

ЛИТЕРАТУРА

1. *Антонян Р.Г.* Результаты тимпаноластики в зависимости от состояния вентиляционной функции слуховой трубы при адгезивном среднем отите. Тез. докл. V Всерос. съезда оториноларингологов. Ижевск 1984; 278—280.
2. *Бакулина Л.С.* Роль и место антиоксидантной терапии в комплексе лечения воспалительных заболеваний среднего уха. Рос оторинолар 2008;2:23—27.
3. *Дмитриев Н.С., Милешина Н.А.* Хирургическое лечение больных с экссудативным средним отитом. Вестн оторинолар 2003;6:49—51.
4. *Долгих В.Г.* Слуховая труба и тимпаноластика. Вестн оторинолар 1984;2:79—87.
5. *Лебедев Ю.А.* К вопросу о формах мастоидального воспаления при хроническом секреторном среднем отите. Мат. XVI съезда оториноларингологов РФ. Ст.-Петербург: РИА-АМИ 2001; 91—94.
6. *Меланьин В.Д., Хоров О.Г.* Принципы лечения неосложненных форм эпи- и мезотимпанита. Вестн оторинолар 1999;4:8—11.
7. *Косяков С.Я., Пискунов Г.З., Алексеевская О.А., Кириллов Г.М.* Новые подходы к консервативному лечению хронического гнойного среднего отита и принципы функциональной хирургии уха. Вопросы и ответы. М 2007.
8. *Пискунов Г.З., Алексеевская О.А.* Воздействие Фенспирида на двигательную активность цилиарного аппарата после острого риносинусита. Рос ринол 2008;2:45.
9. *Пискунов Г.З., Пискунов С.З.* Воспаление слизистой оболочки. М 2008; 1—36.
10. *Полякова С.Д., Попова Е.А.* Мукоцилиарный транспорт, как критерий эффективности применения топических глюкокортикостероидов в лечении аллергических ринитов и экссудативных средних отитов. Рос оторинолар 2008;3:95—98.
11. *Саутина О.Ю.* Совершенствование методов и тактики лечения экссудативного среднего отита. Вестн оторинолар 2006;6:80—84.
12. *Тарасов Д.И., Федорова О.К., Быкова В.В.* Заболевания среднего уха. М: Медицина 1988; 146—180.
13. *Тос М.* Руководство по хирургии среднего уха. Том 1. Подходы, мiringопластика, оссиклопластика и тимпаноластика. Пер. с англ. А.В. Давыдова. Томск: СГМУ 2004; 412.
14. *Fgicsek M., Gubriel M.* Long-term results of tube insertion in treating otitis media with effusion. Orv Hetil 2000;141:22:1185—1187.
15. *Frayssse B., Furia F.* Value of fenspiride (pneumorel 80 mg) in the preoperative treatment of chronic seromucous otitis. Vie Med 1984;23:2:943—948.

* * *

Комбинированный растительный препарат в профилактике и лечении мукозита, индуцированного цитотоксической терапией

Д.м.н., проф. Т.Н. ПОПОВА¹, к.м.н., асс. Т.П. СПИРИНА, врач Е.А. КУЗЕВАНОВА

Combination herbal preparation in the prevention and treatment of cytotoxic therapy-induced mucositis

T.N. POPOVA, T.P. SPIRINA, E.A. KUZEVANOVA

Кафедра онкологии ФПК ППС Саратовского государственного медицинского университета

Ключевые слова: мукозит, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, противоопухолевое лечение.

Key words: mucositis, gastrointestinal cancer, breast cancer, antitumor treatment.

Поражение слизистой оболочки полости рта (мукозит) — наиболее частое осложнение системной цитостатической терапии, что является следствием угнетения регенеративной способности клеток слизистой оболочки, скорость обновления которых в полости рта обычно находится в пределах 7—14 сут. Прямая стоматотоксичность, как правило, обнаруживается через 5—7 сут после назначения противоопухолевого лечения.

Первые проявления мукозита начинаются с покраснения (эритемы) и прогрессируют путем образования солитарных, белых приподнятых бляшек, слегка болезненных при надавливании, псевдомембранозных болезненных

поражений, приводящих к дисфагии. Гистологически отмечается отек, сочетающийся с сосудистыми изменениями — утолщением внутренней оболочки кровеносных сосудов, уменьшением их просвета, деструкцией эластических и мышечных волокон сосудистой стенки. Потеря основной мембраны эпителиальных клеток сказывается на состоянии подлежащей соединительнотканной стромы, нарушается иннервация, появляются боли. На этом фоне присоединяющаяся оральная инфекция способствует дальнейшему усилению мукозита. Наиболее часто поражается слизистая оболочка губ, мягкого неба, дна полости рта и вентральной поверхности языка.

Различают четыре фазы в развитии поражений слизистой оболочки полости рта: первая — воспалительная или

© Коллектив авторов, 2009

© Вестник оториноларингологии, 2009

Vestn Otorinolaringol 2009; 6: 80

¹e-mail: ptn@renet.ru

сосудистая, вторая — эпителиальная, третья — язвенная (бактериальная), четвертая — стадия восстановления.

Воспалительная фаза сопровождается выделением из эпителиальной и подлежащей соединительной ткани цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкины), которые и определяют локальное поражение тканей. Цитостатики также способствуют усилению васкуляризации тканей, вызываемой интерлейкином-1. В эпителиальной фазе в результате уменьшения скорости обновления эпителия появляется атрофия слизистой оболочки. Первые две фазы обычно занимают промежуток времени длительностью до 5 дней.

В третьей фазе симптомы нарастают: слизистая оболочка эрозируется и покрывается фибриновым псевдомембранозным налетом. Эта фаза развивается на фоне максимальной нейтропении и продолжается 6—12 сут, однако при отсутствии специального лечения может затягиваться на более длительный срок.

Фаза выздоровления (четвертая) характеризуется восстановлением скорости эпителиального обновления (пролиферации и дифференцировки) локальной микробной флоры, что происходит на фоне увеличения числа лейкоцитов в периферической крови. Временной интервал этой фазы — с 12-го по 16-й день — может пролонгироваться при неадекватных терапевтических мероприятиях [3].

К прямым факторам риска развития мукозита у онкологических больных, кроме цитотоксического лечения, радиационного воздействия и предшествующих заболеваний слизистой оболочки, являются возраст, пол, недостаток питания. Так, у женщин стоматит возникает чаще, чем у мужчин, и протекает тяжелее. У больных молодого возраста он наблюдается чаще, чем в старшем возрасте.

Непрямыми факторами риска являются угнетение функции гемопоэтического костного мозга, снижение иммунитета, уменьшение секреции иммуноглобулина А, инфекция, имеющаяся в полости рта (бактериальная, вирусная, грибковая).

На тяжесть течения мукозита, обусловленного противоопухолевым лечением, оказывает большое влияние состояние слизистой оболочки рта до назначения цитостатиков [2]. В связи с этим до начала противоопухолевой терапии рекомендуется максимально возможная санация полости рта.

Наибольшей и непосредственной стоматотоксичностью обладают антрациклины (рубомидин, доксорубин, фарморубин), алкилирующие агенты (циклофосфан, миелосан, прокарбазин, тиофосфамид, эмбихин), таксаны (паклитаксел и доцетаксел), винкаалкалоиды (винкристин, винбластин, навельбин), антиметаболиты (метотрексат, фторурацил, гидроксимочевина, цитарабин, меркаптопурин, тиогуарин) и противоопухолевые антибиотики (дактиномицин, блеомицин, митомицин, митрамицин) [3].

Мукозит, обусловленный противоопухолевым лечением, подлежит комплексной терапии. Прежде всего необходимо назначение препаратов, обладающих прямым цитопротективным действием, таких как сукральфат, простагландины (динопростон), антипростагландины (индометацин внутрь), кортикостероиды (аэрозоль беклазона преимущественно при радиационном мукозите), витамин Е и другие антиоксиданты (этиол), бета-каротин (внутри), нитрат серебра (смазывание 0,25—2% раствором). Применяют системно также препараты гемопоэ-

тических колониестимулирующих факторов (в основном профилактически). Достаточно эффективным средством в профилактике и лечении стоматита, возникающего на фоне лучевой терапии, зарекомендовал себя бензидамина гидрохлорид [1].

В настоящее время важное место в профилактике и лечении мукозита, развившегося после цитотоксического лечения, занимает растительный лекарственный препарат тонзилгон Н.

Тонзилгон Н («Бионорика АГ», Германия) — комбинированный препарат, содержащий водно-спиртовые экстракты лекарственного растительного сырья: корня алтея, цветков ромашки, травы хвоща, листьев грецкого ореха, травы тысячелистника, коры дуба и травы одуванчика лекарственного. Фармакологические свойства препарата обусловлены биологически активными веществами, входящими в состав препарата. Тонзилгон Н обладает противовоспалительным и антисептическим действием. Активные компоненты, входящие в состав ромашки, алтея и хвоща, способствуют повышению активности неспецифических факторов защиты организма. Полисахариды, эфирные масла и флавоноиды ромашки, алтея и тысячелистника, танины коры дуба оказывают противовоспалительное действие и способствуют уменьшению отека слизистой оболочки дыхательных путей.

Показаниями к применению препарата тонзилгон Н являются:

— острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит);

— профилактика осложнений при респираторных вирусных инфекциях и как дополнение к терапии антибиотиками при бактериальных инфекциях.

В нашей клинике тонзилгон Н применялся для профилактики и лечения мукозита, возникающего после проведения системной химиотерапии у больных раком желудка, толстой кишки и молочной железы.

Для оценки тяжести мукозита, вызванного противоопухолевой терапией, использовалась достаточно простая схема: 0 — мукозита нет; 1 — наличие безболезненных язвочек, эритемы или умеренных болезненных ощущений; 2 — болезненная эритема, отек или язвочки, которые мешают пациенту есть; 3 — пациенту требуется парентеральное питание (National Cancer Institute, США).

В клинике кафедры онкологии ФПК и ППС эффективность тонзилгона Н в профилактике и лечении мукозита, индуцированного цитостатической терапией, изучали у 26 пациентов.

Большинство (84,3%) больных были старше 50 лет. Тонзилгон Н применялся при адьювантной химиотерапии у 12 больных раком желудка, у 11 — раком толстой кишки и у 3 — раком молочной железы. При раке желудка и раке толстой кишки использовались весьма агрессивные препараты (фторурацил, лейковорин, эпозид), после которых стоматит возникал у каждого второго больного.

После повторных курсов в связи с кумулятивной токсичностью цитостатических препаратов частота осложнений увеличивалась практически до 100%.

Для профилактики возможных осложнений со стороны слизистой оболочки полости рта после курса химиотерапии тонзилгон Н назначался по 25 капель 3 раза в день в течение 7—10 дней.

В остром периоде развития осложнений с лечебной целью препарат назначался по 25 капель 5—6 раз в день

до исчезновения симптомов мукозита. После ослабления остроты заболевания лечение тонзилгоном Н продолжалось еще в течение 1 нед в профилактическом режиме.

Для более объективной оценки эффекта тонзилгон Н применялся с учетом анамнестических данных об осложнениях после первого курса лечения. Если проявлений мукозита не отмечалось, тонзилгон Н после второго курса назначали в профилактическом режиме в течение 7—10 дней после окончания лечения.

В случае осложнения после предыдущего курса тонзилгон Н назначали в лечебной дозировке также в течение 7—10 дней.

Капли тонзилгон Н больные принимали внутрь в неразбавленном виде, подержав некоторое время во рту перед проглатыванием.

При раке молочной железы мукозитом заболевают гораздо реже, поэтому больные этой группы ($n=3$) получали тонзилгон Н только при развитии заболевания.

Всего проведено 48 профилактических курсов тонзилгона Н 18 больным. На этом фоне ни у одного больного не было отмечено признаков мукозита.

С лечебной целью проведено 23 курса лечения тонзилгоном Н у 8 больных с симптомами мукозита, из них у 5 — с I—II степенью осложнения и у 3 — с III степенью.

У больных с мукозитом I—II степени лечебный эффект имел место уже через 1 сут: уменьшалось ощущение жжения в полости рта, снижалась интенсивность гиперемии и отека слизистой оболочки. Через 5—7 дней исчезали все признаки воспаления.

При мукозите III степени симптомы купировались в течение 10—12 дней. При этом значительное облегчение состояния больные отмечали уже с 4—6-го дня приема тонзилгона Н.

Таким образом, тонзилгон Н оказался весьма эффективным средством профилактики и лечения мукозита у больных, получающих цитотоксические препараты. Этот препарат можно рекомендовать после каждого курса химиотерапии всем больным, которым проводится ПХТ по особо агрессивным схемам (в частности, при раке желудочно-кишечного тракта).

Тонзилгон Н доступен и удобен в применении, что особенно важно для больных с осложнениями, возникшими в домашних условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канаев С.В., Гершанович М.Л. Роль препарата тантум верде в профилактике и лечении поражений слизистой оболочки полости рта при цитостатической терапии и облучении у онкологических больных. *Вопр онкол* 2004;50:5:618—622.
2. Conference C. Oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention and treatment. *Con Med* 1989; 53: 595—603.
3. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649—655.