



Огляди та власні дослідження

# КЛІНІЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/kl-stomat>



УДК 616[314.089:08.039.57].

DOI 10.11603/2311-9624.2020.2.11396

©Н. І. Гелей, Є. Я. Костенко, В. М. Гелей, Д. Ю. Федоров

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

e-mail: fedorov.denis.13@rambler.ru

## Сучасні погляди на проблему вторинних уражень слизової оболонки ротової порожнини як побічного ефекту комплексного протипухлинного лікування (огляд літератури)

### ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received:  
10.05.2020 р.

**Ключові слова:** пухлини; мукозит; ротова порожнина; лікування; профілактика.

### АНОТАЦІЯ

**Резюме.** Сучасні лікувальні протоколи в онкології передбачають застосування іонізуючого опромінення та агресивних токсичних хіміотерапевтичних агентів, які в ході лікування майже у 100,0 % пацієнтів викликають гострі мукозити ротової порожнини. Невчасна і нераціональна корекція цих ускладнень може призвести до припинення спеціального лікування, зміни схеми свідомо ефективної терапії, що, у свою чергу, може значно погіршити терапевтичний ефект хіміотерапії та змінити прогноз основного захворювання. Таким пацієнтам знадобиться додаткове обстеження, лікування. Одним з ускладнень, що виникає серед пацієнтів із застосуванням комплексної терапії злоякісних пухлин (у поєднанні з променевою терапією), є променевий остеомієліт щелеп, його частота сягає, за даними різних авторів, до 5,0–14,0 % випадків. Патогенез цього ускладнення включає рівень променевого навантаження на тканини, наявність механічних ушкоджень м'яких тканин і кісток під час або після променевої терапії, а також загострення хронічних одонтогенних вогнищ інфекції, які можуть перейти в стадію загострення під час активації патогенної мікрофлори. Тому потреба в хірургічній реабілітації ротової порожнини у пацієнта зі злоякісною пухлиною може виникнути як до, так і у віддалені періоди після променевої терапії. На сучасному етапі розвитку стоматології та онкології не розроблені та не перевірені протоколи профілактики та лікування гострого мукозиту ротової порожнини, сучасне лікування переважно симптоматичне (частково патогенетичне), воно має низьку ефективність та є дорогим. У наш час профілактика мукозиту зводиться до термінової санації ротової порожнини перед хіміотерапією (за наявності каріозних зубів та проявів запальних та запально-дистрофічних уражень пародонта), рекомендації лікаря: м'яка зубна щітка, систематичне обстеження слизової оболонки ротової порожнини (СОПР). Перспективними є розробка профілактичних заходів (усунення подразників, лікування місцевих вогнищ хронічної інфекції), застосування протизапальних препаратів та корекція цитокінового профілю запального процесу СОПР.

**Вступ.** За даними офіційних джерел медичної статистики багатьох країн світу можна

судити про стабільно високу кількість онкологічних захворювань у населення, що виво-

дить такий вид патології у ряд найбільш актуальних проблем охорони здоров'я. За даними ВООЗ, смертність від онкологічних захворювань займає друге місце після хвороб систем кровообігу, тому надзвичайно важливими є питання профілактики [1], своєчасної діагностики [2], лікування пухлинних захворювань, паліативна допомога, комплексна реабілітація пацієнта та забезпечення для нього належного рівня якості життя [3]. Варто відзначити, що роль стоматолога в такій реабілітації пацієнта на сьогодні не є оціненою належним чином [4–6].

Показники захворюваності на онкологічні хвороби є доволі невтішними, щороку в світі виявляють понад 10 млн нових випадків захворювань. У структурі смертності населення розвинених країн злоякісні новоутворення займають третє місце і досягають 13,0 %, при цьому зберігається негативна тенденція в їх поширенні. На думку фахівців у галузі громадського здоров'я, кількість пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями може досягати до 1,4 % населення країни [7–9].

Одним із найбільш поширених ускладнень комплексної протипухлинної терапії є розвиток мукозитів ротової порожнини, що негативно впливає на якість життя пацієнта, обмежує дози застосування хіміо- й радіотерапії, і надалі негативно впливає на ефективність комплексної терапії та підвищує собівартість реабілітації пацієнта. Крім цього мукозит ротової порожнини істотно підвищує витрати на лікування онкологічних пацієнтів і збільшує терміни госпіталізації. У зв'язку з цим перед медичною наукою наявні завдання у пошуку і розробці високоефективних засобів профілактики та лікування різних форм мукозиту СОПР з метою підвищення ефективності протипухлинного лікування онкологічних захворювань [7, 10–12].

#### **Комплексне лікування онкологічних захворювань і вторинні ураження слизової оболонки ротової порожнини**

У сучасній онкології хіміотерапія поряд з хірургічними методами і променевою впливом є одним із найважливіших компонентів протоколів лікування. Застосування в клінічній практиці сучасних протипухлинних препаратів доволі часто супроводжується розвитком побічних реакцій. Серед таких переважають реакції, зумовлені ураженнями швидко оновлюваних тканин, зокрема високпроліферативних клітин кровотворних та імуніком-

петентних органів (кісткового мозку, слизової оболонки ШКТ, волосяних фолікулів та ін.) [13, 14]. Незважаючи на розвиток фармацевтичної промисловості, сучасні цитостатики залишаються неселективними і здатні ушкоджувати з різною частотою практично усі структури організму пацієнта. Як свідчать результати спостереження за пацієнтами на хіміотерапії злоякісних пухлин, у них спостерігаються такі ускладнення з боку ШКТ – блювота, нудота, діарея, закрепи, ентерити, коліти та мукозити з ураженням слизової оболонки ротової порожнини. Такі ускладнення можуть істотно обтяжувати стан пацієнта. Несвоєчасна і нераціональна корекція перелічених ускладнень може призвести до припинення спеціального лікування, зміни схеми свідомо ефективної терапії, що в подальшому може значно погіршити лікувальний ефект хіміотерапії, а також змінити в несприятливий бік прогноз захворювання. У таких пацієнтів можна спостерігати зниження якості життя, у них виникає необхідність у проведенні додаткових обстежень та лікування [15].

За результатами численних клінічних спостережень, мукозит, як побічний ефект хіміотерапії, може вражати будь-яку частину шлунково-кишкового тракту. Ураження ротової порожнини (гострий стоматит) виникає зазвичай в терміни від 4 до 16 днів після початку курсу хіміотерапії і може тривати 10–14 днів після її завершення, що може становити серйозну проблему внаслідок порушення якості життя пацієнтів. У таких осіб можуть виникати тривалий больовий синдром, який призводить до порушення споживання їжі з наступною втратою маси тіла, що впливає на терміни лікування. Такий мукозит може виступати одним із факторів обмеження дози ефектів хіміотерапії та променевої терапії, що виявляється запаленням і виразкуванням слизової оболонки, а також її підслизового шару. Природна виражена проліферативна активність клітин епітелію ротової порожнини у випадку комплексного протипухлинного лікування робить їх високочутливими до агресивного впливу цитостатичних препаратів. Також в умовах розвитку вторинної імунодепресії виникає висока ймовірність розвитку вторинної інфекції, що призводить до розвитку не лише локальних запальних уражень у ротовій порожнині, а й до більш тяжких генералізованих інфекцій. Як свідчать дані літератури, частота уражень слизової оболонки

ротової порожнини в онкологічних хворих є дуже високою – до 90,0 %, і навіть при застосуванні стандартизованих сучасних протоколів протипухлинного лікування (поліхіміотерапії), може коливатися у доволі широких межах [16, 17].

Інші автори, окрім гострого мукозиту (радіоепітеліт, радіомукозит) у вогнищевій і дифузній формі, виділяють окреме ураження у формі ксеростомії в онкологічних пацієнтів. Окремо відзначено, що у пацієнтів із незадовільною гігієною ротової порожнини, при нераціональному споживанні вуглеводів, тютюнокурінні, які часто вживають міцні спиртні напої, частіше виникають або загострюються хронічні запальні процеси в м'яких тканинах ротової порожнини і кістковій тканині. Одним із найбільш грізних ускладнень, що виникають у пацієнтів при застосуванні комплексної терапії злоякісних пухлин (у комбінації із променевою терапією) є променевий остеомієліт щелеп, частота якого може досягати, на думку різних авторів, до 5,0–14,0 % випадків. У патогенезі такого ускладнення вирішального значення надають рівню променевого навантаження на тканини, наявності механічного ушкодження м'яких тканин і кістки під час або після променевої терапії, а також загостренню хронічних одонтогенних вогнищ інфекції, які можуть траплятися при активізації патогенної мікрофлори, на фоні вимушеного погіршення гігієни ротової порожнини і самоочищення зубів. Тому необхідність проведення хірургічної санації ротової порожнини у пацієнта зі злоякісною пухлиною може виникнути як до, так і у віддалені періоди після проведення променевої терапії. Тому на думку ряду авторів, профілактика променевого остеомієліту щелеп полягає також у особливих підходах до терапевтичної, ортопедичної та хірургічної санації ротової порожнини, а також у комплексі [7, 8, 14, 18–20].

#### **Поширеність мукозитів**

Незважаючи на наявні дані про майже 100,0 % поширеність мукозитів ротової порожнини у пацієнтів з онкологічними захворюваннями (особливо із локалізацією голова-шия), які лікуються за різними сучасними лікувально-діагностичними протоколами, наявні виражені відмінності в частоті й тяжкості їх проявів. За інформацією Європейського товариства медичної онкології частота розвитку мукозитів III–IV ступенів за шкалою BOO3 досягає 85,0 % у пацієнтів після променевої

терапії пухлин локалізації на голові та шиї, проте їх клініка відрізняється при застосуванні різних протипухлинних препаратів. При всіх типах пухлин застосування хіміотерапії 5-,16-фторурацилом, тегафуром або капецитабіном має високий ризик (20,0–30,0 %) розвитку мукозитів травного тракту. На думку М. У. Раджапової, мукозит порожнини рота III і IV ступенів тяжкості можна спостерігати у 70,0–80,0 % випадків у пацієнтів із пухлинами голови-шиї, які отримують хіміо-променевою терапію, у 40,0–90,0 % випадків у пацієнтів онкогематологічного профілю, після високих доз хіміотерапії і трансплантації кісткового мозку. При застосуванні стандартних режимів фракціонування променевої терапії мукозити виникають в понад 60,0 % випадків. При застосуванні нетрадиційних режимів фракціонування або поєднання променевої та хіміотерапії мукозити на СОПР виникають у 100,0 % випадків [7, 12, 13, 19, 21, 22].

#### **Напрямки розв'язання проблеми**

На сьогодні серед протоколів лікування онкологічних пацієнтів не можна знайти високо-ефективних методів профілактики та лікування токсичних побічних впливів комплексної хіміотерапії на слизову оболонку ротової порожнини. Тому актуальною проблемою і перспективним напрямком в онкології і стоматології є розробка комплексів профілактики та лікування мукозиту ротової порожнини, що розвивається на фоні антинеопластичної терапії. Описані в літературі методи профілактики і лікування часто є складними, багатокомпонентними, які вимагають використання дорогого устаткування і тривалої підготовки фахівців щодо їх застосування. Рекомендовані в іноземних лікувальних протоколах групи препаратів часто є імпортними й обмежено доступними в Україні [14, 16, 20, 23, 24].

#### **Патогенез мукозитів ротової порожнини**

Історично мукозит СОПР визначали як суто місцевий патологічний процес, який розвивався в результаті токсичних ефектів хіміо- та/або променевої терапії на епітеліальні клітини в стані активної проліферації. Вважалося, що пряме ушкодження клітин епітелію призводить до втрати регенераційного потенціалу, атрофічних змін, і надалі – до появи виразок. Сучасні автори розглядають таку патологію як більш складніший, комплексний і каскадний процес [7, 18, 25–27]. S. Sonis визначив 5 фаз розвитку вторинних уражень слизової оболонки ротової порожнини на тлі комп-

лексної протипухлинної терапії:

**1. Ініціація.** На цьому етапі унаслідок прямого впливу цитостатиків або променевої терапії на епітеліоцити та клітини підслизового шару СОПР відбувається вивільнення в тканин вільних радикалів (активованих атомів кисню), які можуть ушкоджувати навколишні клітини, тканини і судинну сітку.

**2. Первинного ушкодження.** Вільні радикали на клітинному рівні викликають незворотні ушкодження ланцюгів ДНК, що призводить до загибелі частини клітин. Активація ядерного фактора транскрипції (NFκB) в такій критичній ситуації (відповідь на ушкодження ДНК) призводить до запуску цілого каскаду захисних реакцій, що супроводжуються викидом прозапальних цитокінів у міжклітинний простір – TNFα, IL1β, IL6. Одночасно при цьому активуються й інші гени, що підвищує синтез молекул адгезинів, COX2 і стимуляції ангіогенезу. На цій фазі ушкодження знижується швидкість регенерації епітелію, що призводить до атрофії слизової оболонки та підслизового шару.

**3. Формування і передача сигналів.** Активація фактора транскрипції при розвитку мукозиту є далеко не єдиним шляхом запуску процесу апоптозу клітин епітелію, одночасно або послідовно вільні радикали у тканинах активують керамідний шлях апоптозу – внаслідок активації ферментів сфінгомелінази та керамід-синтетази, які безпосередньо викликають запрограмовану загибель клітин. Також деградація фібронектину виступає активатором макрофагів і матричних металопротеїназ (MMP), які додатково активують TNFα і посилюють ушкодження тканин. На цій фазі патологічного процесу відбуваються істотні патологічні зміни в життєдіяльності слизової оболонки ротової порожнини і підслизового шару, хоча візуально тканини ротової порожнини можуть виглядати неушкодженими.

**4. Виразка.** Найбільш яскрава фаза у плані клінічних проявів. Ураження стовбурових клітин епітелію ротової порожнини призводить до ерозійних змін слизової оболонки. Виразка виступає осередком бактеріальної колонізації, особливо в ротовій порожнині, зони із високим рівнем бактеріальної контамінації. Відбувається розвиток вторинної інфекції. Продукти життєдіяльності та рештки загинувших бактерій проникають до підслизового шару, стимулюють макрофаги, що призводить

до повторного викиду в тканини прозапальних цитокінів. Як правило, ця фаза збігається з глибокою нейтропенією у пацієнта, при цьому окремі бактерії можуть безперешкодно проникати у підслизову оболонку, викликати розвиток бактеріємії або навіть і сепсису.

**5. Загоєння.** Під час цієї фази відбувається відновлення швидкості регенерації епітелію (проліферації та диференціювання клітин), нормалізація мікробіому ротової порожнини та навколишніх тканин. Як правило, ця фаза збігається з періодом нормалізації показників периферичної крові пацієнта і завершується на 15–16 добу від початку курсу хіміотерапії (комплексної радіо-хіміотерапії) [9, 21, 26].

Стосовно особливостей променевих уражень СОПР (радіомукозитів), то серед них розрізняють ранні та пізні променеві ушкодження. До ранніх променевих ушкоджень відносять сухий і вологий некроз епітелію ротової порожнини, до пізніх – атрофію епітелію, променевий фіброз і виразки слизової оболонки. В зоні променевої виразки слизової оболонки ротової порожнини переважають процеси альтерації. При морфологічному дослідженні можна виявити, що некротична кірочка виразки покриває склерозовану строму, в якій виявляються нечасті осередки круглоклітинної інфільтрації, розширення дрібних судин, більш великі судини при цьому візуалізуються з потовщеними стінками й облітерованим або звуженим просвітом. На перший план у променевому ураженні СОПР виступає судинний фактор – зміни проникності судин призводять до гіпоксії та порушення трофіки опромінених тканин з подальшою структурною деградацією слизової оболонки. В механізмі розвитку пізніх променевих змін провідного значення набуває ушкодження судин із наступним порушенням їх проникності та мікроциркуляції. Це призводить до виходу плазми крові в тканину і фібриноїдного некрозу стінок судин, обтурації їх просвітів і наступного розвитку тривалої гіпоксії. Зазначені зміни супроводжуються порушенням трофіки тканин, розвитком дистрофічних і деструктивних процесів у тканинах, які завершуються фіброзом або формуванням променевої виразки в уражених ділянках. Також причиною променевого ушкодження судин виступає не лише некроз ендотелію, а й низька проліферативна активність клітин, що зберігають життєздатність, і тривалий період їх відновлення (8 тижнів). Варто звернути увагу на той факт,



що при іонізуючому опроміненні слизової оболонки ротової порожнини рота поряд із кровоносними судинами страждають також і лімфатичні, в останніх після радіовпливу розвивається обструкція з порушенням лімфотоку [4, 7, 13, 25, 27].

#### **Сучасні підходи до лікування мукозитів ротової порожнини**

На сьогодні у світі не розроблено загальноприйнятих протоколів профілактики та лікування мукозитів СОПР. Корекція такого ускладнення зазвичай включає локальні й системні впливи на СОПР, застосування лікарських та нефармакологічних методів лікування. Сучасне лікування мукозиту ротової порожнини переважно має паліативний характер, хоча тривають розробки і патогенетичних методів корекції. Серед основних симптоматичних засобів лікування можна виділити анальгетики, оскільки мукозити III–IV ступенів тяжкості зазвичай супроводжуються вираженими больовими відчуттями, які істотно впливають на режим харчування пацієнта, догляд за ротовою порожниною і якість життя в цілому. Саме тому профілактика мукозитного болю є провідною ланкою стратегії усунення запалення СОПР. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, залежно від інтенсивності болю призначають як системні анальгетики, так і місцеві анестетики. Дослідницька група «Мукозит» Міжнародної асоціації терапії раку (MASCC) і Міжнародне товариство з дослідження онкологічних захворювань ротової порожнини (ISOO) розробили клінічні практичні рекомендації з лікування мукозиту СОПР [5, 13, 28].

Лікування мукозиту СОПР розподілено за наступними стратегічними напрямками: забезпечення повноцінного харчування, контроль больових відчуттів, застосування антисептиків у ротовій порожнині, паліативне лікування ксеростомії, профілактика кровотеч у ротовій порожнині. Сьогодні визначено кілька перспективних груп засобів профілактики мукозиту і лікування таких уражень СОПР: протизапальні засоби, антимікробні препарати, модифікатори біологічної відповіді, антиоксиданти, нефармакологічні впливи. З огляду на те, що сучасне лікування мукозиту СОПР є частково патогенетичним і переважно симптоматичним, ретельне виконання рекомендацій лікаря щодо дотримання високого рівня гігієни ротової порожнини визначають одним із найбільш важливих напрямків про-

філактики захворювання. На етапі активного курсу хіміотерапії та опромінення пацієнтам необхідно виключити прийом гарячої, гострої, твердої їжі та алкоголю, припинити тютюнокуріння, звести до мінімуму тривалість користування знімними зубними протезами. Профілактика мукозитів СОПР переважно зводиться до ургентної санації ротової порожнини перед проведенням хіміотерапії (за наявності каріозних зубів і проявів запальних і запально-дистрофічних уражень пародонта), доволі оригінальною є рекомендація розсмоктування шматочків льоду безпосередньо перед і під час введення цитостатиків або променевої терапії, використання пацієнтами тільки м'якої зубної щітки, а також систематичний огляд СОПР. Але наявність різних даних щодо ефективності перелічених рекомендацій у різних клініках залишає актуальною проблему пошуку методів і засобів, що дозволяють мінімізувати вплив несанованої ротової порожнини на перебіг мукозиту. Також високий науковий інтерес становить питання динамічного визначення стоматологічного статусу пацієнта на етапах проведення променевої та хіміотерапії і виявлення кореляцій між змінами стоматологічного статусу й патологічними змінами слизової ротової порожнини [5–7, 17, 29].

Стосовно конкретних рекомендацій, то у період активного лікування пацієнт має ретельно зволожувати ротову порожнину (полоскання, ротові ванночки). Зазвичай для цього рекомендують такі засоби – 0,9 % фізіологічний розчин натрію хлориду, 25,0 % розчин натрію бікарбонату, слабкі сольові розчини, 0,05 % розчин хлоргексидину, 3,0 % розчин пероксиду водню (розведений 1:1 з питною водою), готові офіційні розчини та спреї (Гексорал, Тантум-верде). Окремі автори не рекомендують для пацієнтів із мукозитами СОПР застосовувати місцево розчини хлоргексидину біглоконату, оскільки вони можуть пригнічувати відновлення слизової оболонки. Існує доволі успішний досвід застосування фосфату кальцію у пацієнтів після високодозової поліхіміотерапії й трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, але така терапія є малодоступна з огляду на високу собівартість. Окремим напрямком лікування є нормалізація мікробіому ротової порожнини, що може зменшити ризик сепсису від резидентних і/або умовно-патогенних мікроорганізмів, що особливо критично для пацієнтів із вторинними імунодефіцитами

після хіміотерапії. Також наявні рекомендації щодо застосування профілактичних доз антибіотиків місцево. У таких пацієнтів застосовували протягом усього курсу опромінення в ротовій порожнині розчини із поліміксином Е, тобраміцином і амфотерицином В. Хоча застосування антибактеріальних препаратів (які самі володіють цитотоксичними властивостями) небажані в онкологічних та онкогематологічних пацієнтів, які й без того отримують великі дози препаратів із системною імуносупресивною дією. Тому актуальним напрямком для досліджень є пошук засобів і методів, що не мають токсичного впливу на слизову оболонку ротової порожнини і організм хворого в цілому [28, 30, 31].

Окремі рекомендації з лікування мукозиту містять також використання обволікальних і кератопластичних засобів, антиоксидантів – вітамін Е, розчин алопуринолу, 2,0 % розчин метилурацилу, масло обліпихи, розчин прополісу в молоці, вітамін В<sub>12</sub>, лізоцим білка курячого яйця, відвари трав (кора дуба, подорожник, нагідок), бовтанки на основі водного розчину фурациліну, маалокс та ін. Одним з основних напрямків у лікуванні хіміо-промєневих мукозитів СОПР є застосування протизапальних засобів – профілактичне застосування сполук бензидаміну (тантум верде). Окремі експериментальні дослідження вказують на перспективу застосування протизапальних цитокінів, зокрема інтелейкін-11. Іншим напрямком експериментальних досліджень є медикаментозні засоби, що пришвидшують процеси проліферації та диференціювання в умовах променевої травми та імуномодулятори. Напрямок генної й замісної терапії сьогодні має приклад рекомбінантного людського фактора росту кератиноцитів-1 (паліфермін)

[7, 12, 13, 18, 27, 30, 32, 33].

**Висновки.** На сьогодні у населення України та світу наявна достатньо велика кількість онкологічних захворювань різної локалізації. Поточний рівень розвитку діагностики, профілактики та раннього виявлення (а також доступності до лікування) призводить до того, що в системі охорони здоров'я кожної з країн наявна достатня кількість населення, яка перебуває на комплексному протипухлинному лікуванні. Сучасні лікувально-діагностичні протоколи, які використовуються в онкології, передбачають застосування іонізуючого опромінення та агресивних токсичних хіміотерапевтичних агентів, які в ході лікування здатні відчутно порушувати фізіологію слизової оболонки травного тракту і ротової порожнини зокрема. Гострі мукозити ротової порожнини спостерігаються майже у 100,0 % випадків лікування і є відчутною проблемою для клінічної онкології, оскільки здатні порушувати якість життя пацієнта та зменшувати його комплаєнтність до комплексного протипухлинного лікування. На сучасному етапі розвитку стоматології та онкології немає розроблених і верифікованих протоколів профілактики та лікування гострих мукозитів ротової порожнини, лікування переважно є симптоматичним (частково – патогенетичним), має невисоку ефективність і достатньо затратне. Перспективними виглядають розвиток профілактичних заходів (усунення подразнювальних факторів, лікування місцевої хронічної інфекції), застосування комплексних протизапальних засобів та корекція цитокінового профілю перебігу запального процесу в слизовій оболонці ротової порожнини.

©Н. И. Гелей, Е. Я. Костенко, В. М. Гелей, Д. Ю. Федоров

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»

## Современные взгляды на проблему вторичных поражений слизистой оболочки полости рта как побочный эффект комплексного противоопухолевого лечения (обзор литературы)

**Резюме.** Современные лечебные протоколы в онкологии предусматривают применение ионизирующего облучения и агрессивных токсических химиотерапевтических агентов, которые в ходе лечения почти в 100,0 % пациентов вызывают острые мукозиты ротовой полости. Несвоевременная и нерациональная коррекция этих осложнений может привести к прекращению специального лечения, изменения схемы сознательно эффективной терапии, в свою очередь, может значительно ухудшить

терапевтический эффект химиотерапии и изменить прогноз основного заболевания. Таким пациентам понадобится дополнительное обследование, лечение. Одним из осложнений, возникающих у пациентов с применением комплексной терапии злокачественных опухолей (в сочетании с лучевой терапией), является лучевой остеомиелит челюстей, его частота составляет, по данным различных авторов, в 5,0–14,0 % случаев. Патогенез этого осложнения включает уровень лучевой нагрузки на ткани, наличие механических повреждений мягких тканей и костей во время или после лучевой терапии, а также обострения хронических одонтогенных очагов инфекции, которые могут перейти в стадию обострения во время активации патогенной микрофлоры. Поэтому потребность в хирургической реабилитации полости рта у пациента со злокачественной опухолью может возникнуть как до, так и в отдаленные периоды после лучевой терапии. На современном этапе развития стоматологии и онкологии не разработаны и не проверены протоколы профилактики и лечения острого мукозита ротовой полости, современное лечение преимущественно симптоматическое (частично патогенетическое), оно имеет низкую эффективность и является дорогим. В наше время профилактика мукозита сводится к срочной санации ротовой полости перед химиотерапией (при наличии кариозных зубов и проявлений воспалительных и воспалительно-дистрофических поражений пародонта), рекомендации врача: мягкая зубная щетка, систематическое обследование слизистой оболочки ротовой полости (СОПР). Перспективными являются разработка профилактических мероприятий (устранение раздражителей, лечение местных очагов хронической инфекции), применение противовоспалительных препаратов и коррекция цитокинового профиля воспалительного процесса слизистой оболочки полости рта.

**Ключевые слова:** опухоли; мукозит; ротовая полость; лечение; профилактика.

©N. I. Heley, Ye. Ya. Kostenko, V. M. Heley, D. Yu. Fedorov

Uzhhorod National University

## Modern views on the problem of secondary lesions of the oral mucosa as a side effect of complex antitumor treatment (literature review)

**Summary.** Modern treatment protocols in oncology involve the use of ionizing radiation and aggressive toxic chemotherapeutic agents, which during treatment in almost 100.0 % of patients cause acute oral mucositis. Untimely and irrational correction of these complications can lead to the cessation of special treatment, changes in the scheme of consciously effective therapy, which in turn can significantly worsen the therapeutic effect of chemotherapy and change the prognosis of the underlying disease. Such patients will need additional examination and treatment. One of the complications that occurs among patients with the use of complex therapy of malignant tumors (in combination with radiation therapy) is radiation osteomyelitis of the jaws, its frequency reaches, according to various authors, up to 5.0–14.0 % of cases. The pathogenesis of this complication includes the level of radiation exposure to tissues, the presence of mechanical damage to soft tissues and bones during or after radiation therapy, and exacerbation of chronic odontogenic foci of infection, which may progress to exacerbation during activation of pathogenic microflora. Therefore, the need for surgical rehabilitation of the oral cavity in a patient with a malignant tumor may occur both before and in the distant periods after radiation therapy. At the present stage of development of dentistry and oncology, protocols for the prevention and treatment of acute oral mucositis have not been developed and tested, modern treatment is mostly symptomatic (partially pathogenetic), it is low efficiency and expensive. Nowadays, prevention of mucositis is reduced to urgent rehabilitation of the oral cavity before chemotherapy (in the presence of carious teeth and manifestations of inflammatory and inflammatory-dystrophic periodontal lesions), doctor's recommendations: soft toothbrush, systematic examination of the oral mucosa. Promising are the development of preventive measures (elimination of irritants, treatment of local foci of chronic infection), the use of anti-inflammatory drugs and correction of the cytokine profile of the inflammatory process of the oral mucosa.

**Key words:** tumors; mucositis; oral cavity; treatment; prevention.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Жулкевич І. В. Визначення профілактичних заходів при ураженні кісткової тканини в гематологічній практиці методом дискримінантного аналізу /

І. В. Жулкевич // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2002. – № 1. – С. 39–42.

2. Бореліозна лімфаденопатія у практиці онколога (клінічні спостереження) / І. Й. Галайчук, І. В. Жулкевич, С. І. Сміян [та ін.] // Онкологія. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 250–253.
3. Методологічні підходи до вивчення якості життя в гематологічних дослідженнях / І. В. Жулкевич, С. І. Сміян, М. Є. Гаврилук, [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 3. – С. 16–23.
4. Гребенюк А. Н. Противолучевые свойства интерлейкина-1 / А. Н. Гребенюк, В. И. Легеза. – СПб. : Фолиант, 2012. – 216 с.
5. Оптимизация лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта, возникших в результате комбинированного лечения 129 злокачественных опухолей орофарингеальной зоны у людей старших возрастных групп / А. К. Иорданишвили, Е. В. Филиппова, Д. А. Либих, В. В. Лобейко // Биомедицинский журнал «Медлайн. Ру». – 2013. – № 13 (89). – С. 1054–1065.
6. Oral mucositis induced by anticancer therapies / S. Al-Ansari, J. A. Zecha, A. Barasch [et al.] // Curr. Oral Health Rep. – 2015. – Vol. 2. – P. 202–211.
7. Иванова О. В. Обоснование комплексной терапии стоматологических заболеваний у больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки рта : дисс. ... д-ра мед. наук / О. В. Иванова. – Саратов, 2016. – 411 с.
8. The chemo-gut study: investigating the long-term effects of chemotherapy on gut microbiota, metabolic, immune, psychological and cognitive parameters in young adult. Cancer survivors; study protocol / J. M. Deleemans, F. Chleilat, R. A. Reimer [et al.] // BMC Cancer. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 1243.
9. Prospective evaluation of psychological burden in patients with oral cancer / K. Kumar, S. Kumar, D. Mehrotra [et al.] // Br. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2018. – Vol. 56 (10). – P. 18–24.
10. Геворков А. Р. Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области / А. Р. Геворков // Опухоли головы и шеи. – 2016. – № 3. – С. 12–21.
11. Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: systematic review and metaanalysis current / J. N. Carneiro-Neto, J. D. de-Menezes, L. B. Moura [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2017. – Vol. 22 (1). – P. 15–23.
12. Preparation and clinical evaluation of a novel lozenge containing polaprezinc, a zinc-L-carnosine, for prevention of oral mucositis in patients with hematological cancer who received high-dose chemotherapy / H. Hayashi, R. Kobayashi, A. Suzuki [et al.] // Med. Oncol. – 2016. – Vol. 33. – P. 91.
13. Analysis of the influence of parenteral cancer chemotherapy on the health condition of oral mucosa / M. Rahnama, M.-B. Czerwonka, I. Jastrzębska-Jamrogiewicz, R. Jamrogiewicz // Contemp. Oncol. (Pozn). – 2015. – Vol. 19. – P. 77–82.
14. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia / E. C. Van Dalen, A. Mank, E. Leclercq, [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – Issue 4. – Art. No.: CD006247.
15. Jehn P. Physical and psychological impairments associated with mucositis after oral cancer treatment and their impact on quality of life / P. Jehn, R. Stier, F. Tavassol // Oncol. Res. Treat. – 2019. – Vol. 42 (6). – P. 342–349.
16. Photobiomodulation effects on head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in an orthotopic animal model / A. Li H. Barasch, V. K. Rajasekhar, J. Raber-Durlacher [et al.] // Support Care Cancer. – 2020. – Vol. 28 (6). – P. 2721–2727.
17. Elad S. The MASCC/ISOO mucositis guidelines 2019: the second set of articles and future directions / S. Elad // Support Care Cancer. – 2020. – Vol. 28 (5). – P. 2445–2447.
18. Аванесов А. М. Определение групп стоматологического риска развития лучевого мукозита у больных с плоскоклеточным раком орофарингеальной области на фоне лучевой терапии / А. М. Аванесов, Е. Н. Гвоздикова // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 2 (8). – С. 66–68.
19. Сухіна І. С. Частота проявів стоматотоксичності при проведенні циклу поліхіміотерапії у хворих на рак молочної залози / І. С. Сухіна, І. І. Соколова, Л. Г. Ланько // Світ медицини та біології. – 2014. – № 2 (44). – С. 80–84.
20. Современные подходы к лучевому лечению опухолей полости рта / В. А. Титова, Г. П. Снигирева, В. Ю. Петровский, Е. Н. Тельшева // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – № 15 (5). – С. 47–54.
21. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines / R. M. Logan, A. R. Al-Azri, P. Bossi [et al.] // Support Care Cancer. – 2020. – Vol. 28 (5). – P. 2485–2498.
22. Мудунов А. М. Нутритивная поддержка у больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны / А. М. Мудунов, Д. Б. Удинцов // Опухоли головы и шеи. – 2016. – № 6 (1). – С. 39–42.
23. Лобейко В. В. Лучевые сиалоаденопатии у людей пожилого и старческого возраста / В. В. Лобейко, А. К. Иорданишвили // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2014. – № 1. – С. 174–178.
24. Полевая Л. П. Лучевой. Стоматит / Л. П. Полевая. – СПб. : Нордмедиздат, 2014. – 132 с.
25. Ярцева А. А. Патофизиологические основы применения дисульфидов глутатиона в качестве средств профилактики и лечения химиолучевых оральных мукозитов у больных раком орофарингеальной области (клиникоэкспериментальное исследование) : дисс. ... д-ра мед. наук / А. А. Ярцева. – СПб., 2014. – 261 с.
26. Kang H. S. Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy. A prospective study / H. S. Kang, J. L. Roh, S. W. Lee // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95 (19). – P. 3403.
27. Gibson R. J. Technological advances in mucositis research: New insights and new issues / R. J. Gibson, M. J. Bowen, D. Keefe // Cancer Treat. Rev. – 2008. – Vol. 4. – P. 12–18.
28. Опыт применения фосфата кальция у больных



после высокодозной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / В. А. Васильева, Л. А. Кузьмина, Г. А. Клясова, Е. Н. Паровичникова // Гематол. и трансфузиол. – 2012. – № 57 (3). – С. 11–13.

29. Identification of *Candida* species in patients with oral lesion undergoing chemotherapy along with minimum inhibitory concentration to fluconazole / M. Maheronnaghsh, S. Tolouei, P. Dehghan [et al.] // Adv. Biomed. Res. – 2016. – Vol. 5. – P. 132.

30. Pouloupoulos A. Chemotherapy: oral side effects and dental interventions. A review of the literature /

A. Pouloupoulos, P. Papadopoulous, D. Andreadis // Stomatological Dis. Sci. – 2017. – Vol. 1. – P. 35–49.

31. Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer / Y. Kawashita, S. Soutome, M. Umeda, T. Saito // Jpn. Dent. Sci. Rev. – 2020. – Vol. 56 (1). – P. 62–67.

32. Основы радиобиологии и радиационной медицины / А. Н. Гребенюк, О. Ю. Стрелова, В. И. Лезега, Е. Н. Степанова. – СПб. : Фолиант, 2012. – 232 с.

33. Chaveli-López B. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy / B. Chaveli-López, J. V. Bagán-Sebastián // J. Clin. Exp. Dent. – 2016. – Vol. 8 (2). – P. 201–209.

## REFERENCES

- Zhulkevych, I.V. (2002). Vyznachennia profilaktychnykh zakhodiv pry urazhenni kistkovoї tkany v hematolohichnii praktytsi metodom dyskryminantnoho analizu [Determination of preventive measures in bone tissue lesions in hematological practice by the method of discriminant analysis]. *Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy – Bulletin of Social Hygiene and Health Care Organization of Ukraine*, 1, 39-42 [in Ukrainian].
- Galaychuk, I.Y., Zhulkevych, I.V., Smiyan, S.I., Nykolyuk, V.D., & Komorovsky, R.R. (2019). Boreliozna limfadenopatiya u praktytsi onkoloha (klinichni sposterezhennia) [Borrelious lymphadenopathy in oncology practice (clinical observations)]. *Onkolohiia – Oncology*, 21, 3, 250-253 [in Ukrainian].
- Zhulkevych, I.V., Smiyan, S.I., Havrylyuk, M.Ye., Kmita, H.H., Kramar, L.T., & Korchynska, R.Y. (2000). Metodolohichni pidkhody do vyvchennia yakosti zhyttia v hematolohichnykh doslidzhenniakh [Methodological approaches to the study of quality of life in hematological research]. *Visnyk naukovykh doslidzen – Bulletin of Scientific Research*, 3, 16-23 [in Ukrainian].
- Grebenyuk, A.N., & Legeza, V.I. (2012). *Protivoluchevyye svoystva interleykina-1 [Antiradiation properties of interleukin-1]*. Saint-Petersburg: Folio [in Russian].
- Iordanishvili, A.K., Liebikh, D.A., & Lobeiko, V.V. (2013). Optimizatsiya lecheniya zabolevaniy slizistoy obolochki polosti rta, vznikshikh v rezultate kombinirovannogo lecheniya 129 zlokachestvennykh opukholey orofaringealnoy zony u lyudey starshikh vozrastnykh grupp [Optimization of treatment of diseases of the oral mucosa resulting from the combined treatment of 129 malignant tumors of the oropharyngeal zone in people of older age groups]. *Biomeditsynskiy zhurnal "Medlayn. Ru" – Biomedical Journal "Medline. Ru"*, 13 (89), 1054-1065 [in Russian].
- Al-Ansari, S. Zecha, J.A., Barasch, A., de Lange, J., Rozema, F.R., & RaberDurlacher, J.E. (2015). Oral mucositis induced by anticancer therapies. *Curr. Oral Health Rep.*, 2, 202-211.
- Ivanova, O.V. (2016). Obosnovaniye kompleksnoy terapii stomatologicheskikh zabolevaniy u bolnykh s mestno-rasprostranennym rakom slizistoy obolochki rta [Substantiation of complex therapy of dental diseases in patients with locally advanced cancer of the oral mucosa]. *Candidate's thesis*. Saratov [in Russian].
- Deleemans, J.M., Chleilat, F., Reimer, R.A., Henning, J.W., Baydoun, M., & Piedalue, K.A. (2019). The chemo-gut study: investigating the long-term effects of chemotherapy on gut microbiota, metabolic, immune, psychological and cognitive parameters in young adult. Cancer survivors; study protocol. *BMC Cancer*, 23, 19 (1), 1243. DOI: 10.1186/s12885-019-6473-8.
- Kumar, K., Kumar, S., Mehrotra, D., Tiwari, S.C., Kumar, V., & Khandpur, S. (2018). Prospective evaluation of psychological burden in patients with oral cancer. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 56 (10), 18-24.
- Gevorkov, A.R. (2016). Osnovnyye printsipy vedeniya patsiyentov s mukozitom i dermatitom pri lucheovom lechenii s lekarstvennoy modifikatsiyey bolnykh ploskokletochnym rakom orofaringealnoy oblasti [Basic principles of management of patients with mucositis and dermatitis during radiation treatment with drug modification of patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region]. *Opukholi golovy i shei – Tumors of the Head and Neck*, 3, 12-21 [in Russian].
- Carneiro-Neto, J.N., de-Menezes, J.D., Moura, L.B., Massucato, E.M., & de-Andrade, C.R. (2017). Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: systematic review and metaanalysis current. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, 22 (1), 15-23.
- Hayashi, H., Kobayashi, R., Suzuki, A., Yamada, Y., Ishida, M., Shakui, T., & Kitagawa, J. (2016). Preparation and clinical evaluation of a novel lozenge containing polaprezinc, a zinc-L-carnosine, for prevention of oral mucositis in patients with hematological cancer who received high-dose chemotherapy. *Med. Oncol.*, 33, 91.
- Rahnama, M., Czerwonka, B., Jastrzębska-Jamrogiewicz, I., & Jamrogiewicz, R. (2015). Analysis of the influence of parenteral cancer chemotherapy on the health condition of oral mucosa. *Contemp. Oncol. (Pozn)*, 19, 77-82.
- Van Dalen, E.C., Mank, A., Leclercq, E., & Mulder, R.L. (2016). Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 4, CD006247.
- Jehn, P., Stier, R., & Tavassol, F. (2019). Physical and psychological impairments associated with mucositis after oral cancer treatment and their impact on quality of life. *Oncol. Res. Treat.*, 42 (6), 342-349. DOI:10.1159/000499720.
- Barasch, A.Li.H., Rajasekhar, V.K., RaberDurlacher, J., Epstein, J.B., Carroll, J., & Haimovitz-

- Friedman, A. (2020). Photobiomodulation effects on head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in an orthotopic animal model. *Support Care Cancer*, 28 (6), 2721-2727. DOI: 10.1007/s00520-019-05060-0.
17. Elad, S. (2020). The MASCC/ISOO mucositis guidelines 2019: the second set of articles and future directions. *Support Care Cancer*, 28 (5), 2445-2447. DOI: 10.1007/s00520-019-05153-w.
18. Avanesov, A.M., & Gvozdikova, E.N. (2017). Opredeleniye grupp stomatologicheskogo riska razvitiya lucheвого mukozita u bolnykh s ploskokletochnym rakom orofaringealnoy oblasti na fone luchevoy terapii [Determination of dental risk groups for the development of radiation mucositis in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region during radiation therapy]. *Luchevaya diagnostika i terapiya – Radiation Diagnostics and Therapy*, 2 (8), 66-68 [in Russian].
19. Sukhina, I.S., Sokolova, I.I., Lanko, L.G. (2014). Chastota proiaviv stomatotoxichnosti pry provedenni tsyklu polikhimioterapii u khvorykh na rak molochnoi zalozy [The frequency of manifestations of stomatotoxicity during the cycle of polychemotherapy in patients with breast cancer]. *Svit medytsyny i biologii – The World of Medicine and Biology*, 2 (44), 80-84 [in Ukrainian].
20. Titova, V.A., Snigireva, G.P., Petrovsky, V.Yu., & Telysheva, E.N. (2016) Sovremennyye podkhody k lucheвому lecheniyu opukholey polosti rta [Modern approaches to radiation treatment of oral tumors]. *Sibirskiy onkologicheskyy zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 15 (5), 47-54 [in Russian].
21. Logan, R.M., Al-Azri, A.R., Bossi, P., Stringer, A.M., Joy, J.K., Soga, Y., & Ranna, V. (2020). Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*, 28 (5), 2485-2498. DOI: 10.1007/s00520-019-05170-9.
22. Mudunov, A.M., & Udintsov, D.B. (2016). Nutritivnaya podderzhka u bolnykh ploskokletochnym rakom orofaringealnoy zony [Nutritional support in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal zone]. *Opukholi golovy i shei – Tumors of the Head and Neck*, 6 (1), 39-42 [in Russian].
23. Lobeiko, V.V., & Iordanishvili, A.K. (2014). Luchevyye sialoadenopatii u lyudey pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Radiation sialoadenopathies in elderly and senile people]. *Vestn. Ros. Voen.-med. akad. – Bull. Russ. Military-med. Acad.*, 1, 174-178 [in Russian].
24. Polevaya, L.P. (2014). *Luchevoy stomatit [Radiation stomatitis]*. Saint-Petersburg: Nordmedizdat [in Russian].
25. Yartseva, A.A. (2014). Patofiziologicheskiye osnovy primeneniya disulfidov glutationa v kachestve sredstv profilaktiki i lecheniya khimioluchevykh oralnykh mukozitov u bolnykh rakom orofaringealnoy oblasti (klinikoeksperimentalnoye issledovaniye) [Pathophysiological basis of the use of glutathione disulfides as a means of prevention and treatment of chemoradiation oral mucositis in patients with cancer of the oropharyngeal region (clinical experimental study)]. *Candidate's thesis*. Saint-Petersburg [in Russian].
26. Kang, H.S., Roh, J.L., & Lee, S.W. (2016). Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy. A prospective study. *Medicine (Baltimore)*, 95 (19), 3403. DOI:10.1097/MD.0000000000003403.
27. Gibson, R.J., Bowen, M.J., & Keefe, D. (2008). Technological advances in mucositis research: New insights and new issues. *Cancer Treat. Rev.*, 4, 12-18.
28. Vasilyeva, V.A., Kuzmina, L.A., Klyasova, G.A., & Parovichnikova, E.N. (2012). Opyt primeneniya fosfata kaltsiya u bolnykh posle vysokodoznoy polikhimioterapii i transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok [Experience of using calcium phosphate in patients after high-dose polychemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation]. *Hematol. i transfuziol. – Hematol. and Transfusiol.*, 57 (3), 11-13 [in Russian].
29. Maheronnaghsh, M., Tolouei, S., Dehghan, P., Chadeganipour, M., & Yazdi, M. (2016). Identification of Candida species in patients with oral lesion undergoing chemotherapy along with minimum inhibitory concentration to fluconazole. *Adv. Biomed. Res.*, 5, 132.
30. Pouloupoulos, A., Papadopoulos, P., & Andreadis, D. (2017). Chemotherapy: oral side effects and dental interventions. A review of the literature. *Stomatological Dis. Sci.*, 1, 35-49.
31. Kawashita, Y., Soutome, S., Umeda, M., & Saito, T. (2020). Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer. *Jpn. Dent. Sci. Rev.*, 56 (1), 62-67. DOI: 10.1016/j.jdsr.2020.02.001.
32. Grebenyuk, A.N., Strelova, O.Yu., Legeza, V.I., & Stepanova, E.N. (2012). *Osnovy radiobiologii i radiatsionnoy meditsiny [Fundamentals of radiobiology and radiation medicine]*. Saint-Petersburg: Folio [in Russian].
33. Chaveli-López, B., & Bagán-Sebastián, J.V. (2016). Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J. Clin. Exp. Dent.*, 8 (2), 201-209. DOI:10.4317/jced.52917.