

# Микробиоценоз полости рта у детей с онкологическими заболеваниями, проходящих курс полихимиотерапии

О.А. АЛЕКСАНДРОВА\*, асп.

Ю.А. ВИННИЧЕНКО\*, д.м.н., проф., зав. отделением

Н.А. ДМИТРИЕВА\*\*, к.м.н., зав. лабораторией микробиологии

\*Отделение профилактики стоматологических заболеваний

\*\*Лаборатория микробиологии

ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России

## Oral microbiocenosis in children with cancer undergoing chemotherapy

O.A. ALEKSANDROVA, YU.A. VINNICHENKO, N.A. DMITRIEVA

### Резюме

*В данной статье представлены результаты изучения микробиоценоза полости рта у детей с диагнозами остеосаркома и саркома Юинга, проходящих курс полихимиотерапии по высокоинтенсивным схемам. Применение местных подходов профилактики мукозита полости рта позволило в значительной степени снизить процент тяжелых форм осложнений. Предложен алгоритм профилактики и лечения мукозита полости рта у детей, предполагающий нормализацию состава микрофлоры.*

**Ключевые слова:** дети, онкология, химиотерапия, профилактика, мукозит полости рта, микрофлора полости рта.

### Abstract

*The article presents the study results of children's oral microbiocenosis with the diagnosis osteosarcoma and Ewing's sarcoma undergoing a polychemotherapy course of treatment according to high-intensity schemes. Application of local approaches of prevention of oral mucositis treatment has allowed to considerably decrease the percent of heavy forms of complications. An algorithm for the prevention and treatment of oral mucositis in children, suggesting normalization of the composition of the microflora.*

**Key words:** children, oncology, chemotherapy, prevention, oral mucositis, oral microflora.

Распространенность злокачественных новообразований среди детей и подростков в РФ, к сожалению, высока и имеет тенденцию к дальнейшему росту (с 10,3 на 100 000 детей в 2002 году до 12,3 в 2012 г.) [1]. Среди злокачественных опухолей костей у детей остеосаркома и саркома Юинга встречаются наиболее часто. Остеосаркома занимает первое место среди злокачественных опухолей костей у детей, относится к высокозлокачественным опухолям скелета и отличается агрессивным течением в связи с быстрым гематогенным метастазированием, преимущественно, в легкие и кости [4,13]. У детей и подростков саркома Юинга является второй по частоте злокачественной опухолью костей. Саркомы Юинга чаще диа-

гностируются в возрасте 10–20 лет, то есть в период формирования и созревания скелета [3,9].

Совершенствование методов химиотерапии идет по пути повышения эффективности воздействия на опухолевые клетки, однако пропорционально этому увеличивается повреждающее действие цитостатических препаратов на неизмененные опухолевым процессом ткани. Чрезвычайно чувствительны к губительному воздействию химиопрепаратов быстро делящиеся клетки, к числу которых относится прежде всего эпителий слизистой оболочки ЖКТ и полости рта [7,11]. Использование умеренных и, в особенности, высоких доз цитостатических препаратов, сопровождается развитием воспаления слизистой оболочки — мукозита [12,15]. Нарушение

целостности слизистой оболочки полости рта в результате применения цитостатических препаратов приводит к колонизации пораженных микроорганизмами. Микрофлора полости рта является первопричиной системных инфекций, развивающихся у онкологических больных на фоне химиотерапии [16], особенно в условиях нейтропении [10]. Длительное применение цитостатических препаратов, антисептических ополаскивателей, антибактериальных средств приводит к нарушению баланса микрофлоры полости рта [2, 5, 6, 11, 14].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить изменения микробиоценоза полости рта при лечении мукозитов у детей с онкологическими заболеваниями, проходящих курс полихимиотерапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели были проведены клинические и лабораторные исследования. Обследовано 46 пациентов в возрасте 12–17 лет мужского и женского пола с диагнозами остеосаркома и саркома Юинга, находившихся на стационарном лечении в НИИ Детской онкологии и гематологии им. Блохина. Для лечения основного заболевания пациенты получали химиотерапию по высокоинтенсивным схемам, включавшим следующие препараты: метотрексат, доксорубин, ифосфамид, этопозид, винкристин, цисплатин.

В зависимости от используемых средств профилактики мукозита полости рта пациенты были разделены на две группы. В 1-й группе, состоящей из 25 человек, для двукратной гигиены полости рта были использованы зубные пасты из серии R.O.C.S. с комплексом MINERALIN (ООО «ЕвроКосМед», Россия) с разными вкусами для возможности выбора (малина, шоколад и мята, облако нежности, карибское лето). В их состав в качестве активных компонентов входят: ксилитол, глицерофосфат кальция, хлорид магния и протеолитический фермент растительного происхождения бромелаин. Дополнительно после каждой чистки зубов проводили 30-ти минутные аппликации зуб-

ной пасты «R.O.C.S. baby душистая ромашка» (ООО «ЕвроКосМед», Россия), содержащей альгинаты, ксилитол (10%), экстракт ромашки аптечной (*Matricaria recutita*).

Во 2-й группе, состоящей из 21 человека, всем пациентам была рекомендована двукратная чистка зубов профилактическими пастами без содержания противовоспалительных компонентов. Дополнительно проводилась медикаментозная терапия, включающая использование «Мирамистина» (ООО «ИНФАМЕД», Россия) в качестве полосканий после каждого приема пищи.

Для объективной оценки эффективности действия средств профилактики мукозита полости рта было проведено обучение всех детей и их родителей стандартной технике чистки зубов с последующим ежедневным контролем гигиены полости рта и состояния слизистой оболочки.

Для изучения микробиоценоза полости рта у всех детей был проведен забор ротовой жидкости. Материал брали трижды: до начала лечения (при поступлении в стационар), через 7 и 14 дней после начала химиотерапевтического лечения. В микробиологическую лабораторию материал доставляли в течение 2 часов. Ротовую жидкость использовали для приготовления разведений и прямого посева на дифференциально-диагностические среды — кровяной, шоколадный, желточно-солевой, хромогенный

агары, среды Эндо и Сабуро и специальные среды для выделения лактобактерий и энтерококков. Рост факультативных микроорганизмов учитывали через 24, 48 и 72 часов инкубации при температуре 37°C с последующей идентификацией по общепринятой методике с использованием автоматического бактериологического анализатора WalkAway (Beckman Coulter, США). Всего изучено 138 проб ротовой жидкости.

Изменения микрофлоры в полости рта у пациентов с онкологической патологией, проходящих химиотерапевтическое лечение, мы рассматривали как состояние дисбиоза. Для оценки степени дисбиотических изменений полости рта была использована

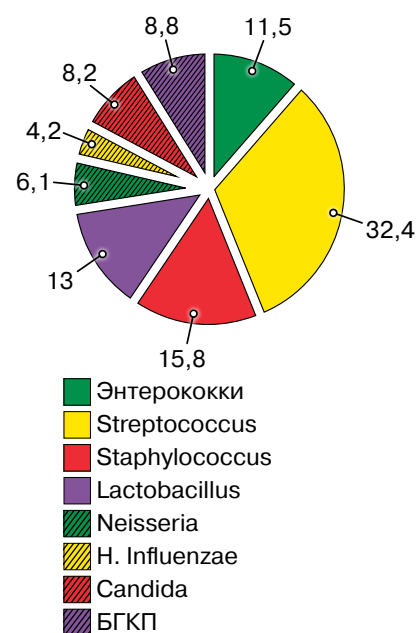


Рис. 1. Микроорганизмы, выделенные у пациентов при фоновом исследовании до проведения полихимиотерапии (n = 330)

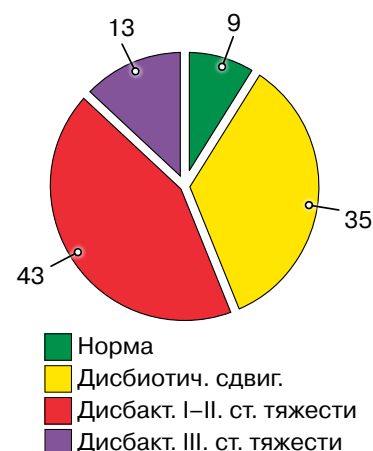


Рис. 2. Степень тяжести дисбиоза у пациентов до начала полихимиотерапии, %

Таблица 1. Видовой состав стрептококков, выделенных из ротовой жидкости при фоновом исследовании у пациентов с онкологической патологией (n = 145)

Виды микроорганизмов	Фоновое исследование	
	Абсолютное число	Частота выделения, %
Streptococcus		
viridans	16	11
salivarius	25	17,2
mitis	10	6,9
mutans	20	13,8
oralis	16	11
B-haemolyticus	8	5,5
agalactiae	4	2,8
anhaemolyticus	2	1,4
parasanguinis	1	0,7
rothia mucilaginosus	1	0,7
gemella haemolysans	1	0,7
rothia dentocariosa	3	2,1
enterococcus	38	26,2

классификация дисбактериоза, разработанная Хазановой В.В. с соавт. [8], согласно которой, выделяют 4 степени тяжести течения дисбактериоза: дисбиотический сдвиг, дисбактериоз I-II степени тяжести, дисбактериоз III степени тяжести, дисбактериоз IV степени тяжести.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов при фоновом исследовании ротовой жидкости до начала полихимиотерапии было выделено 330 штаммов микроорганизмов. В 32,4% случаев были выделены стрептококки, в 15,8% случаев — стафилококки. Лактобактерии, относящиеся к нормальной микрофлоре полости рта, были выделены лишь у 13% обследованных больных. Также был выявлен достаточно высокий уровень (8,8%) бактерий группы кишечной палочки (БГКП), которые в норме в полости рта не вегетируют. Грибы рода *Candida* были выявлены в 8,2% случаев от общего числа штаммов (рис. 1).

Из стафилококков *S. epidermidis* составлял 54%, *S. aureus* — 44% и *S. Haemolyticus* — 2%. Значительный процент выявления стафилококков и, особенно *S. aureus*, свидетельствует о высокой степени риска развития и поддержания воспалительного процесса слизистой оболочки полости рта.

Видовой состав стрептококков ротовой жидкости у детей с онкологической патологией при фоновом исследовании представлен в таблице 1.

В настоящем исследовании род *Streptococcus* был представлен наиболее широко. Всего было выделено 13 видов стрептококков. Нами были идентифицированы: *Str. salivarius* в 17,2%, *Str. viridans* в 11%, *Str. oralis* в 11%, *Str. mutans* в 13,8%, *Str. mitis* в 6,9% случаев от общего числа стрептококков. Кроме того, были определены еще 6 видов стрептококков, которые встречались в небольшом проценте случаев: *Str. anhaemolyticus*, *Str. parasanguinis*, *Rothia mu-*

*cilaginosa*, *Gemella haemolysans*, *Rothia dentocariosa*. Большинство из выделенных стрептококков относятся к группе кариесогенных стрептококков, что повышает риск развития кариеса у этих пациентов.

В 26,2% были выделены энтерококки и в 5,5%  $\beta$ -гемолитические стрептококки: *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*. Высокий процент выделения энтерококков может свидетельствовать о том, что мукозит полости рта у этих детей принимает хроническое течение. Экологической нишей гемолитического стрептококка является поверхность миндалин и глотки, этот вид относится к патогенным видам микроорганизмов. Выделение его из ротовой жидкости может поддерживать воспаление слизистой оболочки полости рта и служить косвенным показателем снижения локального иммунитета (табл.1). Грибковая флора была представлена одним видом *Candida albicans* — 8,2% (рис. 1).

Распределение больных в зависимости от степени выраженности дисбиотических изменений до начала полихимиотерапии при фоновом исследовании представлено на рисунке 2. Дисбиотический сдвиг отмечен в 35% случаев, дисбактериоз I-II степени тяжести — в 43%, дисбактериоз III степени тяжести — в 13%. Дисбактериоза IV степени тяжести отмечено не было.

У пациентов I группы после двухнедельных аппликаций пасты «R.O.C.S. baby душистая ромашка» были отмечены незначительные изменения в микробном пейзаже. Доля кариесогенных стрептококков снизилась: *Str. mutans* — с 5,8% до 4,2%; *Str. mitis* — с 4,3% до 3,1%; *Str. oralis* с 5% до 2,1%. Уровень высеваемости  $\beta$ -гемолитического стрептококка снизился незначительно с 2,9 до 2,1%. Количество *S. aureus* практически не изменилось (уменьшение с 8% до 7,4%), в тоже время содержание *S. epidermidis* увеличилось с 8% до 10,5%. Количество *Lactobacillus* осталось практически на том же уровне. Отмечены незначительные колебания частоты выделения представителей группы *Enterococcus*: при фоновом исследовании частота выделения *Enterococcus* составила 8,7%, к 7-ому дню повысилась до 14,3%, а к 14-ому дню отмечена положительная динамика в виде снижения до 11,6%. Как позитивные изменения в составе микрофлоры полости рта мы рассматриваем снижение частоты выделения грибов рода

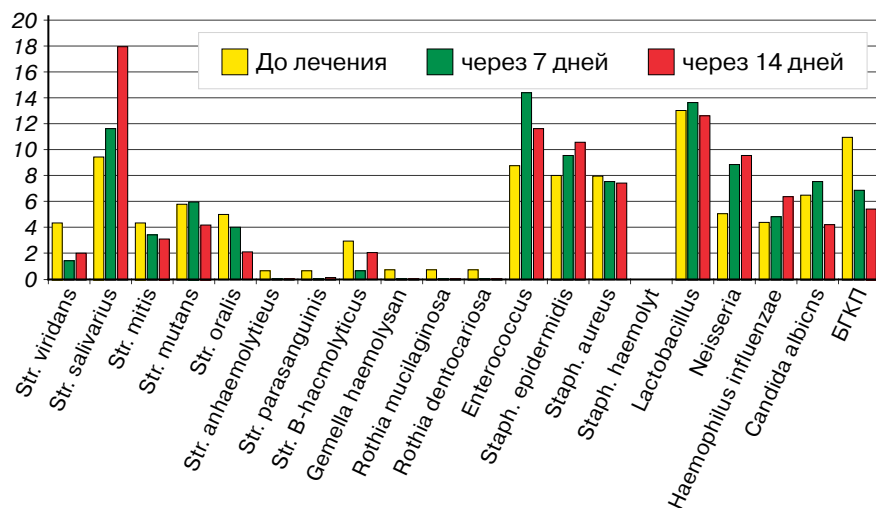


Рис. 3. Видовой состав микрофлоры ротовой жидкости (%) у пациентов I группы в динамике

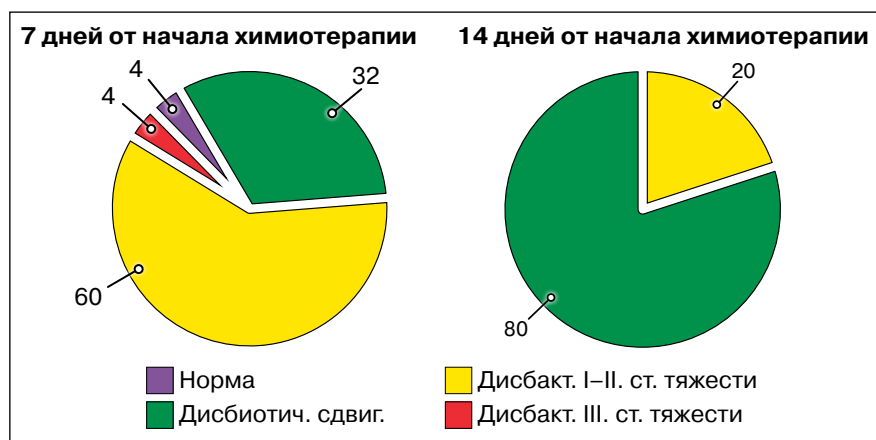


Рис. 4. Распределение больных в I группе исследования по степени тяжести дисбиоза

*Candida* (с 6,5% до 4,2%) и представителей группы кишечной палочки (с 10,9% до 5,3%). Изменения состава микрофлоры у пациентов I группы представлены на рис. 3.

Таким образом, у пациентов I группы через 2 недели после начала лечения химиотерапевтическими препаратами и аппликаций пасты «R.O.C.S. baby душистая ромашка» мы отмечали улучшение состояния слизистой оболочки полости рта. В результате применения средств профилактики пациенты отмечали уменьшение выраженности болевого синдрома и реже предъявляли жалобы на неприятные вкусовые ощущения во рту, а длительность поражения слизистой оболочки полости рта уменьшилась до 5–7 суток. Кроме того, в I группе отмечена преимущественно II степень тяжести мукозита полости рта, пациенты с тяжелыми (III и IV) степенями отсутствовали, что подтверждено микробиологическими исследованиями: дисбиотический сдвиг был отмечен в 80% случаев, дисбактериоз I-II степени тяжести — в 20% случаев, а пациенты с проявлениями дисбактериоза III степени тяжести отсутствовали (рис. 4).

При изучении микрофлоры полости рта у пациентов II группы, использовавшей антисептические полоскания «Мирамистином», через 14 дней было отмечено увеличение частоты выделения *Str. mitis* с 2,1% до 6,6%, уменьшение — *Str. mutans* с 6,4% до 5,5%. Незначительное уменьшение *Str. mutans* мы связываем с повышенной мотивацией пациентов к гигиеническому уходу за зубами и слизистой полости рта. Содержание *Str. B-haemolyticus* возросло с 2,1% до 5%. Количество стафилококков увеличилось незначительно: *S. aureus* с 4,3% до 6,1%, *S. epidermidis* с 6,4% до 6,6%. В то же время количество *Lactobacillus* и *Enterococcus* значительно снизилось с 14,9% до 9,4%. Частота выявления дрожжеподобных грибов *Candida* увеличилась с 7,4% до 10%, а представителей группы кишечной палочки с 7,4% до 8,8%. Изменения содержания *Lactobacillus* и *Enterococcus* мы связываем со снижением уровня локального иммунитета и отсутствием специфического воздействия на микрофлору полости рта, по сравнению с пациентами I группы.

У пациентов II группы мы наблюдали ухудшение клинической картины. Преобладали пациенты с III степенью тяжести мукозита полости рта, которая характеризовалась наличием множественных изъязвлений на слизистой оболочке, выраженной

болезненностью и возможностью приема только жидкой пищи. Пациентов с I и IV степенью тяжести орального мукозита отмечено не было. II степень тяжести мукозита полости рта выявлена у 7 пациентов (33%). Сроки заживления эрозий и язв на слизистой оболочке полости рта увеличились до 12–14 дней. Изменения в составе микрофлоры II группы в динамике исследования представлены на рис. 5.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об усилении воспалительных процессов у пациентов II группы, ухудшении клинической картины орального мукозита, что сопровождалось прогрессированием дисбиотических изменений (рис. 6).

У больных II группы преимущественно отмечали дисбактериоз I–II и III степени тяжести. Количество пациентов с дисбактериозом I-II степени тяжести оставалось стабильно высоким — 76%. У 24% был диагностирован дисбактериоз III степени тяжести. К 14-му дню исследования пациентов с дисбиотическим сдви-

гом и показателями нормы отмечено не было.

### Выводы

У больных со злокачественными новообразованиями длительное применение цитостатических препаратов, общая и локальная иммуносупрессия приводят к нарушению баланса микрофлоры полости рта. Применение местных подходов профилактики орального мукозита позволило в значительной степени снизить процент тяжелых форм осложнений, а также нормализовать микробиоценоз полости рта. Оценка состояния слизистой оболочки полости рта, микробиоценоза, а также применение зубной пасты «R.O.C.S. baby душистая ромашка» с целью улучшения переносимости полихимиотерапии позволяют оптимизировать терапию детей с онкологическими заболеваниями.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е. М., Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в Рос-

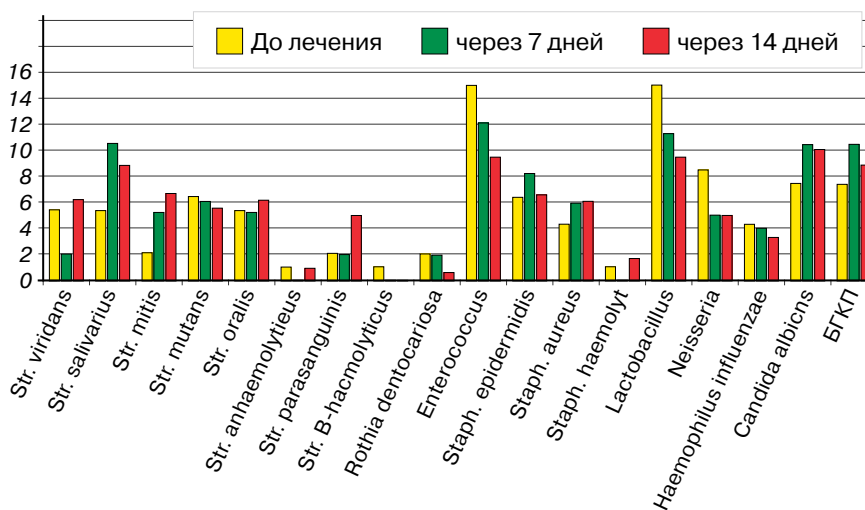


Рис. 5. Видовой состав микрофлоры ротовой жидкости (%) у пациентов II группы в динамике

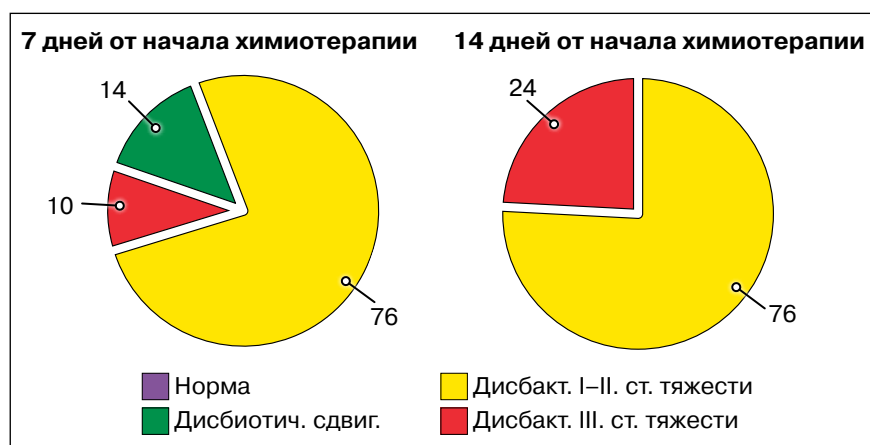


Рис. 6. Распределение больных II группы по степени тяжести дисбиоза

сии и странах СНГ в 2012 г. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. — 226 с.

Aksel' E. M., Davydov M. I. Statistika zlo-kachestvennyh novoobrazovanij v Rossii i strana-h SNG v 2012 g. — M.: Izdatel'skaja gruppa RONS, 2014. — 226 s.

2. Боровский Е. В., Леонтьев В. К. Биология полости рта. — М.: Медицина, 1991. — С. 227–237.

Borovskij E. V., Leont'ev V. K. Biologija ro-stosti rta. — M.: Medicina, 1991. — S. 227–237.

3. Буланов Д. В. Актуальные аспекты патоморфологической диагностики опухолей семейства саркомы Юинга: Дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2011. — С. 12–16.

Bulanov D. V. Aktual'nye aspekty patomorfo-logicheskoy diagnostiki opuholej semejstva sar-komy Juinga: Dis. ... kand. med. nauk. — Volgo-grad, 2011. — S. 12–16.

4. Иванова Н. М., Савлаев К. Ф., Шварова А. В. и др. Предварительные результаты высокодозной терапии метотрексатом остеосаркомы у детей // Детская онкология. 2006. №4. С. 30–35.

Ivanova N. M., Savlaev K. F., Shvarova A. V. i dr. Predvaritel'nye rezul'taty vysokodoznoj terapii metotretsatom osteosarkomy u detej // Detskaja onkologija. 2006. №4. S. 30–35.

5. Ламонт Р. Дж., Лантц М. С., Берне Р. А., Лебланк Д. Дж. Микробиология и иммунология для стоматологов. — М.: Практическая медицина, 2010. — С. 279–280.

Lamont R. Dzh., Lantc M. S., Berne R. A., Leblank D. Dzh. Mikrobiologija i immunologija

dlja stomatologov. — M.: Prakticheskaja medicina, 2010. — S. 279–280.

6. Сахарук Н. А. Микробная флора полости рта в норме и патологии. Морфология грибов рода Candida // Вестник ВГМУ. 2008. Т. 7. №2. С. 1–10.

Saharuk N. A. Mikrobnaja flora polosti rta v norme i patologii. Morfologija gribov roda Candida // Vestnik VGMU. 2008. T. 7. №2. S. 1–10.

7. Телетаева Г. М. Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений лекарственной терапией (тошнота и рвота, мукозиты, диарея) // Практическая онкология. 2009. Т. 10. №3. С. 158–167.

Teletaeva G. M. Profilaktika i lechenie zhe-ludochno-kishechnyh oslozhnenij lekarstvennoj terapije (toshnota i rvota, mukozity, diareja) // Prakticheskaja onkologija. 2009. T. 10. №3. S. 158–167.

8. Хазанова В. В., Рабинович И. М., Земская Е. А., Рабинович О. Ф., Дмитриева Н. А. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта // Стоматология. 1996. Т. 75. №2. С. 268.

Hazanova V. V., Rabinovich I. M., Zemskaja E. A., Rabinovich O. F., Dmitrieva N. A. Izuchenie mikrobiocenoza pri hronicheskikh zabolevanijah slizistoj obolochki polosti rta // Stomatologija. 1996. T. 75. №2. S. 268.

9. Bernstein M., Kovar H., Paulussen M et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management // The Oncologist. 2006. Vol. 11. P. 503–519.

10. Lalla R. V., Peterson D. E., Brennan M. T., Schubert M. M. Oral toxicity in the chemothera-

py. Source book. 4th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. — P. 115–135.

11. 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. №1. P. 61–77.

12. Logan R. M., Stringer A. M., Bowen J. M., Gibson R. J. et al. Is the pathobiology of chemotherapy — induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered? // Cancer Chemother. Pharmacol. 2009. Vol. 63. №2. P. 239–251.

13. Marulanda G. A., Henderson E. R., Johnson D. A. et al. Orthopedic surgery options for the treatment of primary osteosarcoma // Cancer Control. 2008. Vol. 15. №1. P. 13–20.

14. Naidu M. U. R., Ramana G. V., Rani P. U. et al. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy — induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer // Neoplasia. 2004. Vol. 6. P. 423–431.

15. Oliveira M. A., Martins E., Martins F., Wang Q. et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis // Oral Oncol. 2011. №47 (10). P. 998–1003.

16. Volpato L. E., Silva T. C., Oliveira T. M. et al. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis // Braz J Otorhinolaryngol. 2007. Vol. 73. №4. P. 562–568.

**Поступила 12.07.2016**

*Координаты для связи с авторами:*

*119921, г. Москва,*

*ул. Тимура Фрунзе, д. 16*