

А.Г. Третьякович, И.А. Пищинский, А.Х. Хотайт

ПРОЯВЛЕНИЯ В ПОЛОСТИ РТА ТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖКТ

УО “Белорусский государственный медицинский университет”

Химиотерапевтическое лечение пациентов с онкологией ЖКТ является токсичным как для всего организма в целом, так и для слизистой полости рта. Проявление этой токсичности в полости рта – повреждение слизистой, развитие состояний и заболеваний, которые могут доставлять значительный дискомфорт пациентам, снижать эффективность лечения, а в некоторых случаях представлять угрозу для жизни пациента. Понимание механизмов развития осложнений, клинических проявлений и способов их профилактики помогут повысить успех химиотерапии при онкологических заболеваниях.

Ключевые слова: химиотерапия, побочные эффекты химиотерапии, повреждение сосудов микроциркуляторного русла, ксеростомия, нейтропения, тромбоцитопения, одонтогенная инфекция, алиментарный мукозит, стоматиты.

A.G. Tretyakovich, I.A. Pischinsky, A.H. Hotait

MANIFESTATIONS IN THE ORAL TOXICITY OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL CANCER

Chemotherapy in patients with gastrointestinal oncology is toxic for the organism as a whole, and for the oral cavity. Manifestation of toxicity in the mouth - mucosal damage, the development of conditions and diseases that can deliver huge discomfort to patients, reduce the effectiveness of treatment, and in some cases threaten the patient's life. Understanding the mechanisms of complications, clinical and prevention methods can help to increase the success of chemotherapy in cancer.

Key words: *chemotherapy, chemotherapy side effects, damage to micro blood vessels, dry mouth, neutropenia, thrombocytopenia, odontogenic infection, alimentary mucositis, stomatitis.*

Заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний неуклонно растет во всем мире, несмотря на внедрение новых методов диагностики и лечения. По данным международного агентства по изучению рака (IARC), прогнозируется увеличение заболеваемости злокачественными опухолями с 10 млн. в год в настоящее время до 15 млн. к 2020 г., смертность возрастет с 6 до 9 млн. в год [3]. Предположительно, рост заболеваемости и смертности произойдет за счет развивающихся стран, к которым относятся и страны Восточной Европы [3]. Доля развивающихся стран в заболеваемости увеличится с 53% до 65-70%, а из 9 млн. умерших от злокачественных новообразований в 2020 г. 75% будет зарегистрировано в развивающихся странах [3]. Необходимо отметить значительную распространенность рака органов желудочно-кишечного тракта. Суммарная частота рака всех органов **желудочно-кишечного тракта составляет** более 50%, что значительно больше доли рака легких, молочной железы и других органов и систем [8].

В Республике Беларусь также превалирует смертность от злокачественных новообразований, локализуемых в ЖКТ. Так удельный вес по частоте смертности от рака желудка и толстой кишки составляет 26,5 %, рака легкого 18,3 %, опухолей урологического профиля 10,1 % (2003) [13]. Рост заболеваемости и смертности прослеживается для рака практически всех органов пищеварения за исключением рака желудка – для злокачественных новообразований этой локализации в последние годы наметилась стойкая тенденция к снижению показателей [17].

В онкологии существует 3 основных самостоятельных метода специального лечения онкологических больных:

- хирургический,
- лучевой,
- химиотерапевтический.

Противоопухолевая химиотерапия - это метод лечения больных со злокачественными новообразованиями препаратами, способными тормозить пролиферацию опухолевых клеток (цитостатическое действие) или приводить к их полной гибели или апоптозу (цитотоксическое действие).

Все противоопухолевые препараты обладают токсическим действием. Чаще всего побочные реакции проявляются в органах и тканях, которые быстро обновляются, т.е. в органах кроветворения, а также иммунокомпетентных органах, к которым относятся костный мозг, слизистая оболочка органов желудочно-кишечного тракта, фолликулы волосных мешочков и др. Частота возникновения различных видов токсичности, в органах и тканях организма неодинаковая. На первом месте находится **гематологическая токсичность** (более 90%), за ней следуют **гастроинтестинальная** (до 90%), на 3-4 местах

находится **гепатотоксическая и нефротропная** (40-50%). **Кардиоваскулярная токсичность** отмечается в 30-35% случаев, **нервно-мышечная** - у 20-25% больных, получающих химиотерапию [16,32].

Проявления любого вида токсичности вследствие химиотерапии будут иметь соответствующую клиническую картину и на слизистой оболочке полости рта (СОПР). Эти проявления могут протекать в виде целых заболеваний, с конкретной клинической картиной. Также пациенты могут отмечать отдельные жалобы при отсутствии на СОПР клинических симптомов. По данным M.J. Dodd с соавт. (1996), частота поражения слизистой оболочки полости рта у пациентов, получающих химиотерапию, составляет от 30 до 39 % [27].

В механизме развития осложнений химиотерапевтического лечения в полости рта определяющее значение имеют следующие факторы:

1. При действии химиотерапевтических препаратов происходит нарушение барьерной функции СОПР и повреждение сосудов микроциркуляторного русла МЦР [5,12, 21]. Регенераторная функция СОПР высока, что связано с ранним появлением в ней гликогена, повышенным содержанием РНК, накоплением кислых мукополисахаридов. Химиотерапевтические препараты подавляют механизмы быстрой регенерации СОПР. Существующие в настоящее время способы диагностики не позволяют определять степень выраженности повреждения слизистой в ответ на воздействие ионизирующего излучения или цитостатиков. Но достоверно установлено снижение контраста и уменьшение толщины эпителиального слоя слизистой оболочки полости рта [5,12,21]. Побочный эффект химиотерапии проявляется, не только лишь повреждением эпителиального слоя слизистой, но и реакцией эндотелия сосудов и соединительной ткани подповерхностного слоя. Было так же выявлено, что только в среднем через 2,5 месяца после окончания химиотерапии происходит восстановление нормальной микроструктуры слизистой оболочки полости рта [5,12,21].

2. Гипофункция слюнных желез ведет к снижению скорости слюноотделения и уменьшению защитных свойств ротовой жидкости (слюна обладает бактерицидными свойствами)[23];

3. Нейтропения. Снижение содержания нейтрофильных гранулоцитов приводит к тому, что бактериальные и грибковые возбудители, попавшие в стерильные среды организма, получают возможность беспрепятственно размножаться, формировать локальный очаг, распространяться и, даже, вызывать септические состояния. Клинически это было подтверждено в исследовании J.P. Bodey, который установил, что риск инфекционных осложнений превышает 50% при уменьшении числа нейтрофилов в крови ниже $0,5 \times 10^9 /л$ [26];

4. Длительная рвота. Механизм тошноты и рвоты

Клинический обзор

при химиотерапии связан с выбросом серотонина из клеток слизистой оболочки тонкого кишечника, что вызывает активацию афферентных волокон блуждающего нерва. Длительные и интенсивные рвоты сопровождаются местно-раздражающим и повреждающим действием на СОПР [18, 20, 22].

Наличие очагов хронической инфекции в полости рта и значительное разнообразие естественной микрофлоры полости рта. Очаги хронической инфекции, локализующиеся в периапикальной области, периодонтальных карманах представляют наибольшую опасность для здоровья онкологических пациентов. Бессимптомное течение, необходимость специальных методов диагностики, широкая вариабельность микрофлоры, быстрое распространение при снижении защитных свойств, представляют серьезную опасность для здоровья и жизни пациента.

Сочетанное воздействие этих факторов при химиотерапевтическом лечении приводит к развитию следующих патологических состояний в полости рта:

- гиперчувствительность СОПР;
- ксеростомия;
- мукозит;
- стоматиты: кандидозный стоматит, герпетический гингивостоматит, язвенно-некротический гингивит;
- заболевания периодонта;
- заболевания твердых тканей зубов.

Гиперчувствительность СОПР. Жжение, покалывания, зуд парестезии в слизистой оболочке полости рта широко распространены у пациентов с онкологией ЖКТ, проходящих курс химиотерапии. Они появляются на 3-5 день после начала химиотерапии [11]. В основе патогенеза этих состояний лежит истончение эпителиального слоя СОПР [10, 23]. Чувство жжения и покалывания усиливается при приеме раздражающей пищи (соленой, острой), при чистке зубов зубными пастами, при применении ополаскивателей для полости рта. Характерны жалобы пациентов на чувство "ошпаренной", утолщенной слизистой, изменения вкусовых восприятий и дискомфорт при глотании [11]. В некоторых случаях эти состояния приводят к отказу пациентов от проведения гигиенических мероприятий полости рта и, даже, от химиотерапии.

Ксеростомия. Ксеростомия - синдром сухости во рту, обусловленный снижением или прекращением секреции слюнных желез. Носит мультигландулярный характер. Высыхание слизистой оболочки приводит к снижению ее резистентности. Сопровождается появлением налета, состоящего из не удаленного слущившегося эпителия, являющегося питательной средой для микроорганизмов. Рост колоний микроорганизмов приводит к быстрому развитию мукозита или инфекционных стоматитов [23]. Ксеростомия в результате химиотерапии имеет обратимый характер после применения средств, нормализующих ток слюны или отмены лекарств [2].

Мукозит. Мукозит – объединяющий термин для поражений слизистой рта, глотки, пищевода и в целом ЖКТ в результате противоопухолевого лечения. Чаще развивается на 7-10 день от начала химиотерапии на фоне нейтропении [15].

Оральный мукозит – воспалительные изменения слизистой оболочки ротовой полости в результате химиотерапии или лучевой терапии, которые снижают

способность к глотанию, приему пищи, питью. **Гастроинтестинальный мукозит** – развивается в ответ на системную лучевую или химиотерапию. Сопровождается такими симптомами, как вздутие живота, диарея, недержание кала, боли. Однако, с развитием клинических рекомендаций по лечению мукозита, стало набирать силу мнение об искусственности такого деления, так как ЖКТ – единая структура в эмбриологическом и функциональном отношении. Мукозит может встречаться на любом уровне ЖКТ, но с различными клиническими проявлениями, что обусловлено специфической структурой и функцией слизистой различных его отделов. **Алиментарный мукозит** стал предпочтительным термином. Он описывает поражение слизистой вследствие противоопухолевой терапии, в любой точке ЖКТ, от ротовой полости до ануса [15].

Факторами, способствующими развитию мукозита полости рта и длительному его течению, являются повреждение СОПР и сосудов МЦР [5, 21], рвота (раздражающее действие желудочного сока), токсическая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов < 1000 в 1 мм³), наличие очагов хронической инфекции. На течении данного осложнения неблагоприятно сказываются пожилой возраст, кахексия, нарушение углеводного (сахарный диабет) и липидного (ожирение) обмена, функционального состояния печени, почек, гипо- и диспротеинемия [14].

Состояние не имеет специфических клинических проявлений. Характеризуется гиперемией и сухостью слизистой оболочки полости рта. Появляются эрозии, имеющие тенденцию к росту и формированию язв. Развившиеся язвы очень болезненные, с сильной экссудацией и с толстым мембранозным налетом, вплоть до плоских некрозов слизистой. На языке вначале могут образовываться пузыри (буллезный глоссит). В результате тромбоцитопении могут наблюдаться кровоизлияния слизистой оболочки полости рта.

Часто проявления мукозита в полости рта ограничено **катаральным воспалением слизистой оболочки губ**. Клинически проявляется в виде стянутости и шелушения, диффузного воспаления, отека, гиперемии губ и кожи около ротовой области. Явление катарального хейлита у больных принимавших цитостатики продолжаются длительное время [30].

Стоматиты. Термин «стоматит» в отличие от термина «мукозит» включает любые побочные реакции только со стороны СОПР, которые могут быть вызваны или усилены местными факторами [7].

Комплексное повреждение механизмов резистентности полости рта ведет к доминированию патогенного микробного, вирусного или грибкового фактора. Бактериальными агентами чаще являются *Pseudomonas aeruginosa*, грамм - бактерии и коагулозонегативные стафилококки, которые нередко колонизируют слизистую оболочку ротовой полости, играя роль вторичной инфекции при стоматитах, индуцированных химиотерапией [31].

Развитие бактериальных, вирусных или грибковых стоматитов может быть первичным или осложнять алиментарные мукозиты. Чаще в полости рта при химиотерапевтическом лечении развиваются язвенно-некротический гингивостоматит, герпетический гингивостоматит, опоясывающий лишай, кандидозный стоматит. Заболевания характеризуются тяжелым затяжным течением, сопровождаются выраженным болевым синдромом

мом, затрудняют прием пищи и могут привести к отказу от проведения химиотерапии [4,6,10,24].

Нередко диагностируются также десквамативный и черный волосатый глосситы [4,6,7].

Заболевания периодонта. Развитие болезней периодонта обусловлено нарушением равновесия между защитными механизмами периодонта, ротовой жидкости и патогенным действием микрофлоры полости рта. Снижение защитных свойств периодонта обусловлено нейтропенией, гипосаливацией и истончением слизистой оболочки полости рта. Повышенная чувствительность слизистой оболочки на фоне снижения значимости для пациента поддержания личной гигиены ведет к скоплению зубных отложений и росту повреждающего действия условнопатогенной микрофлоры.

Катаральный гингивит при химиотерапии. Сопровождается выраженным отеком и гиперемией десневого края и сосочка, спонтанной кровоточивостью, протекает в тяжелой форме. На фоне катарального гингивита, в условиях плохой гигиены может развиваться **язвенный** или **гиперпластический гингивиты**. При язвенном гингивите на десневом сосочке образуются эрозии и язвы, которые довольно болезненны и кровоточат. При гиперпластическом гингивите отечная и гипертрофированная гиперемированная десна охватывает более половины коронки зуба, отмечается болезненность и кровоточивость [9, 23]. **Периодонтиты** (простые и сложные) протекают в стадии обострения. Отмечается кровоточивость и гноетечение из периодонтальных карманов, увеличение подвижности зубов, болезненность при накусывании, формирование периодонтальных абсцессов. Боль и выраженная клиническая картина приводят к отказу некоторых пациентов от использования средств гигиены полости рта, что значительно усугубляет течение этих заболеваний [9].

Болезни периодонта являются очагами хронической одонтогенной инфекции, повышая риск развития септических состояний. Поддержание нормального уровня гигиены полости рта, особенно в условиях ксеростомии, будет значительно снижать риск развития и тяжесть течения, как заболеваний периодонта, так и заболеваний СОПР у больных с онкологией ЖКТ находящихся на химиотерапевтическом лечении. Так же профилактикой травм СОПР будут сошлифовывание острых краев зубов, зубных протезов, коррекция или замена пломб и зубных протезов, обучение правилам ухода за зубными протезами.

Болезни твердых тканей зубов. На сегодняшний день не установлено достоверной взаимосвязи поражения твердых тканей зубов и химиотерапевтического лечения онкологических заболеваний. Некоторые авторы указывают, что длительная ксеростомия приводит к множественному кариесу зубов в течение 1-2 месяцев [23].

Заключение.

1. Диагностика и лечение онкологических заболеваний ЖКТ является актуальной проблемой современной медицины.

2. Химиотерапевтические препараты оказывают системное токсическое действие, часто проявляющееся в полости рта в виде алиментарного мукозита, стоматитов, болезней периодонта, имеющих тяжелое течение и в некоторых случаях являющихся причиной отказа от дальнейшего химиотерапевтического лечения.

3. Хроническая одонтогенная инфекция на фоне

иммуносупрессивного действия химиотерапии значительно отягощает течение заболеваний полости рта, а в некоторых случаях может являться причиной развития септических состояний, угрожающих жизни пациента.

4. Профилактикой осложнений химиотерапевтического лечения у больных онкологическими заболеваниями ЖКТ является тщательная диагностика одонтогенной инфекции и санация полости рта на этапе подготовки к химиотерапии. Формирование у пациента устойчивого знания и умения в поддержании индивидуальной гигиены полости рта. Раннее выявление и лечение поражений СОПР и периодонта во время химиотерапии.

Литература

1. Багирова, Н.С., Дмитриева Н.В. Дрожжевые грибы: идентификация и резистентность к противогрибковым препаратам в онкогематологическом стационаре // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – № 6. – С. 178-182.
2. Барановский, А.Л. Сухость полости рта Consilium Provisorum Том 02/N 8/2002.
3. Баррет, Д. Можно ли улучшить результаты лечения онкологических больных без увеличения затрат // Материалы VI ежегод. Рос. Онколог. конф. – М.: Изд. тр. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2002. – С.16-18.
4. Борк, К., В.Бургдорф В., Хеде Н. Болезни слизистой оболочки полости рта и губ. Клиника, диагностика, лечение. Атлас и руководство: пер. с нем. – М.: Мед. Лит., 2011. – 448 стр.: ил.1.
5. Гладкова, Н.Д. с соавт. Возможности оптической когерентной томографии в диагностике мукозита в процессе лучевого и химиолучевого лечения. // Вопр.онкол. – 2006 – т.5 – с.443-447.
6. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ/ Под ред. Боровского Е.В. – М.: Медицина, 2001. – 736 с.: ил.
7. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Под ред. Лукиных Л.М. - Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. Медицинской академии, 2000. 367 с.
8. Ивашкин В.Т. Современная гастроэнтерология и предопухолевые заболевания пищеварительной системы // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – Том 12. – 2002. – № 3.
9. Канкян, А.П., Леонтьев В.К. «Болезни пародонта», Ереван, 1998.
10. Латышева, СВ., Бикбулатов Г.М. Роль герпетической инфекции в этиологии хронического рецидивирующего стоматита. - Здрав. Белоруссии - 1979. - №7. - с.61-67.
11. Луцкая, И.К. Проявления на слизистой оболочке полости рта заболеваний внутренних органов.- Медицинские новости. – 2008. – №5. – С. 24-32.
12. Масленникова, А.В., Балалаева И.В., Гладкова Н.Д. и др. «Прогнозирование степени тяжести мукозита слизистой оболочки полости рта методом оптической когерентной томографии». //Вопр. онкол. - 2009 - №3 - с.572-579.
13. Поляков, С.М., Мошук К.В., Левин Л.Ф. Злокачественные новообразования в Беларуси 1993-2002 / Под ред. к.м.н. А.А. Берковича и проф. И.В. Залуцкого. – Минск: БелЦМТ, 2003. – 196 с.
14. Поддубная, И.В., Орел Н.Ф., Смирнова Н.Б., Егоров Г.Н. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой терапии и борьба с ними // Химиотерапия онкологических заболеваний. — М., 2000. — С. 336-359.
15. Полевиченко, Е.В. Алиментарные мукозиты онкологических больных: новые пути нутритивной поддержки. Лечащий врач: медицинский научно-практический журнал. - 2009. – №8. - С. 81-83.
16. Руководство, по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н.И. Переводчиковой. Практическая медицина. - М.-2005. - с.692.
17. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – Том 20. – № 3 (77). – Прил. 1.

Клинический обзор

18. *Терапевтический справочник* Вашингтонского университета под редакцией М. Вудии и А. Удлан. Изд-во «Практика», Москва, 1995, ч.19, с. 490.

19. *Феди П., Вернино А., Грей Д.* Парадонтологическая азбука: пер. с англ.-Азбука.,2003.-287 стр. ил.

20. *Франкфурт О.С* Клеточные механизмы химиотерапии опухолей. М.–1976.

21. *Фомина, Ю.В., Урутина М.Н., Гладкова Н.Д. и др.* «Оптическая когерентная томография в оценке состояния слизистой оболочки полости рта». // *Стоматология*, 2004, - №3,- с. 10-15.

22. *Химиотерапия опухолевых заболеваний* (краткое руководство) под редакцией Н.И. Переводчиковой. Практическая медицина. - М.-2000. - с.530.

23. *Чурилов, Л.П., Дубов М.А., Каспина И.А. и др.* Механизмы развития стоматологических заболеваний. Учебное пособие. – СПб. 2006.-534 с.

24. *Экспресс-диагностика и интерферонотерапия* герпетических стоматитов в условиях Туркменистана. Мет. рекомендации. Авторы: Айрапетов Л.С, Дурдыниязов М.К., Бостанджан

М.Г. – Ашхабад, 1989.

25. *Bal D.G. et.al.* American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology.–2nd. ed.–1995.–P.44.

26. *Bodey, G.P. et al.* Ann. Intern. Med 1966, 64, 328.

27. *Dodd, M.J., Facione N.C., Dibble S.L.* Comparison of methods to determine the prevalence and nature of oral mucositis//*Cancer pract.* – 1996. – Vol. 4, №6. – p. 312-318.

28. *Нота, S., Sagowa V., Ito M. et.al.* //*Clin. Exp Immunol.* - 2006. - Vol.144. - P.41.

29. *Redding S.W.* Role of herpes simplex virus reactivation in chemotherapy — induced oral mucositis // *NCI Monogr.* — 1990. — Vol. 102, № 2. — P. 103-105.

30. *Symond R.P., Mel lory P., Khorrani J. et.al.* U Brit. J. Cancer. - 1998. - Vol.77. - P. 1689-1695.

31. *Wilkes J.D.* Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy // *Semin. Oncol.* — 1998. — Vol. 25, № 5. — P. 538-551.

32. *World Cancer Report 2008.* // WHD, IARC. - Lion, 2008.

Поступила 23.04.2013 г.