

© ГАЛОНСКИЙ В.Г, РАДКЕВИЧ А.А, КАЗАНЦЕВА Т.В, МАКСИМОВ С.А, КОЗИН В.А, КАЗАНЦЕВ М.Е, ШУШАКОВА А.А

УДК 616.741.8+617.52—006:616.311-002.158:615.849

**РАДИОЭПИТЕЛИТЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА  
ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВА-  
НИЙ  
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

В.Г. Галонский, А.А. Радкевич, Т.В. Казанцева, С. А. Максимов, В.А. Козин,  
М.Е. Казанцев, А.А. Шушакова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И. П. Артюхов; кафедра стоматологии ИПО, зав.–д.м.н., проф. В. В. Алямовский; кафедра стоматологии детского возраста, зав.–д.м.н., доц. Е. А. Бриль. НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор – член-корр. РАМН. В. Т. Манчук, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского, гл. врач – к.м.н. А. А. Модестов.

***Резюме.** В лекции систематизированы имеющиеся в настоящее время осложнения лучевой терапии в лечении злокачественных новообразований челюстно-лицевой области-радиоэпителииты полости рта. Представлены современные данные о патогенезе, сроках развития, клинических формах проявления, а также профилактике и лечении данной патологии.*

***Ключевые слова:** радиоэпителиит, лучевая терапия.*

Галонский Владислав Геннадьевич – д.м.н., ассистент каф. стоматологии детского возраста КрасГМУ; e-mail: [gvg73@bk.ru](mailto:gvg73@bk.ru).

Радкевич Андрей Анатольевич – д.м.н., проф. каф. стоматологии ИПО КрасМУ; e-mail: [radkevich.andrey@yandex.ru](mailto:radkevich.andrey@yandex.ru).

Казанцева Тамара Владимировна – к.м.н., доцент каф. стоматологии ИПО КрасГМУ ; e-mail: [Luka\\_LRC@mail.ru](mailto:Luka_LRC@mail.ru).

Цель лекции: представить этиопатогенез, особенности клинических проявлений и методы профилактики радиоэпителиитов полости рта.

Согласно статистическим данным, наилучшие результаты в лечении злокачественных новообразований челюстно-лицевой области удается достичь благодаря комбинированному воздействию на опухоль – рациональному сочетанию хирургического метода лечения с лучевой и химиотерапией [4]. Лучевая терапия является неотъемлемой частью комплексного лечения, но в ряде случаев (паллиативное лечение) применяется и как самостоятельный метод, являющийся единственным, позволяющим увеличить продолжительность жизни больных. Использование высокоэнергетических источников излучения, облучающих большие площади головы и шеи, охватывающих одновременно с очагом поражения пути регионарного метастазирования, приводит, наряду с увеличением числа клинических выздоровлений, к росту частоты лучевых осложнений – различных изменений со стороны окружающих здоровых тканей и органов [1].

В зависимости от проявления, лучевые изменения делятся на местные и общие. Местные проявления характеризуются своим развитием непосредственно в зоне облучения и могут проявляться в виде лучевых реакций и лучевых повреждений. *Лучевые реакции* – это обратимые патологические процессы, возникающие в тканях, органах и организме в целом под воздействием ионизирующего излучения в диапазоне радиотерапевтического интервала, купирующиеся самостоятельно или в результате действия специального лечения без последующих морфологических и функциональных изменений. *Лучевые повреждения* – это необратимые патологические процессы, возникающие в тканях, органах и организме в целом под воздействием ионизирующего излучения после превышения критических доз, что ведет к морфологическим и функциональным нарушениям. Местная лучевая реакция слизистой оболочки полости рта, развивается практически в 100% случаев при проведении лучевой терапии и обладает особенностями клинического течения [5].

Радиорезистентность злокачественных новообразований челюстно-лицевой области вынуждает использовать высокие суммарные очаговые дозы лучевой терапии, превышающие толерантность окружающих тканей [2,9,10]. При фракционировании 2 Гр × 5 раз в неделю толерантность слизистой оболочки полости рта в два раза (30 Гр) превышает таковую кожных покровов (50–65 Гр), то есть лучевые изменения в первую очередь возникают в слизистой оболочке полости рта и проявляются в виде эпителиита. Учитывая, что лучевому воздействию подвергается эпителий и подслизистая основа, для обозначения данных лучевых реакций используется термин «радиоэпителиит» [1,8].

Выраженность повреждений эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта зависит от суммарной дозы, площади облучения и уровня митотической активности [21, 22]. Неороговевающий эпителий подвержен большим изменениям, чем ороговевающий [7, 9]. Действие облучения, прежде всего, сказывается на процессах биосинтеза и дифференцировки клеток эпителия, в особенности базального слоя. Ионизирующее излучение подавляет биоэнергетические процессы, в результате чего снижается синтез органических веществ (нуклеиновых кислот и белка) на фоне усиления гидролиза. Нарушение физиологической защиты организма, в условиях недостаточного поступления экзогенных антиоксидантов при облучении, приводит к лавинообразному свободнорадикальному окислению в тканях. Результатом этих процессов является деструкция и повреждение липидов мембран, ферментов, гликопротеидов, нуклеиновых кислот и др., ведущих к местным лучевым реакциям в виде гиперемии и отека, сопровождающихся субъективными ощущениями чувства жжения, боли, изменением вкусовой чувствительности у больных, дефектом звукопроизношения, грубым, хриплым тембром голоса, затруднением приема пищи, нарушением сна. Указанные явления наблюдаются уже при дозе облучения 16–20 Гр, а при дальнейшем ее увеличении в процессе лечения происходит нарастание данных реакций с увеличением числа очагов и тяжести поражения эпителия [1, 10,13, 18].

Лучевые реакции слизистой оболочки полости рта являются планируемыми осложнениями лучевой терапии, наблюдаемыми при облучении опухолей головы и шеи [10, 12,13]. Ионизирующее излучение значительно уменьшает регенеративную способность клеток слизистой оболочки полости рта, скорость обновления которых находится в диапазоне 7–14 суток. Клинически выраженные проявления поражения, как правило, обнаруживаются на 5–7 сутки после начала противоопухолевого лечения. Радиоэпителиит развивается при попадании в зону облучения полых органов: гортани, полостей носа, рта, носоглотки. Радиоэпителииты могут возникать изолированно или проявляться одновременно с лучевой реакцией кожных покровов которые подразделяются на 4 степени: 1 – катаральная, 2 – островковая, 3 – пленчатая (сливные), 4 – язвенно-пленчатая [11,12, 16, 18].

У всех больных, подвергшихся дистанционным методам лучевого лечения, на 7–10 сутки после его начала появляются признаки сухости полости рта, уменьшается слюноотделение, слюна становится вязкой и тягучей. К концу курса облучения у части пациентов развивается ксеростомия. Данные явления наблюдаются у каждого третьего больного, обычно днем, реже – ночью. У некоторых пациентов выраженная сухость полости рта сохраняется круглые сутки [2]. К концу курса лучевой терапии у большей части больных выявляется полная или частичная гипогогузия, у остальных – парагогузия. Изменение вкусовой чувствительности отмечается всегда у больных с новообразованиями языка, дна полости рта, нижней челюсти. При облучении нижней зоны лица снижение остроты вкусовых ощущений или искажение вкуса происходит начиная со 2-й недели лучевой терапии, при облучении средней зоны лица – в более поздние сроки, в среднем с дозы 30 Гр [2,5].

Реакция слизистой оболочки полости рта на лучевое воздействие начинается с покраснения (эритемы), не вызывающей, как правило, никаких неприятных ощущений. Далее на этом фоне возникают одиночные белого цвета слабо болезненные бляшки. При прогрессировании процесса бляшки сливаются, образуя псевдомембранозные сливные очаги поражения. На этом этапе пациенты

жалуются на боли во время приема пищи, разговора, нарушение вкусовой чувствительности. В дальнейшем сливные очаги поражения могут изъязвляться. Наиболее часто поражения локализуются на красной кайме губ, мягком небе, слизистой оболочке щек, дна полости рта, альвеолярных отростках, боковых поверхностях языка. При наличии в полости рта травмирующих факторов (острые и нависающие края зубных пломб и ортопедических конструкций), очагов хронической инфекции, несъемных металлических и металлокерамических зубных протезов патологическая реакция слизистой оболочки полости рта более выражена. Заболевания пародонта усугубляют лучевую реакцию слизистой оболочки полости рта. В этих случаях наблюдается отек маргинальной и альвеолярной десны, ее кровоточивость, изъязвление десневых сосочков, наличие гнойного отделяемого из зубодесневых карманов, усиливается резорбция межзубных перегородок альвеолярного отростка [6,17].

S. Sonis выделял четыре фазы развития поражения слизистой оболочки полости рта: 1 – воспалительную (сосудистую), 2 – эпителиальную, 3 – язвенную (бактериальную), 4 – восстановительную [19].

Первые две фазы протекают в течение начальных 5-и сеансов лучевого лечения. В первой фазе происходит выделение из эпителиальной и подлежащей соединительной ткани цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкинов). Во второй фазе уменьшается скорость обновления эпителия, начинаются процессы атрофии. В третьей фазе, длящейся последующие 6–12 сеансов лечения, выявляются эрозии слизистой оболочки полости рта, покрывающиеся фибриновым (псевдомембранозным) налетом. В этой фазе часто присоединяется бактериальная инфекция, эндотоксины которой способствуют еще большему выделению цитокинов из окружающих тканей. При отсутствии специализированного лечения длительность этой фазы увеличивается. На этом этапе развития радиоэпителиита пациенты предъявляют максимальное количество жалоб. Развитием именно данной фазы обусловлены вынужденные перерывы в лечении, неблагоприятно сказывающиеся на состоянии основного процесса. В результате которых происходит репопуляция опухолевых клеток и формирование радиорези-

стентности опухоли, что ухудшает прогноз заболевания. Четвертая фаза при адекватном лечении соответствует 12–16 сеансам лечения, при отсутствии терапии она наступает позже и увеличивается ее продолжительность. В течение этого периода происходит восстановление скорости пролиферации и дифференциации эпителия, увеличивается число лейкоцитов в периферической крови, начинает восстанавливаться нормальная микрофлора полости рта [18,19,20].

Состояние слизистой оболочки полости рта, при проведении лучевой терапии, является хорошим показателем степени реакции организма на облучение. Эритема (катаральное воспаление или первая фаза радиоэпителиита) появляется, когда суммарная очаговая доза в режиме обычного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр × 5 раз в неделю) составляет 10–15 Гр (это 5–10 дни облучения). Данное состояние быстро прогрессирует в островковый, а затем пленчатый радиоэпителиит суммарной очаговой дозе 20–25 Гр (10–13 дни облучения). Для терапии злокачественных опухолей головы и шеи суммарная очаговая доза облучения составляет 60–72 Гр. В результате использования нетрадиционных режимов фракционирования (динамического, мультифракционного), а также комбинирования лучевой и химиотерапии частота и тяжесть развития радиоэпителиитов резко возрастает [2].

Характер и особенности клинического проявления радиоэпителиитов определяются индивидуальной радиочувствительностью, возрастом и соматическим статусом больного, гигиеническим состоянием полости рта, площадью облучаемого поля, типом ионизирующего излучения и его распределением в облучаемом объеме тканей, видом фракционирования, а также величиной разовой и суммарной очаговой дозы облучения. Кроме того, на тяжесть состояния тканей полости рта и длительность течения процесса влияет наличие вредных привычек – курение и прием алкоголя до и во время лучевой терапии. Известно, что у женщин радиоэпителииты возникают чаще и протекают тяжелее, у курильщиков они проявляются при меньших суммарных очаговых дозах, а у лиц злоупотребляющих алкоголем быстрее наступает третья фаза радиоэпителиита [7, 13, 20].

Для определения тяжести радиопителитов полости рта существуют несколько классификаций. П. Г. Битюцкий с соавт. [3] предложили выделять четыре стадии эпителиита, развивающегося при цитостатической терапии: 0 – признаки эпителиита отсутствуют; 1 – гиперемия, истончение, кровоточивость, отсутствие инфекционного поражения слизистой оболочки полости рта, поражение носит локальный характер, до четырех очагов, слизистая оболочка умеренно увлажнена, пациент ощущает легкий дискомфорт во рту, чувство жжения во время приема горячей и твердой пищи; 2 – яркая гиперемия слизистой оболочки полости рта, определяются более четырех локальных очагов поражения, не сливающихся друг с другом, слюна густая, отмечается сухость, отек слизистой оболочки, ее кровоточивость при проведении различных манипуляций, на поверхности слизистой оболочки определяются белые или желтоватые бляшки, признаки присоединения вторичной инфекции, отмечаются умеренная болезненность слизистой оболочки полости, для купирования которой достаточно применения местной аппликационной анестезии; 3 – резко выраженная гиперемия всей слизистой оболочки полости рта, множественные, сливающиеся друг с другом язвенные поражения, выраженная ксеростомия, резкий отек, бляшки желто-белые, с гнойными отделяемым, отмечаются постоянные боли, не купирующиеся местной анестезией, нарушено глотание. Другую классификацию лучевых эпителиитов разработали Radiation Therapy Group (США) и European Organization for Research and Treatment of Cancer (Евросоюз): 0 – эпителиит отсутствует; 1 – небольшая гиперемия, боль, анестезия не требуется; 2 – бляшечный эпителиит, сопровождающийся воспалительными серозно-гемморрагическими изменениями; 3 – сливной фиброзный эпителиит, вызывающий сильные боли, купирующиеся наркотическими анальгетиками; 4 – изъязвления, гемморрагические высыпания, участки некроза слизистой оболочки полости рта [15, 18].

Как видно из приведенных классификаций, к клинически значимым радиопителитам следует отнести лучевые реакции 3–4 степени, когда болезненные эритема и язвы в полости рта препятствуют нормальному приему пищи, а в ряде случаев вынуждают прибегать к парентеральному питанию больных. При их

возникновении лучевую терапию необходимо приостановить. Вынужденные перерывы увеличивают продолжительность лечения, отодвигают сроки выполнения операции в случаях комбинированного лечения. Кроме того, данные обстоятельства снижают биологический эффект облучения вследствие репопуляции более устойчивых к ионизирующему излучению клонов опухолевых клеток. Уменьшение степени выраженности лучевых реакций слизистой оболочки полости рта, а также удлинение сроков их появления будут способствовать отсутствию вынужденных перерывов в лечении и, как следствие, к повышению эффективности лучевой терапии [14, 17].

Все вышесказанное свидетельствует о нерешенности этой проблемы по настоящее время и необходимости проведения комплексного изучения клинических проявлений радиоэпителиитов, особенностей патоморфологических процессов в облученных тканях и разработки на основании этого профилактических и лечебных мероприятий с использованием индивидуальных схем стоматологического сопровождения больных, позволяющих оптимизировать и повысить эффективность комплексного лечения данной категории пациентов.

## **RADIOEPITHELITIS OF ORAL MUCOSA IN RADIOTHERAPY AT CANCER OF MAXILLOFACIAL**

V.G. Galonsky, A.A. Radkevich, T.V. Kazantseva, V.A. Kozin, M.E. Kazantsev,  
A.A. Shushakova, E.S. Surdo

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Vojno-Yasenetsky

**Abstract.** The lecture systematized the current complications of radiotherapy in the treatment of malignant neoplasms of maxillo-facial region, radioepithelitis of mouth cavity. Were given the modern data on the pathogenesis, timing of development, clinical forms of expression, as well as prevention and treatment of this pathology.

**Key words:** radioepithelitis, radiation therapy.

### Литература

1. Бардычев М. С., Бардычев С. М., Цыб А. Ф. Местные лучевые повреждения – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
2. Белова Н. М. Изменения слизистой оболочки рта и малых слюнных желез больных злокачественными опухолями челюстно-лицевой области при лучевой терапии в комбинации с локальной гипертермией: клинико-экспериментальное исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989. – 24 с.
3. Битюцкий П. Г., Трофимов Е. И. Новые способы хирургической реабилитации при раке слизистой полости рта // Актуальные вопросы онкологии: матер. междунар. симп. – СПб., 1996. – С. 152–154.
4. Важенин А. В. Радиационная онкология: организация, тактика, пути развития. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 236 с.
5. Воробьев Ю. И. Местные реакции и осложнения (повреждения) при лучевой терапии злокачественных опухолей головы и шеи: профилактика и лечение // Медиц. радиология. – 1991. – № 3. – С. 50–52.
6. Иванова Л. А. Профилактика постлучевых поражений зубов / Метод. рекомендации). – Пермь, 1987. – 11 с.
7. Канаев С. В., Гершанович М. Л. Роль препарата «Гантумверде» в профилактике и лечении поражений слизистой оболочки полости рта при цитостатической терапии и облучении у онкологических больных // Вопр. онкологии. – 2004. – № 5. – С. 618–622.
8. Нуриева Н. С., Важенин А. В. Стоматологическая помощь пациентам при лучевом и хирургическом лечении злокачественных новообразований головы и шеи // Сиб. онкол. журн. – 2009. – № 2. – С. 75–78.
9. Переслегин О. И., Ретинская И. И., Садыкова Х. А. Меры снижения местных лучевых реакций и осложнений при мегавольтной лучевой тера-

пии опухолей челюстно-лицевой области // Радиология-практика. – 2003. – № 1. – С. 26–29.

10. Airoidi M., Cattel L., Cortesina G. et al. 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, № 2. – P. 155–163.

11. Chao K. S., Ozyigit G., Blanco A. I. et al. Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 59, № 1. – P. 43–50.

12. Chen M., Wu S. X., Chen Y. Y. et al. Radiation therapy concurrent with weekly paclitaxel for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: outcomes of a phase I trial // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 27, № 5. – P. 481–484.

13. Duncan M., Grant G. Oral and intestinal mucositis – causes and possible treatments // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 18, № 9. – P. 853–874.

14. Epperly M. W., Carpenter M., Agarwal A. et al. Intraoral manganese superoxide dismutase plasmid / liposome (MnSOD-PL) radioprotective gene therapy decreases ionizing irradiation-induced murine mucosal cell cycling and apoptosis // *In Vivo.* – 2004. – Vol. 18, № 4. – P. 401–410.

15. Ferreira P. R., Fleck J. F., Diehl A. et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial // *Head Neck.* – 2004. – Vol. 26, № 4. – P. 313–321.

16. Gennarelli M., Jandorf L., Cromwell C. et al. Barriers to colorectal cancer screening: inadequate knowledge by physicians // *Mt. Sinai. J. Med.* – 2005. – Vol. 72, № 1. – P. 36–44.

17. Kam M. K., Teo P. M., Chau R. M. et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 60, № 5. – P. 1440–1150.

18. Sinclair A., Johnston E., Badran D.H. et al. Histological changes in radial forearm skin flaps in the oral cavity // Clin. Anat. – 2004. –Vol. 17, № 3. – P. 227–232.
19. Sonis S. A biological approach to mucositis // J. Support. Oncol. – 2004. –Vol. 2, № 1. – P. 21–32.
20. Suntharalingam M. Jaboin J., Taylor R. et al. The evaluation of amifostine for mucosal protection in patients with advanced loco-regional squamous cell carcinomas of the head and neck (SCCHN) treated with concurrent weekly carboplatin, paclitaxel, and daily radiotherapy (RT) // Semin. Oncol. – 2004. –Vol. 31, № 6. – P. 2–7.
21. Wohlschlaeger A. Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses  
// J. Pediatr. Oncol. Nurs. – 2004. –Vol. 21, № 5. – P. 281–287.
22. 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: Lippencoft Williams and Wilkins, 2002. – P. 182–298.