

А.Б. Чухловин,

д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, зав. лабораторией молекулярной диагностики НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии

А.П. Григорьянц,

к.м.н., доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний

ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Особенности проявлений патологии слизистой оболочки полости рта после интенсивной химиолучевой терапии (обзор)

Резюме. Данная обзорная статья описывает ранние и поздние стоматологические осложнения, возникающие после интенсивной антибластной химио- и радиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Высокодозная циторедуктивная терапия может сопровождаться долгосрочными цитопениями с медленным восстановлением миело- и лимфопоэза, осложнениями иммуносупрессивного лечения в связи с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Таким образом, эта иммунная патология сопряжена с высоким риском стоматологических инфекций, что требует профилактического лечения кариеса и антисептической обработки в периоде цитопении. Связанное с терапией повреждение эпителия ротовой полости ведет к развитию раннего мукозита и отягощает течение острой РТПХ. Аутоиммунopodobные осложнения (атрофия эпителия рта и слюнных желез, синдром сухого рта) часто отмечаются в течение нескольких месяцев после аллогенной ТГСК. У пациентов детского возраста массивная химио- и лучевая терапия дают осложнения в виде задержки развития корней зубов, задержки прорезывания зубов, гипоплазии зубной эмали и др. Предложены дифференциальные протоколы для детей и взрослых с целью профилактики и лечения зубной патологии у пациентов после ауто- или алло-ТГСК.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, цитостатическая терапия, иммуносупрессивное лечение, эпителий полости рта, иммуно-опосредованные заболевания, инфекции зубов, лечение, профилактика

Summary. The review article deals with early and late oral and dental problems occurring after intensive anticancer chemo- and or radiotherapy and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). High-dose cytoreductive therapy may be accompanied by long-term cytopenias followed by slow recovery of myelo- and lymphopoiesis; complications of immunosuppressive treatment due to graft-versus-host disease (GVHD), i.e., post-transplant immune pathology is accompanied by high risk of dental infections thus requiring prophylactic caries treatment, and antiseptic regimens in cytopenic period. The therapy-associated affection of oral epithelial cells leads to early mucositis and aggravates acute graft-versus-host disease. Autoimmune-like complications (atrophy of oral epithelium and salivary glands, dry mouth syndrome) are frequently observed within several months after allogeneic HSCT. In pediatric patients, massive chemotherapy and radiation treatment is followed by stunted root growth, lagging primary dentition, hypoplasia of tooth enamel etc. Differential protocols are proposed for children and adults in order to perform prophylaxis and treatment of dental pathology in the patients undergoing auto- and allo-HSCT.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, immunosuppressive treatment, oral epithelium, immune-mediated disorders, dental infections, treatment, prophylaxis

В числе ранних и поздних осложнений высокодозной химиолучевой терапии лейкозов и других злокачественных новообразований часто наблюдается инфекционная и атрофическая патология слизистой оболочки рта, слюнных желез и зубов, особенно у детей [1, 2, 6, 8].

Протоколы лечения в онкогематологии обычно включают несколько циклов химио- и/или лучевой терапии. При стандартных дозах число лейкоцитов крови падает с 5–7-го дня после начала каждого цикла терапии и остается на низких цифрах от 2 до 3 недель, а затем повышается до нормальных уровней за несколько дней, после чего начинают следующий цикл химиотерапии. Интенсивная (особенно в миелоаблативных дозах) цитостатическая терапия проводится перед трансплантацией гемопоэтических клеток и ведет к полному истощению ростка гранулоцитов и большинства

лимфоидных популяций. Их восстановление происходит в течение недель и месяцев [5].

Кроме того, циторедуктивная терапия вызывает гибель клеток эпителия слизистых оболочек полости рта, кишечника, мочевых путей и др., которые проявляются мукозитами, колитами и другими синдромами. Наиболее частые осложнения со стороны рта и принципы ведения пациентов со стоматологическими осложнениями после химиолучевой терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей сформулированы в соответствующих рекомендациях Американской академии педиатрической стоматологии [4]. На этом патологическом фоне необходимые профилактические манипуляции (санация полости рта, купирование очагов инфекции зубов и десен) должны быть выполнены, по возможности, до начала интенсивной противораковой

терапии. Патология полости рта, возникающая после массивной цитостатической терапии, обсуждалась лишь в единичных отечественных работах [1, 2].

В связи с этим целью настоящего обзора являлся анализ литературы, касающейся патогенеза, профилактики и лечения ранних и поздних осложнений со стороны слизистой оболочки, а также аномалий зубов (главным образом у детей) в результате интенсивной цитостатической терапии онкологических заболеваний.

ЭТИОЛОГИЯ И ТЕЧЕНИЕ РАННИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

Согласно классическому протоколу ТГСК, пациент получает полную дозу химиотерапии и/или общего облучения за краткий срок (несколько дней), и это приводит к последующей длительной иммуносупрессии. Длительное подавление иммунитета при аллогенной трансплантации вызвано целым рядом цитотоксических факторов, в частности реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), и долгосрочной иммуносупрессивной терапией (циклоsporин и другие препараты).

Возникающие специфические стоматологические осложнения полости рта при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток связаны с конкретными периодами цитостатической химио- или радиотерапии [4].

Фаза I. Период до кондиционирующей терапии

Патология полости рта в этом периоде включает инфекции ротовой полости, лейкоэмические инфильтраты десен, кровотечения, изъязвления, темпоромандибулярную дисфункцию. Отметим две особенности терапии при трансплантации костного мозга: 1) пациент получает весь объем химиотерапии до трансплантации; 2) после трансплантации отмечается долгосрочная иммуносупрессия. Поэтому элективную стоматологическую помощь следует провести до начала терапии или отложить до восстановления иммунитета, по крайней мере до 100 дней после ТГСК или дольше, если возникает хроническая РТПХ или иные осложнения.

Фаза II. Период нейтропении после кондиционирующей терапии и ТГСК

В этой фазе от начала кондиционирующей терапии и до 30 суток после трансплантации часто наблюдается мукозит рта, а также ксеростомия, боли во рту, геморрагии, оппортунистические инфекции, нарушения вкуса, нейротоксичность (в том числе зубная боль, тремор мышц) и темпоромандибулярная дисфункция. Мукозит полости рта обычно начинается через 7–10 дней после начала кондиционирования, и его симптомы длятся примерно 2 недели после начала интенсивной терапии. Больного следует внимательно наблюдать и отслеживать изменения полости рта, здесь подчеркивается важность оптимального ухода за полостью рта. Если нужно неотложное лечение, то стоматолог должен консультироваться и координироваться с лечащими врачами-онкогематологами.

Фаза III. Приживание и восстановление гемопоэза

Выраженность осложнений полости рта в норме начинает снижаться через 3–4 недели после химиотерапии и трансплантации. В эти сроки заметны грибковые инфекции и активация вируса простого герпеса. При аллотрансплантации костного мозга может возникнуть РТПХ. Иногда наблюдается ксеростомия, геморрагии, нейротоксичность, темпоромандибулярная дисфункция и гранулемы/папилломы. Следует проводить обследование зубов и полости рта; инвазивные стоматологические процедуры, в том числе чистку зубов и кюретаж мягких тканей надо согласовывать с группой, проводящей ТГСК, ввиду иммуносупрессии у пациента. Очень важно внимание к симптомам ксеростомии и РТПХ эпителиа слизистой рта. Пациенты после ТГСК особенно чувствительны к температурному раздражению полости рта. Рекомендуются местное применение нейтрального фторида или десенсибилизирующих зубных паст.

Фаза IV. Восстановление иммунитета после системного цитотоксического воздействия

Через 100 дней и позже осложнения в полости рта после ТГСК связаны в основном с хронической токсичностью от кондиционирующей терапии: дисфункция слюнного аппарата, нарушения роста челюстей и костей черепа, поздние вирусные инфекции, хроническая РТПХ полости рта, сквамозно-клеточная карцинома полости рта. Могут также наблюдаться ксеростомия и повреждения полости рта, связанные с рецидивом, реже наблюдаются бактериальные инфекции слизистой оболочки рта.

Фаза V. Отдаленные осложнения после ТГСК

Проблемы с развитием челюстно-лицевых, скелетных структур или зубов сходны при осложнениях, которые наблюдаются у лиц, переживших раковое заболевание, и обычно развиваются у детей младше 6 лет в период противораковой терапии. Долгосрочные эффекты противоопухолевого лечения могут включать агенез зубов, микродонтию, нарушения размера и формы коронок, гипоплазию эмали, аномалии полости пульпы, нарушения корней зубов (раннее закрытие апикальной части, изменения формы или длины корней), уменьшение длины нижней челюсти и снижение высоты альвеолярного отростка. Тяжесть аномалии развития зубов будет зависеть от возраста и стадии развития в период воздействия цитотоксических агентов и ионизирующей радиации. Пациенты могут испытывать постоянную гипо/дисфункцию слюнных желез или ксеростомию. Рецидив или вторичная злокачественная опухоль может развиваться на этой стадии. Рутинные периодические обследования необходимы для того, чтобы обеспечить грамотный уход за полостью рта. Тщательное обследование тканей в полости рта и вне ее проводят для определения диагноза любой вторичной опухоли области головы и шеи. Стоматологическое лечение может потребовать мультидисциплинарного подхода, включающего лечение стоматологами разного профиля, а также консультаций

с лечащим врачом пациента, в плане возможного рецидива или оценки иммунологического статуса.

МУКОЗИТЫ И ИНФЕКЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТГСК

В зависимости от тяжести поражения слизистой оболочки рта, местных болей и сложностей питания выделяют 3 стадии орального мукозита после ТГСК [16]. Большинство инфекционно-воспалительных изменений слизистой оболочки и эпителия рта сопровождается воспалением и атрофией слюнных желез [9]. По данным L.C. Fabuel и соавт., к наиболее частым осложнениям со стороны слизистой оболочки рта после ТГСК относятся [7]:

1. **Мукозит, который является наиболее частым поражением полости рта и вызывается прямым действием химио/радиотерапии на клетки-предшественники слизистой оболочки рта. ВОЗ классифицирует мукозит на 5 степеней — от легкой эритемы до тяжелого язвенного разрушения слизистой оболочки. Сильные изъязвления могут вызвать интенсивные боли при еде или питье. Мукозит становится клинически актуальным вскоре после трансплантации, достигает максимума через 5—7 дней после ТГСК и спонтанно угасает примерно через 15—22 дня после трансплантации.**
2. **Очень часто наблюдаются инфекционные осложнения (стоматит), вызываемые, главным образом, условно патогенными микробами, грибами и вирусами.**
3. **Кровотечения ротовой полости могут возникать у пациентов на фоне тромбоцитопении, как в связи с первичным заболеванием (например — острым лейкозом), так и в результате подавления кроветворения, вызванного химиотерапией.**
4. **Острая РТПХ наблюдается до 100 дней после введения стволовых клеток. Острая РТПХ является патологической иммунной реакцией, которую вызывают донорские иммуноагрессивные лимфоциты, образующиеся в костном мозге, и связана с выбросом цитокинов, которые реагируют на отдельные антигены реципиента, несовместимые с донорскими клетками. РТПХ, таким образом, вызывает повреждение органов и тканей больного, являясь одной из главных причин ранних осложнений и смертности у пациентов после ТГСК. Острая РТПХ полости рта проявляется в виде ксеростомии, лихеноида слизистой, папулезными поражениями, эритемой, атрофией и изъязвлением слизистой оболочки.**

Особенности лечения инфекций полости рта в периоде цитопении

Как локальные очаги, так и септицемия могут быть результатом роста условно патогенных бактерий [18], в том числе *S. viridans*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Actinomyces spp.* Большое значение имеет тщательная гигиена рта, чистка зубов мягкой щеткой и бактерицидным

ополаскивателем, особенно при повреждении слизистой оболочки и болезненности.

Наиболее очевидным осложнением циторедуктивной химиотерапии является кандидоз, который часто встречается при интенсивной терапии злокачественных заболеваний — до 40% в период лечения и около 30% в последующем, по окончании курса терапии [12].

Комплексный рост бактерий в виде биопленок затрудняет как диагностику, так и терапию инфекций полости рта [19].

Большинство вирусных инфекций рта при лечении онкологических больных вызываются герпесвирусами, которые обычно находятся в латентном состоянии с момента инфекции в раннем возрасте и активируются при подавлении иммунитета [11, 17]. Наиболее часто наблюдается активация вируса простого герпеса (ВПГ) в эпителии слизистой оболочки рта при химиотерапии (до 40%). Достаточно часто на фоне лейкопении встречается реактивация ВПГ в сочетании с тяжелыми формами мукозита полости рта [16]. Определенное клиническое значение имеет волосистая лейкоплакия (Oral Hairy Leukoplakia, OHL) — результат реинфекции вирусом Эпштейна — Барр.

ПАТОЛОГИЯ ПОЛОСТИ РТА В ПОЗДНИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТГСК

P.L. Gawade и соавт. провели большой поиск по 2354 источникам литературы и оказалось, что после химио/радиотерапии злокачественных опухолей в детском возрасте сохраняется повышенный риск таких состояний, как кариес, а также аномалии развития зубов: агенезия, гипоплазия зубов, недоразвитие корней, дефекты эмали. Кроме того, у детей в средние и поздние сроки после ТГСК чаще наблюдается ксеростомия и развивается кариесогенная и пародонтопатогенная микрофлора, которые связаны с риском развития кариеса и пародонтита [8].

Поражение слизистых оболочек при хронической РТПХ

Хроническая РТПХ полости рта возникает в более поздние (от 100 дней) сроки и наблюдается в 50—80% случаев. Симптомы хронической РТПХ включают эритему слизистой оболочки, атрофию поверхности языка, лихеноидные изменения слизистой оболочки щек, язвы и повышенный риск развития рака полости рта в форме сквамозно-клеточной карциномы [7]. Также наблюдаются изменения слюноотделения и ксеростомия со следующими клиническими признаками: паротит, избыток слизи в слюне и сниженный отток слюны. К сожалению, у пациентов, получивших значительные дозы облучения на слюнные железы, или при формировании хронической РТПХ может развиваться постоянная гипофункция слюнных желез различной степени тяжести. В целом клиническая картина хронической РТПХ полости рта сходна с аутоиммунными поражениями слизистой оболочки рта, например болезни Шегрена [14].

Аномалии развития зубов после цитостатической терапии у детей

Считаются доказанными взаимосвязи между циторедуктивной терапией в анамнезе и аномалиями развития зубов, в том числе задержкой развития корней и амелогенезом, гипоплазией зубной эмали и кариесом после химиотерапии гематологических новообразований, солидных опухолей и других злокачественных заболеваний у детей [8]. Длительный иммунодефицит у этой группы больных способствует развитию микробов, ассоциированных с кариесом, и в более позднем возрасте — инфекционной патологии десен.

Чем младше больной лейкозом, тем выше ассоциация с повышением частоты недоразвития зубов после интенсивной терапии [15]. Дети, подвергшиеся интенсивной радио- или химиотерапии и ТГСК, имеют повышенный риск нарушений развития зубов в последующие годы жизни [10].

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ТГСК

Инфекции

Симптомы воспаления и инфекции в полости рта в значительной мере ослаблены в цитопеническом периоде из-за отсутствия лейкоцитов и выраженной воспалительной реакции. Тщательное наблюдение за состоянием полости рта помогает своевременной диагностике и лечению грибковых, вирусных и бактериальных инфекций. Необходимо проводить микробиологические посевы или биопсии из всех подозрительных повреждений, а профилактическое лечение следует начинать до более специфической терапии.

Кровотечения в полости рта

Оральные геморрагии возникают из-за тромбоцитопении, нарушений содержания факторов свертывания и/или нарушенной целостности сосудов. Лечение пациентов должно включать как местные мероприятия (например, наложение тампонов, антифибринолитические полоскания или препараты местно, желатиновые губки), так и системные воздействия (например, трансфузию тромбоцитов, аминокaproновой кислоты).

Боли и повышенная чувствительность зубов

Чувствительность зубов может быть связана со сниженной секрецией слюны в период радиотерапии и снижением рН слюны. Больные, леченные растительными химиотерапевтическими агентами (например, винкристином, винбластином), могут испытывать глубокие постоянные боли, чаще в области нижних моляров, в отсутствие одонтогенной патологии. Эти боли обычно преходящие и в целом уходят вскоре после прекращения химиотерапии.

Ксеростомия (сухость полости рта)

Рекомендуются жевательная резинка или сладости без сахара, леденцы, специальные ополаскиватели для сухого рта, заменители слюны, частое питье воды, безалкогольные полоскания и увлажнители полости рта. Препараты, стимулирующие слюноотделение, не применяются у детей. Фторидные полоскания и гели весьма рекомендуются для профилактики кариеса у детей.

ВЫВОДЫ

1. Интенсивная химиолучевая терапия онкогематологических пациентов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток приводит к ранней воспалительной патологии слизистой оболочки и десен (мукозиту), атрофии слюнных желез.
2. На всех этапах после трансплантации возникает иммунодефицит, который продолжается на фоне иммуносупрессивной терапии. В ранние сроки он сопровождается чаще инфекциями, в позднем периоде — картиной аутоиммунного поражения слизистой оболочки. В последующие годы повышается риск вторичных злокачественных новообразований.
3. Бактериальные и грибковые инфекционные осложнения особенно часты в ранние сроки, а вирусные (в том числе вторичные опухоли) — в позднем периоде после трансплантации стволовых клеток. Диагностика инфекционных осложнений представляет важную задачу врача-стоматолога в контакте с лечащим врачом.
4. Поздняя патология полости рта после ТГСК в детском возрасте сводится к нарушениям развития зубов у детей.
5. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» у части больных сопровождается шегрен-подобными нарушениями слизистой оболочки и слюнных желез.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бобров А.П., Ткаченко Т.Б. Изменения слизистой оболочки полости рта у онкологических больных на фоне проводимой химиотерапии. — *Стоматология*. — 2006; 6: 70—3.
2. Донюш Е.К., Туганова О.А., Абузин М.Н., Бельмер С.В. Диагностика и лечение гастроэнтерологических осложнений химиотерапии у онкогематологических больных в педиатрической практике. — *Лечащий врач*. — 2017; 1: 27—33.

3. Умарова К.В. Комплексное лечение мукозита, индуцированного химио- и радиотерапией у пациентов с онкологическими заболеваниями органов и тканей рта. — *Стоматология*. — 2017; 3: 63—4.

4. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, and/or radiation therapy. — *Pediatr Dent*. — 2013; 35 (5): E185—93.

5. **Chukhlovin A.B., Pankratova O.S.** Opportunistic microflora at unusual sites: marker pathogens in severe posttransplant immune deficiency. — *Cell Ther Transplant.* — 2017; 6 (4): 28—41.
6. **Elad S., Raber-Durlacher J.E., Brennan M.T., Saunders D.P., Mank A.P., Zadik Y., Quinn B., Epstein J.B., Blijlevens N.M., Waltimo T., Passweg J.R., Correa M.E., Dahllöf G., Garming-Legert K.U., Logan R.M., Potting C.M., Shapira M.Y., Soga Y., Stringer J., Stokman M.A., Vokurka S., Wallhult E., Yarom N., Jensen S.B.** Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). — *Support Care Cancer.* — 2015; 23 (1): 223—36.
7. **Fabuel L.C., Esteve C.G., Pérez G.S.** Dental management in transplant patients. — *J Clin Exp Dent.* — 2011; 3 (1): e43—52.
8. **Gawade P.L., Hudson M.M., Kaste S.C., Neglia J.P., Constine L.S., Robison L.L., Ness K.K.** A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. — *Pediatr Blood Cancer.* — 2014; 61 (3): 407—16.
9. **Haverman T.M., Raber-Durlacher J.E., Rademacher W.M., Vokurka S., Epstein J.B., Huisman C., Hazenberg M.D., de Soet J.J., de Lange J., Rozema F.R.** Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: the role of inflammation. — *Mediators Inflamm.* — 2014; 2014: 378281. doi: 10.1155/2014/378281
10. **Höltta P., Alaluusua S., Saarinen-Pihkala U.M., Peltola J., Hovi L.** Agnathia and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. — *Cancer.* — 2005; 103: 181—90.
11. **Hu B., Mohty M., Savani B.N.** Common non-seasonal viral infections after hematopoietic stem cell transplantation. — *Hematologie.* — 2013; 19: 268—78.
12. **Lalla R.V., Patton L.L., Dongari-Bagtzoglou A.** Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. — *J Calif Dent Assoc.* — 2013; 41 (4): 263—8.
13. **Marty F.M., Rubin R.H.** The prevention of infection post-transplant: the role of prophylaxis, preemptive and empiric therapy. — *Transpl Int.* — 2006; 19 (1): 2—11.
14. **Mays J.W., Fassil H., Edwards D.A., Pavletic S.Z., Bassim C.W.** Oral chronic graft-versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research. — *Oral Dis.* — 2013; 19 (4): 327—46.
15. **Minicucci E.M., Lopes L.F., Crocci A.J.** Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. — *Leuk Res.* — 2003; 27 (1): 45—50.
16. **Pankratova O.S., Chukhlovin A.B., Shiryaev S.N., Eismont Y.A., Vavilov V.N., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V.** Herpesviruses and oral ulcerations in hematopoietic SCT recipients. — *Bone Marrow Transplant.* — 2013; 48 (10): 1364—5.
17. **Pankratova O.S., Chukhlovin A.B.** Time course of immune recovery and viral reactivation following hematopoietic stem cell transplantation. — *Cell Ther Transplant.* — 2016; 5 (4): 32—43.
18. **Rautemaa R., Lauhio A., Cullinan M.P., Seymour G.J.** Oral infections and systemic disease—an emerging problem in medicine. — *Clin Microbiol Infection.* — 2007; 13 (11): 1041—7.
19. **Rautemaa R., Ramage G.** Oral candidosis—clinical challenges of a biofilm disease. — *Crit Rev Microbiol.* — 2011; 37 (4): 328—36.
20. **Wong H.M.** Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. — *ScientificWorldJournal.* — 2014 Jan 8; 2014: 581795. doi: 10.1155/2014/581795