

## ЛУЧЕВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПОСЛЕ РАДИОТЕРАПИИ: ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Артур Арамович Зурначян\*

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

### Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-397

Использование высокоэнергетических источников излучения, облучающих большие площади головы и шеи, наряду с увеличением числа клинических выздоровлений приводит к росту частоты лучевых осложнений — различных изменений со стороны окружающих здоровых тканей и органов. Одно из самых распространённых осложнений при лучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта — лучевой мукозит. В основе его патогенеза лежит развитие эритематозных поражений, которые переходят в язвенные дефекты, в конечном итоге сливающиеся с образованием всё более крупных очагов. После достижения своего пика воспалительная реакция подвергается обратному развитию. Частота лучевого мукозита составляет более 60% при проведении лучевой терапии в стандартном режиме и почти 100% при гиперфракционном. Помимо особенностей проведения лучевой терапии, частота мукозита также зависит от типа опухоли, возраста пациента, исходного состояния полости рта, нутритивного статуса пациента. Для терапии заболевания рекомендуют использовать криотерапию с помощью гелий-неонового лазера и лекарственные препараты (пентоксифиллин, талидамид, симвастатин, анальгетики, анестетики). Сокращение времени процедуры за счёт совершенствования врачебной техники, использования не постоянной, а импульсной рентгенокопии, применения дополнительных защитных фильтров и изменения локализации фокуса рентгеновского пучка могут значительно уменьшить частоту лучевых осложнений.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, орофарингеальный рак, мукозит.

### ORAL COMPLICATIONS OF RADIOTHERAPY: APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT

A.A. Zurnachyan

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

The use of high-energy radiation sources covering large areas of head and neck, together with increased chances for clinical recovery leads to increased rates of radiation complications — a variety of changes in the surrounding healthy tissues and organs. One of the most common oral mucosa complications of radiation therapy is radiation mucositis. Its pathogenesis is based on developing erythematous lesions that turn into ulcer defects with a trend of merging to form an increasingly large focuses. After reaching its peak, inflammatory reaction regresses. The incidence of radiation mucositis is over 60% at standard mode radiotherapy and nearly 100% at hyperfractionated radiotherapy. In addition to the peculiarities of radiotherapy, the incidence of mucositis also depends on the tumor type, patient's age, the initial state of the oral cavity, the patient's nutritional status. Cryotherapy using a helium-neon laser and drugs (pentoxifylline, thalidomide, simvastatin, analgesics, anesthetics) are recommended for treatment. Reducing the procedure time by improving medical technology, using pulsed fluoroscopy instead of constant, using additional protective filters and changing the X-ray beam focus site may significantly reduce the frequency of radiation complications.

**Keywords:** radiotherapy, oropharyngeal cancer, mucositis.

Лучевая терапия — метод, позволяющий увеличить продолжительность жизни больных [1]. Важнейшее условие успешной лучевой терапии — сохранение жизнеспособности нормальных тканей, находящихся в зоне облучения. Лучевые осложнения нередко нивелируют хорошие результаты лечения основного заболевания, отдалают возможность проведения дальнейших этапов комбинированного лечения. Они существенно снижают качество жизни пациентов, могут стать причиной страданий, глубокой инвалидности и смерти больного [23].

В настоящее время выделяют ранние лучевые изменения, наступающие в процессе лучевой терапии или в течение 100 дней после её окончания, и поздние, возникающие после этого срока.

В зависимости от проявления лучевые изменения делят на местные и общие. Местные проявления характеризуются развитием непосредственно в зоне облучения и могут проявляться в виде лучевых реакций и лучевых повреждений. Лучевые реакции — обратимые патологические процессы, возникающие под воздействием иони-

зирующего излучения в диапазоне радиотерапевтического интервала, купирующиеся самостоятельно или в результате действия специального лечения без последующих морфологических и функциональных изменений. Лучевые повреждения — необратимые патологические процессы, возникающие под воздействием ионизирующего излучения после превышения критических доз, что ведёт к морфологическим и функциональным нарушениям [6].

Орофарингеальный рак занимает шестое место по распространённости в мире. Радиорезистентность злокачественных новообразований челюстно-лицевой области вынуждает использовать высокие суммарные очаговые дозы лучевой терапии, превышающие толерантность окружающих тканей [7]. Одним из самых распространённых осложнений, возникающих у пациентов в ходе лучевой терапии рака головы и шеи, является лучевой мукозит.

Лучевой мукозит — основная проблема при использовании нестандартных режимов фракционирования и химиолучевого лечения. Речь идёт прежде всего об увеличении частоты лучевых мукозитов III–IV степени, которые вызывают

выраженный болевой синдром, затруднения при жевании и глотании и резко снижают качество жизни пациентов, а также становятся причиной незапланированных перерывов в лечении [2].

Термин «мукозит» появился в 1980 г. для описания язвенных поражений слизистой оболочки ротовой полости у пациентов, получавших радиотерапию.

Радиотерапия опухолей головы и шеи становится причиной мукозита более чем у 60% пациентов при проведении стандартной процедуры и практически у 100% больных при гиперфракционном режиме или комбинированной терапии [13].

Зарубежные источники отмечают очень высокую частоту развития мукозитов тяжёлой степени при проведении лучевой терапии: 41–56% — при лечении в режиме ускоренного фракционирования, до 43% — при назначении химиолучевого лечения, 25–34% — при стандартной лучевой терапии [24]. По данным отечественных авторов, тяжёлые лучевые реакции встречаются существенно реже — в 10–15% случаев [3].

Обычно мукозит развивается в течение 2 нед от начала лучевой терапии. Лучевая доза 10–20 Гр может стать причиной мукозита, однако значимые повреждения слизистой оболочки возникают, когда кумулятивная доза достигает 30 Гр [26].

Выделяют несколько факторов риска развития мукозита. Выраженность повреждений эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта непосредственно зависит от суммарной дозы, площади облучения и уровня митотической активности [28, 30]. К другим факторам риска относят тип опухоли, возраст (в основном это молодые люди), исходное состояние зубов и полости рта в целом, нутритивный статус пациента [22].

Наиболее частыми причинами острых поражений бывают превышение регламентированной длительности процедуры, а также избыточная масса тела больного, приводящая к необходимости увеличения напряжения на трубке и приближению поверхности тела к источнику излучения [2].

П.А. Исаев и соавт. (2010) попытались определить вероятность развития различных форм лучевых повреждений в зависимости от методики облучения и локализации опухоли. Так, из 252 больных поздние осложнения развились у 28,8% пациентов после лучевого или комбинированного лечения рака дна полости рта, у 19,2% — ротоглотки, у 17,9% — языка, у 17,3% — мягких тканей головы и шеи, у 20,4% — нижней губы, у 26,4% — десны, у 18,4% — щеки. Авторы пришли к заключению, что при локализации онкологического образования в области дна полости рта и десны риск лучевых поражений наиболее велик [4].

При определении П.А. Исаевым особенностей влияния типа лучевой терапии на частоту возникновения побочных эффектов было отмечено, что при проведении конвенциональной лучевой терапии частота лучевых осложнений была максимальной (23,7% случаев), а при сочетанной нейтронной терапии — наиболее низкой (15,7% случаев) [5].

С гистопатологической точки зрения, эритематозные поражения, появляющиеся вследствие облучения слизистой оболочки, характеризуются атрофией, которая ассоциирована с воспалительной реакцией, возникающей в *lamina propria*. При появлении триггерного агента на разных участках появляются язвенные дефекты, которые в конечном итоге сливаются с образованием всё более крупных очагов поражения [20]. Следует отметить, что после того, как воспалительная реакция достигает своего пика, поражения подвергаются спонтанному разрешению. Эпителизация эрозий после окончания лучевой терапии происходит в течение 10–15 дней. Слюноотделение нормализуется через 2–4 нед, вкусовые ощущения — через 3–5 нед после окончания лучевой терапии [3].

Некоторые авторы связывают развитие местной воспалительной реакции в виде мукозита с системностью основного заболевания [17].

Согласно литературным данным, симптомы орального мукозита варьируют от жжения во рту до острой боли, также возникают спонтанные кровотечения, которые нарушают приём пищи, что может даже стать причиной кахексии [9].

Azevedo и соавт. отметили, что болевой синдром — важнейший компонент мукозита, ответственный за значительное снижение качества жизни у пациентов [8]. Поражение ротовой полости существенно снижает качество жизни из-за возникающих дисфагии (сложности при приёме пищи), дизартрии (нарушение координации речевых мышц), одинофагии (боль при глотании), дизгевзии (нарушения вкусового восприятия) [11].

Кроме того, дефекты слизистой оболочки могут стать входными воротами для оппортунистических инфекций, у пациентов увеличивается риск системных инфекций, в частности, вызванных пневмококковой флорой [12, 10, 25].

Исследования, изучавшие поздние эффекты мукозита, к сожалению, немногочисленны. На сегодняшний день есть данные, что у пациентов, получавших лучевую терапию при раке головы и шеи, могут развиваться атрофия слизистой оболочки ротовой полости, телеангиэктазии, синдром хронической боли и повышенная чувствительность слизистой оболочки [24].

Пациенты, регулярно испытывающие боль вследствие мукозита, находятся в группе риска по развитию невралгии [26].

Цели лечения при мукозите — уменьшение боли, снижение вторичного инфицирования и улучшение функций ротовой полости [26].

С учётом высокой распространённости и клинической значимости мукозита были проведены клинические исследования, оценивавшие возможности терапии и профилактики данного осложнения [16]. Принимая во внимание значимость болевого синдрома и его влияние на качество жизни пациентов, некоторыми авторами было рекомендовано использование местных анестетиков и анальгетиков [21, 24].

В литературе также упоминают использова-

ние при мукозитах натуральных средств, обладающих противомикробным действием, таких как ромашка, мирра [21]. Однако исследований, оценивавших эффективность данных средств, или протоколов с чётко обозначенными дозами препаратов на данный момент не существует.

Также рекомендовано добавление к местному лечению мероприятий по улучшению нутритивного статуса, гидратации и качества жизни пациентов [21].

Были предложены различные варианты лечения орального мукозита, в том числе использование криотерапии с помощью гелий-неонового лазера, назначение лекарственных препаратов (пентоксифиллин, талидамид, симвастатин) [14]. Применение указанных препаратов на практике показало статистически значимое снижение остроты проявлений мукозита [18, 27].

Jain и соавт. были продемонстрированы хорошие результаты использования гидрогеля, содержащего L-глутамин, в результате чего уменьшилась степень воспаления поражённого участка [28].

По данным С. Barber и соавт., на сегодняшний день одним из средств выбора служит препарат «Orabase» — мазь, содержащая мальтодекстрин и гиалуронидазу, которые создают физический барьер на поражённой мукозитом поверхности слизистой оболочки, защищая её от повреждения едой, жидкостями и даже слюной [9].

На сегодняшний день активно ведутся поиски превентивных мер для снижения распространённости лучевого мукозита [19].

Предполагают, что сокращение времени процедуры за счёт совершенствования врачебной техники, использования не постоянной, а импульсной рентгеноскопии, применения дополнительных защитных фильтров и изменения локализации фокуса рентгеновского пучка может значительно уменьшить частоту этих осложнений [2, 19, 29].

Таким образом, осложнения при лучевой терапии бывают весьма серьёзными. Необходимо отметить тот факт, что их профилактика и лечение имеют жизненное значение для пациента, поскольку возникновение тяжёлых форм может привести к прекращению лечения и ухудшить прогноз.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Галонский В.Г., Радкевич А.А., Казанцева Т.В. и др. Радиоэпителиты слизистой оболочки полости рта при лучевой терапии злокачественных новообразований челюстно-лицевой области // Сибир. мед. обозр. — 2012. — №4 (76). — С. 80–84. [Galonsky V.G., Radkevich A.A., Kazantseva T.V. et al. Radioepithelitis of oral mucosa in radiotherapy at cancer of maxillofacial. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2012; 4 (76): 80–84. (In Russ.)]

2. Галстян И.А., Надеждина Н.М. Местные лучевые поражения как осложнения медицинского облучения // Мед. радиол. и радиацион. безопасность. — 2012. — Т. 57, №5. — С. 31–36. [Galstyan I.A., Nadejina N.M.

Local radiation injuries as complications of medical radiation exposure. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 2012; 57 (5): 31–36. (In Russ.)]

3. Галченко Л.И., Москвина Н.А. Ведение больных при лучевой терапии // Альманах сестринск. дела. — 2014. — Т. 7, №1. — С. 23–29. [Galchenko L.I., Moskvina N.A. Managing patients on radiotherapy. *Al'manakh sestringogo dela*. 2014; 7 (1): 23–29. (In Russ.)]

4. Исаев П.А., Медведев В.С., Пасов В.В. и др. Местные лучевые повреждения после лучевого и комбинированного лечения злокачественных новообразований области головы и шеи // Радиация и риск. — 2010. — Т. 19, №4. — С. 30–44. [Isaev P.A., Medvedev V.S., Pasov V.V. Local radiation-induced injuries after radiation therapy and combined treatment of head and neck cancer. *Radiatsiya i risk*. 2010; 19 (4): 30–44. (In Russ.)]

5. Исаев П.А., Медведев В.С., Пасов В.В. и др. Ранние лучевые реакции и повреждения при лечении злокачественных новообразований головы и шеи // Вопр. онкол. — 2010. — Т. 56, №5. — С. 552–558. [Isaev P.A., Medvedev V.S., Pasov V.V. et al. Early-onset radiation complications and damage involved in treatment of head and neck tumors. *Voprosy onkologii*. 2010; 56 (5): 552–558. (In Russ.)]

6. Нуриева Н.С., Важенин А.В. Стоматологическая помощь пациентам при лучевом и хирургическом лечении злокачественных новообразований головы и шеи // Сибир. онкол. ж. — 2009. — №2. — С. 75–78. [Nurieva N.S., Vazhenin A.V. Dental care for patients with head and neck cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2009; 2: 75–78. (In Russ.)]

7. Airoldi M. Docetaxel, carboplatin and concomitant radiotherapy for unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: pharmacokinetic and clinical data of a phase I–II study // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 27, N 2. — P. 155–163.

8. Azevedo I.M., Kumakura H.S., Allowa S.L. Effect of simvastatin in attenuation of mucositis induced by methotrexate in rats // *J. Surg. Clin. Res.* — 2010. — Vol. 1. — P. 22–32.

9. Barber C., Powell R., Ellis A., Hewett J. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs. Gelclair: a preliminary, double centre, randomized controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis // *J. Support Care Cancer*. — 2007. — Vol. 15. — P. 427–440.

10. Campos M.I., Campos C.N., Aarestrup F.M. et al. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment // *Mol. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 2, N 3. — P. 337–340.

11. Cowart B.J. Taste dysfunction: a practical guide for oral medicine // *Oral Diseases*. — 2011. — Vol. 17, N 1. — P. 2–6.

12. Elad S., Zadik Y., Hewson I. A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpes viridae // *Supp. Care in Cancer*. — 2010. — Vol. 18, N 8. — P. 993–1006.

13. Epstein J.B., Thariat J., Bensadoun R.J. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship // *CA Cancer J. Clin.* — 2012. — Vol. 62, N 6. — P. 400–422.

14. Fekrazad R., Chiniforush N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers // *J. Lasers Med. Sci.* — 2014. — Vol. 5, N 1. — P. 1–7.

15. Jain P., Keservani R.K., Dahima R. In vivo characterization of hydrogel for treatment of chemoradiotherapy induced oral mucositis // *Pharmacol.*

Online. — 2010. — Vol. 1. — P. 1016–1025.

16. *Joshi V.K.* Dental treatment planning and management for the mouth cancer patient // *Oral Oncol.* — 2010. — Vol. 46, N 6. — P. 475–479.

17. *Lalla R.V., Sonis S.T., Peterson D.E.* Management of oral mucositis in patients who have cancer // *Dent. Clin. North Am.* — 2008. — Vol. 52. — P. 61–77.

18. *Mosel D.D., Bauer R.L., Lynch D.P.* Oral complications in the treatment of cancer patients // *Oral. Diseases.* — 2011. — Vol. 17, N 6. — P. 550–559.

19. *Owlia F., Kazemeini S.K., Gholami N.* Prevention and management of mucositis in patients with cancer: a review article // *Iran J. Cancer Prev.* — 2012. — Vol. 5, N 4. — P. 216–220.

20. *Peterson D.E., D'Ambrosio J.A.* Nonsurgical management of head and neck cancer patients // *Dent. Clin. North Am.* — 1994. — Vol. 38. — P. 425–445.

21. *Roopashri G.* Radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis—prevention and current therapeutic modalities // *IJDA.* — 2010. — Vol. 2. — P. 174–179.

22. *Ruiz-Esqvide G., Nervi B., Vargas A., Maíz A.* Treatment and prevention of cancer treatment related oral mucositis // *Rev. Med. Chil.* — 2011. — Vol. 139. — P. 373–381.

23. *Scully C., Epstein J., Sonis S.* Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and

radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis // *Head & Neck.* — 2004. — Vol. 1. — P. 77–84.

24. *Sonis S.T.* Efficacy of palifermin (keratinocyte growth factor-1) in the amelioration of oral mucositis // *Core Evid.* — 2010. — Vol. 4. — P. 199–205.

25. *Sonis S.T.* New thoughts on the initiation of mucositis // *Oral Dis.* — 2010. — Vol. 16. — P. 597–600.

26. *Turner L., Mupparapu M., Akintoye S.O.* Review of the complications associated with treatment of oropharyngeal cancer: a guide for the dental practitioner // *Quintessence Int.* — 2013. — Vol. 44, N 3. — P. 267–279.

27. *Watters A.L.* Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review // *Oral. Oncol.* — 2011. — Vol. 47. — P. 441–448.

28. *Wohlschlaeger A.* Prevention and treatment of mucositis: a guide for Nurses // *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* — 2004. — Vol. 21, N 5. — P. 281–287.

29. *Wong H.M.* Oral complications and Management strategies for patient undergoing cancer therapy // *Sci. World J.* — 2014. — Vol. 10. — P. 581.

30. *Zlotow J.M., Berger A.M.* Oral manifestations and complications of cancer therapy. Principles and practice of palliative care and supportive oncology / Ed. by A.M. Berger, R.K. Portenay, D.E. Weissman. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. — P. 182–298.

## Уважаемые читатели!

### *Продолжается подписка на II полугодие 2015 года на «Казанский медицинский журнал»*

Тематика «Казанского медицинского журнала» охватывает широкий круг самых актуальных проблем по терапии, хирургии, акушерству и гинекологии, онкологии, фтизиатрии, неврологии и психиатрии, ортопедии и травматологии, социальной гигиене и др. В статьях дается описание современных методов лечения и диагностики с помощью новейшего медицинского оборудования. Журнал информирует о съездах и конференциях, проводимых как в нашей стране, так и за рубежом.

Решением Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки России «Казанский медицинский журнал» включен в перечень периодических научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Подписка осуществляется во всех отделениях связи.

Статьи от авторов принимаются только при наличии ксерокопий квитанций о подписке.

**Во втором полугодие 2015 г. журнал выйдет 3 раза.**

**Индекс журнала — 73205**