

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ЭТАПАХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – наиболее распространенное злокачественное опухолевое заболевание у детей. Высокий уровень выживаемости детей достигается внедрением современных протоколов агрессивной противоопухолевой терапии и адекватной сопроводительной терапии, минимизирующей негативные последствия основной. Стоматологические аспекты сопроводительной терапии детей включают контроль одонтогенной инфекции, обеспечение гигиенического ухода за полостью рта и мероприятия по профилактике кариеса зубов, а также медицинскую профилактику и лечение таких ранних негативных эффектов химиотерапии и трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток как нарушение саливации, рецидивирование вирусной и грибковой инфекции с проявлениями в полости рта, оральный мукозит. Решение названных задач в госпитальных условиях выполняется совместными усилиями онкогематологов и стоматологов. В статье приведены современные сведения и рекомендации, полезные для эффективной организации стоматологической части сопроводительной терапии детей с ОЛЛ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, сопроводительная терапия, стоматологическая помощь, инфекционные стоматиты, оральный мукозит

T. V. Papruzhenka

ORAL ASPECTS OF SUPPORTIVE THERAPY IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA DURING THE PHASES OF ANTITUMOR TREATMENT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer among children. The high level of survival among patients is induced by the implementation of modern anti-tumor protocols and relevant supportive therapy that minimizes the negative effects of cancer therapy. Oral aspects of supportive therapy in children include control for odontogenic infection, comprehensive oral hygiene measures and dental caries prevention; also dental interventions mean clinical prevention and treatment of early side effects of chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation such as salivary dysfunction, secondary virus and mucosal infections in oral cavity, oral mucositis. Within the hospital context, these objectives are achieved by the multidisciplinary approach that involves oncohematologists and dentists. The article reviews the latest research and guidelines for the effective organization of dental and oral care during supportive therapy in children with ALL.

Key words: *Acute lymphoblastic leukemia, children, supportive therapy, dental intervention, infection stomatitis, oral mucositis.*

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – наиболее распространенное злокачественное опухолевое заболевание у детей. В последние десятилетия уровень смертности детей с ОЛЛ во многих странах мира, в том числе в Беларуси, резко снизился вследствие применения современных протоколов противоопухолевого лечения [6]. Агрессивное противоопухолевое лечение имеет ряд нежелательных клинических эффектов, в том числе проявляющихся в полости рта, – ранних, возникающих в период лечения ((изменения саливации, инфекционные стоматиты, оральный мукозит (ОМ)), и поздних, требующих медицинской помощи спустя месяцы и годы (острая и хроническая реакция «трансплантат против хозяина», гипоплазия тканей зубов и адентия) [16]. Профилактикой и решением проблем, возникающих в полости рта детей в период противоопухолевого лечения, традиционно занимаются онкогематологи, привлекая стоматологов для консультативной помощи при изменениях слизистой оболочки полости рта (СОПР) и для оказания неотложной помощи при острых одонтогенных заболеваниях. Таким образом стоматологические аспекты сопроводительной терапии становятся полем для сотрудничества онкогематологов и стоматологов, что требуют осведомленности тех и других в вопросах специальности, ставшей в данных условиях смежной [16, 21].

1. Противоопухолевая терапия детей с ОЛЛ и риск ранних ятрогенных изменений в полости рта

Острый лимфобластный лейкоз определяют как диссеминированную пролиферацию лимфобластов, которые замещают собой нормальные элементы костного мозга и постепенно заселяют другие ткани организма [23]. Современная противоопухолевая терапия предлагает два основных подхода к лечению детей с ОЛЛ: подавление опухолевого роста мерами химиотерапии (ХТ) и заселение костного мозга

здоровыми гемопоэтическими клетками пациента или донора методами трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто- или алло-ТГСК).

Для достижения целей противоопухолевой ХТ (пресечение размножения лимфобластов и их эрадикации из тканей организма) и специальной подготовки к алло-ТГСК (миелоабляция или глубокая иммуносупрессия для предупреждения отторжения трансплантата) используют лекарственные средства с цитостатическими свойствами и тотальное облучение тела (ТОТ) [2]. Поскольку средства ХТ и ТОТ не являются узконаправленными, их цитостатическое воздействие распространяется и на здоровые ткани, отличающиеся высокими темпами обновления (в т. ч. костный мозг, СОПР), что определяет широкий спектр ранних негативных эффектов терапии и жизненно важную потребность в сопроводительной терапии, в т. ч. для контроля инфекционных стоматитов и ОМ [3]. Многочасовое введение высоких доз метотрексата (Мтх) устойчиво ассоциируется с повышением вязкости ротовой жидкости и сиалорреей у детей [12]. К опосредованным негативным эффектам ХТ, ТГСК для стоматологического здоровья детей следует отнести повышенный риск развития и прогрессирования кариеса зубов, связанный с уклонением от чистки зубов в условиях интоксикации и цитопении, кариесогенным характером питания (как дополнительно лечебного, так и самодеятельного) и высоким содержанием сахара в педиатрических лекарственных формах [16, 20].

2. Стоматологические аспекты сопроводительной терапии детей

2.1. Профилактика, лечение кариеса зубов и его осложнений

2.1.1. Профилактика кариеса зубов. Дети, прошедшие противоопухолевую терапию, имеют более высокий уровень поражения зубов кариесом, чем их

ровесники с прочими равными факторами риска [24]. Поскольку ксеростомия у детей в период ХТ и ТГСК не отмечена, прирост кариеса следует отнести на счет повышения кариесогенности зубных отложений и снижения уровня гигиены полости рта.

Родители пациентов должны быть осведомлены о рисках кариеса и обучены методам их контроля; важным мотивирующим фактором является необходимость сохранить имеющиеся во рту ребенка зубы из-за высокой вероятности нарушения формирования зачатков зубов и перспективы адентии.

Родители не могут отменить дополнительное (углеводное) пероральное питание, назначенное ребенку, но, зная о его кариесогенных свойствах, должны активнее ухаживать за зубами ребенка. Ответственность за выбор и прием пищи для перекусок лежит на родителях; медицинский персонал обязан мотивировать их к тому, чтобы сладости (кондитерские изделия, сладкие фруктовые пюре, напитки) и крахмалосодержащая пища (хлеб, печенье, каши и хлопья из злаков, картофельные чипсы) как можно меньше времени находились на зубах ребенка, то есть были доступны ему в основные приемы пищи (или) перед чисткой зубов. Врач и родители должны быть ориентированы на выбор лекарственных форм без сахара; при необходимости применять сахаросодержащие сиропы, пастилки, оральные гели и т. д. важно выдавать их ребенку не непосредственно перед сном, но иметь возможность спустя полчаса почистить зубы [16].

Чистка зубов должна выполняться дважды в день на каждом этапе лечения методами и средствами, рекомендованными врачом в соответствии с уровнем цитопении и состоянием СОПР ребенка. Основным инструментом гигиены полости рта является ручная щетка средней жесткости (мягкую ручную щетку как значительно менее эффективную используют только в период ОМ); электрическими ультразвуковыми и 3D-щеткой позволяют работать только уверенным пользователям. Основным методом чистки ручной щетки служит метод Басса, в период выраженной цитопении целесообразно применять метод Чартера. Использование средств интердентальной гигиены (нитей, ершиков) полезно, но безопасно только при точном выполнении вне периода цитопении [20].

Выбор средств гигиены в период противоопухолевой терапии следует делать в пользу стандартных для возрастных групп детей фторид-, кальций- и фосфатсодержащих паст; ограничения связаны с раздражающим действием поверхностно-активных веществ и эфирных масел на СОПР в период ОМ.

В периоды с удовлетворительным самочувствием ребенка целесообразно выполнять аппликации офисных фторидсодержащих препаратов (лаков, гелей с нейтральной рН) с кратностью, предусмотренной для детей с высоким риском кариеса зубов [16].

2.1.2. Лечение кариеса зубов и его осложнений. В идеальном случае зубы ребенка должны быть здоровыми, кариозные – надежно вылеченными или удаленными до начала противоопухолевой терапии. Во время проведения ХТ и ТГСК в период цитопении оказывают только неотложную и скорую помощь детям с пульпитом, периодонтитом и другими одонтогенными (инфекционными) заболеваниями челюстно-лицевой области, принимая дополнительные системные меры с учетом уровня тромбоцитов (при $< 75\ 000/\text{мм}^3$ назначают переливание тромбоцитов и нейтрофилов (при $< 1000/\text{мм}^3$ назначают антибиотики) [30].

2.2. Помощь при изменениях саливации в период химиотерапии

В период ХТ с высокими дозами Мтх у детей не наблюдают признаков гипосаливации/ксеростомии, но отмечают многократное повышение вязкости слюны и сиалоррею. Дети испытывают затруднения с проглатыванием и выплевыванием слюны, что заставляет их принимать вынужденное положение для сбора медленно вытекающей изо рта слюны в подставленную емкость, мешает сну и снижает активность при бодрствовании [12].

Патогенез нарушения реологических свойств ротовой жидкости на фоне введения Мтх не изучен; предполагают, что повышение вязкости слюны может быть защитной реакцией на Мтх-интоксикацию или следствием ятрогенного метаболического стресса [18, 29].

Традиционные полоскания полости рта, рекомендованные в помощь при нарушениях саливации, трудно выполнимы для детей и не приносят облегчения. Отмечено, что вязкость слюны и, соответственно, качество жизни существенно выше у детей, принимающих в период ХТ с высокими дозами Мтх муколитическое антиоксидантное лекарственное средство ацетилцистеин в стандартном режиме [12].

2.3. Профилактика и лечение инфекционных стоматитов

Для описания ятрогенных проблем СОПР в период терапии ОЛЛ в специальной литературе до настоящего времени используют множество различных плохо различимых, часто симптоматических терминов («повышенная склонность к инфекции и язвам, изъязвление СОПР, некроз мягких тканей, оппортунистическая инфекция, кандидоз, мукозит, изменение вкуса, десневое кровотечение, дисфагия, herpes labialis» [14, 18, 25, 27]), однако выполненные в последние десятилетия в нашей стране и за рубежом прицельные исследования [8, 17] позволяют свести ложное многообразие диагнозов к трем основным вариантам: 1) герпетический стоматит (рецидив герпетической инфекции с проявлениями в полости рта на фоне ятрогенного иммунодефицита) при ХТ и ТГСК; 2) кандидозный стоматит (рецидив кандидозной инфек-

ции с проявлениями в полости рта на фоне гормональной, противобактериальной терапии и иммунодефицита) при ХТ и ТГСК; 3) ОМ вследствие ХТ и ТОТ.

Данные о частоте герпетического и кандидозного стоматита у детей с онкогематологическими заболеваниями варьируют от 2 до 40% [9, 28, 32], что, вероятно, определяется как объективными особенностями эпидемиологической ситуации в разное время и разных популяциях, так и особенностями протоколов сопроводительной противоинфекционной терапии; в последние годы в детской онкогематологической белорусской клинике отмечены единичные случаи клинических рецидивов герпетической и кандидозной инфекции с проявлениями в полости рта [11].

2.3.1. Герпетический стоматит. Как правило, случаи герпетического стоматита регистрируют у детей, имеющих антитела к вирусу простого герпеса (ВПГ), и расценивают как рецидив инфекции (даже в отсутствие случаев герпетического стоматита в анамнезе) в условиях подавления иммунитета: при лейкопении риск герпетического стоматита возрастает десятикратно [4]. Внимательное регулярное обследование СОПР в период ХТ и ТГСК детей жизненно важно для как можно более раннего распознавания реактивации герпетической инфекции и назначения соответствующей терапии. Особенности течения герпетического стоматита у детей в период противоопухолевого лечения обусловлены патологией ОЛЛ вне ремиссии (лимфобластная инфильтрация зоны поражения СОПР, иммунодефицит, анемия, тромбоцитопения) и цитостатической терапией (ятрогенный иммунодефицит, подавление регенерации тканей) [4].

Продромальный период рецидива герпетической инфекции протекает с общими признаками недомогания и обычно остается незамеченным.

В период разгара, когда ВПГ инфицируют клетки СОПР и разрушают их в результате литического цикла воспроизводства, на ороговевающей и/или неороговевающей СОПР, а также на красной кайме губ и на коже приротовой области возникают очаги некроза; в зависимости от состояния крови ребенка, клиническая картина в первые дни стоматита может отличаться от обычной бледностью СОПР и/или кровоточивостью из очагов поражения (черными корками на красной кайме губ); в стадиях разгара и рецидива ОЛЛ периферия зоны некроза лимфобласты постепенно инфильтрируют периферию участков некроза, увеличивают объем региональных лимфатических тканей. В зависимости от эффективности противовирусной защиты (иммунной или фармакологической) активность и продолжительность продукции вируса в организме может быть различной. Бесконтрольная герпетическая инфекция прогрессирует: а) зона некроза в первичных очагах поражения СОПР расширяется: округлые эрозии преобразуются в обширные поля некроза с неровными очертаниями; б) зона некроза углубляется достигая уровня базаль-

ной мембраны и образуя язвы; в) вирусные частицы переносятся с проглатываемой слюной в нижележащие отделы желудочно-кишечного тракта (развивается эзофагит, гастрит и т. д.), дыхательных путей (появляются признаки ларингита, бронхита, пневмонии), на кожу лица, головы, пальцев рук, ткани гениталий и т. д.; г) вирусные частицы сорбируются клетками крови, лимфы и распространяются по тканям, создавая возможность повторных высыпаний в полости рта, диссеминации и генерализации герпетической инфекции, вплоть до энцефалита и летального исхода. В соответствии с активностью герпетической инфекции в стадии разгара самочувствие ребенка может варьировать от нормального до тяжелого, с высоким подъемом температуры тела и признаками интоксикации; боль во рту вызывается механическими и химическими раздражителями, в связи с чем оральный прием пищи может быть затруднен. Обильное слюнотечение и проблемы с питьем и кормлением создают предпосылки для обезвоживания ребенка.

Период эпителизации (выздоровления) начинается после инактивации вируса. Общее самочувствие ребенка быстро улучшается, температура тела нормализуется на второй-третий день эффективного контроля ВПГ. В зоне поражения СОПР воспаление вступает в последнюю фазу – пролиферации: гиперемия локализуется в области эрозии (образуется так называемая афта) или язвы, площадь и глубина дефектов постепенно уменьшается (соответственно, снижается болезненность при приеме пищи), в итоге ткани в зоне эрозий восстанавливаются полностью, на месте язв – с рубцом. Процессы регенерации могут быть заторможены или вовсе остановлены цитостатическими лекарственными средствами, и тогда дефект СОПР сохраняется на протяжении всего периода ХТ [4].

Диагностика герпетического стоматита на ранних стадиях легко выполняется на основании клинических признаков. При обширном и глубоком поражении СОПР картина утрачивает узнаваемые признаки, что вынуждает прибегать к лабораторным методам поиска ВПГ в материале, забранном из основания очага некроза, слюны или крови, с использованием полимеразной цепной реакции или иммунофлюоресценции [4, 16].

Лечение ребенка с рецидивом герпетической инфекции в условиях иммуносупрессии должно быть, прежде всего, этиотропным и системным. Для контроля активности ВПГ традиционно используют ацикловир в дозе 10–15 мг/кг в таблетках (при способности ребенка их проглотить и в отсутствие признаков герпетического поражения желудочно-кишечного тракта) или во внутривенных медленных инъекциях каждые 8 часов (курс лечения требует установки центрального катетера). В случае, когда состояние ребенка не улучшается на третьи сутки приема аци-

кловира, следует думать о необходимости изменить способ введения, дозу ацикловира или заменить его на лекарственные средства, имеющие другие мишени в цикле репродукции ВПГ (фоскарнет внутривенно в дозе 40 мг/кг каждые 7 часов) [16, 30].

При эффективном контроле активности ВПГ отмена ХТ не является необходимой. В период разгара важно обеспечить дезинтоксикационные мероприятия и адекватное (часто зондовое или парентеральное) питание, потребность в котором может сохраняться до появления заметных признаков заживления очагов некроза.

Следует помнить о том, что ацикловир обеспечивает только вирустатический, но не вируцидный эффект, что обуславливает необходимость профилактического назначения ацикловира ребенку, инфицированному ВПГ, на весь период ятрогенной цитопении при ХТ и ТГСК (от недели до четырех месяцев) [3]. В связи с возможностью появления пациента штаммов ВПГ, резистентных к ацикловиру (описаны у 5% пациентов), приходится быть готовым к развитию герпетического стоматита и на фоне профилактики; лечение детей в таких случаях проводят фоскарнетом [30].

2.3.2. Кандидозный стоматит. Под влиянием иммуносупрессивной (в том числе кортикостероидной) противоопухолевой и сопроводительной противомикробной терапии грибы рода *Candida*, комменсалы полости рта большинства детей, активизируются и приобретают патогенные свойства, что проявляется в полости рта клиническими признаками, характерными для острого псевдомембранозного кандидоза (молочницы) [9]. Патология ОЛЛ и противоопухолевая терапия создают условия для перехода грибковой инфекции из категории поверхностных в инвазивные, что указывает на необходимость ранней диагностики кандидозного стоматита и системного антифунгального лечения ребенка [31].

При ежедневном осмотре полости рта ребенка можно заметить первые признаки кандидозного стоматита на неороговевающей СОПР, коже углов рта, реже на ороговевающей СОПР: в зоне внедрения *Candida* в эпителий СОПР на фоне более или менее выраженной гиперемии появляются белые «крошки» или тонкие замкнутые контуры. Без эффективного лечения объем белого налета прирастает и покрывает зону поражения сплошь; спустя еще несколько дней творожистый налет приобретает вид тесно связанной с подлежащими тканями плотной бляшки, окрашенной в разные оттенки белого, желтого, коричневого цветов. Самочувствие ребенка в связи с грибковым стоматитом ухудшается редко, зоны поражения СОПР мало болезненны, редко замечаются ребенком и чаще выявляются при осмотре. В тяжелых случаях общее состояние может ухудшаться, что связывают с диссеминацией грибов, в т. ч. кандидемией [9, 31].

После назначения эффективной антифунгальной терапии налет исчезает в считанные дни, ткани восстанавливаются полностью (в легких и среднетяжелых случаях) или с атрофическим рубцом (в тяжелых случаях).

Диагностика кандидозного стоматита на ранних этапах основана на распознавании его характерных клинических признаках, происхождение очагов некроза с плотным окрашенным налетом выяснить труднее. Планируя использовать методы лабораторной диагностики, важно помнить следующие особенности: 1) шансы найти гифальные, инвазивные формы *Candida* при микроскопии мазка, высоки только при изучении материала, взятого из основания очага (попытка забора чревата болью и, при тромбоцитопении, кровотечением); 2) присутствие *Candida* в образцах, взятых из полости рта, не подтверждает причинной роли грибков в изменениях СОПР; 3) количественный культурологический анализ *Candida*, возможный у взрослых, для детей недоступен. Полезным критерием для уточнения диагноза является динамика клинической картины при назначении антифунгальных средств [9, 24, 30].

В соответствии с современными рекомендациями, лечение детей с кандидозным стоматитом в условиях иммуносупрессии должно проводиться только лекарственными средствами системного действия. Стандартным выбором в настоящее время является антифунгальное средство группы триазолов флюконазол, который назначают в дозе 6–12 мг/кг (до 400 мг) в таблетках/капсулах или внутривенно ежедневно в течение 7–30 дней. В случае резистентности к флюконазолу лечение следует продолжить назначением новых триазоловых средств (итраконазол в капсулах по 200 мг/сут, позаконазол для пациентов старше 13 лет в таблетках по 400 мг/сут, вориконазол по 9 мг/кг внутривенно капельно каждые 12 ч) либо сделать выбор в пользу группы эхоксандинов (капсофунгин по 50 мг/сут или микафунгин по 100 мг/сут внутривенно) [16, 31].

Поскольку ни одно из вышеназванных противогрибковых средств не может обеспечить фунгицидный эффект, большинство современных протоколов сопроводительной терапии детей в период ХТ, ТГСК и в течение полугода после ТГСК включает в себя профилактическое назначение флюконазола (супрессивную противогрибковую терапию) в дозе 100 мг/сут трижды в неделю [3, 31].

2.4. Оральный мукозит

В условиях современной сопроводительной терапии, успешно решающей проблемы, связанные с иммунодефицитом, наиболее значимым негативным эффектом ХТ с высокими дозами Мтх и ТГСК является воспаление слизистых оболочек, в том числе СОПР [11, 19, 28]. Термин «оральный мукозит» впервые включен в МКБ-10 как «ОМ, индуцированный лекар-

ственными средствами» в 2010 г. (К.12.3); в редакции МКБ-10 2016 г. появилась позиция «ОМ вследствие противоопухолевой терапии» (K12.31) [22]. Показатели частоты ОМ у детей, получающих противоопухолевое лечение методом ТГСК в разных клиниках близки к 100% [10, 11, 16]; при лечении детей методами ХТ ОМ регистрируют в 25-82% эпизодов ХТ Мтх [5, 10, 11, 14, 17–19, 27].

Патогенез ОМ остается не вполне понятным; в соответствии с гипотезой S. T. Sonis на *делящиеся клетки СОПР, но вызывают метаболический (нитрозативный, оксидативный)* средства ХТ и ТОТ не только оказывают системный цитостатический эффект стресс, который запускает каскад реакций с участием провоспалительных цитокинов в подслизистом слое и приводит к более или менее выраженному разрушению ткани [32]. В настоящее время доказано, что развитие ОМ не связано с иммунодефицитом (первые признаки появляются до падения численности лейкоцитов, разрешение наступает до ее восстановления) и поэтому не зависит от инфицированности ребенка герпесвирусами, наличием в его оральном биоценозе грибковой и бактериальной микрофлоры, ассоциированной с госпитальной инфекцией [1].

Через 1–7 суток после введения высокой дозы Мтх по протоколам ХТ или начала кондиционирования для выполнения ТГСК дети отмечают «утолщение щек», болезненность при открывании рта, неприятные ощущения от кислой и острой пищи. Общее состояние в первые дни остается нормальным; в полости рта определяется отек и яркая гиперемия СОПР без локальных элементов поражения. Далее события могут развиваться по нескольким сценариям, определяемым как легкое, средне-тяжелое или тяжелое течение ОМ.

В легких случаях воспалительные изменения не усугубляются, и спустя несколько суток СОПР ребенка принимает обычный вид.

В случаях средней тяжести спустя двое-трое суток от начала ОМ температура тела поднимается до субфебрильной, дети становятся вялыми, жалуются на боль во рту при попытке открыть рот, отказываются принимать твердую пищу. На неороговевающей слизистой оболочке щек, губ, дна полости рта и мягкого неба возникают белые плоские непрозрачные блестящие пленки в форме лент, овалов с площадью от 0,5 до 5,0 см²; в редких случаях белый инееподобный налет появляется на ороговевающей поверхности десен. Площадь поражения окончательно устанавливается в течение нескольких суток и в дальнейшем не изменяется. Белые пленки четко отграничены от гиперемизированного фона, легко отслаиваются при потягивании за край, обнажая сочную, рыхлую ткань (при микроскопическом изучении в пленках обнаруживается фибрин, эпителиоциты, клетки крови и банальная бактериальная микро-

флора). Состояние СОПР нормализуется после отторжения пленок через 5–14 суток от начала эпизода.

В тяжелых случаях описанные выше изменения нарастают, и к 4–12 суткам от начала ОМ состояние детей становится очень тяжелым. Дети не встают, не едят, не пьют, не разговаривают, не сплевывают слюну. Становятся очевидными симптомы поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, гениталий, мочевыводящих путей; в трети случаев значительно повышается температура тела. В течение нескольких недель площадь поражения не увеличивается, но оно становится более глубоким: пленки плотно соединяются с подлежащими тканями, приобретают вид бугристой окрашенной кровью поверхности; при насильственном отделении пленки обнажается язвенная кровоточащая поверхность. В большинстве случаев к 10–37 суткам от начала ОМ гиперемия локализуется в виде ободка вокруг зон поражения, постепенно площадь и глубина некроза уменьшается, целостность СОПР восстанавливается, но, как правило, сохраняются звездчатые атрофические рубцы.

В самых тяжелых случаях дети могут погибнуть вследствие поражения тканей и дисфункции многих органов [7].

Диагностика ОМ опирается на его клинические признаки и временную связь с ХТ и ТОТ; в анализе вероятности инфекционных причин изменения СОПР учитывают уровень иммунодефицита ребенка и профилактическое назначение ему противогрибковых и противовирусных лекарственных средств; в сомнительных случаях проводят лабораторные исследования для дифференциальной диагностики ОМ с герпетическим и кандидозным стоматитом [7, 16, 32].

Оказание эффективной помощи детям в период ОМ остается до сих пор не решенной задачей. Первостепенными мерами при тяжелом течении ОМ являются парентеральное питание и обезболивание наркотическими анальгетиками [3, 21].

Поскольку зоны нарушения целостности СОПР рассматривают как «входные ворота инфекции», в период ОМ усиливают противобактериальную, противогрибковую защиту ребенка; профилактическое назначение ацикловира важно потому, что в противном случае каждый третий случай ОМ после наступления цитопении дополняется герпетическим стоматитом [7].

Остальные известные предложения по менеджменту ОМ не являются стандартными и подлежат обсуждению. Круг возможных предложений сужен: этиотропная профилактика ОМ возможна только при изменении параметров противоопухолевого лечения или пересмотре критериев назначения антидотов Мтх (но снижение агрессивности ХТ может коррелировать со снижением ее эффективности); патогенетическое лечение противовоспалительными

ми лекарственными средствами средствами невозможно (нестероидные препараты потенцируют негативных эффекты ХТ) или неэффективно (назначение кортикостероидов в рамках ХТ не изменяет ситуацию), системное применение противовоспалительных средств назначение эпителизирующих средств не рекомендовано в связи с пролиферативной природой ОЛЛ [21]. Анализ доказательной базы эффективности местного применения более чем четырех десятков средств (антисептических, ферментных, антигистаминных, обволакивающих, анестетических, витаминных и т. п.), включая раствор антидота Мtx лейковарина для обработки СОПР, привел экспертов к выводу о том, что такие меры не облегчают течение ОМ у детей (напротив, аппликации анестетиков провоцируют аутоотравму СОПР, перекись водорода и хлоргексидин в обсуждаемых условиях проявляют раздражающий эффект) [10, 33].

В настоящее время международным сообществом специалистов, изучающих ОМ у детей, рекомендовано изучение трех потенциально полезных методов профилактики этой ятрогенной патологии: 1) криопротекция (охлаждение СОПР кусочками льда в период введения цитостатических средств или ТОТ для сокращения объема кровотока в СОПР и темпов ее обновления); 2) системное назначение лекарственного средства, содержащего фактор роста эпителия (средство палифермин проходит этап клинических испытаний) и 3) фотобиомодуляция тканей СОПР низкоинтенсивным когерентным светом в красном или инфракрасном диапазоне [21]. Метод криопротекции, получивший хорошие оценки в группах взрослых пациентов с солидными опухолями, леченных методом болюсного введения цитостатических средств, вряд ли может быть применим для детей с ОЛЛ, получающих непрерывные инфузии Мtx в течение 24–36 ч. Применение палифермина в настоящее время не представляется возможным, так как до сих пор не разрешено к применению у взрослых и вовсе не изучено в детской клинике. Метод фотобиомодуляции, основанный на энергетической поддержке здоровых тканей в ситуации метаболического стресса [19], позволяет вдвое снизить частоту ОМ в эпизодах ХТ с Мtx и ТГСК, значительно улучшить качество жизни детей в период противоопухолевого лечения и сократить стоимость сопроводительной терапии [19]; доказано, что фотоздействие на СОПР в прямом или транскутантном доступе в профилактическом режиме (пять процедур с общей плотностью энергии 5,16 Дж/см² каждый второй день) и даже лечебном (до 10 процедур с плотностью дозы энергии 5,16–21,24 Дж/см²) не оказывает негативного влияния на течение основного заболевания и уровень выживаемости детей, что позволяет рекомендовать активно использовать апробированные схемы фотобиомодуляции СОПР для контроля ОМ в детской онкогематологической практике [13, 15].

Таким образом, стоматологические проблемы детей с ОЛЛ в период противоопухолевого лечения сводятся к обострению одонтогенных воспалительных процессов, инфекционным стоматитам и воспалению СОПР вследствие системного химиотерапевтического и/или лучевого воздействия. Онкогематолог и стоматолог, зная механизмы влияния патологии ОЛЛ и противоопухолевой терапии на состояние здоровых тканей челюстно-лицевой области и течение обычных стоматологических заболеваний, должны обеспечить адекватное сопровождение ребенка во время выполнения ХТ и ТГСК, позаботившись об организации гигиенического ухода за полостью рта, профилактических усилиях для защиты зубов от кариеса, профилактическом назначении системных противомикробных средств в период риска реактивации герпесвирусов и грибов рода *Candida*, о выполнении курса фотобиомодуляции СОПР на этапах ХТ и ТГСК с риском развития ОМ. Ежедневное наблюдение за ребенком, включающее осмотр СОПР, необходимо для раннего выявления изменений и их простой дифференциальной диагностики. Далеко зашедшие случаи заболеваний, проявляющихся в полости рта, требуют комплексной терапии, учитывающей особенности изменений в организме ребенка в заданных условиях, в том числе параметры кровотока и риск диссеминации инфекции. Эффективная организация стоматологической части сопроводительной терапии поможет минимизировать значительную долю ранних негативных эффектов противоопухолевого лечения, соблюсти оптимальный режим проведения протоколов ХТ и ТГСК, сохранить качество жизни ребенка на этапах противоопухолевого лечения и после его завершения.

Литература

1. Борис, С. П. Факторы риска развития химиотерапевтического орального мукозита у детей и подростков, связанные с особенностями организма пациентов и основного заболевания / С. П. Борис, Т. В. Попруженко, О. В. Красько // *Соврем. стоматология*. – 2016. – № 4. – С. 66–70.
2. *Клинические протоколы диагностики и лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями и первичными (врожденными) иммунодефицитами* [Электронный ресурс]: утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 13 янв. 2012 г., № 38 // Консультант-Плюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2017.
3. *Клинический протокол «Медицинская реабилитация детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями»*: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 8 сент. 2016 г., № 101 // Консультант-Плюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2017.
4. Мельниченко, Э. М. Клиника, диагностика и лечение герпетической инфекции с проявлениями в полости рта у детей, больных острым лимфобластным лейкозом / Э. М. Мельниченко, Т. В. Попруженко, А. Г. Коломиец // *Стоматология*. – 1994. – № 2. – С. 30–34.

5. Оральный мукозит у детей при лечении острого лимфобластного лейкоза методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / С. П. Борис, Т. В. Попруженко, Ю. Е. Марейко, Л. М. Гущина // Мед. журн. – 2013. – № 3. – С. 55–55.
6. Петина, О. В. Заболеваемость и смертность от острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков Республики Беларусь / О. В. Петина, А. А. Зборовская // Рос. журн. дет. гематологии и онкологии. – 2014. – № 2. – С. 46–47.
7. Попруженко, Т. В. Химиотерапевтический мукозит у детей, больных острым лимфобластным лейкозом / Т. В. Попруженко, Э. М. Мельниченко, О. В. Алейникова // Новое в стоматологии. – 1994. – № 2. – С. 34–36.
8. Попруженко, Т. В. Дифференциальная диагностика патологических изменений слизистой оболочки полости рта у детей, больных острым лимфобластным лейкозом / Т. В. Попруженко // Новое в стоматологии. – 1998. – № 9. – С. 45–49.
9. Попруженко, Т. В. Лечение кандидоза полости рта у детей, больных острым лимфобластным лейкозом / Т. В. Попруженко // Здоровоохранение Белоруссии. – 1992. – № 11. – С. 22–28.
10. Попруженко, Т. В. Современное состояние химиотерапевтического орального мукозита / Т. В. Попруженко, Т. А. Углова, С. П. Борис // Соврем. стоматология. – 2011. – № 2. – С. 14–20.
11. Попруженко, Т. В. Ранние неблагоприятные реакции на противоопухолевое лечение в полости рта детей с онкогематологическими заболеваниями / Т. В. Попруженко, С. П. Борис // Актуальные вопросы стоматологии в новом тысячелетии: сб. материалов IV Белорус. стоматол. конгр., Минск, 19–21 окт. 2016 г. / под ред. Т. Н. Тереховой, И. В. Токаревича; редкол.: А. С. Артюшкевич [и др.]. – Минск, 2016. – С. 108–110.
12. Попруженко, Т. В. Саливация у детей при противоопухолевой химиотерапии / Т. В. Попруженко, С. П. Борис // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 30–33.
13. Попруженко, Т. В. Эффективность фотобиомодуляции тканей в менеджменте орального мукозита при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков / Т. В. Попруженко, С. П. Борис, А. В. Мостовников // Стоматол. журн. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 113–116.
14. Птушкин, В. В. Совершенствование методов поддерживающей терапии при проведении цитостатического лечения / В. В. Птушкин // Соврем. онкология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 89–90.
15. Фотобиомодуляция тканей полости рта в профилактике и лечении мукозита, вызванного полихимиотерапией у детей / С. П. Борис, Т. В. Попруженко, О. В. Красько, А. В. Мостовников, О. В. Карась // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 29–33.
16. AAPD. Guideline on dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, and/or radiation therapy / AAPD // Clin. Pract. Guid. Ref. manual. – 2013. – Vol. 37, № 15/16. – P. 298–306.
17. Barrett, A. P. A long-term prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for acute leukemia / A. P. Barrett // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. – 1987. – Vol. 63, № 3. – P. 313–316.
18. Brennan, M. T. Systematic reviews of oral complications from cancer therapies. Oral Care Study Group, MASCC/ISOO: methodology and quality of the literature / M. T. Brennan, L. S. Elting, F. K. Spijkervet // Support. Care Cancer. – 2010. – Vol. 18, № 8. – P. 979–984.
19. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis [Electronic resource] : a systematic rev. a. meta-analysis / S. Oberoi [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 9. – Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0107418>. – Date of access: 30.03.2017.
20. Franch, A. M. Oral manifestations and dental management of patient with leukocyte alterations / A. M. Franch, C. G. Esteve, G. S. Perez // J. Clin. Exp. Dent. – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 53–59.
21. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation / L. Sung [et al.] // BMJ Support. Palliative Care. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 7–16.
22. ICD-10 Version: 2016 [Electronic resource] // World Health Organization. – Mode of access: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>. – Date of access: 13.12.2017.
23. Inaba, H. Acute lymphoblastic leukaemia / H. Inaba, M. Greavis, C. Mullighan // Lancet. – 2013. – Vol. 381, № 9881. – P. 1943–1955.
24. Kung, A. Y. H. Oral health status of chinese paediatric and adolescent oncology patients with chemotherapy in Hong Kong: a pilot study / A. Y. H. Kung, S. Zhang, L. W. Zheng // Open Dent. J. – 2015. – Vol. 9. – P. 21–30.
25. Mathur, V. P. Oral health in children with leukemia / V. P. Mathur, J. K. Dhillon, G. Kalra // Ind. J. Palliat. Care. – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 12–18.
26. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia / E. F. Moraes [et al.] // Braz J. Otorhinolaryngol. – 2014. – Vol. 80, № 1. – P. 78–85.
27. Oral mucous membrane lesions in children treated with bone marrow transplantation / G. Dahllöf [et al.] // Scand. J. of Dent. Res. – 1989. – Vol. 97, № 3. – P. 268–277.
28. Oxidative stress induced by methotrexate alone and in the presence of methanol in discrete regions of the rodent brain, retina and optic nerve / R. Rajamani [et al.] // Toxicology Letters. – 2006. – Vol. 165, № 3. – P. 265–273.
29. Padmini, C. Oral and dental considerations in pediatric leukemic patient [Electronic resource] / C. Padmini, K. Yellamma Bai // ISRN Hematology. – 2014. – Vol. 2014. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/895721>. – Date of access: 28.03.2017.
30. Pappas, P. G. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America / P. G. Pappas, A. Carol, D. R. Kauffman // Clin. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 62, № 4. – P. 1–50.
31. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy / D. Berger Velten [et al.] // BMC Oral Health. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 107–112.
32. Sonis, S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity / S. T. Sonis // Oral Oncology. – 1998. – Vol. 34, № 1. – P. 39–43.
33. Worthington, H. V. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment / H. V. Worthington // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – Vol. 13, № 4:CD000978.

Поступила 11.05.2018 г.