

**ПАТОЛОГИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ
ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ В ИССЛЕДОВАНИЯХ
КАФЕДРЫ СТОМАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА**

Попруженко Татьяна Вадимовна,
Доктор медицинских наук, профессор
Белорусский государственный медицинский университет
Беларусь, Минск
tatsiana.papruzhenka@gmail.com

Борис Светлана Петровна
кандидат медицинских наук, ассистент
Белорусский государственный медицинский университет
Беларусь, Минск
iris-24@mail.ru

В статье описана работа кафедры над проблемой оральной патологии у детей при лейкозе. Определение герпетической и кандидозной природы «лейкозных стоматитов» обеспечило полный контроль над ними на этапах лечения пациентов. Новые сведения о патогенезе ятрогенного орального мукозита стали основой безопасных и эффективных протоколов, улучшающих качество жизни детей в период современной противоопухолевой терапии. В перспективе – работа над контролем стоматологических проблем детей, переживших лечение лейкоза.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз; дети; стоматит; мукозит; исследования; патогенез; контроль.

**ORAL MUCOSA PATHOLOGY IN CHILDREN
WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN RESEARCH
OF THE DEPARTMENT OF PEDIATRIC DENTISTRY**

Papruzhenka Tatsiana Vadimovna,
MD, Professor
Belarusian State Medical University
Belarus, Minsk
tatsiana.papruzhenka@gmail.com

Borys Sviatlana Petrovna,
PhD, Associate Professor
Belarusian State Medical University
Belarus, Minsk iris-24@mail.ru

Scientific research on oral pathology problem in children with leukemia described in the article. Determination of herpes and candidiasis nature of "leukemia

stomatitis" provided full control on them during all steps of special treatment. New knowledges about pathogenesis of iatrogenic oral mucositis became the basis of creation safety and effective protocols that improve quality of life of children during adopted protocols of special treatment. In the near future prospect – scientific research on dental problems in children after anticancer chemotherapy.

Key words: *acute lymphoblastic leukemia, children, stomatitis, mucositis, researches, pathogenesis, control.*

Стоматологические аспекты острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), возглавляющего рейтинг онкологической заболеваемости детей, обсуждаются со времен Вирхова, впервые описавшего клиническую картину заболевания]. Совокупность изменений в полости рта, сопряженных с патологией ОЛЛ, традиционно называли «некротическим лейкозным стоматитом», так как считали его неотделимым от разрушения тканей опухолевыми процессами; динамику течения стоматита связывали с таковой ОЛЛ, рекомендации ограничивали паллиативными мерами помощи [1]. В эпоху агрессивной химиотерапии и трансплантологии (с 1980-х гг.) к прежним проблемам в полости рта детей с ОЛЛ прибавились ятрогенные; при этом признаки, характерные прежде только для стадий разгара, рецидива или терминальной, стали проявляться и на этапах поддерживающего лечения детей, находящихся в ремиссии. Изменения слизистой оболочки полости рта (СОПР) при ОЛЛ были, как и прежде, причиной боли, кровотечения и ограничений в питании, но часто становилась фактором, ассоциированным с ухудшением прогноза жизни – в том числе потому, что протоколы предусматривали приостановку цитостатической терапии в период стоматита. Проблема требовала принципиального решения – и 1990-х гг. начались ее современные исследования в Австралии, Швеции, США [2] и, независимо от них, в Беларуси.

Заведующий кафедрой стоматологии детского возраста д.м.н. профессор Э. М. Мельниченко имел опыт консультаций детей с лейкозными стоматитами и был удручен тяжестью состояния пациентов, неэффективностью известных в то время мер помощи, поэтому предложил сотрудникам попытаться найти способ облегчить страдания, связанные с проблемами в полости рта при лейкозе.

Регулярные наблюдения за детьми, находящимися на стационарном лечении в 1989-1990 гг., позволили проследить полное развитие клинической картины «лейкозного некротического стоматита»; стало ясно, что первые признаки некоторых стоматитов сходны с проявлениями герпетического или кандидозного стоматита у детей общей популяции, необычные же проявления формировались в силу периферической миграции лимфобластов вне ремиссии ОЛЛ («пьедесталы» и «валики» элементов поражения) и подавления созревания эритроцитов (отсутствие гиперемии при воспалении СОПР), тромбоцитов (кровотечение из элементов поражения СОПР) и лейкоцитов (прогрессирование элементов поражения до обширных глубоких полей некроза, диссеминированное течение инфекции) вследствие ОЛЛ или его агрессивной цитостатической терапии. В годы бурной международной научной дискуссии о

том, какие оппортунистические микроорганизмы – бактерии, вирусы или грибы – являются причинными для «лейкозного» стоматита, сотрудничество кафедры стоматологии детского возраста, онкогематологического отделения и микробиологической лаборатории 1-й клинической больницы г. Минска, лаборатории хронических и медленных вирусных инфекций Белорусского НИИ эпидемиологии и микробиологии позволило прийти к убеждению о необходимости контроля герпетической и кандидозной инфекции в период иммунодефицита для пресечения и предотвращения стоматитов и соответствующих системных проблем. Включение в протоколы лечения детей с ОЛЛ системного терапевтического и превентивного назначения новых в те годы лекарственных средств (ацикловира и низорала) позволили сократить частоту случаев инфекционных стоматитов вчетверо и минимизировать связанные с ними паузы в противоопухолевой терапии [3]; сегодня в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) случаи некротического стоматита воспринимаются как исключение из правила [3].

Спустя год от начала работы над темой ситуация в белорусской онкогематологии существенно изменилась: были освоены новые протоколы лечения, предполагавшие, среди прочего, 36-часовое непрерывное введение цитостатического средства – метотрексата. Терапия сопровождалась развитием нового типа воспалительных изменений СОПР, уже описанного в зарубежной литературе как химиотерапевтический оральный мукозит (ОМ). В тяжелых случаях ОМ проявлялся не только гиперемией и отеком СОПР, но изъязвлениями и интенсивной постоянной болью, купируемой только наркотическими обезболивающими средствами; развитие ОМ требовало прекращения основной терапии. На этом этапе наших исследований удалось получить новые сведения о закономерностях развития ОМ (установить причинно-следственную связь между частотой, тяжестью ОМ и скоростью экскреции метотрексата) и впервые составить алгоритм дифференциальной диагностики герпетического, кандидозного стоматита и химиотерапевтического ОМ. Предложенный сотрудниками кафедры комплекс профилактической и терапевтической помощи (антидотная терапия при замедленной экскреции метотрексата, контроль воспаления СОПР при помощи диметилсульфоксида) был признан полезным для практики, но требовал совершенствования [3].

Работа над проблемой ОМ была продолжена на кафедре в рамках выполнения второй диссертационной работы на тему стоматологической патологии у детей, страдающих ОЛЛ. К началу исследования (2011 г.) в мировой литературе все еще не были накоплены сведения, достаточные для понимания факторов патогенеза этой ятрогенной патологии; десятки известных эмпирических схем, включавших антибактериальные, противогрибковые, эпителизирующие, анальгезирующие и т. п. лекарственные средства, не получили доказательной поддержки; единичные эффективные методы, рекомендованные для контроля ОМ у взрослых, не годились для детской онкогематологической практики или не были к ней адаптированы.

В результате многостороннего анализа, выполненного при сотрудничестве работников кафедры и РНПЦ ДОГИ, удалось впервые получить новые сведения, проливающие свет на тонкие механизмы развития ОМ при лечении детей с ОЛЛ методами агрессивной химиотерапии или трансплантации гематопозитической стволовой клетки (ТГСК): установить отсутствие системной и локальной инфекционной составляющей в базовой природе ОМ; распознать генетические факторы риска интоксикации метотрексатом на уровне эффективности цикла фолиевой кислоты; отказаться от бытовавшей долгое время версии ожога СОПР метотрексатом, экскретируемым со слюной; найти существенные доказательства версии патогенеза ОМ как воспалительного каскада с повреждающей СОПР активностью лейкоцитов и отдельных провоспалительных интерлейкинов в крови и в ротовой жидкости [4]. Следуя рекомендациям международной комиссии по исследованию проблемы ОМ, сотрудники кафедры в числе первых в мире инициировали профилактическое и лечебное применение метода фотобиомодуляции тканей низкоинтенсивным лазерным облучением в красном спектре света для детей. Предложенные режимы и схемы прямого и транскутантного облучения СОПР детей с риском развития ОМ оказались безопасными (по критериям двухлетней выживаемости пациентов) и высокоэффективными (в критериях частоты и тяжести ОМ, качества жизни, финансовых расходов на лечение детей) [4]. В настоящее время фотобиомодуляция СОПР для контроля ОМ прочно вошла в практику РНПЦ ДОГИ: процедуры выполняются с использованием апробированных в нашем исследовании отечественных приборов в рамках, утвержденных МЗ РБ протоколов.

Думая о будущих исследованиях, важно помнить, что тема стоматологических проблем детей, столкнувшихся с ОЛЛ, далеко не исчерпана: частота и тяжесть ОМ в период современной терапии все еще не сведены к нулю; набирающая популярность таргетная противоопухолевая терапия отнюдь не обещает быть свободной от ятрогенной патологии СОПР [5]; химиотерапия и/или ТГСК создают ряд негативных долгосрочных последствий для состояния органов полости рта детей, переживших лечение [6].

Список литературы:

1. Боровский, Е. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е. В. Боровский, А. Л. Машкиллейсон. – М: Медицина, 1984. – 399 с.
2. Barrett, A. P. Oral changes as initial diagnostic indicators in acute leukemia / A. P. Barrett // J. Oral Med. – 1986. – Vol. 41, N 4. – P. 234-238.
3. Попруженко, Т. В. Клиника, диагностика и лечение стоматитов у детей, больных острым лимфобластным лейкозом : автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.21 / Попруженко Татьяна Вадимовна. – Минск, 1993. – 17 с.
4. Борис, С. П. Факторы риска, медицинская профилактика и лечение орального мукозита у детей с онкогематологическими заболеваниями : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.14 / Борис Светлана Петровна. – Минск, 2018. – 23 с.

5. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets / J. Bowen [et al] / Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) // Support Care Cancer. – 2019. – Vol. 27. – №.10. – P. 4023-4033.

6. Ritwik, P. Oral and dental considerations in pediatric cancers / P. Ritwik, T. E. Chrisentery-Singleton. // Cancer Metastasis Rev. – 2020. – Jan 27; doi: 10.1007/s10555-020-09842-5.