманими даними у пацієнтів з раком молочної залози та раком легень, на нашу думку може бути зумовлена тим, що більше 70% досліджуваних з раком легень мали шкідливу звичку паління, незадовільну гігієну порожнини рота, наявність хронічних хвороб серцево-судинної системи та шлункового тракту. Ці захворювання погіршують салівацію ротової порожнини та пригнічують стан слизової оболонки зі зниженням трофічної функції. Внаслідок цього слизова оболонка порожнини рота стає більш подразливою та виникає ризик появи гінгівіту, орального мукозиту, ураження пародонту. Після проведення профілактичних заходів, санації порожнини рота та уроків гігієни, відбулося значне підвищення рівня гігієни ротової порожнини у пацієнтів всіх груп. Медіанне значення індексу гігієни ОНІ-S знизилося до 1,35 у пацієнтів з раком легень, та 1,10 у пацієнтів з раком молочної залози. Ми відмітили факт, що значення індексу у осіб без онкологічних захворювань було однакове з групою пацієнтів з раком молочної залози (рис. 3.4).



Примітка: 1 – група пацієнтів з раком легень; 2 – група пацієнтів з раком молочної залози; 3 – група пацієнтів без онкологічних захворювань.

Рисунок 3.4 - Порівняння індексу гігієни ОНІ-S після профілактики.

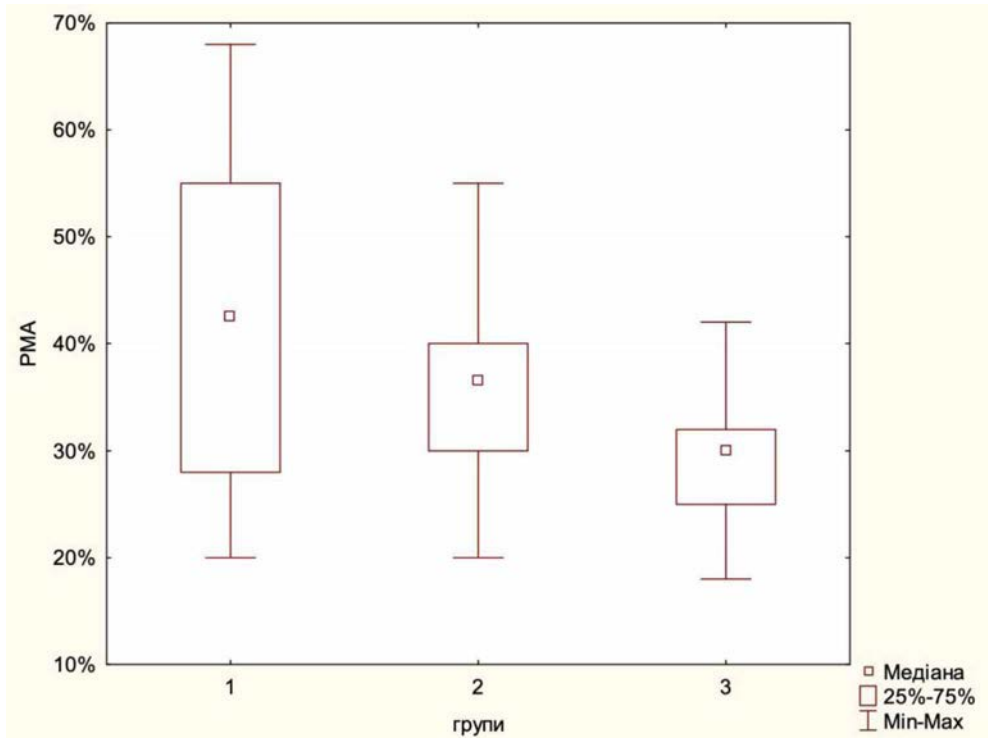
Така сама тенденція змін спостерігалась за індексом гінгівіту. Медіанне значення індексу гінгівіту GI після профілактики та лікування також знизилося та склало у пацієнтів з раком легень 1,2, у пацієнтів з раком молочної залози 0,8 та 0,8 у осіб без онкологічних захворювань (рис. 3.5). Це підтверджує нашу точку зору стосовно важливого та негативного впливу на гігієнічний стан порожнини рота не тільки соматичної патології але і факторів ризику її виникнення.



Примітка: 1 – група пацієнтів з раком легень; 2 – група пацієнтів з раком молочної залози; 3 – група пацієнтів без онкологічних захворювань.

Рисунок 3.5 - Порівняння індексу гінгівіту GI після профілактики.

Значних позитивних змін медіанного значення індексу РМА ми досягли у представників всіх груп пацієнтів після проведення профілактики та лікування. У пацієнтів з раком легень показник склав 42,5%, у пацієнти з раком молочної залози - 36,5%. У пацієнтів контрольної групи показники склали 23,5%, що майже в два рази нижче, ніж у осіб з раком легень (рис. 3.6).



Примітка: 1 – група пацієнтів з раком легень; 2 – група пацієнтів з раком молочної залози; 3 – група пацієнтів без онкологічних захворювань.

Рисунок 3.6 - Порівняння індексу РМА після профілактики.

Перед початком призначеного хіміотерапевтичного лікування, пацієнтам було запропоновано у разі потреби безкоштовно звертатись за стоматологічною допомогою. Пацієнти мали змогу отримати консультацію, проводити рентгенологічне обстеження зубощелепної системи, пройти повну санацію ротової порожнини та отримати протезування у разі потреби.

Цікаві результати ми отримали вивчаючи первопричину звернення пацієнтів різних груп з онкопатологією.

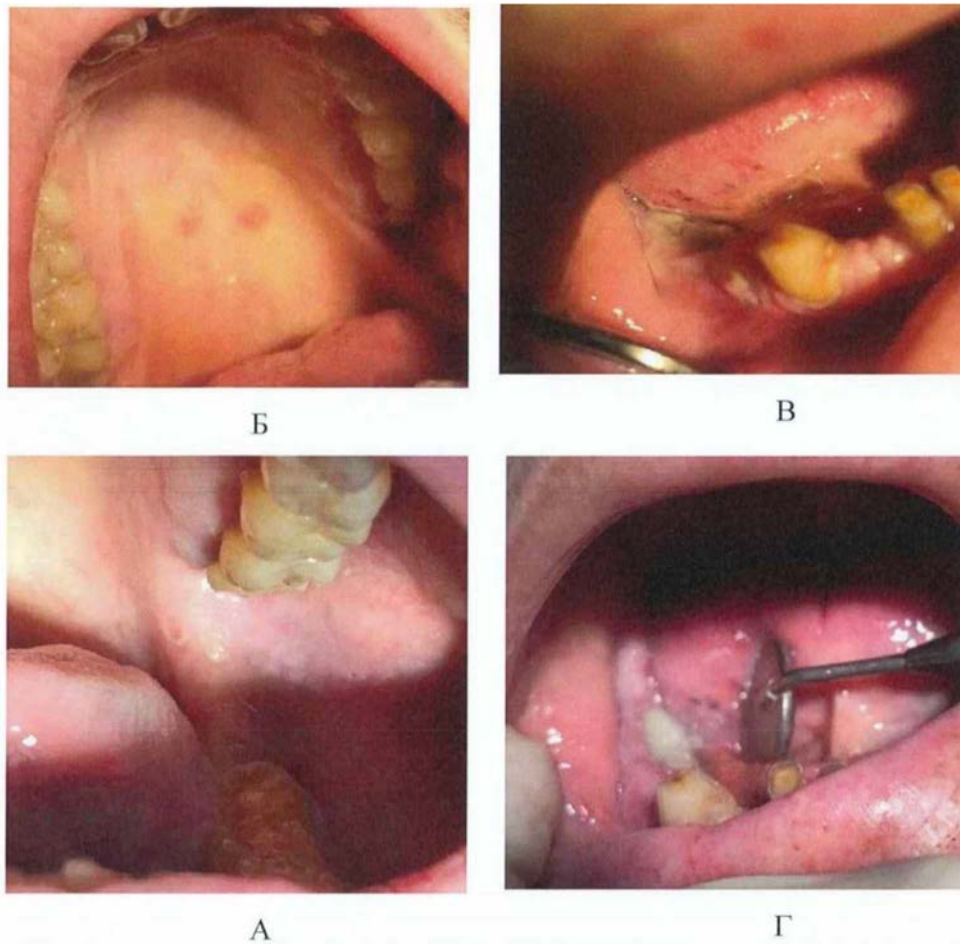
Пацієнти першої групи звернулися з приводу проведення професійної гігієни ротової порожнини - 33,3%, з приводу лікування карієсу – 10%, з приводу лікування пульпіту та періодонтиту - 3,3%, у зв'язку з виникненням мукозиту ротової порожнини після отриманого хіміотерапевтичного лікування – 10% та отримання раціонального протезування внаслідок

вторинної адентії – 6,7% випадків

Представники групи з раком молочної залози першопричину звернення до лікаря стоматолога мали проведення професійної гігієни ротової порожнини 13,3 %, лікування карієсу – 46,7 %, лікування пульпіту та періодонтиту – 10 %, ортопедичне лікування – 23,33 % випадків.

Треба відмітити, що пацієнтки зі злякисними новоутвореннями молочної залози звертались з побажаннями не тільки функціональної, а також і естетичної реабілітації, у чому відчували потребу, як елементу психологічної реабілітації. У представників першої групи майже втричі більше бажаючих провести професійну гігієну порожнини рота, та в четверо менше бажаючих пройти санацію порожнини рота ніж у представників другої групи. Потрібно відзначити, що попит стосувався виключно естетичного протезування вінірами. Пацієнтів які звернулись за стоматологічною допомогою у зв'язку з виникненням мукозиту ротової порожнини після отриманого хіміотерапевтичного лікування було лише 6,7%.

Через 3 місяці після початку хіміотерапевтичного лікування пацієнтів з першої та другої групи було запрошено на огляд з метою оцінки стану ротової порожнини. Виявлено, що пацієнти, яким була проведена санація порожнини рота, значно менше скаржились на стан здоров'я ротової порожнини протягом хіміотерапевтичного лікування. 8 пацієнтів поскаржились на періодичне виникнення ксеростому порожнини рота (рис. 3.7).



Примітка: А: гострий мукозит порожнини рота з утворенням виразок на фоні хронічного генералізованого пародонтиту, викликаний початком хіміотерапевтичного лікування раку молочної залози;

Б: виразки на піднебінні та крило-нижньощелепній складці після проведеного лікування, відповідають стадії формування червоного рубця та подальшої ремісії;

В: гострий мукозит порожнини рота з утворенням виразки, викликаний початком хіміотерапевтичного лікування раку молочної залози;

Г: Виразка вкрита фібринозним нашаруванням, після проведеного лікування. Відповідає стадії проліферації та подальшого загоєння.

Рисунок 3.7 - Прояви орального мукозиту у пацієнтів, що отримували хіміотерапевтичне лікування.

Пацієнтам, що скаржились на прояви запалення слизової оболонки, не проводилась санація порожнини рота, оскільки на той час вони були сконцентровані на протипухлинному лікуванні. Відзначаємо у цих пацієнтів незадовільну гігієну порожнини рота, нашарування на зубах та яснах, карієс, вторинну адентію. Також у чотирьох з цих пацієнтів були застарілі ортопедичні конструкції, металокерамічні мости на зубах з рецесією слизової оболонки. В цих ділянках були пародонтальні кишені глибиною 5-

6 мм. Також двоє мали знімні пластинкові протези, які підлягали заміні.

Періодичні блоки протипухлинного лікування, загальний стан хворих після хіміотерапії, змушували нас оглядати пацієнтів нерегулярно, в залежності від їхнього фізичного та психоемоційного стану. Хіміотерапевтичне лікування викликало слабкість, запаморочення, швидку втомлюваність. З цих обставин, ми проводили огляди та лікування у перервах між курсами хіміотерапевтичного лікування.

У результаті дослідження було отримано дані, що ускладнення хіміотерапії виникли у пацієнтів з незадовільною гігієною порожнини рота. Це свідчить про те, що фактор інфекції також відіграє роль за рахунок стоншення слизової оболонки та зниження її бар'єрної функції.

#### **РЕЗЮМЕ**

Рак молочної залози у жінок є серйозною проблемою охорони здоров'я, оскільки це захворювання складає 20 % від злоякісних новоутворень. Це одне з найбільш розповсюджених онкологічних захворювань в Україні. Пацієнти зі злоякісними новоутвореннями молочної залози, що отримують хіміотерапевтичне лікування стикаються з низкою труднощів, виникнення гострих, або загостренню хронічних стоматологічних захворювань. Запалення слизової оболонки, або мукозит порожнини рота, є одним із найбільш розповсюджених ускладнень хіміотерапії під час лікування раку молочної залози. Для вивчення даної проблеми було проаналізовано дані пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями молочної залози та легень, досліджено структуру стоматологічних ускладнень до та після хіміотерапевтичного лікування, визначено ефективність проведеної стоматологічної профілактики. Для досягнення мети було проведено збір статистичного матеріалу серед хворих на рак, що знаходилися на хіміотерапевтичному лікуванні в медичному центрі ONCOLIFE (м. Запоріжжя). Для виявлення та підтвердження стоматологічних захворювань використовувались клінічні та інструментальні методи дослідження. Для профілактики стоматологічних ускладнень у онкохворих проводили професійну гігієну та повну санацію порожнини рота до початку хіміотерапевтичного лікування.

За отриманими даними, до початку хіміотерапевтичного лікування стоматологічні ускладнення мали 70 % пацієнтів з раком легень, 66,7 % пацієнтів з раком молочної залози, 70 % осіб без онкологічних захворювань. Зокрема гострий і хронічний пульпіт та гострий і хронічний карієс були найбільш розповсюджені у досліджуваних пацієнтів.

Перед початком призначеного хіміотерапевтичного лікування, пацієнтам було запропоновано у разі потреби безкоштовно звертатись за стоматологічною допомогою.

Через 3 місяці після початку хіміотерапевтичного лікування пацієнтів було запрошено на огляд з метою оцінки стану ротової порожнини. Виявлено, що пацієнти, яким була проведена санація порожнини рота, значно менше скаржились на стан здоров'я ротової порожнини протягом хіміотерапевтичного лікування.

Пацієнти, що були більше сконцентровані на протипухлинному лікуванні, поскаржились на прояви запалення слизової оболонки, оскільки їм не проводилась санація порожнини рота. Відзначено у цих пацієнтів незадовільну гігієну порожнини рота, нашарування на зубах та яснах, карієс, вторинну адентію.

У результаті дослідження було встановлено, що ускладнення хіміотерапії виникли у пацієнтів з незадовільною гігієною порожнини рота. Це свідчить про те, що фактор інфекції також відіграє роль за рахунок стоншення слизової оболонки та зниження її бар'єрної функції.

Результати даного розділу опубліковані в наукових статтях [10, 11, 63, 65, 67] та тезах [6, 7, 13, 14, 15, 66].

## РОЗДІЛ 4

### РЕЗУЛЬТАТИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ОБІЗНАНОСТІ ПАЦІЄНТІВ, ЩОДО ВПЛИВУ СОМАТИЧНОГО СТАНУ НА СТОМАТОЛОГІЧНЕ ЗДОРОВ'Я

Пацієнти з онкологічними захворюваннями, що отримують хіміотерапевтичне лікування стикаються з низкою труднощів, включаючи страждання від хронічної втоми, недостатню фізичну форму та проблеми імунної системи. Загалом тяжке хронічне захворювання і, зокрема, рак може викликати в різних людей низку психологічних реакцій, що виражаються у явищах біологічної активації, суб'єктивних переживаннях та поведінкових реакціях. Соматичний статус пацієнта та його ускладнення впливають не тільки на загальний стан хворого, але сприяють виникненню певних стоматологічних захворювань, насамперед після ад'ювантної системної хіміотерапії і рідше після променевої терапії.

Підвищення якості життя пацієнта – це та мета, яку стоматолог завжди ставить собі. Особливо цього потребують онкохворі, оскільки повідомлення діагнозу раку і, тим більше, короткострокового прогнозу перевертає життя людини і тих, хто її оточує, вичерпуючи всі їхні ресурси. У ситуації, коли клінічна реальність – це діагноз з фатальним прогнозом, покращення якості життя пацієнта та його сім'ї стає ще більш актуальним пріоритетом і потребує цілеспрямованого та конкретного терапевтичного втручання у кожному конкретному випадку.

Стоматологічне лікування перед, під час і після протиракової хіміотерапії вимагає спеціальних зусиль та терпіння, оскільки загальний стан хворого погіршується. Пацієнти, які пройшли санацію порожнини рота, з меншою ймовірністю отримають важкі ускладнення від їх протиракового лікування, ніж пацієнти з поганим станом здоров'я порожнини рота.

Необхідність хворого на злоякісне новоутворення бути проінформованим про його клінічну ситуацію та про методи лікування, а також необхідність контролювати симптоми, отримати запевнення та підтримку є важливими потребами.

Зі стратегічної точки зору ефективне спілкування є основою хороших терапевтичних відносин, і коли хороші терапевтичні відносини встановлюються у поєднанні з професійними навичками, є всі умови для ефективного та дієвого втручання у проблему, яка перед нами представлена. В області онкології особи, які надають допомогу, можуть виявляти комунікаційні бар'єри, які змушують їх комунікувати з пацієнтом певним чином, часто через те, що вони не мають адекватних знань і посилаються на свої особисті комунікативні навички; в інших випадках вони намагаються контролювати свій дискомфорт і почуття неповноцінності.

Коли ми говоримо про онкологію, ми маємо на увазі дуже делікатну сферу роботи, в якій професіонал протягом своєї кар'єри може відчувати різні труднощі, аж до виникнення робочої стресової ситуації, що призводить до вигорання. Як медичні працівники, ми повинні володіти знаннями та практичними навичками, щоб виконувати нашу роботу якнайкраще, але абсолютно необхідно вміти спілкуватися. Комунікація – це завдання, яке ми повинні навчитися виконувати правильно, щоб воно відповідало нашій професійній практиці та цілям, яких ми хочемо досягти. Тому вкрай важливо лікувати, допомагати та підтримувати хворого пацієнта та його родину якнайкраще. Для цього, крім лікування, важливо також дбати про спілкування, взаємодіяти по-іншому, ця «турбота», тобто терапія, також трансформується у «лікування»: лікувати не хворобу, а людину загалом. Отже, фундаментальне ставлення до людини, що страждає, полягає не в достатку слів і порад, а в готовності подбати як про комунікативні та відносні аспекти, так і про професійні.

Пацієнти зі злоякісними новоутвореннями емоційно ослаблені всім, з чим їм доводиться стикатися, і тому будь-яка подія, навіть незначна, може

мати непереборний тягар і призвести до відмови від лікування. У нашій лікувальній роботі важливо діяти обережно і повільно. Важливою умовою є присутність довіри до стоматолога, якій лікує онкохворих. Якщо не попрацювати над довірою, з великою ймовірністю пацієнт не дотримуватиметься наших рекомендацій.

Визначаючи існуючу проблему виникнення та лікування ускладнень стоматологічних захворювань, що залежать від соматичного стану на початку хіміотерапії, ми повинні враховувати ступінь обізнаності самих пацієнтів цієї проблеми, оскільки це дозволить попередити виникнення ускладнення та його лікування.

Тому було проведено 2 соціологічних дослідження хворих на рак, що знаходилися на хіміотерапевтичному лікуванні в медичному центрі ONCOLIFE до війни і під час воєнних дій.

Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу.

За результатами нашого першого соціологічного дослідження з'ясувалося, що лише 17,6% опитуваних регулярно відвідують лікаря стоматолога. Значна частина респондентів, 75%, відвідують стоматологічний кабінет за потребою, а 7,4% зовсім не зверталися до лікаря за останній час. На наш погляд така низька відвідуваність лікаря стоматолога пов'язана з тими соціально-економічними умовами, що створилися в нашій країні на сьогоднішній день.

Нас зацікавило, чи вплинуло встановлення онкологічного діагнозу на кількість відвідувань до лікаря стоматолога. Проведене опитування показало, що після виявленого онкологічного захворювання, значна частина хворих, а саме 69,12 % не змінило свого ставлення до власного стоматологічного здоров'я. Причиною цього факту ми бачимо в тому, що після виявленого онкологічного захворювання хворі не бажали займатись будь якими іншими проблемами зі здоров'ям. Регулярно відвідували лікаря стоматолога, після виявлення онкологічного захворювання 30,88 %

респондентів, серед них жінок було значно більше ніж чоловіків. Ці пацієнти продовжують приділяти увагу здоров'ю порожнини рота, роблять профілактичні відвідування лікаря-стоматолога, проводять професійну гігієну порожнини рота.

Основною причиною звернень до лікаря стоматолога, за даними опитування, був лише гострий зубний біль у 47,06 % випадків, або гостре запалення слизової оболонки порожнини рота у 26,47 % випадків, після отриманого блоку хіміотерапевтичного лікування. Вони не бачать наявної потреби проходити профілактичні візити до лікаря-стоматолога, та займаються лише особистою гігієною порожнини рота

Всі респонденти відмічають погіршення стану здоров'я ротової порожнини після виявлення онкологічного захворювання. Ми помітили, що хворі пов'язують це зі зниженням власного загального імунітету, послабленням стану соматичного здоров'я та прийманням спеціального протипухлинного лікування.

У 16,18 % випадків пов'язують значне погіршення стану ротової порожнини безпосередньо саме з призначенням хіміотерапевтичного лікування. Анкетування також підтвердило, що у 22,06 % опитуваних хіміотерапія викликала погіршення стоматологічного статусу вже на фоні хронічних стоматологічних захворювань, такі як карієс у 5,88 %, хронічний пульпіт та періодонтит, 17,65 % поскаржились на запалення слизової оболонки. Також відмічають погіршення стану слизової оболонки навколо знімних та незнімних зубних протезів у 26,47 % випадків.

Під час проведення анкетування, ми помітили, що переважна кількість онкологічних хворих 72,06 % (жінок 27,94 % та 44,12 % чоловіків) на початку анкетування не приховували відсутності зацікавленості у наших запитаннях, не дуже уважно читали та заповнювали анкети. На нашу думку це пов'язано з їх станом від важкого психологічного тиску онкологічного захворювання та тяжким фізичним станом після отриманого хіміотерапевтичного лікування.

За результатами другого соціологічного дослідження було визначено, що діагноз «рак молочної залози» вперше упродовж шести місяців поставлено 13,33 % опитаних першої групи, 26,7 % – другої групи, 16,7 % – третьої групи. Упродовж двох років на рак захворіли 13,33 % першої групи, 3,33 % другої групи, 9,9 % третьої групи опитаних. Більш як три роки хворіють 6,66 % першої групи, 3,33 % другої групи, 6,66 % третьої групи опитаних. Отже, вперше на рак захворіла більшість опитаних другої групи, що становить 26,7 % загальної кількості хворих. На запитання, як часто вони профілактично відвідували лікаря-стоматолога до виявлення онкологічної недуги відповідь «двічі на рік» надали 26,7 % першої групи, 23,31 % другої групи, 9,9 % третьої групи. Тричі на рік і частіше відвідували лікаря-стоматолога 3,33 % першої групи, 6,66 % другої групи, 6,66 % третьої групи опитаних. Нерегулярно стоматолога відвідували 3,33 % першої групи, 3,33 % другої групи та 19,98 % третьої групи респонденток. На запитання, як часто вони відвідували лікаря-стоматолога після виявлення онкологічної недуги відповідь «двічі на рік» надали 19,98 % першої групи, 16,7 % другої групи, 9,9 % третьої групи. Тричі на рік і частіше відвідували стоматолога 6,6 % першої групи, 6,6 % другої групи, 3,3% третьої групи опитаних. Нерегулярно стоматолога відвідували 6,6 % першої групи, 9,9 % другої групи, 19,98 % третьої групи респонденток.

До встановлення діагнозу «рак молочної залози» профілактиці захворювань порожнини рота найбільшу увагу надавали пацієнтки першої групи, 26,7 % порівняно з 23,31 % другої групи і 19,98 % третьої груп, які відвідували стоматолога нерегулярно. Після встановлення діагнозу найвищий показник змінився з 19,98 % першої, 6,66 % другої і 19,98 % третьої груп відповідно. Це свідчить, що бажання хворих доглядати за порожниною рота значно послабилося після виявлення онкологічного захворювання. На запитання, як часто пацієнтки відвідували лікаря-стоматолога після початку повномасштабної війни відповідь «двічі на рік» надали 16,7 % першої групи, 13,33 % другої групи, 9,99 % третьої групи.

Тричі на рік і частіше відвідували стоматолога 3,33 % першої групи, 6,66 % другої групи, 3,33 % третьої групи. Нерегулярно відвідували стоматолога 13,33 % першої групи, 13,33 % другої групи, 19,98 % третьої групи респонденток. Отримані дані свідчать про те, що після початку повномасштабної війни хворі стали ще менше турбуватися про стоматологічне здоров'я, що значно підвищує ризик виникнення стоматологічних ускладнень під час хіміотерапевтичного лікування. На запитання, чи є скарги на чутливість зубів відповіли «так» 6,66 % першої групи, 9,99 % другої групи, 16,7 % третьої групи, «ні» – 16,7 % першої групи, 13,33 % другої групи, 3,33 % третьої групи, «періодично» – 9,9 % першої групи, 3,33 % другої групи, 13,33 % третьої групи опитаних. На запитання, чи є скарги на біль під час їди відповідь «так» надали 3,33 % першої групи, 9,99 % другої групи, 9,99 % третьої групи, відповідь «ні» – 19,98 % першої групи, 9,99 % другої групи, 3,3 % третьої групи, відповідь «періодично» – 9,9 % першої групи, 13,33 % другої групи, 19,98 % третьої групи респонденток. Варто зауважити, що на постійний і періодичний біль найчастіше скаржились респондентки третьої групи, 16,7 % і 19,98 % відповідно, що свідчить про необхідність консультації лікаря стоматолога-терапевта для визначення тактики лікування та подальшого спостереження за такими хворими. На запитання, чи є скарги на кровоточивість ясен «так» відповіли 3,33 % першої групи, 9,9 % другої групи, 9,9 % третьої групи, «ні» – 19,98 % першої групи, 9,9 % другої групи, 3,3 % третьої групи, «періодично» – 9,9 % першої групи, 13,33 % другої групи, 19,98 % третьої групи респонденток. На запитання стосовно рухомості зубів відповідь «так» надали 3,33 % першої групи, 9,9 % другої групи, 19,98 % третьої групи, відповідь «ні» – 23,31 % першої групи, 13,33 % другої групи, 3,3 % третьої групи, відповідь «періодично» – 6,6 % першої групи, 9,9 % другої групи, 9,9 % третьої групи респонденток. Найвищі показники періодичної кровоточивості фіксували у другій (13,33 %) і третій (19,98 %) групах, що свідчить про необхідність

консультації лікаря стоматолога-пародонтолога з метою визначити тактику лікування та подальшого спостереження за такими хворими. На запитання, як змінився стан здоров'я ротової порожнини за останні два роки 9,9 % пацієнток першої групи, 13,33 % другої групи і 16,7 % третьої групи заявили, що погіршився, з'явилися нові скарги, 6,6 % першої 3,3 % другої групи підтвердили що стан поліпшився скарг поменшало, 16,7 % першої групи 16,7 % другої і 16,0 % третьої групи сказали, що стан здоров'я ротової порожнини не змінився. Частина анкети стосувалася визначення показників дотримання гігієни порожнини рота. На питання, як часто пацієнтки тепер чистять зуби 13,33 % першої групи, 16,7 % другої і 9,9 % третьої груп вказали, що один раз на день, 16,7 % першої групи, 9,9 % другої і 9,9 % третьої груп – двічі-тричі на день, 3,3 % першої групи, 6,6 % другої і 13,33 % третьої груп – один раз на декілька днів. На запитання про звернення за професійною гігієною ротової порожнини 19,98 % першої групи, 16,7 % другої і 9,9 % третьої груп пацієнток відповіли, що один раз на рік, 6,6 % першої групи, 3,3 % другої і 3,3 % третьої груп – двічі-тричі на рік, 6,6 % першої групи, 13,33 % другої і 19,98 % третьої груп – один раз на декілька років. На запитання про частоту заміни зубної щітки 23,31 % першої групи, 16,7 % другої, і 9,9 % третьої груп відповіли, що замінюють зубну щітку один раз на місяць, 9,9 % першої групи, 9,9 % другої, 16,7 % третьої груп – один раз на 3-6 місяців, 3,3 % першої групи, 6,6 % другої і 6,6 % третьої груп – один раз на рік. Час чищення зубів пацієнтки вказали так: 13,33 % першої групи, 9,99 % другої, 6,66 % третьої груп чистять 5 хв, 9,99 % першої групи, 6,6 % другої і 9,9 % третьої груп – 2-3 хв, 9,9 % першої групи, 16,7 % другої і 16,7 % третьої груп – близько 1 хв. На запитання, чи користуються пацієнтки додатковими засобами для гігієни ротової порожнини 19,98 % першої, 13,33 % другої, 6,6 % третьої груп відповіли «так», 9,9 % першої, 9,9 % другої, 13,33 % третьої груп відповіли «ні», 3 % першої, 9,9 % другої, 6,6 % третьої груп вказали, що користуються періодично, якщо виникає запалення ясен. На запитання, чи змінився догляд за ротовою порожниною

після початку хіміотерапевтичного лікування 16,7 % пацієток першої групи, 16,7 % другої і 9,9 % третьої групи відповіли «так», 9,9 % першої групи, 9,9 % другої групи і 13,33 % третьої групи відповіли «ні», 6,6 % першої групи, 6,6 % другої групи і 9,9 % третьої групи вказали, що догляд за ротовою порожниною залежить від самопочуття між блоками хіміотерапевтичного лікування. На запитання, чи змінився догляд за ротовою порожниною після початку повномасштабної війни 16,7 % пацієток першої групи, 13,33 % другої і 6,6 % третьої групи відповіли «так», 6,6 % першої групи, 9,9 % другої, 13,33 % третьої групи відповіли «ні», 9,9 % першої групи, 9,9 % другої, 13,33 % третьої групи вказали, що перебували під тяжким психологічним впливом перебігу бойових дій і не надавали уваги гігієні порожнини рота. Зниження частоти відвідування лікаря-стоматолога хворими на рак молочної залози спричинене військовими діями та соціально економічними умовами сьогодення. Опитування показало, що після виявлення онкологічної недуги значна частина жінок (26,7 %) змінила ставлення до власного стоматологічного здоров'я. Причиною цього є те, що хворі не бажали розв'язувати інші проблеми зі здоров'ям, надавали основну увагу лікуванню онкологічної недуги. Перебування в зоні проведення бойових дій ще більше вплинуло на психологічний стан пацієток, унаслідок чого ще 20,0 % хворих послабили увагу до стоматологічного здоров'я. Варто звернути увагу й на те, що хворі пов'язують погіршення стоматологічного статусу з ослабленням імунітету, погіршенням загального соматичного здоров'я та спеціальним протипухлинним лікуванням. Більшість хворих на початку анкетування не приховували відсутності зацікавленості до запитань, не дуже уважно читали й заповнювали анкети. Це є наслідком тяжкого психологічного стану, спричиненого тиском онкологічної недуги, хіміотерапевтичного лікування, перебування у зоні бойових дій.

Задля практичного підтвердження необхідності відвідувань лікаря стоматолога пацієнтами, що знаходяться на хіміотерапевтичному лікуванні

був розглянуті наступні клінічні випадки. В ході проведеного дослідження було вивчено особливості ендодонтичного лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями, які отримували хіміотерапевтичне лікування, та підтверджено використання атравматичних та консервативних методів лікування периапікальних запальних процесів.

**Пацієнтка М.**, 40 років, звернулася до університетської клініки медичного університету зі скаргами на постійний біль, що посилюється під час прийому їжі та норицю, яка з'явилась три дні тому. У пацієнтки рак молочної залози, отримує хіміотерапевтичне лікування. Біль у щелепах з'явилась після першого сеансу хіміотерапії. Пацієнтка відмітила, що дискомфорт при прийомі їжі з'явився кілька місяців тому, проте за стоматологічною допомогою вона не зверталась.

Об'єктивно: обличчя симетричне, слизова оболонка блідо-рожева. Зуби 1.8, 2.8, 3.4 відсутні, 1.7, 1.2, 1.1, 2.7, 3.8, 3.5, 4.7 - пломба; 2.1, 2.2, 2.5, 2.6, 4.5 - дефект пломби, вторинний карієс; 3.6, 4.6 - коронка; 3.7 - дефект пломби (рис.4.1). На місці перехідної складки виступу 3.7 зуба візуалізується нориця. При пальпації перехідної складки пацієнтка відзначала біль. Перкусія різко болюча.

А	П					П	П	П/с	П/с			дП	дП	П	А
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	П	К	П/с								А	П	К	дП/Pt	П

Рисунок 4.1 - Зубна формула пацієнтки М., 40 років.

Ортопантомограма та прицільний внутрішньоротовий рентгенівський знімок зуба 3.7 показали збільшення простору періодонтальної зв'язки та руйнування пластинки альвеоли в периапікальній області з чіткими контурами округлої форми.

Клінічна та рентгенографічна картина відповідає діагнозу загострення хронічного апікального періодонтиту зуба 3.7, що пов'язано з

початком хіміотерапевтичного лікування раку молочної залози (рис.4.2).



Рисунок 4.2 - Пацієнтка М., 40 років. Загострення хронічного апікального періодонтиту зуба 3.7.

Лікування. Перший візит. Під місцевою анестезією розчином Артифрин форте 1,7 мл проведено накладання коффердаму, відкриття порожнини зуба 3.7 та ендодонтичне лікування ротаційними інструментами. Кореневі канали були розширені до розміру ISO 30.02 з апікальним упором. Медикаментозна обробка корневих каналів - 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, ЕДТА, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього ввели у кореневі канали гідроксид кальцію у якості антисептика на 2 тижні під тимчасову пломбу.

Другий візит. Скарги відсутні, біль поступово зник після першого візиту. Нориця в стадії епітелізації. Перкусія безболісна. Під місцевою анестезією Артифрин форте 1,7 мл проведено накладання коффердаму, зняття тимчасової пломби та іригація 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, ЕДТА, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього кореневі канали були висушені та обтуровані сілером з гутаперчею, встановлена тимчасова пломба. Контрольний рентгенівський знімок

Третій візит. Скарги відсутні, нориця не візуалізується. Накладення коффердаму, зняття тимчасової пломби, препаровка порожнини зуба,

художня реставрація композитним матеріалом. Пацієнтці було надано поради щодо подальшої санації ротової порожнини.

Рентгенологічне обстеження відбулося через чотири місяці. Прицільний рентгенівський знімок показав регенерацію твердих тканин, що підтверджує позитивну динаміку та забезпечує оптимістичний прогноз на довгостроковий результат (рис.4.3). Пацієнтка відзначає поліпшення загального самопочуття.



Рисунок 4.3 - Пацієнтка М., 40 років. Зуб 3.7 через 4 місяці після проведеного ендодонтичного лікування

Результати підтверджують, що ліквідація інфекції в кореновому каналі призводить до регенерації периапікального ураження кісткової тканини. Розміри ураження не впливають на тактику лікування. Великі периапікальні запальні процеси піддаються терапевтичному лікуванню.

Також, задля практичного підтвердження необхідності відвідувань лікаря стоматолога пацієнтами, що знаходяться на хіміотерапевтичному лікуванні був розглянутий наступний клінічний випадок. В ході проведеного дослідження було вивчено особливості розвитку мукозиту слизової оболонки порожнини рота у хворих зі злоякісними новоутвореннями, які отримували хіміотерапевтичне лікування та мають хронічні стоматологічні захворювання та призводять до запальних процесів.

**Пацієнтка Л.**, 47 років, звернулась до клініки медичного університету зі скаргами на біль у нижній щелепи права, виділення гною через норицю,

головний біль та слабкість, які з'явилися кілька днів тому. Біль посилюється під час прийому їжі. Пацієнтка з діагнозом рак молочної залози та отримує хіміотерапевтичне лікування. За словами пацієнтки, біль у щелепі з'явилася після другого сеансу хіміотерапії.

Об'єктивно. Обличчя симетричне, слизова оболонка гіперемована, набрякла. Вторинна адентія 47, 46, 45, 44, 42, 36, 37. Пломби 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 2.1, 2.2, 2.3, 2.6, 2.7. Пацієнтка користується знімним частковим пластинчатим протезом на нижню щелепу більше 10 років (рис. 4.4).

				П	П	П	П	П	П	П			П	П	
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
А	А	А	А	А									А	А	А

Рисунок 4.4 - Пацієнтка Л., 47 років. Формула зубного ряду.

На місті відсутнього 46 зуба гнійна виразка, у ділянці відсутнього 44 - візуалізується нориця. При пальпації перехідної складки набряк, виділення гною, пацієнтка відзначає різкий біль. Ортопантомограма та прицільний внутрішньоротовий рентгенівський знімок показали відсутність змін у кістковій структурі альвеолярного паростку. Клінічна та рентгенографічна картина відповідає діагнозу гострого мукозиту порожнини рота, викликаного початком хіміотерапевтичного лікування раку молочної залози.

Лікування. Перший візит. По запропонованій нами тактиці лікування після проведення інфільтраційної анестезії проведена антисептична обробка 1% розчином діоксидину та аплікація антибактеріальними та кератопластиними мазями. Пацієнтка отримала рекомендації щодо антисептичної та гігієнічної обробки порожнини рота на 10 днів.

Другий візит. Через 10 днів пацієнтка скаржиться на підвищення температури тіла до 37,5-38°C, слабкість, посилення болю та збільшення

виділення гною. Спільно з лікарем-онкологом прийняте рішення скорегувати курси хіміотерапевтичного лікування та зробити паузу для активного лікування стоматологічних ускладнень.

Лікування. Призначено: Амоксицилін 500 мг по 1т 2р/д 5 днів, Цетрин по 1 т 1 р/д 5 днів, Лактіале по 2 капсули 1 р/д 5 днів та Німесил по 1 пор 2 р/д курсом 5 днів, ванночки 0,9 % гіпертонічним розчином натрію хлориду двічі на добу курсом 10 днів. Призначено аплікації протизапальними та кератопластичними препаратами (Камістад-Н) двічі на добу курсом 10 днів. Заборонено користуватися старим знімним протезом на нижню щелепу.

Третій візит. Через 10 днів пацієнтка відмічає покращення самопочуття та відмічає позитивну динаміку. Головний біль, слабкість та підвищена температура відсутні. Біль під час прийому їжі зменшився.

Об'єктивно. Обличчя симетричне, слизова оболонка блідо-рожевого кольору. На місті відсутнього 46 зуба виразка вкрита фібриновою плівкою, у ділянці відсутнього 44 - нориця відсутня. При пальпації перехідної складки набряку немає, біль помірний, що підтверджує позитивну динаміку та забезпечує оптимістичний прогноз. Пацієнтці було надано поради щодо подальшої санації ротової порожнини та заміні часткового знімного протезу на нижній щелепі. Рекомендовано продовження хіміотерапії для лікування загального захворювання з дотриманням правил гігієни ротової порожнини (рис. 4.5).



Рисунок 4.5 – Пацієнтка Л., 47 років. Стан слизової оболонки через три тижні після початку лікування.

Після запропонованого терапевтичного лікування гострого мукозиту порожнини рота скарги пацієнтки Л., 47 років зменшилися. Ознаки запалення, а саме гіперемія слизові оболонки, нориця, набряк та гострий біль відсутні. Виразка у ділянці відсутнього зуба 4.6 відповідає стадії проліферації та подальшого загоєння. Пацієнтка відзначає значне поліпшення загального самопочуття.

**Пацієнтка Н.**, 43 років, звернулась до клініки медичного університету зі скаргами на біль та відчуття печіння на верхній щелепи та піднебінні, висип, що з'явилися кілька днів тому. Біль посилюється під час прийому їжі. Пацієнтка з діагнозом рак молочної залози та отримує хіміотерапевтичне лікування. За словами пацієнтки, висип з'явився після першого сеансу хіміотерапії.

Об'єктивно. Обличчя симетричне, слизова блідо-рожева. Тверді та м'які зубні відкладення. У ділянці крило-нижньощелепної складки дві виразки, на твердому піднебінні також дві виразки. 1.7, 1.6, 3.6, 3.7, 4.5, 4.6, 4.7 - пломби; 1.1, 2.1 - карієс; 2.6, 2.7 - дефект пломби, вторинний карієс (рис 4.6).

	П	П					С	С					П/С	П/С	
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	П	П	П										П	П	

Рисунок 4.6 - Зубна формула пацієнтки Н., 43 роки

Ортопантомограма показала зниження висоти кісткової тканини навколо зубів на 1/4. Клінічна та рентгенографічна картина відповідає діагнозу гострий мукозит порожнини рота на фоні хронічного генералізованого пародонтиту, викликаного початком хіміотерапевтичного лікування раку молочної залози (рис. 4.7).



Рисунок 4.7 – Пацієнтка Н. 43 роки. Стан слизової оболонки до лікування.

Лікування. Перший візит. По запропонованій нами тактиці лікування спершу було виконано проведення професійної гігієни ротової порожнини. Після аплікаційної анестезії проведена антисептична обробка виразок 1% розчином діоксидину та накладення пов'язки з протизапальними та кератопластиними мазями (Метилурацил, Камістад-Н). Пацієнтка отримала рекомендації щодо антисептичної та гігієнічної обробки порожнини рота на 10 днів.

Другий візит. Пацієнтка відмічає покращення самопочуття та відмічає позитивну динаміку. Біль та відчуття печіння під час прийому їжі зменшилися.

Об'єктивно. Обличчя симетричне, слизова оболонка блідо-рожевого кольору. На піднебінні та крило-нижньощелепній складці виразки червоного кольору, при пальпації безболісні (рис.4.8). Це підтверджує позитивну динаміку та забезпечує оптимістичний прогноз. Пацієнтці було надано поради щодо подальшої санації ротової порожнини, та консультації пародонтолога.



Рисунок 4.8 – Пацієнтка Н., 43 роки. Стан слизової оболонки через 10 днів після початку лікування.

Через два тижні після запропонованого нами терапевтичного лікування гострого мукозиту порожнини рота скарги пацієнтки Н. зменшилися. Виразки на піднебінні та крило-нижньощелепній складці відповідають стадії формування червоного рубця та подальшої ремісії. Пацієнтка відзначає значне поліпшення загального самопочуття.

**Пацієнтка С.,** 43 років, звернулася до університетської клініки медичного університету зі скаргами на постійний ниючий біль у ділянці нижньої щелепи справа, що посилюється під час їжі. Зі слів пацієнтки постійний біль з'явився 6 днів назад. Вперше помітила біль і дискомфорт у зубі кілька місяців тому, але не зверталась за стоматологічною допомогою. Пацієнтка хворіє на рак молочної залози та отримує хіміотерапевтичне лікування. Зі слів пацієнтки, біль у щелепах з'явилася після другого сеансу хіміотерапії.

Об'єктивно: обличчя симетричне, слизова оболонка блідо-рожева. Спостерігаються тверді та м'які зубні нашарування. 1.7, 1.6 - дефекти пломб; 1.5, 2.7, 3.7 - пломби; зуб 3.6 відсутній (рис 4.9). В зубі 4.6 - глибока каріозна порожнина, яка з'єднується з пульповою камерою. При пальпації перехідної складки пацієнтка відзначає біль. Перкусія різко болюча.

	дП	дП	П											П	
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	С	Pt											А	П	

Рисунок 4.9 - Зубна формула пацієнтки С., 43 роки

На ортопонтотограмі наявне збільшення простору періодонтальної зв'язки та руйнування пластинки альвеоли в періапікальній області з чіткими контурами округлої форми. Рентгенографічна картина відповідає діагнозу загострення хронічного апікального періодонтиту 4.6, що можливо пов'язаний з початком хіміотерапевтичного лікування раку молочної залози.

Лікування. Перший візит. Під місцевою анестезією розчином Артифрину 1.7 мл, накладання коффердаму, препаровка порожнини зуба 4.6 та ендодонтичне лікування ротаційними інструментами. Кореневі канали були розширені до розміру ISO 30.02 з апікальним упором. Медикаментозна обробка кореневих каналів - 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, ЕДТА, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього ввели у кореневі канали гідроксид кальцію у якості антисептика на 3 тижні під тимчасову пломбу.

Другий візит. Скарги відсутні, біль поступово зник через три дні після першого візиту. Перкусія безболісна. Профедена професійна гігієна порожнини рота. Під місцевою анестезією розчином Артифрину 1.7 мл проведено накладання коффердаму, зняття тимчасової пломби та іригація 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, ЕДТА, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього кореневі канали були висушені та obtуровані сілером з гутаперчею, встановлена тимчасова пломба. Контрольний рентгенівський

знімок (рис 4.10).



Рисунок 4.10 - контрольний рентгенівський знімок пацієнтки С., 43 роки після obturaції кореневих каналів

Третій візит. Зняття тимчасової пломби, розробка кореневих каналів під кульшову вкладку, отримання відбитків.

Четвертий візит. Фіксація кульшової вкладки та обробка зуба під постійну коронку, отримані відбитки.

П'ятий візит. Фіксація постійної металокерамічної коронки. Скарг немає, пацієнтці було надано поради щодо подальшої санації ротової порожнини.

Контрольне рентгенологічне обстеження відбулося через чотири місяці. Ознаки запалення та біль відсутні. Після 4 місяців лікування пацієнтка відзначає поліпшення загального самопочуття. На прицільному внутрішньоротовому рентгенівському знімку можна спостерігати регенерацію твердих тканин, що підтверджує позитивну динаміку та забезпечує оптимістичний прогноз на довгостроковий результат (рис 4.11).

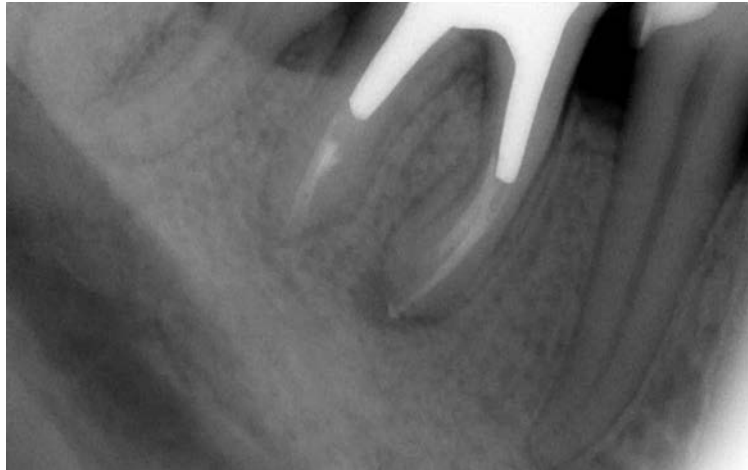


Рисунок 4.11 – Прицільний внутрішньоротовий рентгенівський знімок пацієнтки С., 43 роки після ендодонтичного лікування хронічного апікального періодонтиту зуба 4.6 через 4 місяці.

Результати підтверджують, що ліквідація інфекції в кореновому каналі призводить до регенерації периапікального ураження кісткової тканини. Розміри ураження не впливають на тактику лікування. Великі периапікальні запальні процеси піддаються терапевтичному лікуванню.

Також, задля практичного підтвердження необхідності відвідувань лікаря стоматолога пацієнтами, що знаходяться на хіміотерапевтичному лікуванні був розглянутий наступний клінічний випадок.

**Пацієнтка Л.**, 52 роки, звернулась до клініки медичного університету зі скаргами на біль у верхній щелепі зліва, виділення гною через норицю, головний біль та слабкість, які з'явилися вчора. Біль посилюється під час прийому їжі. Пацієнтка з діагнозом рак молочної залози 2 стадії та отримує хіміотерапевтичне лікування. Зі слів пацієнтки, біль у щелепі з'явився після другого сеансу хіміотерапії.

Об'єктивно. Обличчя симетричне, слизова оболонка гіперемована, набрякла. Тверді та м'які зубні нашарування. Вторинна адентія 3.6, 3.7; карієс 3.4, 3.5, 4.7; 1.4, 1.5 – коронки; 2.6, 2.7, 4.6 – пломби, 2.4, 2.5 - періодонтит (рис. 4.12). При пальпації перехідної складки в ділянці 2.5 набряк, виділення гною через норицю, пацієнтка відзначає біль. Перкусія

різко болюча. Зі слів пацієнтки, зуб лікований більше 5 років тому.

		К	К								П/Pt	П/P t	П	П	
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	П/С	П									С	С	А	А	

Рисунок 4.12 - Зубна формула пацієнтки Л., 52 роки

Ортопантомограма та прицільний внутрішньоротовий рентген (рис.4.13) показали незадовільну пломбовку кореневого каналу, збільшення простору періодонтальної зв'язки та руйнування пластинки альвеоли в періапикальній області з чіткими контурами округлої форми.



Рисунок 4.13 – Прицільний внутрішньоротовий рентгенівський знімок пацієнтки Л., 52 роки. Загострення хронічного апікального періодонтиту зуба 2.5

Клінічна та рентгенографічна картина відповідає діагнозу загострення хронічного апікального періодонтиту зуба 2.5, що можливо пов'язаний з початком хіміотерапевтичного лікування раку молочної залози.

Лікування. Перший візит. Під місцевою анестезією розчином Артифрину 1.7 мл проведено накладання коффердаму, зняття старої

пломби, препаровка порожнини зуба 2.5. Виповнена ревізія кореневого каналу та ендодонтичне лікування ротаційними інструментами. Кореневі канали були розширені до розміру ISO 30.02 з апікальним упором. Медикаментозна обробка кореневого каналу - 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, EDTA, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього ввели у кореневий канал гідроксид кальцію у якості антисептика на 3 тижні під тимчасову пломбу.

Другий візит. Через 4 дні пацієнтка скаржиться на підвищення температури тіла до 37,5-38°C, набряк в ділянці верхньої щелепи зліва, слабкість, посилення болю та збільшення виділення гною через норицю. Спільно з лікарем-онкологом прийняте рішення скорегувати курси хіміотерапевтичне лікування та зробити паузу для активного лікування стоматологічних ускладнень.

Лікування. Під анестезією Артифрин-форте 1.7 мл проведено періотомію в ділянці зуба 2.5 та встановлено дренаж. Призначено: Амоксицилін 500 мг по 1т 2р/д 5 днів, Цетрин по 1 т 1 р/д 5 днів, Лактіале по 2 капсули 1 р/д 5 днів та Німесил по 1 пор 2 р/д курсом 5 днів, ванночки 0,9 % гіпертонічним розчином натрію хлориду двічі на добу курсом 5 днів.

Третій візит. Дренаж виведено самостійно на третій день після встановлення. Через 5 днів після призначеного лікування пацієнтка відмічає покращення самопочуття та відмічає позитивну динаміку. Головний біль, слабкість та підвищена температура відсутні. Біль під час прийому їжі зменшився. Об'єктивно: обличчя симетричне, слизова оболонка блідо-рожевого кольору. На місті 25 нориця в стадії проліферації. При пальпації перехідної складки набряк та біль помірний. Перкусія безболісна. Під місцевою анестезією розчином Артифрину-форте 1.7 мл, накладання коффердаму, зняття тимчасової пломби та іригація 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, EDTA, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього

кореневий канал obtурован сілером з гутаперчею, встановлена тимчасова пломба. Контрольний рентгенівський знімок (рис. 4.14).



Рисунок 4.14 - контрольний рентгенівський знімок пацієнтки Л., 52 роки після obtурації кореневого каналу

Четвертий візит. Накладення коффердаму, зняття тимчасової пломби, препаровка порожнини зуба, художня реставрація композитним матеріалом. Пацієнтці було надано поради щодо подальшої санації ротової порожнини.

Рентгенологічне контрольне обстеження було проведено через шість місяців (рис. 4.15). Після ендодонтичного лікування хронічного апікального періодонтиту зуба 2.5 скарги пацієнтки відсутні. Ознаки запалення, а саме нориця, ексудат, набряки та біль - відсутні. Через 6 місяців після проведеного лікування пацієнтка відзначає поліпшення загального самопочуття.

На прицільному внутрішньоротовому рентгенівській знімку можна спостерігати регенерацію твердих тканин, що підтверджує позитивну динаміку та забезпечує оптимістичний прогноз на довгостроковий результат. Отримані результати також підтверджують необхідність враховувати період між отриманням спеціального протипухлинного лікування для проведення інвазивних процедур у ротовій порожнині.



Рисунок 4.15 – Прицільний внутрішньоротовий рентгенівській знімок зуба 2.5 Л., 52 роки після завершення лікування хронічного апікального періодонтиту через 6 місяців.

Також, задля практичного підтвердження необхідності відвідувань лікаря стоматолога пацієнтами, що знаходяться на хіміотерапевтичному лікуванні був розглянутий наступний клінічний випадок.

**Пацієнтка М.**, 34 роки, звернулася до університетської клініки медичного університету зі скаргами на біль у фронтальній ділянці верхньої щелепи та припухлість по перехідній складці, які з'явилися тиждень тому. Біль посилюється під час їжі. Пацієнтка хворіє на рак молочної залози та отримує хіміотерапевтичне лікування. За словами пацієнтки, больові відчуття помітила після першого сеансу хіміотерапії. Об'єктивно: обличчя симетричне, слизова оболонка блідо-рожева. Спостерігаються тверді та м'які зубні нашарування. 1.5, 1.6, 3.6, 4.5, 4.6 - пломби, 1.2, 1.3, 2.6, 2.7 – коронки (рис. 4.16). При пальпації перехідної складки в діл зуба 1.2,1.3 пацієнтка відзначає біль. Перкусія зубів 1.2,1.3 різко болюча.

		П	П	Pt	K/Pt	K/Pt							К	К	
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
		П	П										П		

Рисунок 4.16 - Зубна формула пацієнтки М., 34 роки

На прицільному внутрішньоротовому рентгенівському знімку присутні ознаки збільшення простору періодонтальної зв'язки та руйнування пластинки альвеоли в періапикальній області з чіткими контурами округлої форми (рис. 4.17).



Рисунок 4.17 – Внутрішньоротовий прицільний рентгенівський знімок пацієнтки М., 34 роки до початку ендодонтичного лікування хронічного апікального періодонтиту зуба 1.2, 1.3

Клінічна та рентгенографічна картина відповідає діагнозу загострення хронічного апікального періодонтиту 1.2, 1.3 що можливо пов'язаний з початком хіміотерапевтичного лікування раку молочної залози.

Лікування. Перший візит. Проведено професійну гігієну ротової порожнини. Під місцевою анестезією розчином Артифрину – форте 1,7 мл

проведено зняття двох коронок, вилучення культьових вкладок, накладання коффердаму, виповнена ревізія кореневих каналів порожнини зуба 3.7 та ендодонтичне лікування ротаційними інструментами. Кореневі канали були розширені до розміру ISO 30.02 з апікальним упором. Медикаментозна обробка кореневих каналів - 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, EDTA, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього ввели у кореневі канали гідроксид кальцію у якості антисептика на 3 тижні під тимчасову пломбу.

Другий візит. Скарги відсутні, дискомфорт та больові відчуття зникли через три дні після першого візиту. Перкусія безболісна. Під місцевою анестезією, накладання коффердаму, зняття тимчасової пломби та іригація 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, EDTA, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього кореневі канали були висушені та obtуровані сілером з гутаперчею, встановлена тимчасова пломба. Контрольний рентгенівський знімок (рис. 4.18)



Рисунок 4.18 - контрольний рентгенівський знімок пацієнтки М., 34 роки, після obturaції кореневих каналів

Третій візит. Зроблено постійне відновлення зуба 1.2, 1.3 за допомогою культових вкладок та безметалових коронок. Скарг немає, пацієнтці було надано поради щодо подальшої санації ротової порожнини.

Рентгенологічне обстеження відбулося через шість місяців. Ознаки запалення відсутні. Через 6 місяців після проведеного лікування пацієнтка відзначає поліпшення загального самопочуття.

Результати підтверджують, що ліквідація інфекції в кореновому каналі призводить до регенерації периапікального ураження кісткової тканини. Розміри ураження не впливають на тактику лікування. Великі периапікальні запальні процеси піддаються терапевтичному лікуванню.

**Пацієнтка К.**, 43 роки, звернулася до університетської клініки медичного університету зі скаргами на біль у ділянці нижньої щелепи справа, які з'явилась тиждень тому. Біль посилюється під час їжі. Зі слів пацієнтки, зуб неодноразово лікувався в різних стоматологічних клініках за останні 4 роки, були невдалі спроби перелікування кореневих каналів з проведенням реставрацій, які в подальшому сколювалися. Пацієнтка хворіє на рак молочної залози та отримує хіміотерапевтичне лікування. Фізично та психоемоційно ослаблена, знесилина. На запитання відповідає неохоче. Стан пригнічений. За словами пацієнтки, біль у щелепах з'явилася після другого сеансу хіміотерапії. Об'єктивно: обличчя симетричне, слизова оболонка блідо-рожева. Спостерігаються тверді та м'які зубні нашарування. Зуб 2.6 відсутній. Зуби 1.6, 1.5, 2.7, 2.8 уражені карієсом в межах дентино-емалевого з'єднання; пломби в зубах 3.6, 4.5, 4.6; зуби 3.7, 4.7 покриті коронками (рис. 4.19). При пальпації перехідної складки в ділянці зуба 4.6 пацієнтка відзначала біль. Перкусія різко болюча.

		С	С										А	С	С
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	К	П/Рt	П										П	К	

Рисунок 4.19 - Зубна формула пацієнтки К., 43 роки

На прицільному внутрішньоротовому рентгенівському знімку наявне розширення періодонтальної щілини та руйнування пластинки альвеоли в періапікальній області з нечіткими контурами та наявні зламані ендодонтичні інструменти в медіальній системі корневих каналів (рис 4.20). Клінічна та рентгенографічна картина відповідає діагнозу загострення хронічного апікального періодонтиту 4.6, що можливо пов'язаний з початком хіміотерапевтичного лікування раку молочної залози.



Рисунок 4.20 – Внутрішньоротовий прицільний рентгенівський знімок пацієнтки К., 43 роки до початку ендодонтичного лікування хронічного апікального періодонтиту зуба 4.6.

Лікування. Перший візит. Проведено професійну гігієну ротової порожнини. Під місцевою анестезією розчином Артифрину 1.7 мл, виповнено накладання коффердаму, відкриття порожнини зуба 4.6 та ендодонтичне лікування ротаційними інструментами. З медіальної системи

кореневих каналів було вилучено два фрагменти зламаних ендодонтичних інструментів. Кореневі канали були розширені до розміру ISO 30.02 з апікальним упором. Медикаментозна обробка кореневих каналів - 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, EDTA, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього ввели у кореневі канали гідроксид кальцію у якості антисептика на 2 тижні під тимчасову пломбу.

Другий візит. Скарги відсутні, біль поступово зник після першого візиту. Перкусія безболісна. Під місцевою анестезією Артифрин-форте 1.7 мл, накладання коффердаму, зняття тимчасової пломби та іригація 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, EDTA, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього кореневі канали obtуровані сілером з гутаперчею, встановлена тимчасова пломба. Контрольний рентгенівський знімок (рис. 4.21).



Рисунок 4.21 - Прицільний внутрішньоротовий рентгенівський знімок пацієнтки К., 43 роки контроль obturaції кореневих каналів зуба 4.6

Третій візит. Накладення коффердаму, зняття тимчасової пломби, препаровка порожнини зуба, художня реставрація композитним матеріалом. Пацієнтці було надано поради щодо подальшої санації ротової

порожнини.

Контрольне рентгенологічне обстеження відбулося через сім місяців. Ознаки запалення значно зменшились. Після проведеного лікування пацієнтка відзначає поліпшення загального самопочуття. На прицільному внутрішньоротовому рентгенівському знімку можна спостерігати регенерацію твердих тканин, що підтверджує позитивну динаміку та забезпечує оптимістичний прогноз на довгостроковий результат (рис. 4.22).

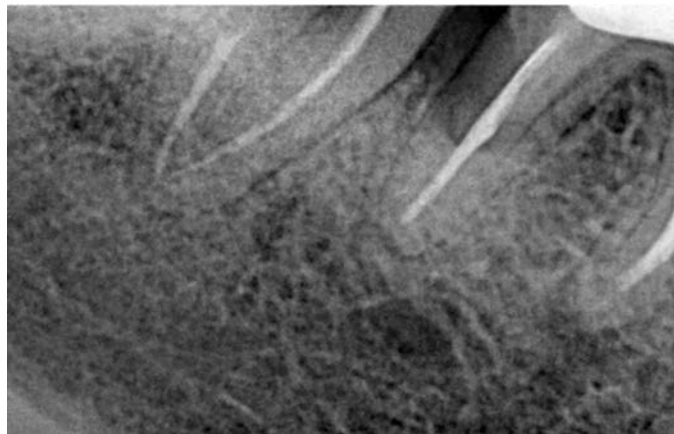


Рисунок 4.22 - Прицільний внутрішньоротовий рентгенівський знімок пацієнтки К., 43 роки контроль ендодонтичного лікування хронічного апікального періодонтиту зуба 4.6 через 7 місяців

Результати підтверджують, що ліквідація інфекції в кореновому каналі призводить до регенерації периапікального ураження кісткової тканини. Розміри ураження не впливають на тактику лікування. Великі периапікальні запальні процеси у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями піддаються терапевтичному лікуванню.

Також, задля практичного підтвердження необхідності відвідувань лікаря стоматолога пацієнтами, що знаходяться на хіміотерапевтичному лікуванні був розглянутий наступний клінічний випадок.

**Пацієнт С.,** 64 роки, звернувся до клініки медичного університету зі скаргами на біль у верхній щелепі зліва, головний біль та слабкість, які з'явилися кілька днів тому. Біль носить постійний характер та посилюється

під час прийому їжі. Пацієнт з діагнозом рак легень та отримує хіміотерапевтичне лікування. За словами пацієнта, біль у щелепі з'явився після другого сеансу хіміотерапії.

Об'єктивно. Обличчя симетричне, слизова оболонка гіперемована, набрякла. Тверді та м'які зубні нашарування. Вторинна адентія 1.7, 2.6, 3.7, 4.6, 4.7; 1.6, 1.5, 1.1, 3.5 – пломби; зуби 1.1, 3.6 зруйновані на рівні ясен (рис. 4.23). При пальпації перехідної складки в ділянці 2.4 пацієнт відмічає больові відчуття. Перкусія різко болюча.

	А	П	П				П	Р			Р		А		
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	А	А										П	Р	А	

Рисунок 4.23 - Зубна формула пацієнта С., 64 роки

Прицільний внутрішньоротовий рентген показав збільшення простору періодонтальної зв'язки. Зі слів пацієнта в зубі була пломба, яка випала 4 місяці назад (рис. 4.24).



Рисунок 4.24 – Прицільний внутрішньоротовий рентгенівській знімок зуба 24 пацієнта С., 64 роки перед початком лікування.

Клінічна та рентгенографічна картина відповідає діагнозу загострення хронічного апікального періодонтиту 2.4, що можливо пов'язаний з початком хіміотерапевтичного лікування раку легень.

Лікування. Перший візит. Під місцевою анестезією розчином Артифрину-форте, накладання коффердаму, відкриття порожнини зуба 2.4 та ендодонтичне лікування ротаційними інструментами. Кореневі канали були розширені до розміру ISO 30.02 з апікальним упором. Медикаментозна обробка корневих каналів - 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, ЕДТА, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього ввели у кореневі канали гідроксид кальцію у якості антисептика на 2 тижні під тимчасову пломбу.

Другий візит. Через 2 дні пацієнт скаржиться на підвищення температури тіла до 37,5-38°C, набряк в ділянці верхньої щелепи зліва, слабкість, посилення болю. Спільно з лікарем-онкологом прийняте рішення скорегувати курси хіміотерапевтичне лікування та зробити паузу для активного лікування стоматологічних ускладнень.

Лікування. Під анестезією Артифрин-форте 1.7 мл проведено періотомію в ділянці зуба 2.4 та встановлено дренаж. Призначено Амоксицилін 500 мг по 1т 2р/д 5 днів, Цетрин по 1 т 1 р/д 5 днів, Лактіале по 2 капсули 1 р/д 5 днів та Німесил по 1 пор 2 р/д курсом 5 днів. Призначено ванночки 0,9% гіпертонічним розчином натрію хлориду двічі на добу курсом 5 днів.

Третій візит. Дренаж виведено самостійно на третій день після встановлення. Через 5 днів після призначеного лікування пацієнт відмічає покращення самопочуття та відмічає позитивну динаміку. Головний біль, слабкість та підвищена температура відсутні. Біль під час прийому їжі зменшився. Об'єктивно: обличчя симетричне, слизова оболонка блідо-рожевого кольору. При пальпації перехідної складки в ділянці набряку біль помірний. Перкусія слабоболісна. Під місцевою анестезією, накладання коффердаму, зняття тимчасової пломби та іригація 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, ЕДТА, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього кореневі канали обтуровані сілером з гутаперчею, встановлена тимчасова

пломба.

Четвертий візит. Накладення коффердаму, зняття тимчасової пломби, препаровка порожнини зуба, художня реставрація композитним матеріалом. Пацієнту було надано поради щодо подальшої санації ротової порожнини.

Рентгенологічне контрольне обстеження було проведено через чотири місяці. Після ендодонтичного лікування хронічного апікального періодонтиту зуба 2.4 скарги пацієнта відсутні. Ознаки запалення, а саме екссудат, набряки та біль відсутні. Через 4 місяці після проведеного лікування пацієнт відзначає поліпшення загального самопочуття (рис. 4.25).



Рисунок 4.25 - Прицільний внутрішньоротовий рентгенівський знімок зуба 2.4 пацієнта С., 64 років після завершення лікування хронічного апікального періодонтиту через 4 місяці.

На прицільному внутрішньоротовому рентгенівському знімку можна спостерігати регенерацію твердих тканин, що підтверджує позитивну динаміку та забезпечує оптимістичний прогноз на довгостроковий результат. Отримані результати також підтверджують необхідність враховувати період між отриманням спеціального протипухлинного лікування для проведення інвазивних процедур у ротовій порожнині.

Задля практичного підтвердження необхідності відвідувань лікаря стоматолога пацієнтами, що знаходяться на хіміотерапевтичному лікуванні

був розглянутий наступний клінічний випадок.

**Пацієнтка О.**, 43 роки, звернулася до університетської клініки медичного університету зі скаргами на біль у ділянці верхньої щелепи справа та обмежене відкривання рота, які з'явилися тиждень тому. Біль посилюється під час їжі. Пацієнтка хворіє на рак молочної залози та отримує хіміотерапевтичне лікування. За словами пацієнтки, біль у щелепах з'явилася після першого сеансу хіміотерапії. Об'єктивно: обличчя симетричне, слизова оболонка блідо-рожева. Спостерігаються тверді та м'які зубні нашарування. Зуб 1.8 зруйнований на рівні ясен. 1.7 – пульпіт; 1.6, 2.4, 3.8, 4.6, 4.7 – карієс; 2.6, 2.7, 3.6 – пломби (рис. 4.26).

Pt/R	Р	С									С		П	П	
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	С	С											П		С

Рисунок 4.26 - Зубна формула пацієнтки О., 43 роки

Перкусія зубів 1.8, 1.7 різко болюча. При пальпації перехідної складки в ділянці зуба 1.7 пацієнтка відзначала біль. На діагностичній комп'ютерній томографії верхньої щелепи навколо зуба 1.8 присутні ознаки збільшення простору періодонтальної зв'язки з руйнуванням пластинки альвеоли в періапікальній області з чіткими контурами округлої форми, також присутні ознаки збільшення простору періодонтальної зв'язки зуба 1.7 (рис. 4.26).

Клінічна та рентгенографічна картина відповідає діагнозу загострення хронічного апікального періодонтиту 1.8 та дегенерація пульпи 1.7, що можливо пов'язаний з початком хіміотерапевтичного лікування раку молочної залози.

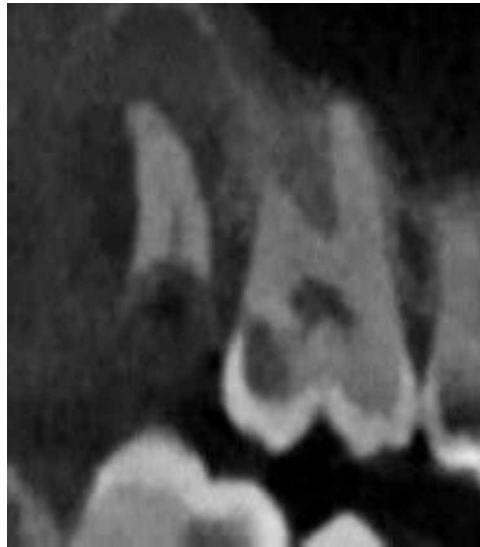


Рисунок 4.26 – зріз з комп'ютерної томографії пацієнтки О., 43 роки

Лікування. Перший візит. Під місцевою анестезією розчином Артифрину 1.7 мл, накладання коффердаму, відкриття порожнини зуба 3.7 та ендодонтичне лікування ротаційними інструментами. Кореневі канали були розширені до розміру ISO 30.02 з апікальним упором. Медикаментозна обробка кореневих каналів - 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, EDTA, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього ввели у кореневі канали гідроксид кальцію у якості антисептика на 1 тиждень під тимчасову пломбу. Зуб 1.8 видалено, гемостаз.

Другий візит. Скарги відсутні, біль поступово зник після першого візиту. Перкусія слабоболісна. Під місцевою анестезією розчином Артифрину 1.7 мл, накладання коффердаму, зняття тимчасової пломби та іригація 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, EDTA, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього кореневі канали obtуровані сілером з гутаперчею, встановлена тимчасова пломба.

Третій візит. Після накладання коффердаму тимчасову пломбу було видалено та зроблено постійне відновлення зуба 1.7 за допомогою скловолоконного штифта та безметалевої коронки. Скарг немає, пацієнтці

було надано поради щодо подальшої санації ротової порожнини.

Контрольне рентгенологічне обстеження відбулося через п'ять місяців (рис. 4.27). Ознаки запалення, а саме набряки та біль відсутні. Через 5 місяців після проведеного лікування пацієнтка відзначає поліпшення загального самопочуття.



Рисунок 4.27 – Прицільний внутрішньоротовий рентгенівський знімок пацієнтки О., 43 роки після ендодонтичного лікування хронічного апікального періодонтиту зуба 1.7 через 5 місяців.

На прицільному внутрішньоротовому рентгенівському знімку можна спостерігати регенерацію твердих тканин, що підтверджує позитивну динаміку та забезпечує оптимістичний прогноз на довгостроковий результат.

Результати підтверджують, що ліквідація інфекції в кореновому каналі призводить до регенерації периапікального ураження кісткової тканини. Розміри ураження не впливають на тактику лікування. Великі периапікальні запальні процеси у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями піддаються терапевтичному лікуванню.

**Пацієнт В.**, 42 роки, звернувся до університетської клініки медичного університету зі скаргами на біль у ділянці нижньої щелепи справа та норицю, які з'явилися тиждень тому. Біль посилюється під час їжі. Пацієнт

хворіє на рак легень та отримує хіміотерапевтичне лікування. За словами пацієнта, біль у щелепах з'явилася після першого сеансу хіміотерапії. Об'єктивно: обличчя симетричне, слизова оболонка блідо-рожева. Спостерігаються тверді та м'які зубні нашарування. Зуб 2.7 відсутній. Зуби 1.6, 1.5, 2.6, та 4.7 уражені карієсом в межах дентино-емалевого з'єднання в апроксимальних ділянках; пломби в зубах 1.7, 4.5 (рис. 4.28).

	П	С	С										С	А	
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	П/С	Рt	П												

Рисунок 4.28 - Зубна формула пацієнта В., 42 роки

На місці перехідної складки виступу 4.6 зуба візуалізується норичя. При пальпації перехідної складки віділюється ексудат, пацієнт відзначає біль. Перкусія різко болюча. На прицільний внутрішньоротовому рентгенівському знімку наявне розширення періодонтальної щілини та руйнування пластинки альвеоли в періапікальній області з чіткими контурами та візуалізуються зламаний ендодонтичний інструмент в медіальній системи кореневих каналів Клінічна та рентгенографічна картина (рис. 4.29) відповідає діагнозу загострення хронічного апікального періодонтиту 4.6, що можливо пов'язаний з початком хіміотерапевтичного лікування раку легень.



Рисунок 4.29 - Внутрішньоротовий прицільний рентгенівський знімок пацієнта В., 42 роки до початку ендодонтичного лікування хронічного апікального періодонтиту зуба 4.6.

Лікування. Перший візит. Проведено професійну гігієну ротової порожнини. Після накладання коффердаму, під місцевою анестезією розчину Артифрину-форте 1.7 мл було проведено розкриття порожнини зуба 4.6 та ендодонтичне лікування кореневих каналів за допомогою ротаційних інструментів. З медіального щічного каналу вилучено уламок зламаного ендодонтичного інструменту. Кореневі канали були розширені до розміру ISO 30.02 з апікальним упором. Медикаментозна обробка кореневих каналів - 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, ЕДТА, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього ввели у кореневі канали гідроксид кальцію у якості антисептика на 2 тижні під тимчасову пломбу.

Другий візит. Скарги відсутні, біль зник на наступний день після першого візиту. Перкусія безболісна. Під місцевою анестезією розчином Артифрину 1.7 мл, накладання коффердаму, зняття тимчасової пломби та іригація 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, ЕДТА, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього кореневі канали обтуровані сілером з гутаперчею, встановлена тимчасова пломба.

Третій візит. Накладення коффердаму, зняття тимчасової пломби,

препаровка порожнини зуба, художня реставрація композитним матеріалом. Скарг немає, пацієнтці було надано поради щодо подальшої санації ротової порожнини.

Рентгенологічне обстеження відбулося через 6 місяців. Ознаки запалення, а саме нориця, екссудат, набряки та біль відсутні (рис. 4.30). Через чотири місяці після проведеного лікування пацієнт відзначає поліпшення загального самопочуття. На контрольній комп'ютерній томографії можна спостерігати регенерацію твердих тканин, що підтверджує позитивну динаміку та забезпечує оптимістичний прогноз на довгостроковий результат.

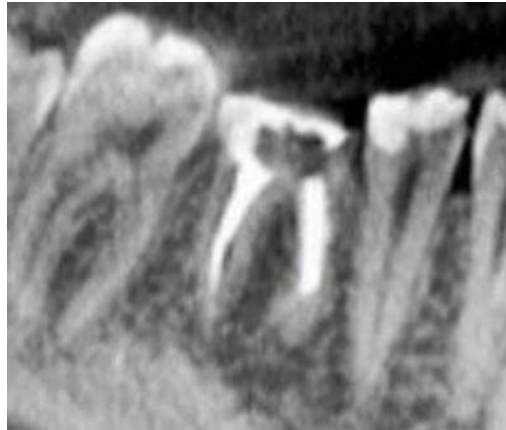


Рисунок 4.30 – Зріз комп'ютерної томографії пацієнта В., 42 роки після ендодонтичного лікування хронічного апікального періодонтиту зуба 4.6 через 6 місяців.

Результати підтверджують, що ліквідація інфекції в кореновому каналі призводить до регенерації периапікального ураження кісткової тканини. Розміри ураження не впливають на тактику лікування. Великі периапікальні запальні процеси у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями піддаються терапевтичному лікуванню.

Узагальнюючи вищенаведені клінічні випадки можна зробити висновок, що недостатньо санована порожнина рота пацієнтів хворих на рак, може привести до певних стоматологічних ускладнень під час

хіміотерапевтичного лікування. Доведено, що хіміотерапія може викликати гострі, або загострювати хронічні запальні процеси ротової порожнини. Також підтверджено, що стоматологічні ускладнення важко піддаються лікуванню під час курсу хіміотерапії. Це вимагає спільної співпраці лікаря-онколога та лікаря-стоматолога що до діагностики захворювання та визначення тактики лікування.

Доведено, що хіміотерапія значно впливає на стан ротової порожнини та посилює хронічні запальні процеси, а своєчасне звернення до лікаря значно поліпшує стоматологічний стан порожнини рота пацієнта.

**Пацієнтка Р.**, 49 років, звернулася до університетської клініки медичного університету зі скаргами на біль у ділянці нижньої щелепи у фронтальній ділянці та норицю, які з'явилися 3 дні тому. Біль посилюється під час їжі. Зі слів пацієнтки, зуби неодноразово лікувалися в різних стоматологічних клініках за останні 2 роки. Пацієнтка хворіє на рак молочної залози та отримує хіміотерапевтичне лікування. За словами пацієнтки, біль у щелепах з'явилася після першого сеансу хіміотерапії. Об'єктивно: обличчя симетричне, слизова оболонка у ділянці перехідної складки в проекції фронтальної групи зубів нижньої щелепи набрякла, гіперемована. Спостерігаються тверді та м'які зубні нашарування. Зуби 1.7, 37 відсутні. Зуби 1.6, 2.2, 2.6, 2.7, 47 уражені карієсом в межах дентино-емалевого з'єднання. В зубах 1.1, 2.1, 3.6 - пломби; 3.1, 4.1, 4.2, 4.3 – дефекти пломб (рис 4.31).

	А	С					П	П	С				С	С	
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	С				П/с	П/с	П/с	П/с					П	А	

Рисунок 4.31 - Зубна формула пацієнтки Р., 49 роки

На місці перехідної складки в проекції зуба 4.1 візуалізується нориця. При пальпації перехідної складки пацієнтка відзначала біль. Перкусія різко

болюча. На прицільний внутрішньоротовому рентгенівському знімку наявне розширення періодонтальної щілини та руйнування пластинки альвеоли в періапікальній області зубів 4.1, 4.2, 4.3 з чіткими контурами. Клінічна та рентгенографічна картина відповідає діагнозу загострення хронічного апікального періодонтиту зубів 4.1, 4.2, 4.3, що можливо пов'язаний з початком хіміотерапевтичного лікування раку молочної залози.

Лікування. Перший візит. Проведено професійну гігієну ротової порожнини. Після накладання коффердаму, під місцевою анестезією розчину Артифрину-форте 1.7 мл було проведено розкриття порожнини зубів 4.1, 4.3 та ендодонтичне лікування кореневих каналів за допомогою ротаційних інструментів. Кореневі канали були розширені до розміру ISO 30.02 з апікальним упором. Медикаментозна обробка кореневих каналів - 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, EDTA, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього ввели у кореневі канали гідроксид кальцію у якості антисептика на 2 тижні під тимчасову пломбу. Другий візит. Скарги відсутні, біль зник через два дні після першого візиту. Перкусія безболісна. Під місцевою анестезією, накладання коффердаму, зняття тимчасової пломби та іригація кореневих каналів 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, EDTA, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього кореневі канали obtуровані сілером з гутаперчею, встановлена тимчасова пломба. Контрольний рентгенівський знімок (рис. 4.32).



Рисунок. 4.32 – Контрольний внутрішньоротовий прицільний рентгенівський знімок пацієнтки Р., 49 років після обтурації корневих каналів 4.1,4.2,4.3 зубів

Третій візит. Скарги відсутні, нориця не візуалізується. Накладення коффердаму, зняття тимчасової пломби, препаровка порожнини зуба, художня реставрація композитним матеріалом. Пацієнтці було надано поради щодо подальшої санації ротової порожнини.

Контроль лікування та рентгенологічне обстеження відбулося через п'ять місяців. Ознаки запалення, а саме нориця, ексудат, набряки та біль відсутні. Через п'ять місяців після проведеного лікування пацієнтка відзначає поліпшення загального самопочуття. На прицільному внутрішньоротовому рентгенівському знімку можна спостерігати регенерацію твердих тканин, що підтверджує позитивну динаміку та забезпечує оптимістичний прогноз на довгостроковий результат (рис. 4.33).

Результати підтверджують, що ліквідація інфекції в кореновому каналі призводить до регенерації периапікального ураження кісткової тканини. Розміри ураження не впливають на тактику лікування. Великі периапікальні запальні процеси у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями піддаються терапевтичному лікуванню.



Рисунок. 4.33 – Прицільний внутрішньоротовий рентгенівський знімок пацієнтки Р., 49 років через 5 місяців після ендодонтичного лікування хронічного апікального періодонтиту зуба 4.1, 4.2, 4.3

Також, задля практичного підтвердження необхідності відвідувань лікаря стоматолога пацієнтами, що знаходяться на хіміотерапевтичному лікуванні був розглянутий наступний клінічний випадок.

**Пацієнт В.,** 38 років, звернувся до клініки медичного університету зі скаргами на біль при накусуванні на нижній щелепі зліва. Появу больових відчуттів відмічає близько двох тижнів назад. Пацієнт з діагнозом рак легень 3 стадії та отримує хіміотерапевтичне лікування. За словами пацієнта, біль у щелепі з'явилася після третього сеансу хіміотерапії.

Об'єктивно. Обличчя симетричне, слизова оболонка гіперемована, набрякла. Тверді та м'які зубні нашарування. Вторинна адентія 1.5, 1.6, 3.6, 4.6, 4.5; карієс 2.7, 3.7, 3.5, 4.7 в межах дентино-емалевого з'єднання; пломби в зубах 1.7, 1.4, 1.1, 2.1, 2.5, 2.6, 4.4 (рис 4.34). При пальпації перехідної складки в ділянці 3.4 невеликий набряк. Перкусія болюча. Зі слів пацієнта зуб лікували 5 років назад. Після того неодноразово відбувався скол реставрації та заміна, без проведення ендодонтичного лікування.

	П	А	А	П			П	П				П	П	С	
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	С	А	А								П/Pt	С	А	С	

Рисунок 4.34 - Зубна формула пацієнта В., 34 роки

Ортопантомограма та прицільний внутрішньоротовий рентген показали збільшення простору періодонтальної зв'язки, руйнування пластинки альвеоли в періапикальній області зуба 3.4 з чіткими контурами округлої форми (рис 4.35).



Рисунок. 4.35 – Прицільний внутрішньоротовий рентгенівській знімок зуба 34 пацієнта В., 38 років перед початком лікування.

Клінічна та рентгенографічна картина відповідає діагнозу загострення хронічного апікального періодонтиту 3.4, що можливо пов'язаний з початком хіміотерапевтичного лікування раку легень.

Лікування. Перший візит. Під місцевою анестезією розчином Артифрину-форте 1.7 мл, накладання коффердаму, відкриття порожнини зуба 3.4 та ендодонтичне лікування ротаційними інструментами. Кореневі канали були розширені до розміру ISO 30.02 з апікальним упором. Медикаментозна обробка корневих каналів - 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, EDTA, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього ввели у кореневі канали гідроксид кальцію у якості антисептика на 2 тижні під тимчасову пломбу.

Другий візит. Скарги відсутні, біль поступово зник після першого візиту. Перкусія безболісна. Під місцевою анестезією розчином Артифрину-форте 1.7 мл, накладання коффердаму, зняття тимчасової пломби та іригація 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою, EDTA, дезактивація дистильованою водою, 5,25% NaOCl, дезактивація дистильованою водою. Після цього кореневі канали obtуровані сілером з гутаперчею, встановлена тимчасова пломба. Контрольний рентгенівський знімок (рис. 4.36).



Рисунок 4.36 - Контрольний рентгенівський знімок пацієнта В., 38 років після obturaції кореневих каналів

Третій візит. Скарги відсутні, нориця не візуалізується. Накладення коффердаму, зняття тимчасової пломби, препаровка порожнини зуба, художня реставрація композитним матеріалом. Пацієнту було надано поради щодо подальшої санації ротової порожнини.

На прицільному внутрішньоротовому рентгенівському знімку, що був зроблений на контрольному обстеженні через 6 місяців (рис. 4.37) можна спостерігати регенерацію твердих тканин, що підтверджує позитивну динаміку та забезпечує оптимістичний прогноз на довгостроковий результат. Отримані результати також підтверджують необхідність враховувати період між отриманням спеціального протипухлинного лікування для проведення інвазивних процедур у ротовій порожнині. Також підтверджена практична необхідність у проведенні превентивної періотомії при лікуванні хронічного апікального періодонтиту для попередження стоматологічних ускладнень у

пацієнтів зі злякисними новоутвореннями на хіміотерапевтичному лікуванні.



Рисунок. 4.37 – Прицільний внутрішньоротовий рентгенівській знімок зуба 3.4 пацієнта В., 38 років після завершення лікування хронічного апікального періодонтиту через 6 місяців.

## РЕЗЮМЕ

Пацієнти з онкологічними захворюваннями, що отримують хіміотерапевтичне лікування стикаються з низкою труднощів, включаючи страждання від хронічної втоми, недостатню фізичну форму та проблеми імунної системи. Симптоми варіюються від втрати смаку, болю та інфекцій до проблем з прийомом твердої їжі. З усіх онкологічних хворих, які отримують звичайну хіміотерапію, існує ризик виникнення запалення пародонту, що супроводжується ясенними кровотечами, сухості у роті (ксеростомія) та розвитку мукозиту від 20 % до 40 %. Лабораторними методами доведено, що ряд ускладнень пов'язані зі збільшенням  $Ca^{2+}$  та зі зниженням ММП-8, а також зі збільшенням рН і остеопонтину. Це зумовлено загальними біологічними функціями матриксної металопротеїнази-8 та остеопонтину в кістковому метаболізмі.

Говорячи про лікування ускладнень стоматологічних захворювань, що залежать від соматичного стану на початку хіміотерапії, необхідно враховувати ступінь обізнаності самих пацієнтів цієї проблеми, оскільки це дозволить попередити виникнення ускладнення та його лікування. Для

оцінки цієї ситуації було проведено 2 соціологічних дослідження хворих на рак, що знаходилися на хіміотерапевтичному лікуванні до війни і під час воєнних дій, шляхом анкетувань

А задля практичного підтвердження необхідності відвідувань лікаря стоматолога пацієнтами, що знаходяться на хіміотерапевтичному лікуванні було розглянуто 10 клінічних випадків.

Отримані дані свідчать про те, що хворі менше турбуються про стоматологічне здоров'я, що значно підвищує ризик виникнення стоматологічних ускладнень під час хіміотерапевтичного лікування через недостатньо сановану порожнину рота. Також підтверджено, що стоматологічні ускладнення важко піддаються лікуванню під час курсу хіміотерапії. Це вимагає спільної співпраці лікаря-онколога та лікаря-стоматолога щодо діагностики захворювання та визначення тактики лікування.

Проте ті пацієнти, які своєчасно звернулися до лікаря, мали значні поліпшення стоматологічного стану порожнини рота. Стоматологічне лікування у цієї категорії пацієнтів призвело також до покращення концентрації маркерів кісткової деструкції в ротовій рідині, що доводить необхідність використання останніх для лабораторного моніторингу ефективності стоматологічного лікування.

Результати даного розділу опубліковані в наукових працях [9, 65, 67].

**РОЗДІЛ 5**  
**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНИХ ЗАХОДІВ**  
**ДІАГНОСТИКИ, ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**  
**СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ З**  
**ОНКОПАТОЛОГІЄЮ**

У дослідженні взяли участь 60 пацієнтів, як чоловіків, так і жінок. Усі респонденти були розподілені на групи за наявністю онкологічних захворювань: 1 група – 20 хворих на рак молочної залози II та III стадії після хіміотерапії, без попереднього стоматологічного лікування, 2 група – 20 хворих на рак молочної залози після хіміотерапії, з попереднім стоматологічним лікуванням, 3 група – контрольна, у групу увійшли 20 осіб без онкологічної та стоматологічної патології. Дозвіл на зарахування та інформована згода були отримані від усіх респондентів.

Для збору статистичних даних пацієнти обстежувалися на кафедрі терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Для обробки даних використовували наявну особисту медичну документацію пацієнтів з медичного центру ONCOLIFE. Для виявлення та підтвердження стоматологічних захворювань використовували клініко-інструментальні методи дослідження: огляд порожнини рота, зондування, пальпацію та перкусію зубів, використання карієс-маркерів.

Гігієнічний статус оцінювали за такими гігієнічними індексами, як ОНІ-S (індекс Гріна-Вермільона), індекс гінгівіту GI (Сілнес-Лоу) та РМА (папілярно-маргінально-альвеолярний індекс). Виявлені уражені карієсом та його ускладненнями зуби класифікували за МКХ-10, ураження слизової класифікували за ВООЗ.

Проведене дослідження показало, що загальний соматичний стан пацієнтів має вплив на об'єктивні показники гігієни ротової порожнини. Ми помітили достовірну різницю між показниками індексної оцінки у пацієнтів з онкопатологією та у осіб без онкологічного захворювання - здорових

добровольців.

Результати поглибленого аналізу індексної оцінки показали вплив проведеної профілактики та лікування стоматологічних ускладнень хіміотерапії на загальний соматичний стан пацієнтів зі злякисними новоутвореннями легень та молочної залози. Нами було виявлено статистично достовірну різницю показників індексної оцінки до та після санації ротової порожнини (табл. 5.1). На основі цих даних ми можемо стверджувати, що профілактика та лікування стоматологічних захворювань не тільки позитивно впливають на стан здоров'я ротової порожнини, а також попереджають можливий розвиток стоматологічних ускладнень від хіміотерапевтичного лікування злякисних новоутворень.

Таблиця 5.1 – Динаміка індексної оцінки гігієнічного статусу порожнини рота у дорослого населення з онкопатологією до та після лікування

Індекс гігієни	Пацієнти з онкозахворюваннями	Пацієнти без онкозахворювань	P-значення, критерій Краскела- Уоліса
ОHI-S до санації	1,75 (1,40 ; 2,20)	1,30 (1,10; 1,50)	0,0033
GI до санації	1,55 (1,10 ; 1,90)	1,10 (0,90;1,30)	0,0005
Індекс РМА до санації %	62,0 (45,0 ; 77,0)	36,0 (32,0;40,0)	<0,0001
ОHI-S після санації	1,25 (1,20;1,90)	1,10 (0,80;1,30)	0,0004
P за критерієм Вілкоксона	<0,001	<0,001	
GI після санації	1,00 (0,80; 1,50)	0,80 (0,60; 1,10)	0,002
P за критерієм Вілкоксона	<0,001	<0,001	
Індекс РМА після санації	40,5 (28,0;55,0)	30,0 (25,0;32,0)	<0,0001
P за критерієм Вілкоксона	<0,001	<0,001	

Аналізуючи результати нашого дослідження ми виявили залежність гігієнічного стану порожнини рота від ступеня та локалізації патологічного соматичного процесу.

Самі найгірші показники індексу ОНІ-S – 1,75, індексу гінгівіту GI – 1,55 та індексу РМА – 62 % ми відзначили в групі пацієнтів з раком легенів. У групі пацієнтів з іншою локалізацією рака показники індексної оцінки були значно вищими. В порівнянні з показниками індексної оцінки представників перших двох груп, ці показники в групі без онкологічної патології були найкращими та склали ОНІ-S – 1,3, індексу гінгівіту GI – 1,1 та індексу РМА – 36% (рис. 5.1)



Рисунок 5.1 – Значення індексів гігієни ОНІ-S, гінгівіту GI та РМА до профілактики та лікування.

Після проведених лікувально-профілактичних заходів, направлених на усунення запальних процесів в порожнині рота, ми відмітили значне покращення гігієнічного стану у пацієнтів всіх груп. Так у пацієнтів, що не мають онкологічної патології, значення індексів статистично відрізнялось від початкових значень, та склали: індекс ОНІ-S – 1,1, індекс гінгівіту GI – 0,8 та індекс РМА – 30%. Ми помітили, що рівень гігієни ротової порожнини

у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями легень гірший, ніж у пацієнтів, хворих на рак молочної залози. Значення індексів у пацієнтів, що хворіли на рак легень після лікування склали ОНІ-S – 1,35, індексу гінгівіту GI – 01,2 та індексу РМА – 42,5 % (рис.5.2).

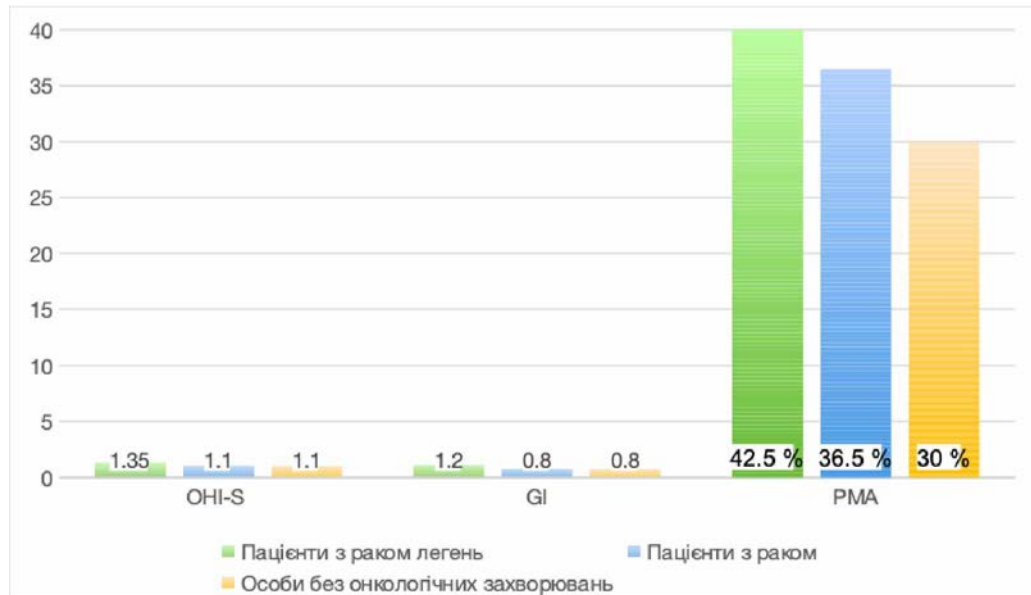


Рисунок 5.2 – Значення індексів гігієни ОНІ-S, гінгівіту GI та РМА після лікування.

Данні нашого дослідження говорять про те, що ми повинні рекомендувати частіше проводити профілактичні заходи пацієнтам з онкопатологією, особливо пацієнтам з раком легень.

Зуби, уражені пульпітом і періодонтитом, класифікували за ММСІ, за перебігом запального процесу. Виявлені ураження слизової оболонки класифікували за класифікацією ВООЗ. Лікування зубів включало: лікування гострого та хронічного карієсу, ендодонтичне лікування гострого/хронічного пульпіту та гострого/хронічного періодонтиту, а також лікування запалення слизової оболонки порожнини рота – мукозиту.

Для профілактики стоматологічних ускладнень онкохворим проводили професійну гігієну та повну санацію ротової порожнини перед

хіміотерапією, яка включала видалення пошкоджених рухомих зубів і коренів.

Імуноферментним методом визначали рівень маркерів кісткової деструкції в ротовій рідині: матриксної металопротеїнази 8 (MMP-8, ELISA Kit "Nycult biotechnology b.v.", НК501-01) та остеопонтину N eBioscience (Bender MedSystems) ELISA); потенціометричним методом з використанням аналізатора електролітів Elite plus – вміст іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та рівень рН.

Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на ПК з пакетом програм Statistica 13, номер ліцензії JPZ804I382130ARCN10-J. Дані перевірялися на нормальність розподілу, також обрано форму представлення даних медіана і міжквартильний інтервал (Me (Q25; Q75)).

Порівняння показників в трьох незалежних групах проводили за критерієм Краскела-Уоліса, в двох незалежних групах – за критерієм Манна-Уїтні, для визначення ефекту профілактичного лікування використовували непараметричний критерій Вілкоксона. Для порівняння якісних даних використовували критерій  $\chi^2$ -квадрат. Відмінності вважали статистично значущими при рівні значущості  $p < 0,05$ .

При клінічному обстеженні хворих на рак молочної залози виявлено наявність гострого (10 %) та хронічного карієсу (50 %), хронічного пародонтиту (30 %), часткової адентії (10 %). У пацієнтів контрольної групи спостерігався подібний розподіл стоматологічної патології.

Захворювання зубів у пацієнтів обох груп супроводжувалися суттєвими змінами кісткового метаболізму, з подальшим різким підвищенням MMP8 у ротовій рідині на фоні зниження концентрації остеопонтину N.

Слід зазначити, що вищевказані патобіохімічні зміни відбувалися за наявності зменшення вмісту іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та зсуву рН у кислу сторону (табл. 5.2)

Таблиця 5.2 – Динаміка змін концентрації маркеру ММП-8, остеопонтину, іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та рН в ротовій рідині пацієнтів з онкопатологією

Показник	Група 1, n=20	Група 2, n=20	Контрольна група, n=20	р- показник за тестом Краскела-Уоліса
$\text{Ca}^{2+}$ , ммоль/л	0.80 [0.70; 0.90]	1.11 [0.90; 1.25] *	1.40 [1.28; 1.60]	0.001
рН	6.70 [6.10; 7.10)	7.35 [6.80; 7.70) *	7.60 [7.10; 8.00]	0.016
ММП-8, нг/мл	8.10 [7.70; 9.50]	4.15 [3.00; 5.20] *	0.34 [0.27; 0.50]	<0.001
Остеопонтин, нг/мл	0.20 [0.20; 0.30]	0.78 [0.40; 0.80] *	1.65 [1.40; 1.90]	<0.001

Примітка: \* - статистично значуща різниця між групами пацієнтами, ті що, пройшли стоматологічне лікування та не пройшли його

У групи пацієнтів, які пройшли стоматологічне лікування, зміни кісткового метаболізму були менш виражені. Таким чином, підвищення концентрації ММП8 було менш інтенсивним порівняно з пацієнтами 1 групи і становило 91 % проти 96 % у 1 групі порівняно з контрольною групою. Підвищення ММП8 відбувалося на тлі зниження концентрації остеопонтину, причому його зниження у пацієнтів 1 групи було більш інтенсивним і становило 88 % проти 53 % у пацієнтів 2 групи (рис. 5.3).

Аналіз отриманих даних свідчить про посилення процесів кісткової деструкції та загальних метаболічних порушень у хворих на рак молочної залози та рак легень. Це пов'язано переважно з небажаною побічною дією хіміопрепаратів на кісткову тканину та загальною імуносупресією у цієї категорії пацієнтів.

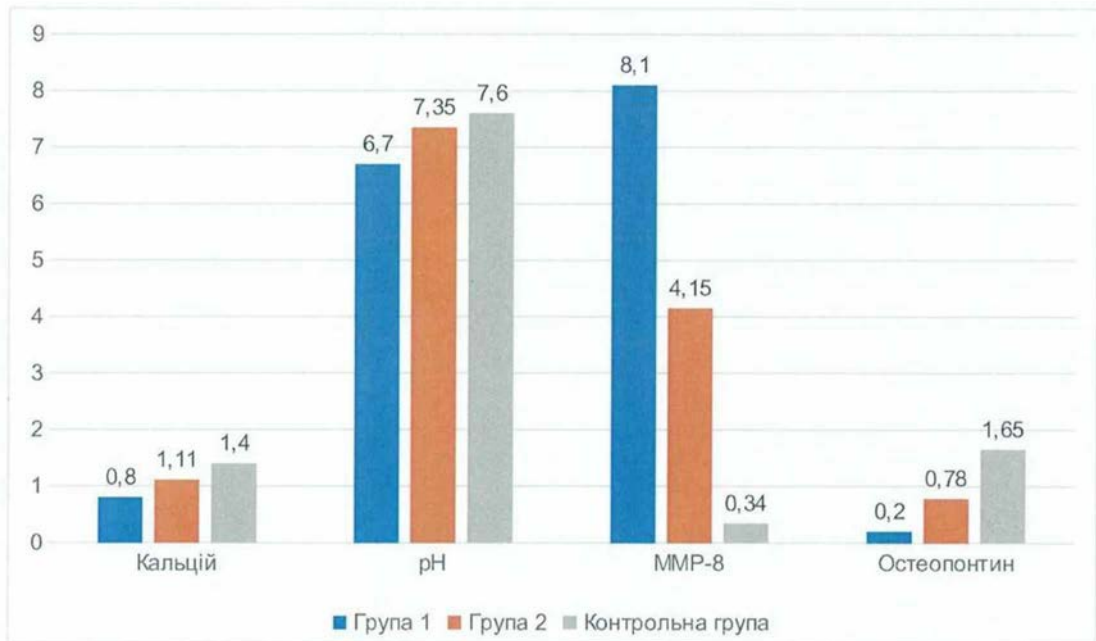


Рисунок 5.3 – Концентрації ММП-8, остеопонтину іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та рН в ротовій рідині пацієнтів з онкопатологією після лікування.

Вивчаючи зміни біохімічних показників ротової рідини ми ще раз підтвердили точку зору, що наше лікування та профілактичні заходи впливають на загальний стан пацієнта та готовність продовжувати лікування онкопатології.

Концентрація іонів  $\text{Ca}^{2+}$  мала тенденцію до росту з 0,8 ммоль/л у групі з раком легенів до 1,11 ммоль/л у групі з іншою локалізацією патології та максимальним значенням 1,4 ммоль/л у осіб без онкопатології. Ми помітили також позитивну динаміку у змінах рН ротової рідини. Так після лікування значення рН у пацієнтів з онкопатологією складає 7,35, у пацієнтів з раком легенів 6,7.

Що стосується показників маркерів кісткової тканини, то концентрація ММП-8 досягали значень від 8,1 до 0,34 нг/мл, маркеру остеопонтину змінювалися від 0,2 до 1,65 нг/мл та залежали від локалізації та наявності онкологічного патологічного процесу.

Крім того, було виявлено достовірний кореляційний зв'язок між досліджуваними показниками (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Залежність значень між маркерами кісткового метаболізму концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та рН у хворих з онкопатологією

Показники	$\text{Ca}^{2+}$ , ммоль/л	рН	ММП-8, нг/мл	Остеопонтин, нг/мл
$\text{Ca}^{2+}$ , ммоль/л	1.00	0.35	-0.64	0.58
рН	0.35	1.00	-0.52	0.39
ММП-8, нг/мл	-0.64	-0.52	1.00	-0.80
Остеопонтин, нг/мл	0.58	0.39	-0.80	1.00

Таблиця 5.3 демонструє, що збільшення  $\text{Ca}^{2+}$  пов'язане зі зниженням ММП-8, а також зі збільшенням рН і остеопонтину. У свою чергу, рН має зворотній зв'язок середньої сили з ММП-8 та прямий зв'язок середньої сили з остеопонтином. ММП-8 з остеопонтином пов'язані сильним зворотнім зв'язком, тобто збільшення рівня одного з них може свідчити про зменшення іншого.

Визначені кореляції зумовлені загальними біологічними функціями матричної металопротеїнази-8 та остеопонтину в кістковому метаболізмі. Таким чином, на фоні запальних процесів і деструкції тканини пародонту у місці запалення спостерігається підвищена продукція протеолітичних ферментів, у тому числі ММП-8, що є результатом реакції епітеліальних клітин та імунної системи на мікробну інвазію. Це призводить до руйнування внутрішньоклітинного матриксу; внаслідок цього виникають пародонтальні кишень, патологічна рухливість і зміщення зубів, резорбція міжальвеолярних перегородок, остеопороз. Бактеріальні колагенази діють інакше, а саме розщеплюють колаген у різних ділянках, утворюючи багато коротких пептидних фрагментів. Мікроорганізми взаємодіють з епітеліальними клітинами ясен через ТЛ-рецептори (toll-like receptors). У відповідь клітини секретують інтерлейкін (IL) 1, фактор некрозу пухлин (TNF $\alpha$ ), ММП і антимікробні пептиди. Цитокіни (IL-1, -8, -12, TNF $\alpha$ )

стимулюють міграцію інших типів імунних клітин до місця запалення. Активовані макрофаги продукують iL12 та інтерферон  $\gamma$ . При хронічному перебігу процесу морфологічна картина у місці запалення нагадує таку як при гіперчутливості уповільненого типу. Присутність iL12 прискорює хемотаксис і згодом активує макрофаги та Т-хелпери 1 типу. При загостренні хронічного періодонтиту у вогнищах запалення переважають В-клітини, плазматичні клітини, Т-хелпери 2 типу. Стимуляція цих клітин бактеріальними продуктами (наприклад, ліпополісахаридами) викликає секрецію цитокінів IL1 і TNF $\alpha$ , які можуть опосередковано індукувати диференціювання попередників остеокластів і подальшу їх активацію. Диференціація остеобластів залежить від синтезу цими клітинами так званого остеопротегеринового ліганду (RANKL). Навпаки, активовані Т-клітини через синтез RANKL можуть безпосередньо прискорювати диференціювання остеобластів. RANKL переважно синтезується в клітинах Th-1. Таким чином, Т-клітини типу Th-1 переважно беруть участь у дії Т-клітин на резорбцію кісткової тканини при пародонтиті. Відповідно, пригнічення гуморального і особливо клітинного імунітету у хворих на рак молочної залози та рак легень призводить до ще більш вираженого розпаду цих молекулярних одиниць, що було зафіксовано у хворих 1 групи.

На фоні деструкції клітин кісткової тканини та підвищення MMP-8 у ротовій рідині реєстрували зниження остеопонтину, що вказувало на деградацію процесів остеосинтезу. Відомо, що остеопонтин є позаклітинним структурним білком і органічною складовою кісткової тканини. Він розташований на плечі q хромосоми 4, складається з 300 амінокислотних залишків і багатий на залишки аспарагінової або глютамінової кислот, які надають йому високий негативний заряд. Остеопонтин експресується в різних тканинах, таких як кістки, зуби, нирки, ендометрій та епітелій, а також він міститься в макрофагах, різних типах пухлин, Т-клітинах і гладком'язових клітинах. Цей білок бере участь у резорбції кісток, імунній функції, ангиогенезі, виживанні клітин, загостренні

ран і розвитку раку. Остеопонтин пов'язаний з ремоделюванням кісток, хемотаксисом, активацією клітин і апоптозом. У кістковій тканині остеокласти руйнують стару кісткову тканину, яка є попередником для утворення нової кісткової тканини. Остеопонтин може впливати на гомеостаз кісток шляхом посилення диференціювання або активності остеокластів. Менш виражене зниження цього показника у пацієнтів 2 групи, на нашу думку, безпосередньо пов'язане з проведеними лікувальними заходами, що обмежують запальні процеси деструкції тканин пародонта.

Таким чином, лабораторним методом дослідження доведено, що ті онкохворі пацієнти, які знаходились у 2-й групі, зберегли достатній рівень остеопонтину і це вказує на менший ризик розвитку стоматологічних ускладнень і свідчить про ефективність впроваджених заходів профілактики та лікування.

#### **РЕЗЮМЕ**

Для розробки заходів профілактики та стоматологічного лікування було проведено дослідження, в якому взяли участь 90 пацієнтів, як чоловіків, так і жінок. Усі учасники були розподілені на групи: 1 група – 30 хворих на рак молочної залози, 2 група – 30 хворих на рак легень, у контрольну групу увійшли 30 осіб без онкологічної патології - здорові добровольці.

Для виявлення та підтвердження стоматологічних захворювань використовували клініко-інструментальні методи дослідження: огляд порожнини рота, зондування, пальпацію та перкусію зубів, використання карієс-маркерів. Гігієнічний статус оцінювали за такими гігієнічними індексами, як ОНІ-S (індекс Гріна-Вермільона), індекс гінгівіту GI (Сілнес-Лоу) та РМА (папілярно-маргінально-альвеолярний індекс). Виявлені уражені карієсом та його ускладненнями зуби класифікували за МКХ-10.

Для профілактики стоматологічних ускладнень онкохворим проводили професійну гігієну та повну санацію ротової порожнини перед

хіміотерапією, яка включала лікування карієсу та його ускладнень щадними методиками, лікування мукозиту нейтральними антисептичними розчинами, видалення пошкоджених рухомих зубів та коренів.

Імуноферментним методом визначали рівень маркерів кісткової деструкції в ротовій рідині: матриксної металопротеїнази-8, остеопонтину N, вміст іонів  $Ca^{2+}$  та рівень рН.

Аналіз отриманих даних свідчить про посилення процесів кісткової деструкції та загальних метаболічних порушень у хворих на рак молочної залози та рак легень. Це пов'язано переважно з небажаною побічною дією хіміопрепаратів на кісткову тканину та загальною імуносупресією у цієї категорії пацієнтів.

Таким чином, лабораторним методом дослідження доведено, що ті онкохворі пацієнти, які отримували попереднє стоматологічне лікування після хіміотерапії, зберегли достатній рівень остеопонтину і це вказує на менший ризик розвитку стоматологічних ускладнень і свідчить про ефективність впроваджених заходів профілактики та лікування.

Результати даного розділу опубліковані в науковій праці [63].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

За даними ВООЗ, рак молочної залози та рак легень є одними з найпоширеніших форм онкології. У 2020 році у 2,3 мільйона жінок було діагностовано рак молочної залози та зареєстровано 685 000 смертей від цієї хвороби по всьому світу. На кінець 2020 року зареєстровано 7,8 мільйона жінок, у яких за останні п'ять років їх життя був діагностований рак молочної залози. Ці статистичні данні свідчать, що цей вид раку є найпоширенішим у світі. Кількість років життя з поправкою на непрацездатність (DALY) жінок, в яких у всьому світі діагностовано рак, перевищує кількість будь-якого іншого типу раку, характерного для жінок. Рак молочної залози зустрічається в усьому світі у жінок будь-якого віку після статевого дозрівання, але кількість онкологічно хворих з віком зростає.

Пацієнтки зі злоякісними новоутвореннями молочної залози та легень, що отримують хіміотерапевтичне лікування, стикаються з низкою труднощів, включаючи страждання від хронічної втоми, недостатню фізичну форму та проблеми імунної системи. Загальний соматичний статус пацієнтів та його ускладнення впливають на стан хворого, також сприяють виникненню гострих, або загостренню хронічних стоматологічних захворювань. Серед них потрібно виділити такі ускладнення, як: ксеростомія, дисгевзія, геморагічні мукозити, а також герпетичні, бактеріальні та грибкові інфекції [31, 55, 99, 142, 156].

Використання стоматологічних критеріїв для оцінки якості життя онкологічних пацієнтів є особливо важливим у стоматологічній практиці, оскільки дає змогу оцінити ступінь погіршення стану здоров'я ротової порожнини за наявності основного захворювання. Останнім часом у клінічну практику активно впроваджуються методи лабораторного скринінгу порожнини рота.

Дослідження показників біомаркерів є важливим для встановлення індивідуального підходу в сучасній медичній практиці. Запалення слизової оболонки, пов'язане з хіміотерапією, призводить до часткового відторгнення епітелію ротової порожнини, в результаті чого виникає ризик інфікування відкритої раньової поверхні. Може приєднатися бактеріальна, вірусна або грибкова інфекція. Саме тому необхідно до проведення спеціального комплексного лікування проводити профілактичний стоматологічний огляд.

Лікар-стоматолог повинен звертати велику увагу на стан слизової оболонки, стан твердих тканин зубів, на якість наявних протезних конструкцій. Санація ротової порожнини перед комплексним лікуванням пацієнтів з онкопатологією важливий етап, що покращує загальне самопочуття пацієнтів при проведенні хіміотерапії.

Для вивчення розповсюдженості ускладнень хіміотерапії було проаналізовано дані пацієнтів з онкологією без хірургічного втручання, досліджено структуру стоматологічних ускладнень до та після хіміотерапевтичного лікування, визначено ефективність проведеної стоматологічної профілактики. Для цього було проведено збір статистичного матеріалу серед хворих на рак, що знаходилися на хіміотерапевтичному лікуванні в медичному центрі ONCOLIFE (м. Запоріжжя). Для виявлення та підтвердження стоматологічних захворювань використовувались клінічні та інструментальні методи дослідження. Для профілактики стоматологічних ускладнень у онкохворих проводили професійну гігієну та повну санацію порожнини рота до початку хіміотерапевтичного лікування.

За отриманими даними, до початку хіміотерапевтичного лікування стоматологічні ускладнення мали 70% пацієнтів з раком легень, 66,7 % пацієнтів з раком молочної залози, 57,7% осіб без онкологічних захворювань. Зокрема, карієс дентину та хронічний апікальний періодонтит були найбільш розповсюджені у досліджуваних пацієнтів.

Перед початком призначеного хіміотерапевтичного лікування, пацієнтам було запропоновано у разі потреби безкоштовно звертатись за стоматологічною допомогою.

Через 3 місяці після початку хіміотерапевтичного лікування пацієнтів було запрошено на огляд з метою оцінки стану ротової порожнини. Виявлено, що пацієнти, яким була проведена санація порожнини рота, значно менше скаржились на стан здоров'я ротової порожнини протягом хіміотерапевтичного лікування.

Пацієнти, що були більше сконцентровані на протипухлинному лікуванні, поскаржились на прояви запалення слизової оболонки, оскільки їм не проводилась санація порожнини рота. Відзначено у цих пацієнтів незадовільну гігієну порожнини рота, нашарування на зубах та яснах, карієс, вторинну адентію.

У результаті дослідження було встановлено, що ускладнення хіміотерапії виникли у пацієнтів з незадовільною гігієною порожнини рота. Це свідчить про те, що фактор інфекції також відіграє роль за рахунок стоншення слизової оболонки та зниження її бар'єрної функції. Результати погоджуються із даними Во-Young Hong [35], Sonis S. T. та співав. [89].

Говорячи про лікування стоматологічних ускладнень у пацієнтів зі злякисними новоутвореннями що отримують хіміотерпію, необхідно враховувати ступінь обізнаності самих пацієнтів цієї проблеми, оскільки це дозволить попередити виникнення ускладнення та його лікування. Необхідність хворого на злякисне новоутворення бути проінформованим про його клінічну ситуацію та про методи лікування, а також необхідність контролювати симптоми, отримати запевнення та підтримку є важливими потребами. Зі стратегічної точки зору, ефективне спілкування є основою хороших терапевтичних відносин, і коли хороші терапевтичні відносини встановлюються у поєднанні з професійними навичками, є всі умови для ефективного та дієвого втручання у проблему, яка перед нами представлена.

Як медичні працівники, ми повинні володіти знаннями та

практичними навичками, щоб виконувати нашу роботу якнайкраще, але абсолютно необхідно вміти спілкуватися. Комунікація – це завдання, яке ми повинні навчитися виконувати правильно, щоб воно відповідало нашій професійній практиці та цілям, яких ми хочемо досягти.

Для оцінки цієї ситуації було проведено 2 соціологічних дослідження хворих на рак, що знаходилися на хіміотерапевтичному лікуванні до війни і під час воєнних дій, шляхом анкетувань. Респонденти відповідали на запитання анкети добровільно і анонімно.

За результатами нашого соціологічного дослідження з'ясувалося, що лише 17,6% опитуваних регулярно відвідують лікаря стоматолога. Значна частина респондентів, 75%, відвідують стоматологічний кабінет за потребою, а 7,4% зовсім не зверталися до лікаря за останній час. На наш погляд така низька відвідуваність лікаря стоматолога пов'язана з тими соціально-економічними умовами, що створилися в нашій країні на сьогодні.

На жаль, лише 16,18% пов'язують значне погіршення стану ротової порожнини безпосередньо саме з призначенням хіміотерапевтичного лікування. Анкетування також підтвердило, що у 22,06 % опитуваних хіміотерапія викликала погіршення стоматологічного статусу вже на фоні хронічних стоматологічних захворювань, такі як карієс дентину у 5,88 %, пульпіт та хронічний апікальний періодонтит, 17,65% поскаржились на запалення слизової оболонки. Також відмічають погіршення стану слизової оболонки навколо знімних та незнімних зубних протезів у 26,47 % випадків. Під час проведення анкетування, було помічено, що переважна кількість онкологічних хворих 72,06 % (жінок 27,94 % та 44,12 % чоловіків) під час проведення анкетування не приховували відсутності зацікавленості у наших запитаннях, не дуже уважно читали та заповнювали документи. На нашу думку, це пов'язано з їхнім складним психоемоційним станом через тиск онкологічного захворювання, та тяжким фізичним станом після отриманого хіміотерапевтичного лікування.

Під час третього етапу дослідження було проаналізовано дані пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями молочної залози та легень, досліджено структуру стоматологічних ускладнень до та після хіміотерапевтичного лікування, визначено ефективність проведеної стоматологічної профілактики. За отриманими даними, до початку хіміотерапевтичного лікування стоматологічні ускладнення мали 70 % пацієнтів з раком легень, 66,7 % пацієнтів з раком молочної залози, 70 % осіб без онкологічних захворювань, тобто не спостерігалось статистично значущої різниці між групами ( $p>0,05$ ).

Карієс емалі мали 26,7% пацієнтів з раком легень, 13,3% пацієнтів з раком молочної залози, 20,0% осіб без онкологічних захворювань. Пульпіт мали 6,7% осіб без онкологічних захворювань. Гострий апікальний періодонтит мали 3,3% осіб без онкологічних захворювань. Мукозит мали 13,33 % пацієнтів з раком легень, 16,67 % пацієнтів з раком молочної залози. Мукозиту ми не виявили у осіб без онкологічних захворювань. За гострими стоматологічними ускладненнями не спостерігалось статистично значущої різниці між групами ( $p>0,05$ ), проте за гострим мукозитом наявна різниця між пацієнтами з онкологічними захворюваннями (15,0 %) та особами без онкологічних.

Карієс дентину мали 70% пацієнтів з раком легень, 66,7 % пацієнтів з раком молочної залози, 56,7 % особи без онкологічних захворювань. Дегенерацію пульпи мали 10 % пацієнтів з раком легень, 13,3 % пацієнтів з раком молочної залози мали. Хронічний апікальний періодонтит мали 33,3 % пацієнтів з раком легень, 13,3 % пацієнтів з раком молочної залози, 33,3 % особи без онкологічних захворювань. Таким чином, за хронічними стоматологічними ускладненнями не спостерігалось статистично значущої різниці між групами ( $p>0,05$ ).

А задля практичного підтвердження необхідності відвідувань лікаря стоматолога пацієнтами, що знаходяться на хіміотерапевтичному лікуванні було розглянуто 12 клінічних випадків.

Отримані дані свідчать про те, що хворі менше турбуються про стоматологічне здоров'я, що значно підвищує ризик виникнення стоматологічних ускладнень під час хіміотерапевтичного лікування через недостатньо сановану порожнину рота. Також підтверджено, що стоматологічні ускладнення важко піддаються лікуванню під час курсу хіміотерапії. Це вимагає спільної співпраці лікаря-онколога та лікаря-стоматолога щодо діагностики захворювання та визначення тактики лікування.

Проте ті пацієнти, які своєчасно звернулися до лікаря, мали значні поліпшення стоматологічного стану порожнини рота [10-12, 63, 67]. Стоматологічне лікування у цієї категорії пацієнтів призвело також до покращення концентрації маркерів кісткової деструкції в ротовій рідині, що доводить необхідність використання останніх для лабораторного моніторингу ефективності стоматологічного лікування. Результати проведених досліджень корелюють із даними дослідників Alfonso Vidal-Casariego [117], Rajesh V. L. [146], Yuan A. та співав. [215].

Для розробки заходів профілактики та стоматологічного лікування було проведено дослідження, в якому взяли участь 60 пацієнтів, як чоловіків, так і жінок. Усі респонденти були розподілені на групи: 1 група – 20 хворих після хіміотерапії, без попереднього стоматологічного лікування, 2 група – 20 хворих після хіміотерапії, з попереднім стоматологічним лікуванням, у контрольну групу увійшли 20 осіб без онкологічної та стоматологічної патології.

Для виявлення та підтвердження стоматологічних захворювань використовували клініко-інструментальні методи дослідження: огляд порожнини рота, зондування, пальпацію та перкусію зубів, використання каріес-маркерів. Гігієнічний статус оцінювали за такими гігієнічними індексами, як ОНІ-S (індекс Гріна-Вермільона), індекс гінгівіту GI (Сілнес-Лоу) та РМА (папілярно-маргінально- альвеолярний індекс). Виявлені уражені каріесом та його ускладненнями зуби класифікували за МКХ-10,

ураження слизової класифікували за ВООЗ.

Для профілактики стоматологічних ускладнень онкохворим проводили професійну гігієну та повну санацію ротової порожнини перед хіміотерапією, яка включала видалення пошкоджених рухомих зубів і коренів.

Було виявлено залежність гігієнічного стану порожнини рота від ступеня та локалізації патологічного соматичного процесу.

Самі найгірші показники індексу ОНІ-S – 1,75, індексу гінгівіту GI – 1,55 та індексу РМА – 62% ми відзначили в групі пацієнтів з раком легенів. У групі пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями молочної залози показники індексної оцінки були значно вищими. В порівнянні з показниками індексної оцінки представників перших двох груп, ці показники в групі без онкологічної патології були найкращими та склали ОНІ-S – 1,3, індексу гінгівіту GI – 1,1 та індексу РМА – 36%.

Після проведеної санації порожнини рота та профілактичних заходів направлених на усунення запальних процесів в порожнині рота, ми помітили значне покращення гігієнічного стану у пацієнтів всіх груп. Так у пацієнтів, що не мають онкологічної патології, значення індексів статистично відрізнялось від початкових значень та склали ОНІ-S – 1,1, індексу гінгівіту GI – 0,8 та індексу РМА – 30%. Значення індексів у пацієнтів, що хворіли на рак легенів після лікування склали ОНІ-S – 1,35, індексу гінгівіту GI – 0,2 та індексу РМА – 42,5%. Дані доповнюють результати інших досліджень Lakshmi P. V. [45], Ladgotra A. та співав. [84], Laheij A. M. та співав. [85].

Для уточнення клінічної картини було визначено імуноферментним методом визначали рівень маркерів кісткової деструкції в ротовій рідині: матриксної металопротеїнази 8 (MMP-8, ELISA Kit "Nucult biotechnology b.v.", НК501-01) та остеопонтину N eBioscience (Bender MedSystems) ELISA); потенціометричним методом з використанням аналізатора електролітів Elite plus – вміст іонів  $Ca^{2+}$  та рівень рН.

Захворювання зубів у пацієнтів обох груп супроводжувалися суттєвими змінами кісткового метаболізму з подальшим різким підвищенням MMP8 у ротовій рідині на фоні зниження концентрації остеопонтину. Слід зазначити, що вищевказані патобіохімічні зміни відбувалися за наявності зменшення вмісту іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та зсуву рН у кислу сторону. У групи пацієнтів, які пройшли стоматологічне лікування, зміни кісткового метаболізму були менш виражені. Таким чином, підвищення концентрації MMP8 було менш інтенсивним порівняно з пацієнтами 1 групи і становило 91 % проти 96 % у 1 групі порівняно з контрольною групою. Підвищення MMP8 відбувалося на тлі зниження концентрації остеопонтину, причому його зниження у пацієнтів 1 групи було більш інтенсивним і становило 88 % проти 53 % у пацієнтів 2 групи.

Визначені кореляції зумовлені загальними біологічними функціями матриксної металопротеїнази-8 та остеопонтину в кістковому метаболізмі. Таким чином, на фоні запальних процесів і деструкції тканини пародонту, у місці запалення спостерігається підвищена продукція протеолітичних ферментів, у тому числі MMP8, що є результатом реакції епітеліальних клітин та імунної системи на мікробну інвазію. Це призводить до руйнування внутрішньоклітинного матриксу; внаслідок цього виникають пародонтальні кишень, патологічна рухливість і зміщення зубів, резорбція міжальвеолярних перегородок, остеопороз. Бактеріальні колагенази діють інакше, а саме розщеплюють колаген у різних ділянках, утворюючи багато коротких пептидних фрагментів. Мікроорганізми взаємодіють з епітеліальними клітинами ясен через TL-рецептори (toll-like receptors). У відповідь клітини секретують інтерлейкін (IL) 1, фактор некрозу пухлин ( $\text{TNF}\alpha$ ), ММП і антимікробні пептиди. Цитокіни (IL-1, -8, -12,  $\text{TNF}\alpha$ ) стимулюють міграцію інших типів імунних клітин до місця запалення. Активовані макрофаги продукують iL12 та інтерферон  $\gamma$ . При хронічному перебігу процесу морфологічна картина у місці запалення нагадує таку як при гіперчутливості уповільненого типу. Присутність iL12 прискорює

хемотаксис і згодом активує макрофаги та Т-хелпери 1 типу. При загостренні хронічного періодонтиту у вогнищах запалення переважають В-клітини, плазматичні клітини, Т-хелпери 2 типу. Стимуляція цих клітин бактеріальними продуктами (наприклад, ліпополісахаридами) викликає секрецію цитокінів IL1 і TNF $\alpha$ , які можуть опосередковано індукувати диференціювання попередників остеокластів і подальшу їх активацію. Диференціація остеобластів залежить від синтезу цими клітинами так званого остеопротегеринового ліганду (RANKL). Навпаки, активовані Т-клітини через синтез RANKL можуть безпосередньо прискорювати диференціювання остеобластів. RANKL переважно синтезується в клітинах Th-1. Таким чином, Т-клітини типу Th-1 переважно беруть участь у дії Т-клітин на резорбцію кісткової тканини при пародонтиті. Відповідно, пригнічення гуморального і особливо клітинного імунітету у хворих на РМЗ призводить до ще більш вираженого розпаду цих молекулярних одиниць, що було зафіксовано у хворих 1 групи.

На фоні деструкції клітин кісткової тканини та підвищення MMP8 у ротовій рідині реєстрували зниження остеопонтину, що вказувало на деградацію процесів остеосинтезу. Відомо, що остеопонтин є позаклітинним структурним білком і органічною складовою кісткової тканини. Він розташований на плечі q хромосоми 4, складається з 300 амінокислотних залишків і багатий на залишки аспарагінової або глутамінової кислот, які надають йому високий негативний заряд. Остеопонтин експресується в різних тканинах, таких як кістки, зуби, нирки, ендометрій та епітелій, а також він міститься в макрофагах, різних типах пухлин, Т-клітинах і гладком'язових клітинах. Цей білок бере участь у резорбції кісток, імунній функції, ангиогенезі, виживанні клітин, загоєнні ран і розвитку раку. Остеопонтин пов'язаний з ремоделюванням кісток, хемотаксисом, активацією клітин і апоптозом. У кістковій тканині остеокласти руйнують стару кісткову тканину, яка є попередником для утворення нової кісткової тканини. Остеопонтин може впливати на

гомеостаз кісток шляхом посилення диференціювання або активності остеокластів. Менш виражене зниження цього показника у пацієнтів 2 групи, на нашу думку, безпосередньо пов'язане з проведеними лікувальними заходами, що обмежують запальні процеси деструкції тканин пародонта.

Аналіз отриманих даних свідчить про посилення процесів кісткової деструкції та загальних метаболічних порушень у хворих на рак молочної залози. Це пов'язано переважно з небажаною побічною дією хіміопрепаратів на кісткову тканину та загальною імуносупресією у цієї категорії пацієнтів. Отримані результати дослідження доповнюють відомі факти інших досліджень R. Terracciano [28], Soraiya Ebrahimpour Koujan та співав. [103], M. A. Elbaiomy [129], M. Mirza [130].

Таким чином, лабораторним методом дослідження доведено, що ті онкохворі пацієнти, які отримували попереднє стоматологічне лікування після хіміотерапії, зберегли достатній рівень остеопонтину і це вказує на менший ризик розвитку стоматологічних ускладнень і свідчить про ефективність впроваджених заходів профілактики та лікування [63, 65].

Аналіз та узагальнення результатів проведеного дослідження дозволили сформулювати представлені далі висновки.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішена актуальна задача стоматології, а саме удосконалення діагностики та лікування стоматологічних ускладнень у пацієнтів з онкопатологією, що отримують хіміотерапію.

1. У пацієнтів з онкозахворюваннями, що отримують хіміотерапію, найчастіше із стоматологічних хвороб зустрічається карієс дентину (у 68,3 %), хронічний апікальний періодоніт (у 23,3 %) і мукозит слизової оболонки (15,0 %).

2. Проведення лікувально-профілактичних заходів пацієнтам з онкозахворюваннями позитивно впливає на показники гігієни порожнини рота: ОНІ-S зменшується з 1,75 до 1,25; РМА – з 62,0 % до 40,5 %; GI – з 1,55 до 1,0;

3. У більшості пацієнтів з онкопатологією низький рівень стоматологічної культури. Значна частина (69,12 %) пацієнтів не змінює ставлення до стоматологічного здоров'я після виявлення онкологічного захворювання, регулярно відвідують лікаря стоматолога лише 30,88 %.

4. Онкозахворювання та хіміотерапія викликають деструкцію кісткової тканини щелеп. Визначено зміни показників маркерів ротовій рідині майже у двічі:  $Ca^{2+}$  (до 0,8), MMP-8 (8,10 нг/мл), остеопонтин (0,2 нг/мл).

5. Стоматологічні лікувально-профілактичні заходи сповільнюють деструктивний вплив на кісткову тканину щелеп онкологічного процесу та хіміотерапії. Визначено позитивні зміни показників маркерів кісткової деструкції в ротовій рідині:  $Ca^{2+}$  (до 1,11;  $p < 0.001$ ), MMP-8 (до 4,15 нг/мл;  $p = 0,016$ ), остеопонтин (до 0,78 нг/мл;  $p < 0.001$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Враховуючи вплив соматичної патології на стан стоматологічного здоров'я, рекомендуємо не менше 4 разів на рік проводити обстеження хворих з онкопатологією та профілактичні заходи стоматологічних захворювань.

Доцільно використовувати матриксну металопротеїназу-8 як маркер діагностики вже існуючих стоматологічних захворювань у хворих з онкопатологією, а також для лабораторного скринінгу ефективності стоматологічного лікування у пацієнтів і перспективність їх використання як мішеней фармакологічного впливу на кісткову тканину.

Доцільно проводити періодичні соціологічні дослідження, щодо впливу соматичної патології на стоматологічний статус для підвищення мотивації хворих до виконання рекомендацій стоматолога.

Доцільно проводити періодичні тренінги з психосоціальної підтримки для медичного персоналу, який проводить стоматологічне лікування для пацієнтів з онкопатологією, з метою підвищення терапевтичних відносин, покращення комунікативних навичок та запобігання вигоранню.

Доцільно рекомендувати пацієнтам зі злякисними новоутвореннями відвідування психоонколога для відновлення та стабілізації впевненості в собі, підтримки у боротьбі, опрацюванні змін у важливих взаєминах, підтримки та роботи з травмуючими ситуаціями та переживаннями під час лікування, проведення когнітивно-поведінкової терапії: пошуку ресурсів та заохочення активності в плануванні конкретних дій, що посилюють впевненість у собі та доводять здатність пацієнтів бути ефективними.

Доцільно використовувати рівень маркерів кісткової деструкції в ротовій рідині, а саме матриксну металопротеїназу-8, остеопонтину N, вміст іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та рівень рН для своєчасного виявлення стоматологічного захворювання на початковому етапі розвитку у хворих з онкопатологією та

негайного надання стоматологічної допомоги з метою попередження виникнення подальших стоматологічних ускладнень.

Доцільно проводити щадні, атравматичні та малоінвазивні методи лікування стоматологічних ускладнень у пацієнтів з онкопатологією. Рекомендовано проводити лікувально-профілактичні заходи до початку хіміотерапевтичного лікування, або в перервах між курсами хіміотерапії. Використовувати антисептичні розчини нейтрального складу без вмісту спирту та хлоргексидину, пломбувальні матеріали з виділенням фтору та високою адгезією до твердих тканин.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру. Київ, 2020. № 21: Рак в Україні, 2018-2019. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. URL : [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_21/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm).
2. Деньга О. В., Шумилина Е. С. Стоматологический статус больных раком молочной железы после химиотерапии. *Вісник стоматології*. 2012. № 4. С. 32–34.
3. Набряковий рак грудної залози: клінічна картина, перебіг та лікування (огляд літератури та результати власних досліджень) / І. І. Смоланка та ін. *Клиническая онкология*. 2016. № 1. С. 28–31.
4. Рак в Україні, 2019-2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень Національного карцер-реєстру України*. 2021. № 22.
5. Набряковий рак грудної залози: клінічна картина, перебіг та лікування (огляд літератури та результати власних досліджень) / Смоланка І. І. та ін. *Клінічна онкологія*. 2016. № 1 (21). С. 28–31.
6. Філон А. Лікування симптоматичного апікального періодонтиту у хворого на рак легенів. *Мультидисциплінарний підхід в діагностиці, лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань*: зб. матеріалів 4-го Нац. Укр. Стоматологічного конгресу. Київ, 2017. – С. 18.
7. Філон А. М. Дослідження стоматологічних ускладнень та їх профілактики у хворих на рак молочної залози й рак легень у Запорізькій області. *Oral and General Health*: зб. матеріалів 6-го Нац. укр. стомат. конгресу (22-23 жовт. 2021). Київ, 2021. С. 8–9. URL : <https://doi.org/10.22141/ogh.2.3.2021.2407>.
8. Філон А. М. Стан стоматологічного здоров'я у хворих на рак молочної залози, що вимушено лікуються в установах зони проведення

бойових дій: результати соціологічного опитування. *Львівський клінічний вісник*. 2024. № 3. С. 52–56. DOI : 10.25040/lkv2024.03.052.

9. Філон А. М., Возний О. В. Особливості ендодонтичного лікування хронічного симптоматичного періодонтиту на тлі онкологічного захворювання та хіміотерапії. *Експериментальна та клінічна стоматологія*. 2019. № 1-2 (06-07). С. 8–11. DOI : <https://doi.org/10.35339/ecd.2019.1-2.8-11>.

10. Філон А. М., Возний О. В., Колеснік О. П. Особливості надання стоматологічної допомоги пацієнтам зі злякисними новоутвореннями під час хіміотерапії. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. № 4. С. 52–56. DOI : 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-52-56.

11. Філон А. М., Колеснік О. П., Возний О. В. Вплив хіміотерапевтичного лікування онкологічних хворих на стан стоматологічного здоров'я за даними анкетування. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 1. С. 373–376. DOI : 10.29254/2077-4214-2021-1-159-373-376.

12. Філон А. М., Колеснік О. П., Возний О. В. Дослідження стоматологічного статусу пацієнтів, хворих на рак молочної залози і рак легень, у Запорізькій області. *Українській стоматологічний альманах*. 2022. № 2. С. 63–72. DOI : [10.31718/2409-0255.2.2022.13](https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2022.13).

13. Філон А. Особливості надання стоматологічної допомоги онкохворим. *Стоматологія Придніпров'я* : зб. матеріалів 5-ї (V) Міжн. наук.-практ. конф. Дніпро-Запоріжжя, 2019. – С. 29–30

14. Філон А. Особливості надання стоматологічної допомоги пацієнтам зі злякисними новоутвореннями під час хіміотерапії. // IV Хортицький стоматологічний форум. – 2018. – №1. – С. 52–56.

15. Філон А. Розповсюдженість основних стоматологічних захворювань у пацієнтів з онкопатологією. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* : зб. матеріалів Міжн. наук.-практ. конф. Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. С. 99–100.

16. A functional genetic screen reveals new regulators of  $\beta$ 1-integrin activity / Pellinen T. et al. *J. Cell Sci.* 2012. Vol. 125. P. 649–661.

17. Alleviation of dry mouth by saliva substitutes improved swallowing ability and clinical nutritional status of post-radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial / S. Nuchit et al. *Support Care Cancer.* 2020. Vol. 28. P. 2817–2828.

18. Almendra Mattos R. M., de Mendonça R. M. H., Dos Santos Aguiar S. Adherence to dental treatment reduces oral complications related to cancer treatment in pediatric and adolescent patients. *Supp. Care Cancer.* 2020. Vol. 28 (2). P. 661–670. DOI: 10.1007/s00520-019-04857-3.

19. Alvariño-Martín C., Sarrión-Pérez M. G. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *J. Clin. Exp. Dent.* 2014. Vol. 6 (1). P. 74–80.

20. Analysis of the Relation between Periodontitis and Chronic Gastritis/Peptic Ulcer: A Cross-Sectional Study Using KoGES HEXA Data / S. H. Byun et al. et al. *International journal of environmental research and public health.* 2020. Vol. 17, issue 12. P. 4387.

21. Analysis of tumor marker CA 125 in saliva of normal and oral squamous cell carcinoma patients: a comparative study // Balan J. J., Rao R. S., Premalatha B. R., Patil S. *J. Contemp. Dent. Pract.* 2012. Vol. 13 (5). P. 671–675.

22. Anderson P., Lalla R. Glutamine for amelioration of radiation and chemotherapy associated mucositis during cancer therapy. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. 1675. DOI: 10.3390/nu12061675.

23. Arbabi-Kalati F. Evaluation of the effect of low-level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis / F. Arbabi-Kalati, F. Arbabi-Kalati, T. Moridi. *Acta Medica Iranica.* 2013. Vol. 51. P. 157–162.

24. Arylamino methylene bisphosphonate derivatives as bone seeking matrix metalloproteinase inhibitors / Tauro M. et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21. P. 6456–6465.

25. Assessment and prevalence of concomitant chemo-radiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral squamous cell carcinoma / S. Minhas et al. *Turk. J. Med. Sci.* 2021. Vol. 51. P. 675–684.
26. Association between breast cancer chemotherapy, oral health and chronic dental infections: a pilot study / Willershausen I. et al. *Odontology*. 2019. Vol. 107 (3). 401–408.
27. Association between *Helicobacter pylori* gastritis and dental diseases: A cross-sectional, hospital-based study in Eastern Saudi Arabia / A. S. Alagl et al. *J. Periodonto*. 2019. Vol. 90, issue 4. P. 375–380.
28. Association between low bone mineral density and increased  $\alpha$ -defensin in salivary fluid among postmenopausal women / Terracciano R. et al. *Menopause*. 2013. Vol. 20 (12). P. 1275–1279.
29. Association of Matrix Metalloproteinase-8 Genotypes with the Risk of Bladder Cancer / Tsai T. H. et al. *Anticancer Res.* 2018. Vol. 38. P. 5159–5164.
30. Bone health, vitamin D status and oral hygiene screening in breast cancer women before starting osteoporosis treatment: a cross-sectional study / de Sire A. et al. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2021. Vol. 35 (1). P. 397–402.
31. Chaveli-López B., Bagán-Sebastián J. V. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J. Clin. Exp. Dent.* 2016. Vol. 8 (2). P. e201–209. DOI: 10.4317/jced.52917.
32. Chaveli-López B., Bagán-Sebastián J. V. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J. Clin. Exp. Dent.* 2016. Vol. 8, issue 2. P. e201–e209.
33. Chemoradiation for advanced hypopharyngeal carcinoma: a retrospective study on efficacy, morbidity and quality of life / S. Keereweer et al. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2012. Vol. 269. P. 939–946.
34. Chemotherapy-associated oral sequelae in patients with cancers outside the head and neck region / P. Wilberg, M. Hjerstad, S. Ottesen, B. Herlofson. *J. Pain Symptom Management*. 2014. Vol. 48. P. 1060–1069.

35. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis / Hong B. Y. et al. *Microbiome*. 2019. Vol. 7 (1). 66. DOI: 10.1186/s40168-019-0679-5.
36. *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 shows antitumor effects by enhancing the release of TRAIL from neutrophils through MMP-8 / Shinnoh M. et al. *Int. J. Oncol.* 2013. Vol. 42. P. 903–911.
37. Combined detection of IL-6 and IL-8 is beneficial to the diagnosis of early stage esophageal squamous cell cancer: A preliminary study based on the screening of serum markers using protein chips / Tong Q. et al. *OncoTargets Ther.* 2018. Vol. 11. P. 5777–5787.
38. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis / H. Sroussi et al. *Cancer Med.* 2017. Vol. 6. P. 2918–2931.
39. Comparative efficacy and safety of interventions for preventing chemotherapy-induced oral mucositis in adult cancer patients: a systematic review and network meta-analysis / P. Wilairat et al. *Eur. Hosp. Pharm.* 2018. Vol. 27 (2). P. 103–110.
40. Comparison of chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation pre and postterm DMFT scores: A preliminary study / E. Ertas et al. *Nigerian J. Clin. Practice.* 2014. Vol. 17. P. 32–37.
41. Comparison of pro-inflammatory cytokines and bone metabolism mediators around titanium and zirconia dental implant abutments following a minimum of 6 months of clinical function / C. A. Barwacz et al. *Clin. Oral. Implants Res.* 2015. Vol. 26 (4). P. e35–e41.
42. Daily time of radiation treatment is associated with subsequent oral mucositis severity during radiotherapy in head and neck cancer patients / F. Gu et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2020. Vol. 29. P. 949–955. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0961.

43. Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population based cohort and a case crossover study / S. Tubiana et al. *BMJ*. 2017. Vol. 358. P. j3776.
44. Development of the MASCC/ISOO clinical practice guidelines for mucositis: an overview of the methods / V. Ranna et al. *Cancer*. 2019. Vol. 126. P. 4423–4431.
45. Diagnostic perspective of saliva in insulin dependent diabetes mellitus children: An in vivo study / Lakshmi P. V. et al. *Contemp. Clin. Dent*. 2015. Vol. 6 (4). P. 443–447.
46. Dietary supplementation with monosodium glutamate suppresses chemotherapy-induced downregulation of the t1r3 taste receptor subunit in head and neck cancer patients / H. Shono et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 24. P. 2921–2931.
47. Differences in the whole saliva baseline proteome profile associated with development of oral mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy / Jehmlich N. et al. *J. Proteom*. 2015. Vol. 125. P. 98–103.
48. Don't forget the dentist: Dental care use and needs of women with breast cancer / Lo-Fo-Wong D. N. et al. *Breast*. 2016. Vol. 29. P. 1–7.
49. Double-blind placebo-controlled multicenter phase II trial to evaluate D-methionine in preventing/reducing oral mucositis induced by radiation and chemotherapy for head and neck cancer / D. Hamstra et al. *Head Nec*. 2018. Vol. 40. P. 1375–1388.
50. Effect of induction chemotherapy on swallow physiology and saliva production in patients with head and neck cancer: A pilot study / B. Mittal et al. *Head Neck*. 2015. Vol. 37. P. 567–572.
51. Effects of a novel disc formulation on dry mouth symptoms and enamel remineralization in patients with hypo salivation: an in vivo study / J. Ho et al. *Dentistry*. 2017. Vol. 7. P. 1–14.
52. Effects of omega-3 fatty acids against chemotherapy-induced mucositis: A Double-blind Randomized Clinical Trial / M. Hashemipour, S. Barzegari, S. Kakoie, R. Aghahi. *Wounds*. 2017. Vol. 29 (12). P. 360–366.

53. Effects of professional oral health care on reducing the risk of chemotherapy-induced oral mucositis / H. Saito et al. *Supp. Care Cancer*. 2014. Vol. 22. P. 2935–2940.

54. Efficacy and safety of first-line systemic chemotherapy with epirubicin, cisplatin plus 5-fluorouracil and docetaxel, cisplatin plus 5-fluorouracil regimens in locally advanced inoperable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: / K. Babu et al. *Indian J. Cancer*. 2017. Vol. 54. P. 47–51.

55. Efficacy and safety of locoregional radiotherapy with chemotherapy vs chemotherapy alone in de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicenter phase 3 randomized clinical trial / R. You et al. *JAMA Oncol*. 2020. Vol. 6. P. 1345–1352.

56. Efficacy of improvised topical zinc (1%) ora-base on oral mucositis during cancer chemo-radiation - a randomized study / N. Chaitanya et al. *J. Nutr. Sci. Vitaminol*. 2020. Vol. 66. P. 93–97.

57. Efficacy of traditional Chinese medicine in Treatment and prophylaxis of radiation- Induced oral mucositis in patients receiving Radiotherapy: a randomized controlled Trial / C. Wang et al. *Integrative Cancer Ther*. 2017. Vol. 7. P. 1–7.

58. Endodontic procedures for retreatment of periapical lesions / Del Fabbro M. et al. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016. Vol. 10. CD005511.

59. Estado nutricional de los pacientes con cáncer de cavidad oral / D. Camargo et al. *Nutrición Hospitalaria*. 2013. Vol. 28. P. 1458–1462.

60. Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial / F. Arbabi-kalati, F. Arbabi-kalati, M. Deghatipour, A. Moghaddam. *Arch. Iranian Med*. 2012. Vol. 15. P. 413–417.

61. Expression of matrix metalloproteinases in human breast cancer tissues / Benson C. S. et al. *Dis. Markers*. 2013. Vol. 34. P. 395–405.

62. Farrington M., Cullen L., Dawson C. Evidence-based oral care for oral mucositis. *ORL Head Neck Nurs.* 2013. Vol. 31 (3). P. 6–15.
63. Filon A. Dynamics of MMP8 and osteopontin content in oral liquid of patients with oral diseases in the presence of oncopathology. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2022. Т. 22 № 2. С. 52–56. DOI : 10.31718/2077-1096.22.2.52.
64. Filon A. M. Evaluation of the effectiveness of dental complacations prevention against the background of chemotherapy in oncological patients in Zaporizhzhia. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* 2023. № 1. С. 14–20. DOI : [10.11603/1811-2471.2023.v.i1](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i1).
65. Filon A. Modern treatment of symptomatic apical periodontitis after chemotherapy in a breast cancer patient. Case report. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019. Vol. 9, N 11. P. 307–313. DOI : 10.12775/JEHS.2019.09.11.028.
66. Filon A. Treatment of symptomatic apical periodontitis in lung cancer patient. Case report. *Наука, технології та практика в стоматології : зб. матеріалів наук.-практ. конф. Харків, 2019.* С. 274–275.
67. Filon A., Vozny O., Kolesnik O. Modern treatment of oral mucositis as a complication of chemotherapeutic treatment of patients with breast cancer. Clinical case. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020. Vol. 10, N 11. P. 337–345. DOI : 10.12775/JEHS.2020.10.11.034.
68. Frequency and evolution of acute oral complications in patients undergoing radiochemotherapy treatment for head and neck squamous cell carcinoma / M. Palmieri et al. *Ear Nose Throat Journal.* 2021. Vol. 100. P. 449S–455S.
69. Generation of antitumor peptides by connection of matrix metalloproteinase-9 peptide inhibitor to an endostatin fragment / Qiu Z. et al. *Anti-Cancer Drugs.* 2013. Vol. 24. P. 677–689.

70. Genetic variants in matrix metalloproteinase genes as disposition factors for ovarian cancer risk, survival, and clinical outcome / Wang Y. et al. *Mol. Carcinog.* 2015. Vol. 54. P. 430–439.
71. Gingival crevicular fluid MMP-8-concentrations in patients after acute myocardial infarction / Ehlers V. et al. *Head Face Med.* 2011. Vol. 7. 1. DOI: 10.1186/1746-160X-7-1.
72. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries / Allemani C. et al. *Lancet.* 2018. Vol. 391. P. 1023–1075.
73. Hai Ming Wong. Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. *Sci. World J.* 2014. Vol. 2014. 581795.
74. High-serum MMP-8 levels are associated with decreased survival and systemic inflammation in colorectal cancer / Sirniö P. et al. *Br. J. Cancer.* 2018. Vol. 119. P. 213–219.
75. Immature myeloid cells derived from mouse placentas and malignant tumors demonstrate similar proangiogenic transcriptional signatures / Fainaru O. et al. *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. P. 910–917.
76. Immunohistochemical expression of MMP-2 and MMP-8 in oral squamous cell carcinoma / Lawal A., Adisa A., Kolude B., Adeyemi B. *J. Clin. Exp. Dent.* 2015. Vol. 7. P. e203–e207.
77. Impact and consequences of intensive chemotherapy on intestinal barrier and microbiota in acute myeloid leukemia: the role of mucosal strengthening / T. Hueso et al. *Gut Microbes.* 2020. Vol. 12 (1). 1800897. DOI: 10.1080/19490976.2020.1800897.
78. Impact of chemotherapy on perceptions related to food intake in women with breast cancer: A prospective study / E. Marinho et al. *PLoS One.* 2017. Vol. 12. P. 1–14.
79. Jensen E. Technical Review: In Situ Hybridization. *Anat. Rec.* 2014. Vol. 297. P. 1349–1353.

80. Konopka L., Pietrzak A., Brzezińska-Błaszczyk E. Effect of scaling and root planing on interleukin-1 $\beta$ , interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J. Periodontal Res.* 2012. Vol. 47 (6). P. 681–688.
81. Kunjamma T., Prasanth D. T., Elsy P. S. Management of large periapical cystic lesion by aspiration and nonsurgical endodontic therapy using calcium hydroxide paste. *J. Contemp. Dent. Pract.* 2012. Vol. 13 (6). P. 897–901. DOI: 10.5005/jp-journals-10024-1249
82. Kurnatowski P., Moqbil S., Kaczmarczyk D. Signs, symptoms and the prevalence of fungi detected from the oral cavity and pharynx of radiotherapy subjects with head and neck tumors, and their susceptibility to chemotherapeutics. *Ann. Parasitol.* 2014. Vol. 60. C. 207–213.
83. Lack of MMP-9 expression is a marker for poor prognosis in Dukes ' B colorectal cancer / Koskensalo S. et al. *BMC Clin. Pathol.* 2012. Vol. 12. 24. DOI: 10.1186/1472-6890-12-24.
84. Ladgotra A., Verma P., Raj S. S. Estimation of Salivary and Serum Biomarkers in Diabetic and Non-Diabetic Patients - A Comparative Study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016. Vol. 10 (6). P. ZC56–61.
85. Laheij A. M., de Soet J. J. Can the oral microflora affect oral ulcerative mucositis? *Curr. Opin. Support. Palliat. Care.* 2014. Vol. 8 (2). P. 180–187.
86. Lalla R. V. Alleviating mucositis: are we on track for a novel therapeutic? *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 9 (2). P. 127–128.
87. Lalla R. V., Brennan M. T., Schubert M. M. Oral complications of cancer therapy. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* / eds.: Yagiela J. A. et al. 6th ed. Mosby Elsevier, 2011. P. 782–798.
88. Lalla R. V., Saunders D. P., Peterson D. E. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent. Clin. North Am.* 2014. Vol. 58 (2). P. 341–349.

89. Lalla R. V., Sonis S. T., Peterson D. E. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent. Clin. North Am.* 2008. Vol. 52 (1). P. 61–77.
90. Lalla R., Ashbury F. The MASCC/ISOO Mucositis Guidelines: dissemination and clinical impact. *Supp. Care Cancer.* 2013. Vol. 21. P. 3161–3163.
91. Lalla R., Bowen J., Elad S. Mouth care protocol for oral mucositis. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2012. Vol. 18. P. 158.
92. Lang D. S. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2013. Vol. 17 (3). P. 34.
93. Levels of salivary thiocyanate and its relation with occurrence of micronuclei using exfoliative cytology in smokers and nonsmokers / Baldawa P. S. et al. *Indian J. Dent. Res.* 2016. Vol. 27 (6). P. 568–573. [96]
94. Levi L., Lalla R. Dental treatment planning for the patient with oral cancer. *Dent. Clin. North Am.* 2018. Vol. 62. P. 121–130.
95. Loss of MMP-8 in ductal carcinoma in situ (DCIS)-associated myoepithelial cells contributes to tumour promotion through altered adhesive and proteolytic function / Sarper M. et al. *Breast Cancer Res.* 2017. Vol. 19. 33. DOI: 10.1186/s13058-017-0822-9.
96. Malicka B., Skoskiewicz-Malinowska K., Kaczmarek U. Salivary lactate dehydrogenase and aminotransferases in diabetic patients. *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95 (47). P. e5211.
97. Management of Mucositis During Chemotherapy: From Pathophysiology to Pragmatic Therapeutics / Y. Z. Van Sebille et al. *Curr. Oncol. Rep.* 2015. Vol. 17, issue 11. P. 50.
98. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up / Peterson D. E., Boers-Doets C. B., Bensadoun R. J., Herrstedt J. *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26 (5). P. 139–151.

99. Marx R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003. Vol. 61. P. 1115–1117.
100. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy / R. Lalla et al. *Cancer.* 2014. Vol. 27. P. 1453–1461.
101. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy / S. Elad et al. *Cancer.* 2020. Vol. 126 (19). P. 4423–4431.
102. Matrix metalloproteinase-8 promoter gene polymorphisms in Mexican women with ovarian cancer / Arechavaleta-Velasco F. et al. *Med. Oncol.* 2014. Vol. 31. 132. DOI: 10.1007/s12032-014-0132-3
103. Matrix Metalloproteinases and Breast Cancer / E. S. Koujan, P. G. Bahram, S. Pirouzpanah, M. Khalili. *Thrita.* 2015. Vol. 4. P. 21959–21965.
104. Mayor S. Side-effects of cancer drugs are under-reported in trials. *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. P. e107.
105. Michishita C. et al. The effect of routine professional oral care on oral mucositis in hematologic chemotherapy patients. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy.* 2015. Vol. 42 (4). P. 463–466.
106. Microbiota and their role in the pathogenesis of oral mucositis / Vanhoecke B. et al. *Oral Dis.* 2015. Vol. 21 (1). P. 17–30.
107. MMP-7, MMP-8, and MMP-9 in oral and cutaneous squamous cell carcinomas / Omar A. A. et al. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2015. Vol. 119. P. 459–467.
108. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy / Lalla R. V. et al. *Cancer.* 2014. Vol. 120 (10). P. 1453–1461.

109. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements / S. D. Sanctis et al. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2016. Vol. 100. P. 147–166.

110. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Development of the MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for Mucositis: considerations underlying the process / Elad S., Bowen J., Zadik Y., Lalla R. V. *Supp. Care Cancer.* 2013. Vol. 21 (1). P. 309–312.

111. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Methodology for the MASCC/ISOO Mucositis Clinical Practice Guidelines Update / Bowen J. M., Elad S., Hutchins R. D., Lalla R. V. *Supp. Care Cancer.* 2013. Vol. 21 (1). P. 303–308.

112. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy / Peterson D. E. et al. *Supp. Care Cancer.* 2013. Vol. 21 (1). P. 327–332.

113. Multiple target-specific molecular agents for detection and image analysis of breast cancer characteristics in mice / Ke S. et al. *Curr. Mol. Med.* 2013. Vol. 13. P. 446–458.

114. Nair P. N. R. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. *Int. Endod. J.* 2006. Vol. 10. P. 249–281.

115. NTCP models for patient-rated xerostomia and sticky saliva after treatment with intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: The role of dosimetric and clinical factors / I. Beetz et al. *Radiotherapy and Oncology.* 2012. Vol. 105. P. 101–106.

116. Nutritional status in patients with esophageal cancer receiving chemoradiation and assessing the efficacy of usual care for nutritional

managements / S. Movahed et al. *Asian Pacific J. Cancer Prevention*. 2020. Vol. 21. P. 2315–2323.

117. Nutritional, microbiological, and therapeutic factors related to mucositis in head and neck cancer patients: A cohort study / A. Vidal-Casariago et al. *Nutr. Hosp.* 2015. Vol. 32. P. 1208–1211.

118. Okita J. Concurrent chemo-radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2004. Vol. 31. P. 43–47.

119. Olcay K., Eyüboğlu T. F., Özcan M. Clinical outcomes of non-surgical multiple-visit root canal retreatment: a retrospective cohort study. *Odontology*. 2019. Vol. 107 (4). P. 536–545.

120. Oral changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer / S. Acharya et al. *Indian J. Dental Res.* 2017. Vol. 28. P. 261–268.

121. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship / Epstein J. B. et al. *CA Cancer. J. Clin.* 2012. Vol. 62 (6). P. 400–422. DOI: 10.3322/caac.21157.

122. Oral health after breast cancer treatment in postmenopausal women / Amodio J. et al. *Clinics (Sao Paulo Brasil)*. 2014. Vol. 69. P. 706–708.

123. Oral hygiene in patients with oral cancer undergoing chemotherapy and/or radiotherapy after prosthesis rehabilitation: protocol proposal / Rapone B. et al. *Oral Implantol.* 2016. Vol. 9. P. 90–97.

124. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases / M. Minty et al. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019. Vol. 20 (4). P. 449–459.

125. Oral mucositis due to high-dose chemotherapy and/or head and neck radiation therapy / R. Lalla et al. *JNCI Monographs*. 2019. Vol. 53. P. 17–24.

126. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment / M. I. Campos, C. N. Campos, F. M. Aarestrup, B. J. Aarestrup *Mol. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 2 (3). P. 337–340. DOI : 10.3892/mco.2014.253.

127. Oral Mucositis: understanding the pathology and management / Georgiou M. et al. *Hippokratia*. 2012. Vol. 16 (3). P. 215–216.

128. Oral physiology and quality of life in cancer patients / L. J. Pereira et al. *Nutr. Hospitalaria*. 2015. Vol. 31, issue 5. P. 2161–2166.

129. Osteopontin level and promoter polymorphism in patients with metastatic breast cancer / M. A. Elbaiomy et al. *Curr. Oncol.* 2020. Vol. 27. P. 444–450.

130. Osteopontin-c is a selective marker of breast cancer / M. Mirza et al. *Int. J. Cancer*. 2008. Vol. 122. P. 889–897.

131. Outcomes of vismodegib for periocular locally advanced basal cell carcinoma from an open-label trial / M. B. Ishai et al. *JAMA Ophthalmology*. 2020. Vol. 138. P. 749–755.

132. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. (2021). Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation (PDQ®): Health Professional Version. *PDQ Cancer Information Summaries* / National Cancer Institute (US). URL: [https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/mouth-throat/oral-complications-hp-pdq#\\_1](https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/mouth-throat/oral-complications-hp-pdq#_1).

133. Peterson D. E., Srivastava R., Lalla R. V. Oral mucosal injury in oncology patients: perspectives on maturation of a field. *Oral Dis*. 2015. Vol. 21. P. 133–141.

134. Pleiotropic functions of the tumor- and metastasis-suppressing matrix metalloproteinase-8 in mammary cancer in MMTV-PyMT transgenic mice / Decock J. et al. *Breast Cancer Res*. 2015, Vol. 17 (1). 38. DOI: 10.1186/s13058-015-0545-8.

135. Polymorphisms in matrix metalloproteinases 2, 3, and 8 increase recurrence and mortality risk by regulating enzyme activity in gastric adenocarcinoma / Lin Y., Liu J., Jin L., Jiang Y. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. P. 105971–105983.

136. Poor vitamin status is associated with skeletal muscle loss and mucositis in head and neck cancer patients / S. Sara Nejatnamini et al. *Nutrients*. 2018. Vol. 10 (9). 1236. DOI: 10.3390/nu10091236.

137. Positive effects of oral  $\beta$ -glucan on mucositis and leukopenia in colorectal cancer patients receiving adjuvant FOLFOX-4 combination chemotherapy / H. Karaca et al. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014. Vol. 15. P. 3641–3644.

138. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis / G. Daugėlaitė, K. Užkuraitytė, E. Jagelavičienė, A. Filipauskas. *Medicina (Kaunas)*. 2019. Vol. 55 (2). 25.

139. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis / G. Daugėlaitė, K. Užkuraitytė, E. Jagelavičienė, A. Filipauskas. *Medicina (Kaunas)*. 2019. Vol. 55, issue 2. P. 25.

140. Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine / J. Ibáñez et al. *Nutr. Hosp.* 2018. Vol. 35. P. 428–433.

141. Probiotics ameliorate alveolar bone loss by regulating gut microbiota / Leming Jia et al. *Cell Prolif.* 2021. Vol. 54 (7). P. e13075.

142. Professional oral health care reduces oral mucositis pain in patients treated by superselective intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for oral cancer / Kubota K. et al. *Supp. Care Cancer*. 2015. Vol. 23 (11). P. 3323–3329. DOI: 10.1007/s00520-015-2774-x.

143. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-2, -8, -9, and -13 in oral tongue cancer / Mäkinen L. K. et al. *J. Oral Pathol. Med.* 2012. Vol. 41. P. 394–399.

144. Prognostic value of serum MMP-8, -9 and TIMP-1 in patients with hepatocellular carcinoma / Lempinen M. et al. *Ann. Med.* 2013. Vol. 45. P. 482–487.

145. Proteomic analyses identify prognostic biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma / Hu D. et al. *Oncotarget*. 2018. Vol. 9. P. 9789–9807.

146. Rajesh V. L. The MASCC/ISOO Mucositis Guidelines Update: introduction to the first set of articles / *Supp. Care Cancer*. 2013. Vol. 21 (1). P. 301–302.

147. Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients / C. Huang et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019. Vol. 109 (3). P. 606–614. DOI: 10.1093/ajcn/nqy329.

148. Reciprocal activation between MMP-8 and TGF- $\beta$  stimulates EMT and malignant progression of hepatocellular carcinoma / Qin G. et al. *Cancer Lett.* 2016. Vol. 374. P. 85–95.

149. Reducing late dysphagia for head and neck cancer survivors with oral gel: a feasibility study / J. K. Kaae et al. *Dysphagia.* 2020. Vol. 35. P. 231–241.

150. Regulatory expression of MMP-8/MMP-9 and inhibition of proliferation, migration and invasion in human lung cancer A549 cells in the presence of HGF variants / Ramanujam R., Lin Y., Liu J., He S. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2013. Vol. 29. P. 530–539.

151. Relationship between chemotherapy-induced adverse reactions and health-related quality of life in patients with breast cancer / B. Prieto-Callejero et al. *Medicine.* 2020. Vol. 99. P. 1–10.

152. Relationship between psychological factors and oral health status and behaviours / Alkan A. et al. *Oral Health Prev. Dent.* 2015. Vol. 13. P. 331–339.

153. Resection of carotid body tumors reduces arterial blood pressure. An underestimated neuroendocrine syndrome / De Franciscis S. et al. *Int. J. Surg.* 2014. Vol. 12. P. 63–67.

154. Role of plasma osteopontin as a biomarker in locally advanced breast cancer / Anborgh P. H. et al. *Am. J. Transl. Res.* 2015. Vol. 7. P. 723–732.

155. Rothstein J. P. Chemotherapy and dental care. *J. Dentistry Today.* 2004 Vol. 23 (12). P. 86–91.

156. Ruggiero S. L., Mehrotra B., Rosenberg T. J. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2004. Vol. 62. P. 527–534.

157. Salivary calcium concentration as a screening tool for postmenopausal osteoporosis / Rabiei M., Masooleh I. S., Leyli E. K., Nikoukar L. R. *Int. J. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 16 (2). P. 198–202.

158. Salivary exoglycosidases in the detection of early onset of salivary gland involvement in rheumatoid arthritis / Zalewska A. et al. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2013. Vol. 67. P. 1182–1188.
159. Salivary gland hypofunction and/or xerostomia induced by nonsurgical cancer therapies: ISOO/MASCC/ASCO guideline / V. Mercadante et al. *J. Clin. Oncol.* 2021. Vol. 39. P. 2825–2843.
160. Salivary levels of interleukin-8 and growth factors are modulated in patients with geographic tongue / Dafar A. et al. *Oral. Dis.* 2017. Vol. 23(6). P. 757–762. DOI: 10.1111/odi.12654.
161. Salivary type I collagen degradation end-products and related matrix metalloproteinases in periodontitis / Gursoy U. K. et al. *J. Clin. Periodontol.* 2013. Vol. 40 (1). P. 18–25.
162. Samulak-Zielińska R., Dembowska E., Lizakowski P. Dental treatment of post-myocardial infarction patients: A review of the literature. *Dental Med. Problems.* 2019. Vol. 56, issue 3. P. 291–298.
163. Seesaw of matrix metalloproteinases (MMPs) / Kapoor C. et al. *J. Cancer Res. Ther.* 2016. Vol. 12. P. 28–35.
164. Self-evaluation of adjuvant chemotherapy-related adverse effects by patients with breast cancer / F. Montemurro et al. *JAMA Oncology.* 2016. Vol. 2. P. 445–452.
165. Self-evaluation of duration of adjuvant chemotherapy side effects in breast cancer patients: A prospective study / D. Galizia et al. *Cancer Medicine.* 2018. Vol. 7. P. 4339–4344.
166. Serum CA19-9, cathepsin D, and matrix metalloproteinase-7 as a diagnostic panel for pancreatic ductal adenocarcinoma / Park H. D. et al. *Proteomics.* 2012. Vol. 12. P. 3590–3597.
167. Serum MMP-8 and TIMP-1 as prognostic biomarkers in gastric cancer / Laitinen A. et al. *Tumour Biol.* 2018. Vol. 40 (9). 1010428318799266. DOI: 10.1177/1010428318799266.

168. Serum MMP-8 and TIMP-1 predict prognosis in colorectal cancer / Böckelman C. et al. *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18. 679. DOI: 10.1186/s12885-018-4589-x.
169. Shevde L. A., Samant R. S. Role of osteopontin in the pathophysiology of cancer. *Matrix. Biol.* 2014. Vol. 37. P. 131–141.
170. Sonis S. T. Oral mucositis. *Anti-cancer drugs*. 2011. Vol. 22 (7). P. 607–612. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3283462086.
171. Standardized nursing and therapeutic effect of oxycontin on oral mucosal pain in nasopharyngeal carcinoma patients / W. Hu et al. *J. Cancer Res. Ther.* 2018. Vol. 14. P. 1594-1599.
172. Suppression of neuroinflammation by matrix metalloproteinase-8 inhibitor in aged normal and LRRK2 G2019S Parkinson's disease model mice challenged with lipopolysaccharide / Kim J. et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. Vol. 493. P. 879–886.
173. Survival and periapical health after root canal treatment with carrier-based root fillings: five-year retrospective assessment / Pirani C. et al. *Int. Endod. J.* 2018. Vol. 51, suppl. 3. P. e178–e188
174. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients / D. McGuire et al. *Supp. Care Cancer*. 2013. Vol. 21. P. 3165–3177.
175. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines / C. Hong et al. *Support. Care Cancer*. 2019. Vol. 21. P. 3949–3967.
176. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines / Y. Zadik et al. *Support. Care Cancer*. 2019. Vol. 27. P. 3969–3983.
177. Taichman L. S., Gomez G., Inglehart M. R. Oral health-related complications of breast cancer treatment: assessing dental hygienists' knowledge and professional practice. *J. Dent. Hyg.* 2014. Vol. 88. P. 100–113.

178. Taichman L. S., Gomez G., Inglehart M. R. Oral Health-Related Complications of Breast Cancer Treatment: Assessing Dental Hygienists' Knowledge and Professional Practice. *J. Dent. Hyg.* 2015. Vol. 89 (2). P. 22–37.

179. Taichman L. S., Gomez G., Inglehart M. R. Oral Health-Related Complications of Breast Cancer Treatment: Assessing Dental Hygienists' Knowledge and Professional Practice. *J. Dent. Hyg.* 2015. Vol. 89, suppl. 2 (suppl. 2). P. 22–37.

180. Taichman L. S., Griggs J. J., Inglehart M. R. Periodontal health, perceived oral health, and dental care utilization of breast cancer survivors. *J. Public. Health Dent.* 2015. Vol. 75. P. 148–156.

181. Taichman L., Poznak C., Inglehart M. Oral health-related concerns, behavior, and communication with health care providers of patients with breast cancer: impact of different treatments. *Spec. Care Dentistry.* 2018. Vol. 38. P. 36–45.

182. Target fishing and docking studies of the novel derivatives of aryl-aminopyridines with potential anticancer activity / Erić S. et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2012. Vol. 20. P. 5220–5228.

183. The anti-metastatic activity of collagenase-2 in breast cancer cells is mediated by a signaling pathway involving decorin and miR-21 / Soria-Valles C. et al. *Oncogene.* 2014. Vol. 33. P. 3054–3063.

184. The Contribution of Matrix Metalloproteinase-8 Promoter Polymorphism to Oral Cancer Susceptibility / Hung Y. W. et al. *In Vivo.* 2017. Vol. 31. P. 585–590.

185. The Contribution of MMP-8 Promoter Polymorphisms in Lung Cancer / Shen T. C. et al. *Anticancer Res.* 2017. Vol. 37. P. 3563–3567.

186. The effect of an elemental diet on oral mucositis of esophageal cancer patients treated with DCF chemotherapy: a multi - center prospective feasibility study (EPOC study) / Y. Tanaka et al. *Esophagus.* 2018. Vol. 15. P. 239–248.

187. The evaluation of basic fibroblast growth factor and fibroblastic growth factor receptor 1 levels in saliva and serum of patients with salivary gland tumor / Huang Y. Q. et al. *DNA Cell Biol.* 2012. Vol. 31 (4). P. 520–523.

188. The impact of human adipose tissue-derived stem cells on breast cancer cells: Implications for cell-assisted lipotransfers in breast reconstruction / Koellensperger E. et al. *Stem. Cell Res. Ther.* 2017. Vol. 8. 121. DOI: 10.1186/s13287-017-0579-1.

189. The interplay of matrix metalloproteinase-8, transforming growth factor- $\beta$  and vascular endothelial growth factor-C cooperatively contributes to the aggressiveness of oral tongue squamous cell carcinoma / Åström P. et al. *Br. J. Cancer.* 2017. Vol. 117. P. 1007–1016.

190. The oral health of people with anxiety and depressive disorders - a systematic review and meta-analysis / Kisely S., Sawyer E., Siskind D., Lalloo R. *J. Affect. Disord.* 2016. Vol. 200. P. 119–132.

191. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets / J. Bowen et al. *Support. Care Cancer.* 2019. Vol. 27. P. 4023–4033.

192. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling / Kazuhiro Maeda et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20 (22). P. 5525.

193. The Regulation of Matrix Metalloproteinase Expression and the Role of Discoidin Domain Receptor 1/2 Signalling in Zoledronate-treated PC3 Cells / Reel B. et al. *J. Cancer.* 2015. Vol. 6. P. 1020–1029.

194. The Role of matrix metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in periodontal and peri-implant pathological processes / I. Luchian, A. Goriuc, D. Sandu, M. Covasa. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. P. 1806–1824.

195. The Role of MMP8 in Cancer: A Systematic Review / K. Juurikka et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20 (18). 4506. DOI: 10.3390/ijms20184506.

196. The role of osteopontin in tumor progression through tumor-associated macrophages / Y. Tan, L. Zhao, Y. Yang, W. Liu. *Front. Oncol.* 2022. Vol. 12. 953283. DOI: 10.3389/fonc.2022.953283.

197. The role of parotid gland irradiation in the development of severe hyposalivation (xerostomia) after intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: Temporal patterns, risk factors, and testing the QUANTEC guidelines / A. Owosho et al. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 2017. Vol. 45. P. 595–600.

198. The Significance of Matrix Metalloproteinases in Oral Diseases / M. Maciejczyk et al. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2016. Vol. 25. P. 383–390.
199. The Significance of MMP-1 in EGFR-TKI-Resistant Lung Adenocarcinoma: Potential for Therapeutic Targeting / Saito R. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. 609. DOI: 10.3390/ijms19020609.
200. The timing of the appearance of oral mucositis induced by concurrent chemoradiotherapy with S-1 for head and neck cancer / Yonekita H. et al. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2014. Vol. 41 (13). P. 2571–2575.
201. The utility of saliva for the assessment of anti-pneumococcal antibodies: investigation of saliva as a marker of antibody status in serum / Heaney J. L., Phillips A. C., Carroll D., Drayson M. T. *Biomarkers.* 2018. Vol. 23 (2). P. 115–122.
202. The effect of routine professional oral care on oral mucositis in hematologic chemotherapy patients / Michishita C. et al. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2015. Vol. 42 (4). P. 463–466.
203. Transplant oncology: assessment of response and tolerance to systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer after liver transplantation - a retrospective study / T. M. Smedman, T. K. Guren, P. Line, S. Dueland. *Transpl. Int.* 2019. Vol. 32. P. 1144–1150.
204. Treatment outcome for nasopharyngeal carcinoma in university malaya medical centre from 2004-2008 / V. Phua et al. *Asian Pacific J. Cancer Prevention.* 2013. Vol. 14. P. 4567–4570.
205. Treatment outcomes and late toxicities of 869 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with definitive intensity modulated radiation therapy: new insight into the value of total dose of cisplatin and radiation boost / X. Ou et al. *Oncotarget.* 2015. Vol. 10. P. 38381–38397.
206. Type I and III collagen degradation products in serum predict patient survival in head and neck squamous cell carcinoma / Nurmenniemi S. et al. *Oral Oncol.* 2012. Vol. 48. P. 136–140.
207. Villa A., Sonis S. T. Mucositis: pathobiology and management. *Curr. Opin. Oncol.* 2015. Vol. 27 (3). P. 159–164.

208. Villa A., Sonis S. T. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2016. Vol. 17 (13). P. 1801–1807.
209. Vinca Alkaloids / M.Moudi, R. Go, C. Yong, M. Nazre. *Int. J. Preventive Med.* 2013. Vol. 4. P. 1231–1235.
210. Wan Leung S., Lee T. Treatment of nasopharyngeal carcinoma by tomotherapy: five-year experience. *Leung and Lee Radiation Oncology.* 2013. Vol. 8. P. 1–6.
211. Wang J., Goodger N. M., Pogrel M. A. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003. Vol. 61. P. 1104–1107.
212. Wong H. M. Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. *Sci. World J.* 2014. Vol. 2014. P. 581795. DOI: 10.1155/2014/581795.
213. Wu Y. Y., Xiao E., Graves D. T. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int. J. Oral. Sci.* 2015. Vol. 7 (2). P. 63–72.
214. Xerostomia health-related quality of life: NRG oncology RTOG 0537 / G. Wyatt et al. *Quality of Life Res.* 2016. Vol. 25. P. 2323–2333. [25]
215. Yuan A., Sonis S. Emerging therapies for the prevention and treatment of oral mucositis. *Exp. Opin. Emerg. Drugs.* 2014. Vol. 19 (3). P. 343–351.
216. Zur E. Oral mucositis: etiology, and clinical and pharmaceutical management. *Int. J. Pharm. Compd.* 2012. Vol. 1 6(1). P. 22–33.

## ДОДАТОК А1



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб дослідження біомаркерів MMP8 та остеопонтину у хворих на рак молочної залози при діагностиці стоматопатології.  
 (назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя пр. Маяковського 26 Філон А.М., Возний О. В.  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації: Dynamics of MMP8 and osteopontin content in oral liquid of patients with oral diseases in the presence of oncopathology.  
Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 22 № 2 (2022) DOI10.31718/2077–1096.22.2.52.  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри ортопедичної стоматології
5. Строки впровадження: з 09.2024 по 12.2024 р.р.
6. Загальна кількість спостережень: 27
7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні та семінарські заняття, самостійну роботу студентів, інтернів та курсантів.
8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:  
 Професор кафедри хірургічної,  
 ортопедичної стоматології та ортодонції  
 д.мед.н., заслужений лікар України

Ступницький Р.М.

«26» жовтня 2024 р.



## ДОДАТОК А2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор  
закладу вищої освіти з  
науково-педагогічної роботи  
Буковинського державного  
медичного університету,  
Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ  
« 14 » 01 2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб дослідження біомаркерів MMP8 та остеопонтину у хворих на рак молочної залози при діагностиці стоматопатології.  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя пр. Маяковського 26 Філон А.М., Возний О. В.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Dynamics of MMP8 and osteopontin content in oral liquid of patients with oral diseases in the presence of oncopathology.  
Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 22 № 2 (2022) DOI10.31718/2077-1096.22.2.52.  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри ортопедичної стоматології
5. Строки впровадження: з 09.2024 по 12.2024 р.р.
6. Загальна кількість спостережень: 27
7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні та семінарські заняття, самостійну роботу студентів, інтернів та курсантів.
8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри терапевтичної стоматології  
Буковинського державного  
медичного університету  
д.мед.н., професор

Батіг В.М.

« 14 » 01 2025 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор Навчально-лікувального  
 центру  
 «Університетська клініка»  
 Буковинського державного  
 медичного університету  
 Центр Олександр МАКСИМІВ  
 «06» січня 2025 р.

### Акт впровадження

- Назва впровадження:** «Спосіб дослідження біомаркерів MMP8 та остеопонтину у хворих на рак молочної залози при діагностиці стоматопатології»
- Ким запропоновано, адреса, автори:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, пр. Маяковського 26. Філон А.М., Возний О. В.
- Джерело інформації:** Dynamics of MMP8 and osteopontin content in oral liquid of patients with oral diseases in the presence of oncopathology. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 22 № 2 (2022) DOI10.31718/2077-1096.22.2.52.
- Впроваджено:** у НЛЦ «Університетська клініка», м. Чернівці.
- Термін впровадження:** вересень 2024 по грудень 2024 р.
- Результати застосування методу:** результати наукової пропозиції впроваджені в лікувальний процес.
- Загальна кількість спостережень:** 27
- Ефективність впровадження** у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3): дозволяє покращити діагностику та провести скринінг ефективності лікування стоматологічних захворювань у пацієнтів з онкопатологією.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Покращення діагностики та лікування стоматологічних захворювань у пацієнтів з онкопатологією	Підвищення якості стоматологічної реабілітації пацієнтів з онкопатологією за допомогою використання лабораторного методу діагностики та скринінгу ефективності лікування стоматологічних захворювань 100%.	Підвищення якості стоматологічної реабілітації пацієнтів з онкопатологією за допомогою використання лабораторного методу діагностики та скринінгу ефективності лікування стоматологічних захворювань 96%.

- Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

**Відповідальний за впровадження:**

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапевтичної стоматології

Буковинського державного

медичного університету

д.мед.н., професор

Батіг В.М.

«06» січня 2025р.

## ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ВСП ПЗВО «Київський

міжнародний університет»

«Університетська клініка»

в Ужгороді

«7» лютого 2024 р.

20/24 р.

Ідентифікаційний код закладу

10111111111111111111

## Акт впровадження

- Назва впровадження:** «Спосіб дослідження біомаркерів MMP8 та остеопонтину у хворих на рак молочної залози при діагностиці стоматопатології»
- Ким запропоновано, адреса, автори:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, пр. Маяковського 26. Філон А.М., Возний О. В.
- Джерело інформації:** Dynamics of MMP8 and osteopontin content in oral liquid of patients with oral diseases in the presence of oncopathology. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 22 № 2 (2022) DOI10.31718/2077-1096.22.2.52.
- Впроваджено:** у ВСП ПЗВО «Київський міжнародний університет» «Університетська клініка»
- Термін впровадження:** вересень 2024 по грудень 2024 р.
- Результати застосування методу:** результати наукової пропозиції впроваджені в лікувальний процес.
- Загальна кількість спостережень:** 27
- Ефективність впровадження** у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3): дозволяє покращити діагностику та провести скринінг ефективності лікування стоматологічних захворювань у пацієнтів з онкопатологією.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Покращення діагностики та лікування стоматологічних захворювань у пацієнтів з онкопатологією	Підвищення якості стоматологічної реабілітації пацієнтів з онкопатологією за допомогою використання лабораторного методу діагностики та скринінгу ефективності лікування стоматологічних захворювань 100%.	Підвищення якості стоматологічної реабілітації пацієнтів з онкопатологією за допомогою використання лабораторного методу діагностики та скринінгу ефективності лікування стоматологічних захворювань 96%.

- Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

## Відповідальний за впровадження:

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри хірургічної,  
ортопедичної стоматології та ортодонції  
д.мед.н., заслужений лікар України

«17» січня 2025 р.

Власноручний підпис

Синишасуцького

Завіряю начальник

Слава М.

Соломакובה Н.В.



Директор ВСП ПЗВО «Київський міжнародний університет» Р.М.



## ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

в.о. проректора  
з науково-педагогічної роботи  
Харківського національного  
медичного університету,  
доцент Кривошапка О.В.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Спосіб дослідження біомаркерів MMP8 та остеопонтину у хворих на рак молочної залози при діагностиці стоматопатології.

2. Ким і коли запропоновано: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя пр. Маяковського 26 Філон А.М., Возний О. В.

3. Джерело інформації: Dynamics of MMP8 and osteopontin content in oral liquid of patients with oral diseases in the presence of oncopathology. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 22 № 2 (2022) DOI10.31718/2077-1096.22.2.52.

4. Де і коли впроваджено: в навчальний процес кафедри ортопедичної стоматології ХНМУ.

5. Строки впровадження: з 09.2024 по 12.2024 р.р.

6. Загальна кількість спостережень: 27

7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні та семінарські заняття, самостійну роботу студентів, інтернів та курсантів.

8. Зауваження і пропозиції: пропонується подальше впровадження в навчальний процес.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри ортопедичної стоматології  
Харківського національного  
медичного університету  
д.мед.н., професор

Янішен І.В.

«09» січня 2025 р.

## ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Університетського  
стоматологічного центру  
Харківського національного  
медичного університету

Доцент Бірюкова М.М.

*М.М. Бірюкова*  
«23» грудня 2024р.

## Акт впровадження

- Назва впровадження:** «Спосіб дослідження біомаркерів MMP8 та остеопонтину у хворих на рак молочної залози при діагностиці стоматопатології».
- Ким запропоновано, адреса, автори:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, пр. Маяковського 26. Філон А.М., Возний О.В.
- Джерело інформації:** Dynamics of MMP8 and osteopontin content in oral liquid of patients with oral diseases in the presence of oncopathology. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 22 № 2 (2022) DOI10.31718/2077-1096.22.2.52.
- Впроваджено:** у стоматологічному відділенні Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету.
- Термін впровадження:** вересень 2024 по грудень 2024 р.
- Результати застосування методу:** результати наукової пропозиції впроваджені в лікувальний процес.
- Загальна кількість спостережень:** 27
- Ефективність впровадження** у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3): дозволяє покращити діагностику та провести скринінг ефективності лікування стоматологічних захворювань у пацієнтів з онкопатологією.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Покращення діагностики та лікування стоматологічних захворювань у пацієнтів з онкопатологією	Підвищення якості стоматологічної реабілітації пацієнтів з онкопатологією за допомогою використання лабораторного методу діагностики та скринінгу ефективності лікування стоматологічних захворювань 100%.	Підвищення якості стоматологічної реабілітації пацієнтів з онкопатологією за допомогою використання лабораторного методу діагностики та скринінгу ефективності лікування стоматологічних захворювань 96%.

- Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

## Відповідальний за впровадження:

Завідувач стоматологічного відділення УСЦ  
Харківського національного  
медичного університету

«23» грудня 2024р.

*[Handwritten Signature]*

## ДОДАТОК Б

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Філон А. М., Возний О. В., Колеснік О. П. Особливості надання стоматологічної допомоги пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями під час хіміотерапії. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. № 4. С. 52–56. DOI : 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-52-56. (Здобувачем проведено аналіз сучасних літературних джерел, проаналізовані та узагальнені результати, підготовлено статтю до друку, Возний О. В. – розроблені концепція та дизайн дослідження, виконано остаточне затвердження статті, Колеснік О. П. – проведено аналіз та узагальнення результатів, редагування статті).

2. Філон А. М., Возний О. В. Особливості ендодонтичного лікування хронічного симптоматичного періодонтиту на тлі онкологічного захворювання та хіміотерапії. *Експериментальна та клінічна стоматологія*. 2019. № 1-2 (06- 07). С. 8–11. DOI : <https://doi.org/10.35339/e.cd.2019.1-2.8-11>. (Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження, написання статті; Возний О. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті).

3. Filon A., Vozny O., Kolesnik O. Modern treatment of oral mucositis as a complication of chemotherapeutic treatment of patients with breast cancer. Clinical case. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 11. P. 337–345. DOI : 10.12775/JEHS.2020.10.11.034. (Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження, написання статті; Возний О. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Колеснік О. П. – проведено аналіз та узагальнення результатів, редагування статті).

4. Filon A. Modern treatment of symptomatic apical periodontitis after chemotherapy in a breast cancer patient. Case report. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, № 11. P. 307–313. DOI : 10.12775/JEHS.2019.09.11.028.

5. Філон А. М., Колеснік О. П., Возний О. В. Вплив хіміотерапевтичного лікування онкологічних хворих на стан стоматологічного здоров'я за даними анкетування. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 1. С. 373–376. DOI : 10.29254/2077-4214-2021-1-159-373-376. (Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження, написання статті; Возний О. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Колеснік О. П. – проведено аналіз та узагальнення результатів, редагування статті).

6. Filon A. Dynamics of MMP8 and osteopontin content in oral liquid of patients with oral diseases in the presence of oncopathology. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2022. Т. 22, № 2. С. 52–56. DOI : 10.31718/2077-1096.22.2.52.

7. Філон А. М., Колеснік О. П., Возний О. В. Дослідження стоматологічного статусу пацієнтів, хворих на рак молочної залози і рак легень, у Запорізькій області. *Українській стоматологічний альманах*. 2022. № 2. С. 63–72. DOI : 10.31718/2409-0255.2.2022.13. (Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження, написання статті; Возний О. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Колеснік О. П. – проведено аналіз та узагальнення результатів, редагування статті).

8. Filon A. M. Evaluation of the effectiveness of dental complacations prevention against the background of chemotherapy in oncological patients in Zaporizhzhia. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2023. № 1. С. 14–20. DOI : 10.11603/1811-2471.2023.v.i1.

9. Філон А. М. Стан стоматологічного здоров'я у хворих на рак молочної залози, що вимушено лікуються в установах зони проведення бойових дій: результати соціологічного опитування. *Львівський клінічний вісник*. 2024. № 3. С. 52–56. DOI : 10.25040/lkv2024.03.052.

10. Філон А. Лікування симптоматичного апікального періодонтиту у хворого на рак легенів. *Мультидисциплінарний підхід в діагностиці,*

лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань : зб. матеріалів 4-го Нац. укр. Стоматологічного конгресу (м.Київ, 20-21 жовт. 2017 р.). Київ, 2017. С. 18.

11. Филон А. Н., Чертов С. А. Клінічне обґрунтування ефективності використання методу плазмоліфтингу у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. *Функція і естетика щелепно-лицевої ділянки*. Всеукр. наук.-практ. конф. III-го Хортицького стоматологічного форуму : зб. матеріалів (м. Запоріжжя, 27-29 квіт. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 70–72. (Дисертантом проведено курацію та відбір хворих, написання тез; Чертов С.А. – остаточне затвердження тез)

12. Filon A. Treatment of symptomatic apical periodontitis in lung cancer patient. Case report. *Питання експериментальної та клінічної стоматології* : зб. наук. праць. 2019. Вип. 14 : матеріали наук.-практ. конф. «Наука, технології та практика в стоматології» з нагоди 40-річчя відновлення кафедри терапевтичної стоматології Харківського нац. мед. ун-ту, м. Харків, 30 жовт. 2019 р. Харків, 2019. С. 270–275.

13. Філон А. М. Дослідження стоматологічних ускладнень та їх профілактики у хворих на рак молочної залози й рак легень у Запорізькій області. *Oral and General Health*. 2021. Т. 2, № 3 (матеріали 6-го Нац. укр. стомат. конгресу, 22-23 жовт. 2021). С. 76. URL : <https://doi.org/10.22141/ogh.2.3.2021.2407>.

14. Філон А. М. Діагностичні властивості біомаркерів MMP8 та остеопеніну у онкохворих зі стоматологією на фоні хіміотерапевтичного лікування у прифронтіві зоні. *Коморбідні стани в стоматологічній практиці. Сучасні аспекти лікування. перспективи розвитку вищої медичної стоматологічної освіти в Україні. Виклики сьогодення* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Харків, 06 груд. 2024 р.). Харків, 2024. С. 72–74.

**ДОДАТОК В****ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Всеукраїнській науково-практичній конференції "Функція і естетика щелепно-лицевої ділянки" III-го Хортицького стоматологічного форуму (м. Запоріжжя, 27-29 квітня 2017 р.) (стендова доповідь)
2. 4-й Національний український стоматологічний конгрес «Мультидисциплінарний підхід в діагностиці, лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань», м. Київ, 20-21 жовтня 2017 р. (стендова доповідь)
3. Науково-практична конференція в рамках IV Хортицького стоматологічного форуму «Морфологічні та біомеханічні аспекти в стоматологічній імплантології», м. Запоріжжя, 19-21 квітня 2018 р. (стендова доповідь)
4. П'ята Всеукраїнська міжрегіональна науково-практична конференція «Стоматологія Придніпров'я», м. Дніпро, 18-19 квітня 2019 р. (стендова доповідь)
5. Науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини і фармації», м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 р. (стендова доповідь)
6. Науково-практична конференція «Наука, технології та практика в стоматології» з нагоди 40-річчя відновлення кафедри терапевтичної стоматології Харківського нац. мед.ун-ту, м. Харків, 30 жовтня 2019 р. (публікація тез)
7. V-й Хортицький стоматологічний форум, м. Запоріжжя, 29-31 жовтня 2020 р. (стендова доповідь)
8. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання реабілітації стоматологічних пацієнтів», м. Запоріжжя, 27-28 травня 2021 р. (стендова доповідь).
9. 6-й Національний український стоматологічний конгрес «Інноваційні технології в стоматології», м. Київ, 22-23 жовтня 2021 р.

(публікація тез)

10. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Коморбідні стани в стоматологічній практиці. Сучасні аспекти лікування. перспективи розвитку вищої медичної стоматолологічної освіти в Україні. Виклики сьогодення», м. Харків, 06 грудня 2024 р. (публікація тез)

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 08:43:22 17.04.2025

Назва файлу з підписом: Дисертація\_Філон\_АМ 17.04.2025.docx.asice

Розмір файлу з підписом: 9.7 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисертація\_Філон\_АМ 17.04.2025.docx

Розмір файлу без підпису: 10.2 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ФІЛОН АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

П.І.Б.: ФІЛОН АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

Країна: Україна

РНОКПП: 3235810778

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 08:43:09 17.04.2025

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000007FF8C4019ED53B06

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Серійний номер носія особистого ключа: 014

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00