

*А.Д. Кендыш, К.И. Арловская*  
**ЗАВИСИМОСТЬ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА  
 У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА  
 И ХИМИОТЕРАПИИ**

*Научный руководитель: ассист. Е.В. Шуляк*  
*Кафедра патологической физиологии*  
*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A.D. Kendysh, K.I. Arlovskaya*  
**DEPENDENCE OF THE SEVERITY OF ORAL MUCOSITA IN PATIENTS  
 WITH NEUROBLASTOMA DEPENDING ON GENDER AND CHEMOTHERAPY**

*Tutor: assistant E.V. Shulyak*  
*Department of Pathological Physiology*  
*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В ходе исследования установлено, что фактором, влияющим на тяжесть возникновения орального мукозита у пациентов при химиотерапии нейробластомы, является женский пол. Выявлено, что степень тяжести орального мукозита усугубляется полихимиотерапией, в отличие от монохимиотерапии, где наблюдалось более легкое течение орального мукозита у исследуемых пациентов с нейробластомой.

**Ключевые слова:** оральный мукозит, детский возраст, осложнение химиотерапии.

**Resume.** The study found that a factor affecting the severity of oral mucositis in patients undergoing chemotherapy for neuroblastoma is the female sex. It was found that the severity of oral mucositis was aggravated by polychemotherapy, in contrast to monochemotherapy, where a milder course of oral mucositis was observed in the studied patients with neuroblastoma.

**Keywords:** oral mucositis, childhood, complication of chemotherapy.

**Актуальность.** Оральный мукозит – одно из самых распространенных осложнений химиотерапии [1]. Особенно тяжелое течение наблюдается у детей. Поэтому очень важно определять факторы риска, на основании которых можно разрабатывать и внедрять профилактические мероприятия, для минимизации данного осложнения у онкопациентов. Оральный мукозит не только снижает качество жизни пациентов, но также ведет к присоединению вторичных инфекций и к вынужденному снижению доз химиопрепаратов, что в свою очередь снижает эффективность лечения и качество жизни пациента [3].

**Цель:** определить зависимость степени тяжести мукозита ротовой полости у пациентов с нейробластомой от пола и используемых комбинаций химиопрепаратов.

**Задачи:**

1. Изучить механизм возникновения орального мукозита.
2. Выяснить влияние пола на течение и тяжесть возникновения мукозита у пациентов с химиотерапией нейробластомы.
3. Определить, какой вид химиотерапии является наиболее благоприятным для пациентов с мукозитом полости рта.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на базе УЗ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» Республики Беларусь. Проанализировано 42 медицинских карты стационарных пациентов с диагнозом нейробластома, которым была произведена аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Статистический анализ данных был произведен с использованием статистического модуля программы Microsoft Excel 2013. Все исследования выполнены с соблюдением правил биомедицинской этики (с сохранением врачебной тайны и конфиденциальной информации).

**Результаты и их обсуждение.** В работе был произведен анализ 42 карт стационарных пациентов отделения трансплантации костного мозга в период с 2017-2021 год, из них 18 (42%) имели женский пол, 24 (58%) – мужской. Средний возраст пациентов на момент проведения трансплантации составил 3.5 года.

Для пациентов мужского пола характерно преобладание орального мукозита I и II стадии (18 человек, 75%), пациенты женского пола имели приблизительно равное соотношение степеней тяжести (I и II – 11(61%) и III и IV – 7(39%)). Однако женский пол является одним из факторов предопределяющим развитие данного осложнения.

Многими исследованиями было подтверждено, что мукозит возникает в результате кумулятивного воздействия ряда биологических путей, которые берут начало в подслизистой оболочке и в конечном итоге направлены на эпителий полости рта. Эти пути были обобщены в пятиступенчатую схему: инициация, первичная реакция повреждения, усиление сигнала, изъязвление и заживление.

Стадия инициации наступает сразу после введения радиации или химиотерапии. На этом этапе происходит повреждение ДНК, запускается реакция окислительного стресса, происходит генерация реактивных форм кислорода, активация врожденного иммунного ответа [2].

Повреждение ДНК и генерация активных форм кислорода (АФО) приводят ко второй стадии – первичному ответу на повреждение. Разрывы нитей ДНК и АФО запускают серию взаимодействующих биологических событий через активацию различных факторов транскрипции. Транскрипционный фактор NF-κB является одним из наиболее изученных в отношении мукозита. NF-κB – фактор транскрипции, контролирует экспрессию гена иммунного ответа, апоптоза, клеточного цикла. После активации NF-κB-опосредованная экспрессия генов приводит к высвобождению многих провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-6 и интерлейкин-1β и циклооксигеназа-2. Повышенная регуляция других генов вызывает экспрессию молекул адгезии и ангиогенез. Выделившееся медиаторы вызывают дальнейшее повреждение тканей [5].

На стадии усиления сигнала первоначальная активация транскрипционных факторов приводит к повышению уровня регуляции широкого спектра эффекторов, включая цитокины, что приводит к активации параллельных сигнальных путей, усиливая первоначальные сигналы к разрушению тканей [5].

На стадии изъязвления клинические проявления мукозита становятся очевидными, поскольку целостность слизистой оболочки теряется. Нарушение подслизистого слоя позволяет проникнуть микроорганизмам и способствует бактериальной колонизации. Выработка провоспалительных цитокинов еще больше провоцируется вторичной инфекцией. Пациент испытывает сильную боль, и на этой стадии повышается риск системной инфекции [6].

10 пациентов получали следующую химиотерапию: мелфалан, этопозид и карбоплатин. 5 пациентов получали треосульфан и мелфалан. Монотерапию тиотепой получили 15 пациентов, а комплексом из бусульфана и мелфалана-11.

У 12(80%) пациентов из 15, получающих монотерапию тиотепой, отмечали оральный мукозит I и II степени тяжести. Один из побочных эффектов при применении данного препарат-возникновение мукозита, но так как данный препарат используется только один, то мы можем наблюдать более легкое течение.

При использовании комбинаций препаратов: мелфалан, этопозид и карбоплатин наблюдается равное соотношение частоты возникновения степеней орального мукозита. Этопозид действует по следующему механизму: повреждение ДНК влияет на клеточный цикл на разных уровнях. Изменения при развитии мукозита приводят к выделению АФО-чувствительных последовательностей, которые вызывают воспалительные механизмы. АФО стимулирует сборку лейкоцитов в поврежденной ткани, активируя выработку нейтрофилов. Активированные нейтрофилы увеличивают выработку маркера воспаления МРО, гемопротейна, хранящегося в гранулах лейкоцитов. Это увеличение является основой для воспаления, вызванного АФО. Что в свою очередь, приводит к осложнению течения мукозита и превалярованию более тяжелых стадий, при использовании данного препарата. Что подтверждается работой, где в данной комбинации препаратов прослеживается самый высокий процент мукозита тяжелой степени (III и IV степени) [4].

При использовании терапии бусульфаном и мелфаланом у 8 пациентов (73% случаев) наблюдалось более легкое течение (мукозит I и II степени). При использовании мелфалана имеется незначительный риск развития поражения слизистых, но в комбинации с иными препаратами риск возрастает.

При лечении тресульфаном и мелфаланом все пациенты имели II и III степень орального мукозита, но один пациент – III и IV.

#### **Выводы:**

1. Установлено, что фактором, влияющим на тяжесть возникновения орального мукозита у пациентов при химиотерапии нейробластомы, является женский пол.
2. Степень тяжести орального мукозита усугубляется полихимиотерапией, в отличие от монохимиотерапии, где наблюдалось более легкое течение орального мукозита у исследуемых пациентов с нейробластомой.

#### **Литература**

1. Румянцев, А.Г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: Руководство для врачей // А.Г. Румянцев, А.А. Масчан. – М. Медицинское информационное агентство, 2003. – 912 с.
2. Conklin, K. A. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness / K. A. Conklin // *Integr Cancer Ther.* – 2004. – Vol. 3, № 4. – P. 294–300.
3. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy / C. Pulito, A. Cristaudo, C. La Porta et al. // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2020. – Vol. 39, № 1. – Art. ID 210. – 16p.
4. Phaniendra A, Jestadi D.B, Periyasamy L. Free radicals: Properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Ind. J. Clin. Biochem.* 2015;30(1):11–26.
5. Schroeder, K. W. Role of mesalazine in acute and long-term treatment of ulcerative colitis and its complications / K. W. Schroeder // *Scand J Gastroenterol Suppl.* – 2002. – Vol. 236. – P. 42–47.
6. Sonis, ST. The pathobiology of mucositis / ST. Sonis // *Nat Rev Cancer.* – 2004. – Vol. 4, № 4. – P. 277–284.