

**АНАЛИЗ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПО ДАННЫМ СОВРЕМЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ****Г. Р. Иминжанова**

Андижанский государственный медицинский институт

**Ключевые слова:** стоматологические осложнения, предраковые заболевания слизистой.**Таянч сўзлар:** тиш асоратлари, преанкероз мукозал касалликлар.**Key words:** dental complications, pre-cancerous mucosal disease.

Стоматологические осложнения у онкологических пациентов являются серьезной проблемой, возникающей на фоне проведения противоопухолевой терапии, такой как химиотерапия, радиотерапия и иммунотерапия. Эти методы лечения, наряду с ослабленным иммунитетом, могут приводить к развитию различных стоматологических патологий, включая мукозиты, ксеростомию, инфекции полости рта, остеонекроз челюстей и кариес. Данные осложнения не только снижают качество жизни пациентов, но и могут усложнять основное лечение, увеличивая риск инфекций и необходимости коррекции терапии. Важно разрабатывать комплексные программы профилактики и лечения стоматологических осложнений для онкологических больных с учетом их индивидуальных потребностей и состояния здоровья, чтобы минимизировать негативные последствия и улучшить их общее состояние.

**ЗАМОНАВИЙ АДАБИЁТЛАРГА КЎРА ДАВОЛАШ ФОНИДА САРАТОН КАСАЛЛИГИДА ТИШ АСОРАТЛАРИНИ ТАҲЛИЛ ҚИЛИШ****Г. Р. Иминжанова**

Андижон давлат тиббиёт институти, Андижон, Ўзбекистон

Саратон касаллигида мавҳум тиш асоратлари кимётерапия, радиотерапия ва иммунотерапия каби ўсмага қарши терапия фонида юзага келадиган жиддий муаммодир. Ушбу муолажалар иммунитетнинг заифлашиши билан бирга турли хил тиш патологияларининг ривожланишига олиб келиши мумкин, шу жумладан мукозит, ксеростомия, оғиз инфекциялари, жағнинг остеонекрози ва кариес. Ушбу асоратлар нафақат беморларнинг ҳаёт сифатини пасайтиради, балки асосий даволанишни мураккаблаштириши, инфекциялар хавфини ва терапияни тузатиш зарурлигини ошириши мумкин. Салбий оқибатларни минималлаштириш ва уларнинг умумий ҳолатини яхшилаш учун саратон касаллари учун тиш асоратларининг олдини олиш ва даволаш, уларнинг ўзига хос еҳтиёжлари ва соғлиғи ҳолатини ҳисобга олган ҳолда комплекс дастурларни ишлаб чиқиш муҳимдир.

**ANALYSIS OF DENTAL COMPLICATIONS IN ONCOLOGIC PATIENTS ON THE BACKGROUND OF TREATMENT ACCORDING TO THE DATA OF MODERN LITERATURE****G. R. Iminjanova**

Andijan state medical institute, Andijan, Uzbekistan

Dental complications in cancer patients are a serious problem arising against the background of antitumor therapy such as chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy. These treatments, along with compromised immunity, can lead to the development of various dental pathologies including mucositis, xerostomia, oral infections, jaw osteonecrosis and dental caries. These complications not only reduce the quality of life of patients, but can also complicate the underlying treatment, increasing the risk of infections and the need for corrective therapy. It is important to develop comprehensive programs for the prevention and treatment of dental complications for cancer patients, taking into account their individual needs and health status, in order to minimize negative consequences and improve their overall condition.

Мукозит представляет собой кратковременный побочный эффект химиотерапии, но при этом подобными осложнениями полости рта страдают в среднем от 20 до 40% пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию в обычных дозах [1, 5, 13]. Частота выше (до 80%) у тех, кто перенес трансплантацию гемопоэтических клеток (ТГК), а также у тех, кто готовился с использованием радиационно-содержащих схем и с использованием метотрексата.

Патологические процессы, лежащие в основе повреждения барьера слизистой оболочечки полости рта, сложны, и у пациентов, получавших традиционные цитотоксические химиотерапевтические препараты, возможно выделить ряд стадий [2, 3, 5,9,13]:

- инициирование, при которой лучевая и химиотерапия повреждают как ДНК, так и не-ДНК-мишени, напрямую и опосредованно через активные формы кислорода;
- повышение регуляции и генерация сигналов-мессенджеров, при которых первоначальное повреждение активирует транскрипционный фактор ядерного фактора каппа В, что приводит к выработке различных биологически активных белков, включая провоспалитель-

ные цитокины;

- по мере накопления провоспалительных цитокинов они напрямую повреждают окружающие ткани, и эффект усиливается через петли обратной связи. Эта фаза предшествует развитию явного клинического мукозита;
- изъязвление и воспаление в результате потери целостности слизистой оболочки приводит к клинически болезненным поражениям и способствует вторичной бактериальной колонизации;
- мукозит обычно проходит самостоятельно, и заживление начинается после ликвидации процессов поражения ткани.

Группой по изучению мукозита Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии рака/Международного общества онкологии полости рта (MASCC/ISOO) была проведена оценка риска и тяжести поражения слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта, связанной с выбранными таргетными агентами. Мета-анализ включал данные 85 исследований сравнения таргетного препарата со стандартными схемами лечения [6]. Мукозит полости рта встречался значительно чаще среди пациентов, получавших бевацизумаб, эрлотиниб, сорафениб, сунитиниб, хотя эта разница ограничивалась мукозитом низкой степени тяжести. Клиническое значение этих результатов неясно, учитывая низкую частоту возникновения и легкую степень тяжести. Напротив, диарея встречалась значительно чаще при применении большинства изученных целевых агентов со скорректированным относительным риском от 1,5 до 4,5. На каждые 3-5 пациентов, получающих эти таргетные препараты, по сравнению с традиционными схемами будет наблюдаться дополнительный пациент с диареей.

На степень и тяжесть мукозита полости рта у онкологических пациентов влияют многочисленные факторы, включая конкретный препарат, дозу, способ и частоту введения, индивидуальную переносимость препарата пациентом, генетические варианты в путях метаболизма препарата, иммунные процессы и механизмы повреждения/восстановления клеток [7]. Наиболее надежные данные подтверждают, что дозиметрические параметры являются ключевыми предикторами риска мукозита.

Как правило, специфичные для клеточного цикла ДНК (например, блеомицин, фторурацил и метотрексат) более токсичны для ротовой полости, чем неспецифичные для клеточной фазы препараты (например, циклофосфамид, ципластин, антрациклины) [8]. Некоторые лекарства (например, метотрексат, этопозид) могут секретироваться в слюну, и предполагается, что это может увеличить вероятность «стоматотоксичности». Обычными цитотоксическими препаратами, используемыми для лечения рака, который чаще всего вызывает мукозит, являются: цитарабин, доксорубин, этопозид (высокая доза), мелфалан (высокая доза), FU (график болюсного введения), метотрексат.

Диапазон зарегистрированных показателей заболеваемости стоматитом у пациентов, получающих молекулярно-направленные агенты, широк и зависит от класса агента. Оральный мукозит отмечается у 30–40% пациентов, получающих терапию перорально активными ингибиторами тирозинкиназных рецепторов (сунитиниб, сорафениб, ленватиниб, регорафениб), которые нацелены, среди прочего, на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов, у 25% пациентов, получавших ингибитор циклин-зависимой киназы 4/6 (палбоциклиб), у 20% пациентов, получавших ингибитор PARP (нирапариб), 10-46% пациентов, получавших препараты, нацеленные на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) (цетуксимаб, эрлотиниб, дакомитиниб, мобоцетиниб). В большинстве случаев клинические проявления мукозита имеют легкую или умеренную степень выраженности [10,11,13]. Более высокие показатели стоматита (72% для всех степеней, 9% 3 степени и выше) наблюдаются при приеме афатиниба, а также ингибиторов рецепторов фактора роста фибробластов (56% для всех классов, 9% для 3 класса и выше) [4,6,9]. Большинство случаев применения всех этих агентов протекают в легкой форме.

Кроме того, поражения слизистой оболочки полости рта (как типичные изъязвления, из-за нарушения целостности слизистой оболочки, так и афтозные элементы с проявлениями воспаления) наблюдались у 73% пациентов, получавших ингибиторы mTOR [3,5,10,11]. По данным обзоров, стоматит, связанный с приемом ингибиторов mTOR, был наиболее частым нежелательным явлением (73%), на его долю приходилось почти 30% случаев сниже-

ния дозы и наиболее частое проявление дозолIMITИРУЮЩЕЙ токсичности (53%) [11].

Токсичность слизистой оболочки, связанная с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек, включает заболевания пародонта и стоматит, а также красный плоский лишай полости рта, ксеростомию и, в редких случаях, состояние, подобное болезни Шегрена, поражающее слюнные железы, и пемфигоидоподобные поражения слизистых оболочек [12, 13].

Мукозит обычно является самоограничивающимся явлением. После традиционной цитотоксической химиотерапии, которая обычно проводится эпизодически, в циклах, поражения слизистой оболочки начинают спонтанно разрешаться в течение нескольких дней и обычно полностью заживают в течение 10–14 дней после начала заболевания, часто улучшение сочетается с восстановлением нейтрофилов [5]. Тяжелые (3 или 4 степени) симптомы могут потребовать снижения дозы во время последующих циклов лечения. Однако лишь в редких случаях терапия прекращается из-за тяжелой токсичности слизистой оболочки. Оральный мукозит, наблюдаемый при применении молекулярно-направленных агентов, в целом менее серьезный, чем при использовании обычных цитотоксических агентов [8, 10]. При эпизодическом применении ингибиторов mTOR (например, цетуксимаба) мукозит обычно проходит самостоятельно. Однако при применении ингибиторов тирозинкиназы, которые вводятся непрерывно и ежедневно, мукозит может быть постоянным, хотя он может уменьшаться с течением времени или после нескольких недель перерыва в терапии, в зависимости от конкретного препарата. Клиническая картина обычно представлена четко выраженным афтозным стоматитом.

Мукозит, связанный с ингибиторами иммунных контрольных точек, имеет различную картину, но часто с лихеноидными проявлениями. Лихеноидные реакции полости рта обычно проявляются сетчатыми белыми полосками (стрии Уикхема) или эрозивными поражениями. Хотя мукозит потенциально тяжелый, он, как правило, имеет низкую степень тяжести.

Таким образом, на современном этапе развития медицины, существует четкое понимание связи стоматологической патологии с различными вариантами новообразований, а также имеются доказательства негативного влияния противоопухолевой терапии на ородентальный статус. В свете вышеизложенного остается значимым вопрос своевременной диагностики и профилактики заболеваний пародонта у онкологических больных, в том числе в условиях влияния региональных климатических и социальных факторов. Предложенные в настоящее время рекомендации международных стоматологических сообществ эффективно снижают риск мукозитов у онкологических больных, однако применение стоматологического скрининга в аспекте поражений пародонта изучен недостаточно.

#### Использованная литература:

1. Успенская О.А., Казарина Л.Н., Шевченко Е.А. Изменения местного иммунитета полости рта у пациенток с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне урогенитальной инфекции// Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 1-1. - С. 1365.
2. Элтинг Л.С., Чанг Ю., Парелкар П., Бурс-Дутс К., Мишле М., Хита Г. и др. Риск повреждения слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта у пациентов, получающих выбранные таргетные препараты: метаанализ. PMID: 23636648. DOI: 10.1007/s00520-013-1821-8
3. Bowen J., Al-Dasooqi N., Bossi P., et al. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Support Care Cancer* 2019; 27:4023.
4. Voers-Doets C.B., Epstein J.B., Raber-Durlacher J.E., et al. Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: a structured literature review. *Oncologist* 2012; 17:135.
5. Elting L.S., Chang Y.C., Parelkar P., et al. Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury among patients receiving selected targeted agents: a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2013; 21:3243.
6. Epstein J.B., Schubert M.M. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17:1767.
7. Jacob J.S., Dutra B.E., Garcia-Rodriguez V., et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Oral Mucositis Associated With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19:1415.
8. Martins F., de Oliveira M.A., Wang Q., et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncol* 2013; 49:293.

9. Rugo H.S., Hortobagyi G.N., Yao J., et al. Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy. *Ann Oncol* 2016; 27:519.
10. Shameem R., Lacouture M., Wu S. Incidence and risk of high-grade stomatitis with mTOR inhibitors in cancer patients. *Cancer Invest* 2015; 33:70.
11. Watters A.L., Epstein J.B., Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol* 2011; 47:441.
12. Wu Y.L., Cheng Y., Zhou X., et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1454.
13. Dilfuzahon Mamarasulova and Yuriy Azizov. Significance of diagnostic of hpv testing and cytosopic studies in the aspect of gynecological screening detecting cervical pathology in women. *BIO Web of Conferences* 65, 05006 (2023) <https://doi.org/10.1051/bioconf/20236505006> EBWFF 2023.