

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЭКОЛОГИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО В УСЛОВИЯХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

М.В. Чубик¹, В.Е. Гольдберг², Е.П. Красноженов³, Н.П. Карпинская²

*Томский политехнический университет¹
ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»²
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск³*

Исследован один из главных компонентов пускового механизма инфекционных осложнений у онкологических больных в условиях противоопухолевой химиотерапии – нормальная микрофлора слизистой полости рта, отражающая состояние колонизационной резистентности организма. Вместе с тем изучено состояние местных противoinфекционных факторов ротовой полости. Обоснована необходимость биокоррекции в лечении и профилактике инфекционных осложнений у больных раком легкого в условиях цикловой противоопухолевой химиотерапии.

Ключевые слова: рак легкого, химиотерапия, биокоррекция, иммунодепрессия, микроэкология полости рта.

SOME PARAMETERS OF ORAL CAVITY MUCOSA MICROECOLOGY IN LUNG CANCER PATIENTS UNDER
CONDITIONS OF ANTITUMOR CHEMOTHERAPY

M.V. Chubik, V.E. Goldberg, E.P. Krasnozhenov, N.P. Karpinskaya
*Tomsk Polytechnic University
Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, RAMS, Tomsk
Siberian State Medical University, Tomsk*

Normal microflora of oral cavity mucosa reflecting the state of the body colonized resistance has been investigated in lung cancer patients under conditions of anti-tumor chemotherapy. Local anti-infectious factors of oral cavity have been also studied. Bio-correction in treatment and prevention of infectious complications under conditions of cyclic anti-tumor chemotherapy has been proved to be necessary for lung cancer patients.

Key words: lung cancer, chemotherapy, bio-correction, immunodepression, oral cavity microecology.

С современных позиций нормальная микрофлора – микробиота – рассматривается как качественное и количественное соотношение популяций микробов отдельных органов и систем, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие организма хозяина, необходимое для сохранения здоровья человека. При продолжительном приеме цитостатических препаратов и иммунодепрессивном влиянии опухоли микробиоценозы выходят из состояния равновесия, что приводит к снижению колонизационной резистентности [1, 2]. Эти процессы сопровождаются значительным уменьшением числа нормальных симбионтов в естественных местах их обычного обитания; полным исчезновением некоторых видов симбионтов и увеличением содержания атипичных форм, а также микробов, в норме не встречающихся в организме; появлением микробов в полостях, органах и тканях, в которых они обычно не встречаются. Уменьшение количества нормальных симбионтов обычно не

сопровождается клиническими проявлениями. Но уже на этой стадии нарушается одна из главных функций, осуществляемых нормальной флорой, – защита организма от агрессии болезнетворных микробов [6]. В условиях ослабления защитных свойств организма преимущество в размножении могут получить гнилостные микробы или грибковая флора, что приводит к развитию местных воспалительных процессов (стоматит, заеды, налеты на слизистой оболочке и т.д.). Развитие гнилостной микрофлоры в полости рта приводит к возникновению процессов гниения (разложение белков с образованием фенола, скатола, индола, крезола, сероводорода, аммиака и др. токсических веществ) и процессов брожения.

Целью нашего исследования явилось изучение механизма нарушения колонизационной резистентности организма больных раком легкого в условиях цикловой противоопухолевой химиотерапии.

Материал и методы

Нами было обследовано 20 мужчин и 3 женщины с морфологически подтвержденным диагнозом рак легкого (РЛ) II–IV стадии, находившиеся на обследовании и лечении в отделении химиотерапии НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. Все больные получали противоопухолевую химиотерапию по одной из схем: 1) паклитаксел – 175 мг/м² в 1-й день, карбоплатин – 300 мг/м² во 2-й день внутривенно; 2) адриабластин – 50 мг/м² в 1-й день, циклофосфан – 750 мг/м² и метотрексат – 30 мг/м² во 2-й день внутривенно; 3) винкристин 1,2 мг/м² и карбоплатин – 300 мг/м² в 1-й день, циклофосфан – 600 мг/м² во 2-й день и этопозид – 120 мг/м² с 3-го по 5-й дни внутривенно. Группу сравнения составили 18 здоровых мужчин и 2 здоровые женщины.

Материалом для исследования явилась нестимулированная смешанная слюна, мазки со слизистой оболочки полости рта. Содержание секреторного иммуноглобулина А в слюне определяли методом радиальной иммунодиффузии с использованием моноспецифических сывороток [4]. Определение активности лизоцима проводили с использованием бактериальной суспензии культуры микрококка. Степень лизиса культуры живого микрококка определяли на фотоэлектроколориметре. Исследование качественного состава микрофлоры ротовой полости и мокроты проводили методом посевов на стандартные питательные среды. У культур выделенных стафилококков и стрептококков изучали признаки патогенности, определяли чувствительность к антибиотикам [3, 5].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что содержание sIgA у больных РЛ составляло $0,37 \pm 0,04$ г/л, в группе сравнения этот показатель был достоверно выше – $0,70 \pm 0,05$ г/л (табл. 1). После проведения первого цикла химиотерапии содержание sIgA составило $0,36 \pm 0,07$ г/л. После второго цикла химиотерапии этот показатель достоверно снижался до $0,27 \pm 0,05$ г/л. Содержание лизоцима слюны в группе сравнения составило $44,50 \pm 2,50$ мкг/мл,

в то время как у больных РЛ этот показатель был достоверно ниже – $30,20 \pm 4,30$ мкг/мл. После первого цикла противоопухолевой химиотерапии количество лизоцима составило $28,50 \pm 2,70$ мкг/мл, после второго цикла этот показатель достоверно снижался до $19,30 \pm 3,80$ мкг/мл (табл. 1). Таким образом, слюна больных РЛ до проведения противоопухолевой химиотерапии отличается более низким содержанием уровня sIgA и лизоцима, чем в группе сравнения. После проведения второго цикла противоопухолевой химиотерапии у больных РЛ наблюдается достоверное снижение этих показателей.

Было установлено, что микрофлора ротовой полости у здоровых людей значительно отличалась по качественному составу от таковой у больных РЛ (табл. 2), еще до проведения химиотерапии. Микрофлора ротовой полости в группе сравнения была представлена в основном кокковой флорой: стафилококки, стрептококки. Кроме того, обнаруживались энтеробактерии, грибы рода Кандида. Наиболее часто высевались представители рода стрептококков – 57 % от всех высеваемых в этом биотопе микроорганизмов. Представители рода стафилококков занимали 22 %, на долю энтеробактерий приходилось до 15 %, около 4 % занимали грибы рода Кандида и 2 % нейссерии. При этом было отмечено, что высеваемые стафилококки и стрептококки не имели признаков патогенности. У больных РЛ до начала химиотерапии микрофлора ротовой полости также была представлена кокковой флорой, высевались энтеробактерии, грибы рода Кандида. На долю стафилококков и стрептококков приходилось по 35 %, энтеробактерии составляли 20 %, грибы рода Кандида – 10 %. Высеваемые стафилококки и стрептококки не имели признаков патогенности.

После первого цикла химиотерапии в группе больных РЛ на долю стафилококков приходилось 40 %, на долю стрептококков – 29 %, энтеробактерии составляли 19 % и грибы рода Кандида – 12 %. После второго цикла химиотерапии доминирующее положение в микробиоценозе ротовой полости занимают стафилококки, количество их достигало 54 %, реже высевались стрептококки – 8 %. Высеваемость грибов рода Кандида увеличилась до 24 %, энтеробактерии составили 14 %.

Таблица 1

Содержание секреторного иммуноглобулина А и лизоцима в слюне больных раком легкого в условиях противоопухолевой химиотерапии, $X \pm m$

Группы обследуемых	Показатели	
	SIg A (г/л)	Лизоцим (мкг/мл)
Здоровые лица, группа сравнения (n=20)	0,70 ± 0,05	44,50 ± 2,50
Больные раком легкого до начала лечения (n=20)	0,37 ± 0,04 p<0,05	30,20 ± 4,30 p<0,05
Больные раком легкого после I цикла химиотерапии (n=24)	0,36 ± 0,07 p ₁ >0,05	28,50 ± 2,70 p ₁ >0,05
Больные раком легкого после II цикла химиотерапии (n=17)	0,27 ± 0,05 p ₁ <0,05	19,30 ± 3,80 p ₁ <0,05

Примечание: p – уровень достоверности результатов между группой сравнения и группой больных раком легкого до лечения;
p₁ – уровень достоверности результатов между группами больных раком легкого до лечения и после I, II циклов.

Таблица 2

Высеваемость микроорганизмов ротовой полости здоровых людей и больных раком легкого в условиях противоопухолевой химиотерапии, (%)

Группы обследуемых	Стафило- кокки	Стрепто- кокки	Энтеробак- терии	Нейссерии	Грибы рода Кандида
Здоровые лица, группа сравнения (n=20)	22	57	15	2	4
Больные раком легкого до начала лечения (n = 20)	35	35	20	-	10
Больные раком легкого после I цикла химиотерапии (n = 24)	40	29	19	-	12
Больные раком легкого после II цикла химиотерапии (n = 17)	54	8	14	-	24

Примечание: процентное содержание микроорганизмов рассчитано на группу обследуемых.

Таблица 3

Биологические свойства отдельных представителей прокариотической микрофлоры ротовой полости онкологических больных после химиотерапии, $X \pm m$

Вид микроор- ганизмов	Гемолитические свойства, мм		Лецитиназная активность, мм		Плазмокоагулязные свойства, ч	
	После I цикла химиотерапии	После II цикла химиотерапии	После I цикла химиотерапии	После II цикла химиотерапии	После I цикла химиотерапии	После II цикла химиотерапии
Стафилококки	10,10 ± 0,20	15,50 ± 0,25 p<0,05	9,20 ± 0,12	15,80 ± 0,21 p<0,05	4,20 ± 0,19	2,20 ± 0,15 p<0,05
Стрептококки	8,50 ± 0,23	16,00 ± 0,35 p<0,05	7,40 ± 0,16	11,80 ± 0,17 p<0,05	4,50 ± 0,26	2,50 ± 0,17 p<0,05

Примечание: p – уровень достоверности результатов между I и II циклами химиотерапии.

Таблица 4

Чувствительность к антибиотикам некоторых групп микроорганизмов, выделенных из ротовой полости больных раком легкого, до и в различные сроки после химиотерапии, мм

Препарат	Микроорганизмы					
	Стафилококки			Стрептококки		
	Сроки исследования					
	До лечения	После I цикла химиотерапии	После II цикла химиотерапии	До лечения	После I цикла химиотерапии	После II цикла химиотерапии
Ампицилин	14 ± 0,08	9 ± 0,05 p<0,05	8 ± 0,05 p<0,05 p ₁ <0,05	13 ± 0,11	12 ± 0,09 p<0,05	7 ± 0,08 p<0,05 p ₁ <0,05
Ванкомицин	21 ± 0,17	17 ± 0,11 p<0,05	14 ± 0,09 p<0,05 p ₁ <0,05	23 ± 0,20	21 ± 0,17 p<0,05	16 ± 0,09 p<0,05 p ₁ <0,05
Клиндамицин	25 ± 0,15	23 ± 0,13 p<0,05	21 ± 0,07 p<0,05 p ₁ <0,05	23 ± 0,13	19 ± 0,10 p<0,05	11 ± 0,10 p<0,05 p ₁ <0,05
Гентамицин	21 ± 0,12	17 ± 0,09 p<0,05	15 ± 0,05 p<0,05 p ₁ <0,05	20 ± 0,07	19 ± 0,06 p<0,05	10 ± 0,05 p<0,05 p ₁ <0,05
Цефоперазон	27 ± 0,13	23 ± 0,07 p<0,05	19 ± 0,06 p<0,05 p ₁ <0,05	29 ± 0,14	25 ± 0,17 p<0,05	19 ± 0,11 p<0,05 p ₁ <0,05

Примечание: p – уровень достоверности результатов между группой сравнения и группой больных раком легкого до лечения; p₁ – уровень достоверности результатов между группами больных раком легкого до лечения и после I, II циклов.

Стрептококки и стафилококки после первого цикла химиотерапии проявляли умеренные признаки патогенности (табл. 3). При этом зона гемолиза стафилококков составляла 10,10 ± 0,20 мм, зона лецитиназы – 9,20 ± 0,12 мм, время свертывания плазмы – 4,20 ± 0,19 ч. У выделенных стрептококков зона гемолиза – 8,50 ± 0,23 мм, зона лецитиназы – 7,40 ± 0,16 мм, время свертывания плазмы составило 4,50 ± 0,26 ч. После второго цикла химиотерапии увеличиваются признаки патогенности. Зона гемолиза у стафилококков достоверно увеличилась до 15,50 ± 0,25 мм, зона лецитиназы – до 15,80 ± 0,21 мм. Снизилось время свертывания плазмы – 2,20 ± 0,15 ч. У выделенных стрептококков зона гемолиза эритроцитов и зона лецитиназы увеличилась и составила 16,00 ± 0,35 мм и 11,80 ± 0,17 мм соответственно. Время свертывания плазмы снизилось до 2,50 ± 0,17 ч.

При определении чувствительности к антибиотикам (табл. 4) было выявлено, что у больных раком легкого до лечения стафилококки и стрептококки были устойчивы к действию ампицилина, зона задержки роста составляла

14 ± 0,08 мм и 13 ± 0,11 мм соответственно. Стафилококки проявляли высокую чувствительность к действию ванкомицина (21 ± 0,17 мм), клиндамицина (25 ± 0,15 мм), гентамицина (21 ± 0,12 мм) и цефоперазона (27 ± 0,13 мм). Стрептококки также проявляли чувствительность к действию этих антибиотиков. После первого цикла химиотерапии повышается устойчивость стафилококков и стрептококков к действию ампицилина (9 ± 0,05 и 12 ± 0,09 мм соответственно). Снижается чувствительность стафилококков и стрептококков к действию ванкомицина – 17 ± 0,11 и 21 ± 0,17 мм соответственно. Сниженную чувствительность стафилококков и стрептококков получили и к действию клиндамицина, гентамицина и цефоперазона. После второго цикла химиотерапии стафилококки наиболее чувствительны к действию клиндамицина – 21 ± 0,07 мм и цефоперазона – 19 ± 0,06 мм. При этом повышается устойчивость к действию ванкомицина и гентамицина – 14 ± 0,09 мм и 15 ± 0,05 мм соответственно, повышается резистентность к действию ампицилина – 8 ± 0,05 мм. Стреп-

тококки наиболее чувствительны к действию цефоперазона и ванкомицина – $19 \pm 0,11$ мм и $16 \pm 0,09$ мм соответственно. Повышается резистентность к действию клиндамицина, гентамицина и ампицилина (табл. 4).

Таким образом, в составе микрофлоры ротовой полости у больных РЛ до лечения чаще обнаруживаются представители рода стафилококков и стрептококков. После проведения каждого цикла противоопухолевой химиотерапии увеличивается количество стафилококков, грибов рода Кандида и снижается количество стрептококков, нарастают признаки патогенности. Отмечается тенденция к обеднению видового и родового разнообразия микроорганизмов. По мере нарастания числа циклов противоопухолевой химиотерапии происходят значительные изменения в качественном составе микрофлоры мокроты. Постепенно доминирующее положение занимают представители

рода стафилококков. Наблюдается увеличение высеваемости грибов рода Кандида. Стафилококки и стрептококки наиболее чувствительны к действию цефоперазона и устойчивы к ампицилину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М., Воробьев А.А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией // Журнал микробиологии. 2004. № 1. С. 84–92.
2. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. М., 2003. 206 с.
3. Воробьева А.И., Волкотруб Л.П. О норме активности лизоцима слюны детей дошкольного возраста // Гигиена и санитария. 1987. № 5. С. 83.
4. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И. Козинца. М.: Триада, 1981. 144 с.
5. Сторожук П.Г., Сафарова И.В., Еричев В.В. Определение активности лизоцима // Клиническая лабораторная диагностика. 2000. № 6. С. 14–16.
6. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и её роль в поддержании здоровья человека // Российский журнал гастроэнтерологии, колопроктологии. 1998. № 1. С. 61–65.

Поступила 20.02.08