УДК 616.31+615.28:618.19-006.6+612.015

І. І. Соколова, І. С. Сухіна

Харківський національний медичний університет, кафедра стоматології

РОЗВИТОК ДИСБІОЗУ В ПОРОЖНИНІ РОТА У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ НА ЕТАПАХ ПРОВЕДЕННЯ ЦИКЛІВ АД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ

Одним із найбільш значних побічних ефектів сучасної протипухлинної терапії є запалення слизової оболонки порожнини рота — хіміотерапевтичноасоційований мукозит.

Відомо, що вирішальну роль у патогенезі майже всіх стоматологічних захворювань відіграє мікробний фактор, а саме стан орального дисбіозу.

Проведене дослідження ротової рідини у хворих на рак молочної залози до початку поліхіміотерапії виявило, що для них є характерним значне зниження рівня лізоциму — 0,059±0,022 од/л (приблизно в 2 рази відносно норми) на всіх етапах ПХТ та різке підвищення активності уреази — 0,782±0,110 мккат/л (в 6—8 разів вище норми). Виявлено зростання ступеня орального дисбіозу в 13,3 рази порівняно з нормою. Ці зміни зберігаються на всіх етапах ПХТ.

Отримані дані свідчать про значне збільшення мікробного обсіменіння порожнини рота у хворих на РМЗ на тлі проведення циклів ад'ювантної ПХТ.

Ключові слова: рак молочної залози, поліхіміотерапія, ротова рідина, ферменти, лізоцим, уреаза, дисбіоз.

Проведення антибластомної терапії є токсичним як для всього організму в цілому, так і для слизової оболонки порожнини рота [1—3].

Важливою ця проблема є для хворих на рак молочної залози (РМЗ) через високий рівень захворюваності та тропності хіміопрепаратів до слизової шлунково-кишкового тракту, навіть в умовах стандартних протоколів лікування.

Раніше нами показано, що частота цієї патології досягає 90% у хворих на рак молочної залози при проведенні ад'ювантних циклів поліхіміотерапії (ПХТ). Це може становити значний дискомфорт хворим, знижувати ефективність лікування, будучи дозолімітуючим, нерідко призводячи до погіршення стану хворих та припинення проведення спеціального лікування [3—7].

Одним із найбільш значних побічних ефектів сучасної протипухлинної терапії є запалення слизової оболонки — хіміотерапевтичноасоційований мукозит.

Відомо, що вирішальну роль у патогенезі майже всіх стоматологічних захворювань відіграє мікробний фактор, а саме стан орального дисбіозу [8].

Мета дослідження

Визначення стану орального дисбіозу в порожнині рота у хворих на рак молочної залози до та під час проведення циклів поліхіміотерапії.

Матеріали і методи

Для даного дослідження взято однорідну групу пацієнток — 26 жінок, хворих на рак молочної залози T1N0M0 — T2N1M0 стадій, які отримали на 1-му етапі комбіноване лікування: радикальну мастектомію за Мадденом та післяопераційний курс променевої терапії на шляхи регіонарного лімфовідтоку в дозі 40 Гр.

Через 2 тиж після закінчення післяопераційного курсу променевої терапії розпочато курс поліхіміотерапії, який складався з 6 циклів наступними препаратами [9]:

— доксорубіцин 30 мг/м^2 1-й та 8-й день внутрішньовенно;

— 5-фторурацил 500 мг/м^2 1-й та 8-й день внутрішньовенно;

— циклофосфан 400 мг через 8-й день внутрішньом'язово.

Тривалість 28-денного циклу хіміотерапевтичного лікування складає 14 днів [9].

Для об'єктивної оцінки стану порожнини рота проведено дослідження в нестимульованій ротовій рідині біохімічних маркерів — активність уреази [10] (показник мікробного обсіменіння) та активність лізоциму [10] (показник неспецифічного імунітету) до початку ПХТ, перед II, IV та VI циклами.

За співвідношенням відносних рівнів активності уреази та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [10].

Пацієнтки перед початком проведення ПХТ вранці натщесерце через 3 хв після попереднього ополіскування порожнини рота кип'яченою водою (забороняли чистити зуби та використовувати зубні еліксири або ополіскувачі, жування чого-небудь, куріння тощо) збирали ротову рідину протягом 10 хв

у мірну пробірку. Після центрифугування (2500 об/хв упродовж 10 хв) відбирали надосадкову рідину в чисті сухі пеніцилінові флакони.

Статистичну обробку отриманого матеріалу проводили за допомогою пакета програм STATISTICA.

Результати досліджень та їх обговорення

Динаміка досліджуваних показників в процесі циклів ПХТ представлена в *табл. 1.* З представлених даних видно, що у всіх хворих на РМЗ, ще до початку проведення ПХТ, активність уреази збільшується в 7,1 рази ($p < 0,05$), що свідчить про значне збільшення мікробного обсіменіння порожнини рота. На тлі проведення ПХТ відбувається деяке зниження активності уреази і перед VI циклом ПХТ її показники перевищують норму в 5,5 рази.

Рівень лізоциму в ротовій рідини був у 2 рази нижче за нормальний. Подібний знижений рівень лізоциму зберігався на всіх етапах ПХТ і навіть демонстрував деяку тенденцію до подальшого зниження перед IV та VI циклами ПХТ.

Відмінність вихідних показників від норми пояснюється тим, що пацієнткам з РМЗ на попередніх етапах лікування проводили хірургічне втручання і вони отримували променеву терапію. Визначення ступеня орального дисбіозу у даних хворих показало його зростання в 13,3 разу.

Незважаючи на зниження активності уреази і лізоциму перед VI циклом ПХТ порівняно з вихідними даними ступінь дисбіозу не змінюється: 13,3 од. на початку і 14 од. перед VI циклом ПХТ. Отримані дані свідчать про значне збільшення мікробного обсіменіння порожнини рота у хворих на РМЗ на тлі проведення циклів ад'ювантної ПХТ.

Висновки

У цілому проведене дослідження ротової рідини у хворих на РМЗ показало, що ще до початку ПХТ для них характерним є значне зниження рівня лізоциму (приблизно в 2 рази відносно норми) на всіх етапах ПХТ та різке підвищення активності уреази (в 6–8 разів вище норми), що обумовлює зростання ступеня орального дисбіозу у даних хворих в 13,3 рази. Ці зміни зберігаються на всіх етапах ПХТ.

Подібна картина свідчить про зниження бактерицидних властивостей ротової рідини.

Таблиця 1. Біохімічні показники ротової рідини у хворих на рак молочної залози в процесі поліхіміотерапії

Показники	Здорові донори	Всі хворі (вихідний рівень)		Перед II циклом		Перед IV циклом		Перед VI циклом	
	n=20	n=20		n=7		n=8		n=8	
		M±m	Медіана	M±m	Медіана	M±m	Медіана	M±m	Медіана
Уреаза, мк-кат/л	0,110±0,02	0,762±0,023*	0,612	0,782±0,110*	0,606	0,646±0,087*	0,695	0,601±0,084*	0,652
Лізоцим, од/л	0,115±0,012	0,057±0,010*	0,059	0,059±0,022*	0,047	0,046±0,015*	0,030	0,043±0,006*	0,048
Ступінь дисбіоз, од.	1,0±0,2	13,4±0,23*	–	13,3±0,110*	–	14,0±0,087*	–	13,9±0,084*	–

Примітка: * вірогідно до норми.

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані дозволяють прогнозувати розвиток побічної дії цитостатичного лікування в порожнині рота та розробити патогенетично обумовлений комплекс заходів для профілактики цих серйозних ускладнень, які нерідко призводять до погіршення загального стану онкологічних хворих.

Література

1. Гершанович М. Л. Желудочно-кишечные осложнения химиотерапии [Электронный ресурс] / М. Л. Гершанович // Материалы III Российской онкологической конференции. – Санкт-Петербург, 1999. – URL: http://www.rosoncoweb.ru/library/congress/ru/03/17.php (дата обращения: 21.06.2013).

2. Миямото Кертис Т. Возможно ли снизить уровень заболеваемости и тяжести орального мукозита / Кертис Т. Миямото // Touch Briefings. – Philadelphia, USA, 2007. – С. 18–21.

3. Сухина И. С. Особенности состояния слизистой оболочки ротовой полости и губ у пациенток с раком молочной железы на этапах адъювантной полихимиотерапии / И. С. Сухина, И. И. Соколова // Вісник проблем біології та медицини. – 2012. – Вип. 2, т. 2 (93). – С. 251–255.

4. Телетаева Г. М. Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений лекарственной терапии (тошнота и рвота, мукозиты, диарея) / Г. М. Телетаева // Практическая онкология. – 2009 – Т. 10, № 3. – С. 162–164.

5. Epstein J. B. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management / J. B. Epstein, M. M. Schubert // Oncology (Huntingt). – 2003. – Vol. 17, № 12. – P. 1767–1779.

6. Keefe D. M. Intestinal mucositis: mechanisms and management / D. M. Keefe // Current opinion in oncology. – 2007. – Vol. 19. – P. 323–327.

7. Lalla R. V. Management of oral mucositis in patients who have cancer / R. V. Lalla, S. T. Sonis, D. E. Peterson // Dent. Clin. North Am. – 2008. – Vol. 52, № 1. – P. 61–77.

8. Дисбиотические аспекты патогенеза, профилактики и лечения стоматологических заболеваний / А. П. Левицкий, А. К. Николишин, Е. П. Ступак [и др.] // Проблеми стоматології та медицини. — 2011. — Т. 15, № 3—4. — Додаток 1. — С. 103—106.

9. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / [под ред. Н. И. Переводчиковой]. — 2-е изд., доп. — Москва : Практическая медицина, 2013. — С. 432—433.

10. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. — Киев : ГФЦ Украины, 2007. — 26 с.

И. И. Соколова, И. С. Сухина

РАЗВИТИЕ ДИСБИОЗА В ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЭТАПАХ ПРОВЕДЕНИЯ ЦИКЛОВ АДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Одним из наиболее значимых побочных эффектов противоопухолевого лечения является воспаление слизистой оболочки полости рта — химиотерапевтически ассоциированный мукозит.

Известно, что решающую роль в патогенезе практически всех стоматологических заболеваний играет микробный фактор, в частности состояние орального дисбиоза.

Проведенное исследование ротовой жидкости у больных раком молочной железы до начала полихимиотерапии выявило, что для них характерно значительное снижение уровня лизоцима — 0,059±0,022 ед/л (примерно в 2 раза относительно нормы) на всех этапах ПХТ и резкое повышение активности уреазы — 0,782±0,110 мккат/л (в 6—8 раз выше нормы). Установлен рост степени орального дисбиоза в 13,3 раза до начала проведения ПХТ по сравнению с нормой. Эти изменения сохраняются на всех этапах ПХТ.

Полученные данные свидетельствуют о значительном повышении бактериальной обсемененности полости рта у больных раком молочной железы на фоне проведения циклов адъювантной полихимиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, полихимиотерапия, ротовая жидкость, ферменты, лизоцим, уреаза, дисбиоз.

I. Sokolova, I. Sukhina

THE DEVELOPMENT OF DYSBIOSIS IN THE ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER DURING CYCLES OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY

Antitumoral therapy is toxic both for the whole body, and for the oral mucosa.

For patients with breast cancer (BC) this problem is important because of the high incidence rate and chemotherapy tropism to the mucosa of the gastrointestinal tract, even in conditions of standard treatment protocols.

We have previously shown that the incidence of this disease had reached 90% in breast cancer patients during cycles of adjuvant chemotherapy (CTx). It could bring significant discomfort to the patients; reduce the effectiveness of treatment, being a dose limiter, often leading to the deterioration of patients and discontinuation of special treatment [3—7].

One of the most significant side effects of the up-to-date anticancer therapy is an inflammation of the mucous membrane — chemotherapy-associated mucositis.

It is known that a microbial factor — namely, the state of oral dysbiosis, — plays a crucial role in the pathogenesis of almost all dental diseases.

For an impartial assessment of the state of oral cavity a study was conducted in unstimulated oral fluid of 26 breast cancer patients stage T1N0M0—T2N1M0 (who have received combined treatment — mastectomy and postoperative radiotherapy) of biochemical markers — urease activity [10] (an indicator of microbial seeding) and lysozyme activity [10] (an indicator of nonspecific immunity) before the start of CTx and before the II, IV and VI cycles.

The conducted study of oral fluid in BC patients before the start of chemotherapy revealed that urease activity has increased in 7.1 times ($p<0,05$) in all BC patients long before the start of CTx, indicating a significant increase of microbial seeding of the mouth. There is a slight decrease in activity of urease against the background of CTx; before the VI CTx cycle its figures exceed the rate in 5.5 times.

The level of lysozyme in oral fluid was 2 times lower than normal. Such low levels of lysozyme were maintained at all stages of CTx and even showed some tendency to decline further before the IV and VI CTx cycles.

The difference between the benchmarks and the norm is explained by the preliminary conducted surgery and radiation therapy of BC patients at earlier stages of treatment.

Stage estimation of oral dysbiosis in these patients showed its growth in 13.3 times.

Despite the decrease in activity of urease and lysozyme before the VI CTx cycle, compared to the original data, the stage of dysbiosis is unchanged: 13.3 units at the start and 14 units before the VI cycle of CTx.

The obtained data show a significant increase in microbial seeding of the oral cavity and a reduction of the bactericidal properties of oral fluid in patients with breast cancer against the background of adjuvant CTx. This dictates the necessity to develop a pathogenesis-conditioned set of preventive measures for these serious complications.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, oral fluid, enzymes, lysozyme, urease, dysbiosis.