

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.314.-002.-053.2-006.4-08-039.71

ЯТРОГЕННІ УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ*Сироїшко М.В., Головчанська О.Д.**Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра стоматології Інституту післядипломної освіти*

Пухлинні захворювання – серйозний виклик медицині останніх двох сторіч. Захворюваність на пухлини, зокрема злоякісні, зростає; серед причин смертей пухлинні захворювання займають третє місце (6,4%). Комплексне лікування пухлинних захворювань включає хіміо- та радіотерапію. Як пухлини самі по собі, так і вказані види лікування призводять до розвитку вторинних імунodefіцитів, які можуть проявлятися і на слизовій оболонці ротової порожнини. В статті наведено клінічні приклади захворювань слизової оболонки порожнини рота, що виникли внаслідок дії хіміотерапевтичних засобів та опромінення, обговорюється можливий механізм виникнення ятрогенних порушень слизової оболонки порожнини рота (СОПР). Запропоновано симптоматичне лікування таких хворих, обґрунтовано призначення вказаних препаратів. Поставлено проблемні питання, що потребують вирішення, зокрема, створення протоколу надання допомоги хворим з ятрогенними ураженнями СОПР.

Ключові слова: *слизова оболонка порожнини рота, пухлинні захворювання, ятрогенні ураження, вторинний імунodefіцит.*

Вступ. За М.Ф.Данилевським та спів-авторами (1994 р.), захворювання слизової оболонки порожнини рота поділяються на самостійні, симптоматичні та синдромальні [1]. Звісно, цей поділ є умовним, оскільки прояви захворювань на слизовій оболонці порожнини рота не можуть не викликати генералізованої реакції на рівні всього організму, і навпаки, загальні захворювання часто викликають зміни слизової оболонки порожнини рота, хоча не є синдромальними. Так, згідно цієї класифікації виділяють радіомукозит як самостійне захворювання травматичного походження; зміни слизової оболонки ротової порожнини при дії токсичних речовин розглядають лише з точки зору впливу солей тяжких металів.

За статистичними даними ВООЗ, серед десяти найпоширеніших причин смерті сукупно пухлинні захворювання (рак трахеї, бронхів, легень; рак товстої і прямої кишки; рак шлунку; рак грудних залоз) посідають третє місце (6,4%) [11].

Лікування пухлинних захворювань у більше, ніж половини хворих, за умови вчасної діагностики успішне [10, 12]. Згідно протоколів надання медичної допомоги онкохворим, комплексне лікування злоякісних пухлин включає призначення протипухлинних препаратів та опромінення [14]. Радіотерапія та хіміотерапія строго індивідуалізовані: параметри опромінення уражених ділянок визначаються відповідно до виду, локалізації пухлини, стадії розвитку захворювання; дозування, частота прийому хіміотерапевтичних засобів також варіюються, щоб їх зас-

тосування призвело до максимального терапевтичного ефекту [13].

Незважаючи на індивідуалізацію планів лікування, призначення як опромінення, так і хіміотерапевтичних засобів може призвести до ураження слизової оболонки ротової порожнини, що не тільки створює додаткову медичну проблему, але й у значній мірі погіршує якість життя пацієнта.

Мета роботи: дослідити можливі зміни слизової оболонки порожнини рота як наслідки призначення хіміотерапії і опромінення у комплексному лікуванні злоякісних пухлин.

Матеріали і методи. Пацієнтів, які отримували хіміотерапевтичні засоби і опромінення, і звернулися по медичну допомогу до Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О.Богомольця, обстежили за стандартною методикою обстеження стоматологічного хворого із застосуванням інструментів стандартного стоматологічного набору. Визначали також чутливість шкіри обличчя і слизової оболонки порожнини рота методикою падаючого зонда; стан периферійних гілок трійчастого нерва та вегетативних нервових вузлів і периваскулярних сплетінь оцінювали шляхом пальпації. Для оцінки вираженості суб'єктивних відчуттів використали 10-бальну ВАШ (візуально-аналогову шкалу). Отриману при опитуванні числову оцінку перераховували у відсотки. Стан слизової оболонки порожнини рота, надані виписки з лікувальних закладів фіксували цифровими фотоапаратами.

Результати. До Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О.Богомольця у 2012 – 2015рр. Звернулося 12 пацієнтів з вторинними, ятрогенними ураженнями слизової оболонки порожнини рота після проведенного лікування злоякісних пухлин. Наведемо два приклади.

Приклад 1. Пацієнтка Г., 1954 року народження, у серпні 2012 року звернулася по телефону зі скаргами на неможливість приймання їжі, біль у ротовій порожнині. Вдома перебуває місяць, перед цим два тижні перебувала на лікуванні у гінекологічному відділенні Київської міської онкологічної лікарні, де отримала карбоплатин (510г), циклофосфамід (1200мг), доксорубіцин (70мг) (Рис. 1). Як свідчила довідка, пацієнтка виписана у задовільному стані. Але прийти на консультацію до лікаря пацієнтка не могла, тому огляд було проведено в домашніх умовах.

При огляді виявлено, що стан пацієнтки тяжкий: свідомість дещо змінена, критичність щодо свого стану знижена. Шкірні покрови сірувато-жовтого кольору; цілісність зубних рядів збережена; явища генералізованого пародонтиту II ступеню хронічного перебігу; висота прикусу дещо знижена; слизова оболонка присінку порожнини рота і власне порожнини рота, глотки вкрита рясними щільними жовтими плівками, що не знімаються; навколо плівок слизова яскраво-червоного кольору (Рис. 2). Регіональні лімфовузли збільшені, ущільнені, малорухомі, безболісні при пальпації. Оцінка болю за шкалою ВАШ -70%. Провести цитологічне дослідження плівок не вдалося.

Встановлено діагноз: токсичний плівчастий мукозит порожнини рота.

Було призначене місцеве лікування: гігієнічні полоскання порожнини рота 8-10 разів на день відварами трав (кореня алтея, насіння льону, ромашки, календули) з додаванням розчину лідокаїну гідрохлориду 2%; аплікації розчину террилігину, згідно з інструкцією застосування, розчинивши попередньо вміст флакону з сухою речовиною водою для ін'єкцій: «Бефунгін» (1 ч.л. на 0,5 склянки кип'яченої охолодженої води). Загальне лікування включало прийом «Ентеросгелю» по 15 мг тричі на добу, мумію по 1 табл.(0,02г) двічі на добу (зважаючи на стан хворої, було рекомендовано перед вживанням таблетку розчиняти у 30 мл кип'яченої охолодженої води). Через три дні стан порожнини рота у пацієнтки покращився, оцінка болю за шкалою ВАШ – 50%, хоча загальний стан залишався стабільно тяжким, і через тиждень було зафіксовано exitus letalis.

Приклад 2. Пацієнтка Д., 1955 року народження у жовтні 2015 року звернулася до лікаря – стоматолога зі скаргами на пекучий біль у порожнині рота, горлі; наявність «висипань» тієї ж локалізації, неприємні відчуття у спокої, що підсилюються при прийомі їжі. У червні 2015 року було встановлено діагноз: карцинома кореня язика, і у липні проведено опромінення ураженої ділянки в умовах онкологічного центру ізраїльської клініки LISOD. Вказані скарги з'явилися через два тижні після радіотерапії.

При огляді встановлено: дефекти зубних рядів відновлено незнімними металевими з керамічним облицюванням конструкціями. Висота прикусу збережена. На слизовій оболонці щік (Рис. 3), губ, піднебіння (Рис. 4),

під'язикової ділянки (Рис. 5) наявні множинні ерозивні поверхні неправильної форми різної площі; у ділянці присінку, по перехідній складці наявні плівчасті утворення білого кольору, частково прикріплені, легко знімаються, оголюючи ерозивні поверхні (Рис. 6), болючі при доторкуванні; підщелепні лімфовузли збільшені, ущільнені, рухомі, незначно болючі при пальпації. Оцінка болю за шкалою ВАШ – 60%.

Встановлено діагноз: плівчастий радіомукозит.

Рекомендоване лікування: заміна ортопедичних конструкцій на безметалові; загальне лікування: «Атоксіл» по 2 саше на склянку кип'яченої охолодженої води 3-6 (до 12 мг) разів на добу; місцево – полоскання порожнини рота відварами насіння льону і кореня алтея по чергово, 5-6 разів на день; аплікації розчину мумію (1 табл (0,02г) на 0,5 склянки кип'яченої охолодженої води) чотири - п'ять разів на добу після прийому їжі.

Через тиждень пацієнтка відмітила значне зменшення (на 30%) суб'єктивних відчуттів, покращення загального стану, хоча ортопедичні конструкції з технічних причин залишилися. Через місяць пацієнтка на повторний огляд не з'явилася у зв'язку зі зміною місця проживання.

Обговорення. Комплексне лікування злоякісних пухлин, за умови своєчасного їх виявлення, призводить до позитивних результатів у більш ніж 40% хворих [10, 12]. Якщо хірургічне лікування з певних причин не показане, то на перший план виступають хіміотерапія і опромінення уражених ділянок. Ніяким чином не оскаржуючи призначення як хіміотерапевтичних засобів так і опромінення, хочемо зазначити, що у наведених випадках застосування цих методів лікування призвело до ураження слизової оболонки порожнини рота, які в свою чергу потребували корекції; є всі підстави вважати ці ураження ятрогенними [2].

Пухлинні новоутворення є ознакою певної неспроможності імунної системи, як локальної, так і на рівні цілісного організму. Вони самі по собі можуть бути причиною вторинного імунodefіциту – «захворювання, яке характеризують стійкі клінічні і лабораторні симптоми ураження імунної системи, що мають вторинний характер, і виникають внаслідок соматичних та інших хвороб, а також під дією інших впливів» (МКХ – 10). З іншого боку, вторинний імунodefіцит виникає також після різних впливів, в тому числі фізичних (іонізуюче опромінення) та хімічних (зокрема, хіміотерапія) [2].

Проблемним є питання щодо перебігу імунodefіцитів. Гострі імунodefіцити зумовлені гострими інфекційними захворюваннями, травмами, інтоксикацією тощо. Хронічні імунodefіцити розвиваються на тлі хронічних гнійних запальних процесів, персистуючих вірусних інфекцій, автоімунних порушень, пухлин тощо. Стан, зумовлений наявністю і пухлини, і інтоксикації (внаслідок хіміо- чи радіотерапії), з нашої точки зору потрібно розглядати як виокремлений вторинний імунodefіцит.

Хіміотерапевтичні засоби є за своєю природою токсичними, призначеними знищувати мутовані пухлинні клітини, але при цьому можуть так само діяти і на здорові клітини [3, 4, 5]. З точки зору цілісного здорового організму можна вважати хіміотерапевтичні засоби екзогенні

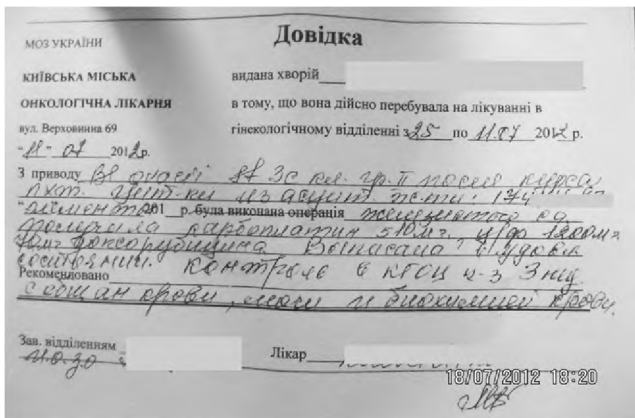


Рис. 1. Довідка про перебування на лікування хворої Г.

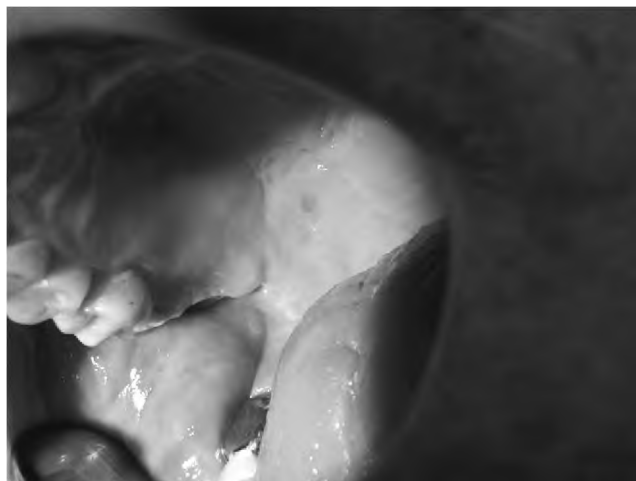


Рис. 4. Множинні ерозивні поверхні неправильної форми різної площі на слизовій оболонці піднебіння у хворої Д.



Рис. 2. Вигляд слизової оболонки присінку і частково – порожнини рота хворої Г. (рясні щільні плівки жовтого кольору)



Рис. 5. Множинні ерозивні поверхні неправильної форми різної площі на слизовій оболонці під'язикової поверхні у хворої Д.



Рис. 3. Множинні ерозивні поверхні неправильної форми різної площі на слизовій оболонці щік у хворої Д.



Рис. 6. Білі тендітні плівки на слизовій оболонці присінку ротової порожнини у хворої Д.

ми токсинами. Внаслідок їхньої взаємодії з клітинами утворюються речовини, які теж мають токсичну дію, оскільки є продуктами розпаду, тобто ендотоксинами [6, 7].

Саме це спонукало нас призначати для загального лікування препарати, що мають дезінтоксикаційний ефект – «Ентеросгель», «Атоксил» у звичайному терапевтичному дозуванні. Вірогідно, при сприятливому перебігу основного захворювання дезінтоксикаційну терапію потрібно проводити курсами, що супроводжують курсове лікування пухлини. Зменшення токсичного навантаження призводить до покращення загального стану, оптимізації функції печінки і нирок, що створює сприятливі умови для відновлення нормальної життєдіяльності слизової оболонки порожнини рота. Крім того, препарати оксиду кремнію мають протимікробний, бактеріостатичний ефект, заживляють рани.

Місцеве лікування включало активізацію гігієнічного догляду за порожниною рота у вигляді призначення спектру фітозасобів, які обволікають слизову оболонку [5], таким чином створюючи захисний шар для покривного епітелію. У першому випадку було призначено також аплікації терилітину для очищення слизової оболонки від плівок, що забезпечує нормалізацію функціонування епітелію. У другому випадку таке призначення не було доцільним, оскільки плівки не були щільно прикріплені до слизової оболонки. Призначення мумію, як природного імуномодулятора м'якої дії, у першому випадку – перорально всередину, у другому – місцево, що не викликає адсорбції і, таким чином, загальної дії, мало на меті покращення функції печінки, підвищення захисної реактивності організму в цілому і слизової оболонки порожнини рота зокрема [8, 9].

У першому випадку було також призначено місцево розчин «Бефунгін» у розведенні. Вказаний засіб рослинного походження має виражену протипухлинну дію, а також універсальний дезінфікуючий ефект [5]. З нашої точки зору, це було важливим як з огляду на загальний стан пацієнтки, так і на високого ступеню вірогідності наявності у плівках колоній грибів роду *Candida*, адже кандидоз слизових оболонок є одним із проявів вторинного імунодефіциту. Призначення протигрибкової терапії згідно протоколу надання стоматологічної допомоги хворим на кандидоз СОПР вважалося недоцільним, оскільки призначення антимікотичних засобів чи антибіотиків широкого спектру дії призвело б до поглиблення дисбіозу і, в свою чергу, імуноної дисфункції.

Слід зазначити, що пацієнтка Г. не звернулася своєчасно до лікаря, хоча перші прояви пухлинного процесу було виявлено ще в січні 2012 року і призначено відповідні обстеження. Кілька місяців пухлина прогресувала до критичного стану.

Щодо пацієнтки Д., не можемо не звернути увагу, що до проведення опромінення з порожнини рота не були видалені металеві конструкції. Відомо, що радіотерапія може перевести металеві деталі у стан, коли вони самі стають опромінювачами. За таких обставин одужання може бути утрудненим.

Розробка індивідуальних планів лікування в обох випадках була нелегким завданням внаслідок відсутності

вказаної патології у протоколах надання стоматологічної допомоги, тому може викликати певні критичні зауваження.

Висновки.

1. У пацієнтів, які отримують хіміотерапію і опромінення у комплексному лікуванні злоякісних пухлин можуть виникати реактивні захворювання слизової оболонки порожнини рота.

2. Вказані зміни слизової оболонки порожнини рота можна вважати ятрогенними, оскільки анамнестично їх виникнення тісно пов'язане з лікуванням злоякісних пухлин.

3. Пацієнти, яким призначено хіміо – та радіо – терапію потребують ретельного огляду стоматолога до і після лікування, і за необхідності – застосування додаткових засобів для корекції стану слизової оболонки порожнини рота.

4. Виникнення ятрогенних реактивних захворювань слизової оболонки порожнини рота потребує подальшого вивчення, накопичення і узагальнення даних з метою розробки протоколів надання допомоги (включно з діагностичними процедурами) пацієнтам із зазначеними ураженнями.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей клінічного перебігу уражень слизової оболонки порожнини рота, що виникають внаслідок хіміо- та/або радіотерапії з метою розробки їх фармакологічної протекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Danyilevs'kyj M.F., Borysenko A.V. та in. *Terapevtychna stomatolohiia*. Tom 4. *Zakhvoriuvannia slyzovoi obolonky porozhnyny rota*. – K.: "Medytsyna", 2010. – 640 p.
2. Drannyk H.N. *Klyncheskaia ymmunolohiia y allerholohiia: posobye dlia studentov, vrachej-ynternov, ymmunolohov, allerholohov, vrachej lechebnoho profylia vsekh spetsyal'nostej*. – 4-e yzd., dop. – K., 2010 – 552 p: yl.
3. Chekman I. S., Horchakova N. O., Kazak L. I. та in. *Farmakolohiia. Pidruchnyk dlia studentiv medychnykh fakul'tetiv/ Vydannia 2-he- Vinnytsia: Nova Knyha, 2011. - 784 p.*
4. Nekoval' I. V., T. V. Kazaniuk. *Farmakolohiia: pidruchnyk– 6-te vyd., pereroblene ta dopovnene*. – Kyiv: Medytsyna, 2014. – 526 p.: tabl.
5. Konopleva E.V. *Farmakolohiia. Uchebnyk y praktykum*. – Spb: «Yurajt», 2014. – 446 p.
6. Fedorenko Z.P., Hulak L.O., Ryzhov A.Yu., Horokh Ye.L., Sumkina O.V., Kutsenko L.B. *Osoblyvosti rozvytku zakhvoriuvanosti na rak sechostatevykh orhaniv v Ukraini pislia avarii na ChAES. Klinichna onkolohiia, 2013, №1(9), P.34-39*
7. Schepotyn Y.B., Fedorenko Z.P., Hulak L.O., Ryzhov A.Yu., Horokh E.L., Sumkina E.V., Kutsenko L.B. *Zabolevaemost' naseleniia Ukrainy zlokachestvennyimi novoobrazovanyiamy orhanov pyschevaryl'noho kanala posle avaryy na ChAES. Klinichna onkolohiia, 2013, №2(10), P.18–22.*
8. Wilson, Eu., Rajamanickam G. V., Dubey, G. *Review on shilajit used in traditional Indian medicine. Journal of Ethnopharmacology 136(1), (June 2011). - p. 1–9.*
9. Korzunova A.N. *Mumye. Yzd-vo «Eksmo», Moskva, 2005, 128 p.*
10. <http://www.who.int/gho/countries/ukr.pdf?ua=1>
11. <http://obozrevatel.com/news/moz-oprilyudniv-vsyu-pravdu-pro-rak-v-ukraini.htm>
12. <http://diapharma.ua/articles/statistika-onkologichnih-zahvoryuvan-v-ukrayini>
13. <http://oncoportal.net/biblioteka/ukrainskie-protokoli-lecheniya-onkologicheskikh-zabolevanii-deistvuyuschie-postoyaniyu-na-14-maya-2014-goda.html>

IATROGENIC LESIONS OF ORAL MUCOSA

*M.Syroishko, O.Golovchanska**Національний медичний університет
імені А.А.Богомольця, м.Київ, Україна*

Tumor diseases - a serious challenge for medicine at last two centuries. The incidence of tumors, including malignant, increases; tumor diseases occupy the third place as the cause of deaths (6.4%). Integrated treatment of cancers includes chemotherapy and radiotherapy. As the tumor itself, so these treatments lead to the development of secondary immunodeficiencies, which may also occur in the oral mucosa. The article describes clinical examples of diseases of the oral mucosa caused by the action of chemotherapeutic drugs and radiation, discussed the possible mechanism of iatrogenic disorders of the oral mucosa (OM). A symptomatic treatment of these patients is offered, the appointment of drugs is justified. Problem issues are raised, including the creation of the Protocol for medical assistance the patients with iatrogenic lesions of the oral mucosa.

Key words: oral mucosa, tumorous diseases, iatrogenic lesions, secondary immunodeficiency.

ЯТРОГЕННІ ПОРАЖЕННЯ СЛИЗИСТОЇ
ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА*М.В.Сироішко, А.Д.Головчанска**Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

Опухолевые заболевания - серьезный вызов медицине последних двух столетий. Заболеваемость, в частности злокачественными новообразованиями, возрастает; среди причин смертей опухолевые заболевания занимают третье место (6,4%). Комплексное лечение опухолевых заболеваний включает химио- и радиотерапию. Как опухоли сами по себе, так и указанные виды лечения приводят к развитию вторичных иммунодефицитов, которые могут проявляться и на слизистой оболочке ротовой полости. В статье приведены клинические случаи заболеваний слизистой оболочки полости рта, которые возникли вследствие действия химиотерапевтических средств и облучения, обговаривается возможный механизм возникновения ятрогенных нарушений слизистой оболочки полости рта (СОПР). предложено симптоматическое лечение таких больных, обосновано назначение указанных препаратов. Поставлены проблемные вопросы, которые требуют решения, в частности, создание протокола оказания помощи больным с ятрогенными поражениями СОПР.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, опухолевые заболевания, ятрогенные поражения, вторичный иммунодефицит.