

О.Ф. Рабинович,  
заслуженный врач Российской Федерации,  
д.м.н., зав. отделением заболеваний  
слизистой оболочки рта

И.М. Рабинович,  
заслуженный врач Российской Федерации,  
д.м.н., профессор, руководитель отдела  
терапевтической стоматологии

Е.С. Абрамова,  
к.м.н., старший научный сотрудник  
отделения заболеваний слизистой  
оболочки рта

К.В. Умарова,  
к.м.н., научный сотрудник отделения  
заболеваний слизистой оболочки рта

ЦНИИСиЧЛХ

## Профилактика и лечение постлучевых мукозитов у пациентов с онкологическими заболеваниями слизистой оболочки рта

**Резюме.** В статье представлены данные исследования, направленного на повышение эффективности комплексного лечения мукозитов слизистой оболочки рта, индуцированных химио- и радиотерапией у больных с онкологией на основании результатов клинико-лабораторного обследования. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение 12 пациентов после курса лучевой и химиотерапии по поводу рака слизистой оболочки рта и языка. Полученные результаты позволяют рекомендовать данную схему лечения пациентов с мукозитом слизистой оболочки рта на фоне онкологии к внедрению в практическое здравоохранение.

**Ключевые слова:** мукозит, химиотерапия, лучевая терапия, рак слизистой оболочки рта

**Summary.** The article presents data from a study aimed at improving the efficiency of complex treatment of mucositis of the oral mucosa, induced by chemotherapy and radiotherapy in patients with cancer, based on the results of clinical and laboratory examination. It had carried out a comprehensive clinical and laboratory examination and treatment of 12 patients after a course of radiation and chemotherapy for cancer of the mouth and tongue. The results allow to recommend this treatment guideline of patients with mucositis of the oral mucosa in the oncology background for implementation in practical healthcare.

**Key words:** mucositis, chemotherapy, radiotherapy, oral mucosa cancer

При комплексном лечении онкологических заболеваний широкое распространение получила цитостатическая химиотерапия в сочетании с лучевой терапией. Использование умеренных и, особенно, высоких доз цитостатиков (ЦС) сопровождается развитием воспалительного процесса в слизистой оболочке рта (СОР), который в конце 1980-х годов получил наименование «мукозит слизистой оболочки рта» [2, 4, 6, 8]. Данная патология обусловлена клиническими и патогенетическими изменениями СОР, сопровождающиеся прямым и непрямым цитотоксическим эффектом [1]. Во-первых, ЦС вызывают непосредственное повреждающее действие на ткани СОР; во-вторых, не прямое влияние ЦС на СОР связано с внедрением в поврежденные ткани микроорганизмов и поступлением продуктов их жизнедеятельности у пациентов, индуцированных химио- и радиотерапией на фоне вторичного иммунодефицитного состояния [3, 5, 9, 10].

Цель исследования: повышение эффективности комплексного лечения мукозитов СОР, индуцированных химио- и радиотерапией у онкобольных на основании результатов клинико-лабораторного обследования.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели в отделении заболеваний СОР ЦНИИСиЧЛХ было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение 12 (4 женщины и 8 мужчин) пациентов после курса лучевой и химиотерапии по поводу рака слизистой оболочки рта и языка 48–70 лет. Диагноз был подтвержден данными клинико-anamnestического, микробиологического и иммунологического статуса у данной группы пациентов. Больные находились на обследовании и лечении в МНИОИ им. П.А. Герцена в отделении химио- и лучевой терапии.

При опросе пациентов особое внимание уделяли жалобам, длительности и характеру течения заболевания, частоте обострений, ранее проводимому лечению и его эффективности, а также собирали сведения о гигиене полости рта (регулярность применения гигиенических средств).

Все больные при первичном обращении были обследованы лабораторно на состояние микрофлоры во рту. Анализ микрофлоры рта включал в себя качественную и количественную оценку таких представителей условно-патогенной флоры, как стрептококки, стафилококки, лактобактерии и грибы рода *Candida*. Материал для микробиологического исследования брали натошак стерильной ватной палочкой: соскоб с участков СОР помещали в туб с угольной средой; сбор ротовой жидкости осуществляли в стерильный контейнер.

В дополнение к микробиологическому исследованию был использован метод полимеразно-цепной реакции (ПЦР). Эпителиальные соскобы с участков СОР для проведения ПЦР-диагностики осуществляли с помощью специальных одноразовых стерильных зондов типа Cervex brush или Voba-brush.

В настоящем исследовании помимо микробиологического статуса у данной группы пациентов изучали показатели мукозального иммунитета ротовой жидкости до и после лечения. Были определены показатели концентрации кателицидина (LL-37) и уровень бактерицидной активности ротовой жидкости. Для исследования мукозального иммунитета мы использовали нестимулированную смешанную ротовую жидкость как наиболее доступную и простую в получении.

Оценку общей бактерицидной активности ротовой жидкости проводили методом лазерной проточной цитофлуориметрии.

Для определения концентрации кателицидина в ротовой жидкости мы использовали набор LL-37 Human ELISA kit (Нускульт Биотек, Голландия), который основан на «сэндвич»-методе твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител (МАТ) к различным эпитопам LL-37.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая, что пациенты с раком слизистой оболочки рта и языка после проведения химио- и радиотерапии обращались за помощью к врачу-стоматологу спустя один-три месяца, основными жалобами были сухость, боль при приеме пищи, покраснение СОР и губ, чувство жжения и покалывания, налет на СОР. Клинически изменения СОР после проведения химио- и радиотерапии у данной группы пациентов характеризовались выраженной сухостью СОР и губ, гиперемией, отечностью, потерей блеска,



Рис. 1. «Лакированный язык» у пациентов после проведения химио- и радиотерапии



Рис. 2. Обильный творожистый налет на языке у пациентов после проведения химио- и радиотерапии

наличием эрозий на СОР, покрытых фибринозным налетом, болезненных при дотрагивании. На дорсальной поверхности языка отмечалось отсутствие нитевидных сосочков — «лакированный язык» или обильный творожистый псевдомембранозный налет (рис. 1, 2).

При микробиологическом исследовании у всех пациентов был выявлен дисбактериоз III–IV степени тяжести, что характеризовалось наличием патогенной монокультуры при резком снижении количества или полном отсутствии представителей нормальной (физиологической) микрофлоры, незначительным по сравнению с нормой увеличением количества грибов рода *Candida* (рис. 3).

У пациентов с дисбактериозом СОР III–IV степени тяжести методом ПЦР были обнаружены вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, вирус папилломы человека общий, герпесвирусы I–II типов в сочетании с различными представителями патогенной флоры в высоком проценте случаев (рис. 4). Полученные данные могут говорить о многофакторном дисбалансе иммунной системы, что в свою очередь может служить проявлением



Рис. 3. Клиническая картина у пациентов с дисбактериозом III степени тяжести



Рис. 4. Клиническая картина у пациентов с дисбактериозом IV степени тяжести

нарушений гомеостаза макроорганизма, выражающихся не только в тяжелом проявлении дисбактериоза, но и кандидоза (см. рис. 4).

При анализе иммунного статуса у пациентов с дисбактериозом III–IV степени тяжести СОР отмечалось

повышение уровня кателицидина (365,5±92,30 мкг/мл) и бактерицидной активности ротовой жидкости (67,5±5,56%) по сравнению с нормой, что свидетельствует о развитии вторичного иммунодефицитного состояния.

На основании клинической картины и лабораторных данных исследования всем пациентам при лечении мукозита СОР проводили общие мероприятия, направленные на санацию рта: снимали мягкий и цветной налет, удаляли зубной камень, устраняли очаги одонтогенной инфекции, проводили замену некачественных пломб, шлифовывали острые края зу-

бов. При необходимости рекомендовали рациональное протезирование с использованием однородных материалов; назначали антисептические полоскания Асепта или Listerine, Мексидол-dent в течение 20 дней и более; полоскание или туалет языка содовым раствором; аппликации кератопластическими мазями 2–3 раза в день в течение 2–3 недель.

У онкологических пациентов с мукозитом СОР при выявлении патологических микроорганизмов и большого количества грибов рода *Candida* применяли антибактериальные и противокандидозные препараты общего действия: трихопол, флуконазол или дифлюкан. Полиоксидоний применяли в качестве адъювантной терапии. В схему лечения также были включены эубиотики (ацилакт, бифилиз, бифидум- и лактобактерин, нормофлорин-Б) в виде ротовых ванночек 2–3 раза в день по 1–2 минуте в течение 1,5 месяцев. Наряду с эубиотиками по показаниям назначали

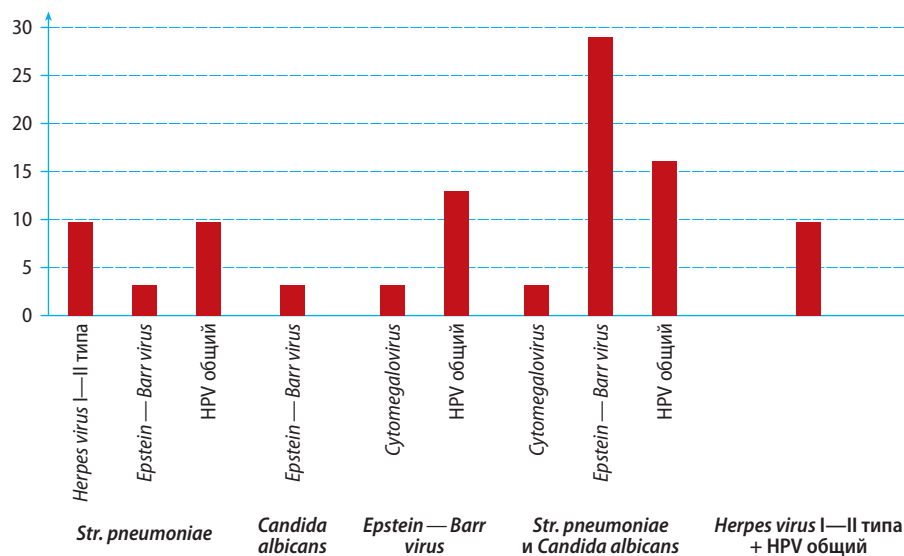


Рис. 5. Результаты исследования микрофлоры СОР у больных с дисбактериозом III–IV степени тяжести методом ПЦР

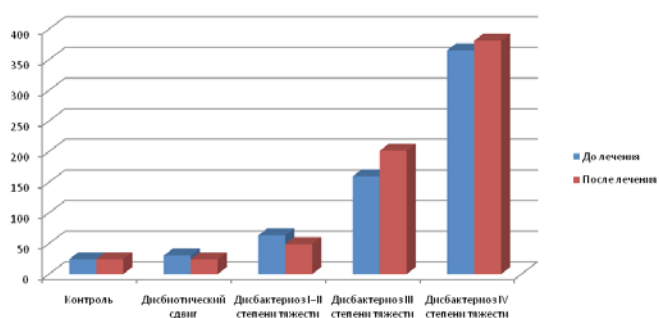


Рис. 6. Динамика уровня кателицидина ротовой жидкости у обследованных лиц до и после лечения

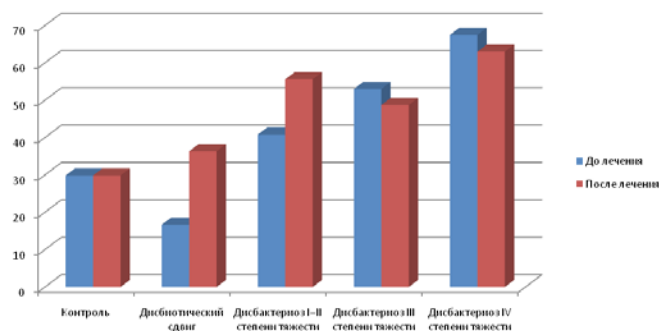


Рис. 7. Динамика уровня бактерицидности ротовой жидкости у обследованных лиц до и после лечения

специфические бактериофаги (пиобактериофаг, стафилококковый, стрептококковый, протейный, клебсиеллезный, колипротейный, синегнойный) в виде ротовых ванночек по 20 мл 2–3 раза в день по 1–2 минуте за 30 минут до еды с последующим проглатыванием. Длительность курса варьировала от 4 недель до 2 месяцев.

Критерием эффективности лечения данной группы пациентов были уменьшение или исчезновение болей, чувства жжения, дискомфорта и сухости во рту. Объективно отмечалось уменьшение или исчезновение клинических симптомов (гиперемия, налет), происходила эпителизация эрозий. При лабораторном обследовании пациентов после лечения показатели микробиологического и иммунологического статуса приближались

к норме значений, а иногда происходило полное восстановление полезной микрофлоры (рис. 5–7). Наблюдение за пациентами проводилось в течение 1,5–2 лет.

Установлено, что срок ремиссии удлинялся, соответственно количество рецидивов в течение года уменьшалось до 1–2 раз в год, а также сокращались сроки перманентного течения заболевания.

Таким образом, разработанные схемы комплексного лечения пациентов с мукозитом СОР на фоне онкологии можно рекомендовать к внедрению в практическое здравоохранение.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. **Быков Л.В., Леонтьева И.В.** Повреждение и репаративная регенерация эпителия слизистой оболочки полости рта при воздействии цитостатиков (тканевые, клеточные и молекулярные механизмы). — *Морфология*. — 2011; 2 (139): 7–17.
2. **Иванова О.В.** Прогнозирование, профилактика и лечение осложнений в полости рта у больных, получающих цитостатики и лучевую терапию: автореф. дис. ... к.м.н. — Астрахань, 2001. — 22 с.
3. **Караков К.Г., Власова Т.Н., Оганян А.В., Мордасов Н.А.** Совершенствование терапевтического комплекса мероприятий при лечении орального мукозита на фоне лучевой терапии при «заинтересованности» тканей полости рта. — *Медицинский алфавит*. — 2015; 22: 34–5.
4. **Рубенштейн Э.Б., Петерсон Д.Е., Шуберт М., Куфи Д., МакГир Д., Эпштайн Д., Элтинг Л.С., Фокс Ф.С., Кукслей К., Сонис Ш.Т.** Практическое клиническое руководство по профилактике и лечению орального мукозита и мукозита желудочно-кишечного тракта после противоопухолевой раковой терапии. — *Современная стоматология*. — 2014; 2 (71): 114.
5. **Al-Dasooqi N., Sonis S.T., Bowen J.M., Bateman E., Blijlevens N., Gibson R.J., Logan R.M., Nair R.G., Stringer A.M., Yazbeck R., Elad S., Lalla R.V.** Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. — *Support Care Cancer*. — 2013; 21 (7): 2075–83.
6. **Berger Velten D., Zandonade E., Monteiro de Barros Miotto M.H.** Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. — *BMC Oral Health*. — 2016; 16 (1): 107.
7. **Chen S.C., Lai Y.H., Liao C.T., Lin C.C., Chang J.T.** Changes of symptoms and depression in oral cavity cancer patients receiving radiation therapy. — *Oral Oncol.* — 2010; 46 (7): 509–13.
8. **Chaitanya N.C., Garlapati K., Priyanka D.R., Soma S., Suskandla U., Boinepally N.H.** Assessment of anxiety and depression in oral mucositis patients undergoing cancer chemoradiotherapy: a randomized cross-sectional study. — *Indian J Palliat Care*. — 2016; 22 (4): 446–54.
9. **Lalla R.V., Bowen J., Barasch A., Elting L., Epstein J., Keefe D.M., McGuire D.B., Migliorati C., Nicolatou-Galitis O., Peterson D.E., Raber-Durlacher J.E., Sonis S.T., Elad S.** 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. — *Cancer*. — 2014; 120 (10): 1453–61.
10. **Ps S.K., Balan A., Sankar A., Bose T.** Radiation induced oral mucositis. — *Indian J Palliat Care*. — 2009; 15 (2): 95–102.