



© CC  Коллектив авторов, 2019  
УДК 612.119-089.843-053.2:612.313  
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-4-29-33

Н. А. Корень\*, Т. Б. Ткаченко, Л. Г. Владимирова, Ш. Р. Абдуллаева, Е. В. Семенова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ОСОБЕННОСТИ БАЗОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК (пилотное исследование)

Поступила в редакцию 16.08.19 г.; принята к печати 25.12.19 г.

### Резюме

**Введение.** Лечение пациентов с рефрактерными формами острого лимфобластного лейкоза вызывает целый ряд осложнений со стороны органов и тканей полости рта. Это могут быть как ранние осложнения — цитотоксические реакции с развитием мукозита полости рта, так и поздние, приводящие к нарушению минерализации твердых тканей зубов и к недоразвитию зубов. Ротовая жидкость играет важную роль при поддержании гомеостаза полости рта. Одна из наиболее важных функций, которую она выполняет, — это поддержание физиологического равновесия процессов ре- и деминерализации эмали зубов. Поскольку в детском возрасте процессы деминерализации начинаются при более высоких значениях pH, чем у взрослых, то при снижении водородного показателя ниже 6,4 процессы деминерализации начинают преобладать над реминерализацией, и растворимость кристаллов гидроксиллапхита, составляющих эмаль, повышается.

**Цель исследования** — оценить базовые показатели ротовой жидкости и индексы гигиены полости рта у данной группы пациентов.

**Методы и материалы.** При осмотре полости рта определяли интенсивность кариеса и индексы гигиены. Для исследования производили сбор ротовой жидкости с последующим определением ее вязкости и pH.

**Результаты.** У этих пациентов выявлен более низкий уровень водородного показателя ротовой жидкости и более низкий уровень гигиены ротовой полости по сравнению со здоровыми детьми. Кроме того, в ходе исследования было обнаружено, что есть прямая зависимость между значениями pH ротовой жидкости и временем, прошедшим с момента трансплантации гемопоэтических клеток.

**Выводы.** Обнаруженные изменения являются факторами, предрасполагающими к увеличению интенсивности кариеса, и требуют ранних профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** ротовая жидкость, водородный показатель, вязкость ротовой жидкости, гемобластозы

**Для цитирования:** Корень Н. А., Ткаченко Т. Б., Владимирова Л. Г., Абдуллаева Ш. Р., Семенова Е. В. Особенности базовых показателей ротовой жидкости у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических клеток (пилотное исследование). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2019;26(4):29–33. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-4-29-33.

\* **Автор для связи:** Надежда Александровна Корень, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [ona.dent@rambler.ru](mailto:ona.dent@rambler.ru).

### ВВЕДЕНИЕ

Лейкоз является злокачественным заболеванием клеток крови, характеризующимся нерегулируемой пролиферацией лейкоцитов в костном мозге, периферической крови и в экстрамедуллярных участках [1]. В структуре онкологической заболеваемости в России гематологические злокачественные новообразования занимают 6-е место (4,8 %). В возрастной группе пациентов от 0 до 29 лет среди злокачественных новообразований доминирует смертность от опухолей лимфатической и кроветворной системы (29,3 %) [2].

Следует обратить внимание, что составляющие структуры детской онкологической заболеваемости представлены чаще всего 7–8 нозологиями, лидирующими среди которых остаются заболевания лимфатической системы и тканей, продуцирующих клетки крови. Так, исходя из данных И. В. Бондарь (2002) [3], в структуре онкологической заболеваемости детей РФ 1-е место принадлежит гемобластозам (52,8 %), далее следуют новообразования центральной нервной системы (13,2 %), почек (7,6 %), скелета (5,8 %) и мягких

тканей (4,1 %). Высокую частоту встречаемости среди опухолей крови имеют острый лимфолейкоз (36,2 %), лимфо- и ретикулосаркомы (24,7 %), лимфогранулематоз (16,4 %) и другие острые лейкозы (16,4 %). Причем девочки болеют реже, чем мальчики.

В Российской Федерации среди злокачественных опухолей кроветворной системы и лимфоидной ткани на долю лейкозов в младшем возрасте приходится 38–40 %. Частота встречаемости острого лимфобластного лейкоза у детского населения составляет 4:100 000 с соотношением 1:1,3 для девочек и мальчиков [4].

На сегодняшний день при применении программной химиотерапии 5-летняя безрецидивная выживаемость колеблется в пределах 77–92 %. Особую проблему составляет лечение пациентов из группы высокого риска, которым в настоящее время удается достичь полной клинико-гематологической ремиссии в 50 % случаев только при трансплантации гемопоэтических клеток в сочетании с применением химиотерапевтических препаратов [5].

Лечение пациентов, страдающих острыми лейкозами, подразумевает использование высоких доз Метотрексата, Цитарабина, Аспарагиназы, Имитинба, Циклофосамида и др. [6]. В более сложных случаях используются современные программы химиотерапии, включающие в себя нуклеозидные аналоги, такие как Флударабин и Неларабин, с последующим применением трансплантации гемопоэтических клеток у пациентов с рефрактерными формами острого лимфобластного лейкоза [7].

Поскольку цитостатическая терапия вызывает целый ряд осложнений со стороны органов и тканей полости рта, то интерес детских стоматологов к проблеме лечения и реабилитации пациентов, страдающих острым лимфобластным лейкозом, оправдан. Дети, проходящие лечение по поводу лимфобластного лейкоза, нуждаются в наблюдении у стоматолога, прежде всего потому, что препараты, которые они получают, могут вызвать различные цитотоксические реакции с развитием мукозита полости рта.

Применение высоких доз цитостатических препаратов приводит не только к повреждению слизистой оболочки полости рта, на что указывают многие исследователи [8–10], но и к нарушению минерализации твердых тканей зубов, и к недоразвитию зубов [10].

Достаточно широко изучены система различных факторов местного неспецифического иммунитета полости рта при лейкозах и патогенетический механизм развития мукозита [11–17].

Нарушения состава и свойств ротовой жидкости являются фактором развития различных заболеваний зубов и пародонта у детей, страдающих данной патологией [15]. По данным И. В. Постновой (2003), у больных с острым лимфобластным лейкозом наблюдается достоверное увеличение индекса интенсивности кариеса зубов (КПУ). Также и

гигиенический индекс по Федорову – Володкиной у этих пациентов становится больше почти в 2 раза по сравнению с нормой. Таким образом, у детей с острым лимфобластным лейкозом значительно снижен уровень гигиены полости рта, что также ведет к увеличению интенсивности кариеса зубов.

Ротовая жидкость играет важную роль при поддержании гомеостаза полости рта. Одна из наиболее важных функций, которую она выполняет, – это поддержание физиологического равновесия процессов ре- и деминерализации эмали зубов. Правильная реализация этой функции особенно актуальна в детском возрасте в период созревания эмали, т. е. сразу после прорезывания зубов. В детском возрасте процессы деминерализации начинаются при более высоких значениях рН, чем у взрослых [18]. При снижении рН ниже 6,4 процессы деминерализации начинают преобладать над реминерализацией, и растворимость кристаллов гидроксипатита, составляющих эмаль, повышается [19].

В изученной литературе [6–9] большинство исследований касаются детей, находящихся в острой стадии заболевания и проходящих полихимиотерапию. Поскольку данных о стоматологическом статусе детей, страдающих лейкозами и перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), не так много, то исследование этой группы пациентов представляется актуальным.

Особенностью этой категории больных является наличие острой или хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [20]. У данных пациентов не наблюдается симптомов проявления лейкоза в полости рта, таких как гиперпластический гингивит и язвенно-некротический стоматит. Это связано с тем, что данные пациенты находятся в состоянии ремиссии после ТГСК. У них нет проявления основного заболевания, но есть все проявления активации иммунной системы трансплантата против нормальных клеток пациента, а также против лейкозных клеток (так называемое действие «трансплантат против лейкоза»).

**Цель** исследования – оценить базовые показатели ротовой жидкости и индексы гигиены полости рта у данной группы пациентов.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Пациенты были разделены на две группы. Группу 1 составили 15 детей в возрасте от 4 до 16 лет, страдающих гемобластомами и перенесших трансплантацию костного мозга. Соотношение мальчиков и девочек – 7/8. В группу 2 вошли 9 практически здоровых детей в возрасте от 4 до 14 лет, из них 4 девочки и 5 мальчиков. В связи с малой выборкой пациентов в пилотном исследовании, разбивку по возрастным подгруппам не проводили.

Для обследования больных были использованы общепринятые клинические методы: сбор анамнеза, объективное стоматологическое обследование с определением КПУ и КПУ+кп

Таблица 1

## Значения водородного показателя и вязкости ротовой жидкости в обследуемых группах

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	девочки	мальчики	девочки	мальчики
pH	(6,70±0,14)	(6,93±0,33)	(7,22±0,22)	(7,12±0,09)
Вязкость	(1,55±0,15)	(1,47±0,17)	(1,34±0,10)	(1,29±0,05)
Уровень р	≥0,05		≥0,05	

Таблица 2

## Значения показателя КПУ и индекса гигиены Грина – Вермилльона в обследуемых группах

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	девочки	мальчики	девочки	мальчики
КПУ (КПУ + кп)	(4,5±0,81)	(3,29±0,65)	(2,75±1,59)	(3,60±1,15)
Индекс гигиены ОНІ-S	(1,2±0,25)	(1,66±0,21)	(0,7±0,17)	(0,78±0,12)
Уровень р	≥0,05		≥0,05	

и комбинированного индекса гигиены ОНІ-S Green – Vermillion.

Вязкость ротовой жидкости определяли по методике Т. Л. Рединовой (1989) с использованием микропипетки объемом 2 мл. Смешанную слюну собирали утром, до приема пищи и чистки зубов, в стерильные пластмассовые градуированные пробирки непосредственно перед исследованием. Предварительно пипетка откалибровывалась на дистиллированной воде с учетом истекшей воды за 5 с, установленных секундомером. Установив микропипетку в вертикальном положении, производили забор в нее 1 мл слюны с последующим измерением истекшей за аналогичный период времени слюны. Вязкость ротовой жидкости определяли в относительных единицах по формуле:  $V_c = V_v \cdot V_b / V_c$ , где  $V_b$  – объем истекшей воды (мл);  $V_c$  – объем истекшей слюны (мл);  $V_c$  – вязкость слюны (в сантипаузах, сП);  $V_b$  – вязкость воды (сП). Измерение вязкости слюны нами проводилось несколько раз для каждого образца с вычислением средних величин. Лабораторные исследования производили не позднее 60 мин после сбора материала.

Показатель pH ротовой жидкости определяли потенциометрическим методом трижды для каждой пробы, вычисляя среднее значение. Использовали иономер лабораторный И-160МП, электрод хлорсеребряный ЭВЛ-1МЗ.1полумикро (ГЗИП). Измерение активности концентрации ионов  $H^+$  осуществляли с помощью измерительного преобразователя и набора электродов.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием параметрического анализа. Статистический анализ проводили с использованием программы «Statistica 13.3».

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывали t-критерий Стьюдента.

Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивали путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный сравнительный анализ pH и вязкости ротовой жидкости не выявил достоверных различий между мальчиками и девочками в группах обследования. Полученные результаты измерений pH и вязкости ротовой жидкости приведены в табл. 1.

Результаты значений индекса гигиены Грина – Вермилльона и КПУ в обследуемых группах приведены в табл. 2.

Средние значения pH и вязкости ротовой жидкости, КПУ и индекса гигиены Грина – Вермилльона по группам сведены в табл. 3.

Таким образом, в пилотном исследовании не удалось выявить статистически значимых различий параметров вязкости ротовой жидкости и КПУ в обеих группах пациентов. Все значения соответствовали средневозрастной норме.

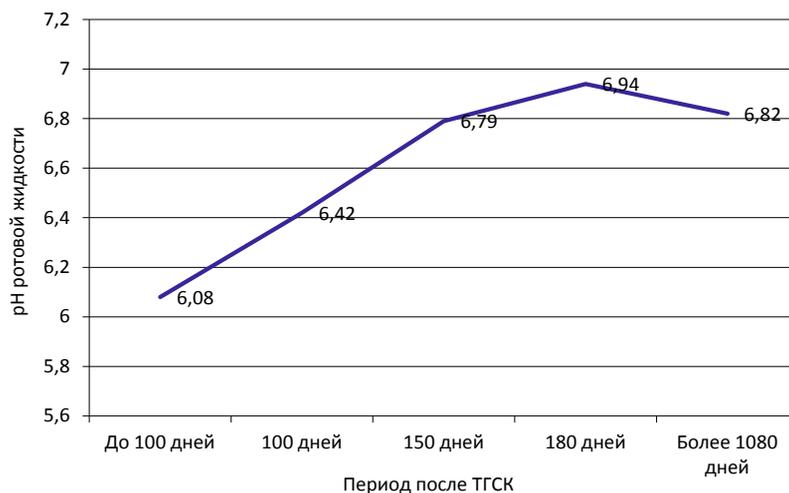
При определении комбинированного индекса гигиены ОНІ-S (Green – Vermillion) обнаружили, что, несмотря на то, что в обеих группах показатели индекса находятся в пределах удовлетворительной гигиены (0,7 – 1,6 балла), различия между

Таблица 3

## Средние значения базовых показателей ротовой жидкости в группах обследования

Показатель	Группа 1	Группа 2
pH	(6,70±0,12)	(7,17±0,10)
Вязкость	(1,54±0,10)*	(1,31±0,05)*
КПУ (КПУ + кп)	(4,07±0,58)*	(3,22±0,84)*
Индекс гигиены ОНІ-S	(1,41±0,16)	(0,81±0,13)

\* – различия статистически не значимы ( $p \geq 0,05$ ).



Тенденция изменений значений pH ротовой жидкости после трансплантации костного мозга у пациентов 1-й группы

группами статистически значимы (t-критерий Стьюдента равен 2,91;  $p = 0,00836$ ).

При анализе результатов pH-метрии ротовой жидкости было установлено, что у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических клеток по поводу лимфобластного лейкоза, показатель значимо ниже, чем у их практически здоровых сверстников. Различия уровня этого признака в сравниваемых группах статистически значимы (t-критерий Стьюдента равен 3,01;  $p = 0,006685$ ). Кроме того, в ходе исследования было обнаружено, что есть прямая зависимость между значениями pH ротовой жидкости и временем, прошедшим с момента трансплантации гемопоэтических клеток (рисунок).

Таким образом, у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических клеток, водородный показатель ротовой жидкости, по нашим исследованиям, изначально ниже, чем у здоровых. Его уровень нормализуется не раньше 140-го дня после операции. Скорее всего, это связано не с самой трансплантацией, а с назначением тех препаратов, которые вынуждена принимать данная группа пациентов, и с особенностями протекания РТПХ. Лечение лейкозов тяжело переносится детьми, имеет побочные эффекты, выражающиеся в развитии гингивита, ксеростомии, кариеса.

Оценивая распространенность и интенсивность кариеса в наших группах, мы не увидели, что кариесогенная ситуация у детей, страдающих лейкозами, хуже, чем у здоровых детей, что противоречит литературным данным. При этом нами было установлено достоверно значимое снижение уровня водородного показателя ротовой жидкости у детей, болеющих гемобластомами, по сравнению с группой здоровых пациентов той же возрастной группы. По литературным данным [18],  $pH = 6,2$  Ед. — это критическое значение водородного показателя, при котором структурные свойства слюны нарушаются. При сдвиге pH ротовой жидкости

в кислую сторону повышается активность протеиназа, в том числе бактериального происхождения. Это способствует развитию деминерализации зубов и поражению пародонта.

На наш взгляд, отсутствие в группе наблюдения высокой интенсивности поражения твердых тканей зубов, несмотря на низкую pH ротовой жидкости, связано с тем, что все пациенты были отсанированы стоматологом перед операцией ТГСК, а также с тем, что большинство детей, входящих в группу 1, были обследованы нами в ранние сроки после трансплантации. Согласно Приказу Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1279н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи после трансплантации аллогенного костного мозга (обследование и коррекция лечения)» (зарегистрировано в Минюсте России 25 февраля 2013 г. № 27306), стоматологическая помощь не предусмотрена, а на этапе обследования предполагается осмотр полости рта 1 раз в 201 день. Тем не менее нельзя проигнорировать полученные нами данные, как свидетельство потенциальной опасности развития основных стоматологических заболеваний у этой категории пациентов, что требует, на наш взгляд, пересмотра сроков диспансерного наблюдения у стоматолога детей с этой группой заболеваний.

## ВЫВОДЫ

1. Кариесогенная ситуация у детей, страдающих лейкозом и перенесших трансплантацию гемопоэтических клеток, в ранний период после вмешательства существенно не отличается от их здоровых сверстников.

2. Лечение основного заболевания (гемобластома) создает предпосылки для развития основных заболеваний полости рта. Учитывая возраст пациентов, необходимо проведение регулярных индивидуальных профилактических мероприятий, направленных на улучшение

гигиены полости рта и понижение кислотостойкости эмали зубов.

3. На наш взгляд, важно установить регламент наблюдения и проведения профилактических стоматологических мероприятий для детей, перенесших ТГСК по поводу лейкоза, начиная с первых недель после трансплантации и на весь реабилитационный период с учетом неблагоприятных условий для созревания эмали прорезавшихся зубов.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Каприна А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году: (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2018. – 250 с.
2. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году: (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2010. – 255 с.
3. Бондарь И. В. Злокачественные новообразования у детей: заболеваемость, смертность, продолжительность жизни // Рос. онкол. журн. – 2002. – № 1. – С. 43–44.
4. Детская онкология / М. Д. Алиев, В. Г. Поляков, Г. Л. Менткевич, С. Л. Маякова. – М.: РОНЦ, 2012. – 684 с.
5. Семенова Е. В. Трансплантация костного мозга у детей с острым лимфобластным лейкозом // Клини. онкогематология. – 2010. – Т. 3, № 6. – С. 404–405.
6. Зуховицкая Е. В., Фиязь А. Т. Терапия при остром лимфобластном лейкозе // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2015. – № 4. – С. 97–102.
7. Лечение рефрактерных форм острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков: реиндукция ремиссии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток / Е. В. Семёнова, Н. В. Станчева, С. Н. Бондаренко, В. Н. Вавилов и др. // Клини. онкогематология. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 53–58.
8. Борис С. П. Оральный мукозит у детей при лечении острого лимфобластного лейкоза методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Мед. журн. – 2013. – № 3. – С. 55.
9. Clinical effectiveness of palifermin in prevention and treatment of oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukaemia: a case-control study / D. Lauritano, M. Petruzzi, D. Di Stasio, A. Lucchese // International Journal of Oral Science. – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 27–30.
10. Григорьянц А. П., Рабинович И. М., Чухловин А. Б. Стоматологические проблемы и инфекционные осложнения после трансплантации гемопоэтических клеток // Клеточ. трансплантология. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 10–19.
11. Ващенко И. Ю. Клинико-лабораторное обоснование коррекции нарушений гомеостаза ротовой полости у детей с острым лимфобластным лейкозом и лимфогранулоцитозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Полтава: УМСА, 2006. – 159 с.
12. Данилова Е. Ю., Шибанова Н. В., Фролова Е. В. и др. Цитокиновый профиль ротовой жидкости у больных гемобластозами // Мед. иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 236.
13. Александрова О. А., Житков М. Ю., Виниченко Ю. А. Биохимические показатели ротовой жидкости у детей с онкологическими заболеваниями на фоне полихимиотерапии // Рос. стоматология. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 8–11.
14. Свечникова М. В. Стоматологический статус пациентов с острыми лейкозами // Аспирант. вестн. Поволжья. – 2013. – № 5–6. – С. 164–166.
15. Постнова И. В. Диагностика острых лейкозов и неходжкинских лимфом по изменениям слизистой оболочки полости рта. – Тверь, 2003.
16. Busjan R. et al. Oral Health Status in Adult Patients with Newly Diagnosed Acute Leukemia // Clinical Oral Investigations. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 411–418.
17. Haverman T. M., Raber-Durlacher J. E., Rademacher W. M. et al. Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: the role of inflammation // Mediators Inflamm. – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 378281.
18. Шаковец Н. В., Лихорад Е. В. Слюна: значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии // Мед. журн. – 2013. – № 3. – С. 7–11.
19. Леонтьев В. К. Изменение структурных свойств слюны при изменении pH // Стоматология. – 1999. – Т. 78. – С. 22–24.
20. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Балашов Д. Н. Федеральные клинические рекомендации по лечению хронической реакции «Трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Москва, 2015.

#### Сведения об авторах:

**Корень Надежда Александровна**, ассистент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3862-9600; **Ткаченко Татьяна Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9157-3845; **Владимирова Людмила Григорьевна**, кандидат химических наук, научный сотрудник кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7213-9701; **Абдуллаева Шейда Раджабали кызы**, студентка VI курса Лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6601-2528; **Семенова Елена Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5077-9225.