

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.392.8-085.277.3-06:616.31-018.73

*Серазетдинова А.Р., Кириллова В.П., Трунин Д.А., Федорина Т.А., Лямин А.В., Нетроглова Л.А., Постников М.А., Султанова Н.И.*

## ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ПРИЕМА ИМАТИНИБА

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», 443099, Самара, Россия

*В работе рассмотрены изменения слизистой оболочки полости рта больных хроническим миелолейкозом, получающих лечение иматинибом. Продолжительность цитостатической терапии 3–5 лет. Используются клинический, цитологический, микробиологический и вирусологические методы исследования. Полученные результаты позволили разработать клинические рекомендации для врачей-стоматологов по ведению больных хроническим миелолейкозом.*

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз; слизистая оболочка полости рта; микрофлора полости рта; дисбактериоз; кандидоз; иматиниб; вирус Эпштейна–Барр.

**Для цитирования:** Серазетдинова А.Р., Кириллова В.П., Трунин Д.А., Федорина Т.А., Лямин А.В., Нетроглова Л.А., Постников М.А., Султанова Н.И. Характеристика изменений слизистой оболочки полости рта больных хроническим миелолейкозом на фоне приема иматиниба. *Российский стоматологический журнал.* 2016; 20 (1): 32-35. DOI 10.18821/1728-2802 2016; 20 (1): 32-35

Serazetdinova A.R., Kirillova V.P., Trunin D.A., Fedorina T.A., Lyamin A.V., Netrogolova L.A., Postnikov M.A., Sultanova N.I.

DESCRIPTION OF CHANGES OF MUCOUS MEMBRANE OF CAVITY OF MOUTH OF PATIENTS BY A MYELOSIS ON A BACKGROUND THE RECEPTION OF IMATINIB

«Samara state medical University», 443099, Samara, Russia

*The changes of mucous membrane of cavity of mouth of patients are in-process considered a myelosis, recipient treatment of imatinib. Duration of cytostatic therapy 3–5. The clinical is used, cytologic, microbiological and virologic methods of research. The got results allowed to work out clinical recommendations for doctors-stomatologies on the conduct of patients a myelosis.*

**Key words:** myelosis; mucous membrane of cavity of mouth; microflora of cavity of mouth; disbakterioz; candidiasis; imatinib; virus Epstein is Barr.

**For citation:** Serazetdinova A.R., Kirillova V.P., Trunin D.A., Fedorina T.A., Lyamin A.V., Netrogolova L.A., Postnikov M.A., Sultanova N.I. Description of changes of mucous membrane of cavity of mouth of patients by a myelosis on a background the reception of imatinib. *Rossiyskiy stomatologicheskij zhurnal.* 2016; 20 (1): 32-35. DOI 10.18821/1728-2802 2016; 20 (1): 32-35

**For correspondence:** Serazetdinova Anastasiya Ravil'evna, clinical resident Department of dentistry «Samara state medical University», E-mail: serazetdinova-a@mail.ru.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 24.12.15

Accepted 28.12.15

### Введение

Как известно, хронический миелолейкоз (ХМЛ) – это клональный миелолиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических клетках-предшественниках, с неизвестной до сих пор этиологией [1–3]. Это первая диагностированная форма лейкоза и первое онкологическое заболевание человека, для которого характерна специфическая хромосомная аномалия – так называемая филадельфийская хромосома (ph) [2, 4, 5].

Заболеваемость ХМЛ в Российской Федерации составляет 1–1,5 случая на 100 000 населения в год (15–20% от всех случаев гемобластозов у взрослых). В странах Европы и Северной Америки занимает третье место после острых лейкозов и хронического миелолейкоза, в Японии, Китае и Индонезии – второе место. Болеют преимущественно люди среднего возраста, пик заболевания приходится на 30–50 лет,

около 30% составляют больные старше 60 лет. Мужчины болеют несколько чаще женщин (в соотношении 1:1,5) [1, 2].

Начинается ХМЛ с неспецифических общесоматических симптомов, таких как слабость, головокружение, повышенная утомляемость, потливость, особенно в ночное время. Часть больных отмечают жалобы на тяжесть и периодические тупые боли в левом подреберье, а также желтушность склер и кожных покровов [7]. Однако вышеперечисленные симптомы, к сожалению, длительное время не являются поводом обращения к участковому терапевту. Тем не менее имеется ряд жалоб, обусловленных угнетением не только общего, но и местного иммунитета, такие как белый налет на языке, сухость в полости рта, кровоточивость десен при чистке зубов и многие другие.

Таким образом, зачастую именно к стоматологам обращаются пациенты со столь серьезным, в части случаев еще не диагностированным онкогематологическим заболеванием, любые неосторожные манипуляции при котором могут привести к его резкому прогрессированию.

Поэтому для качественного планирования стоматологического лечения больных хроническим миелолейкозом важно ориентироваться в его основных аспектах.

**Для корреспонденции:** Серазетдинова Анастасия Равильевна, клинический ординатор кафедры стоматологии ИПО ГБОУ ВПО СамГМУ, E-mail: serazetdinova-a@mail.ru

На сегодняшний день патогенез ХМЛ окончательно изучен и представляет собой перенос генетического материала между хромосомами 9 и 22. В результате подобной транслокации образуется слитный ген BCR-ABL, являющийся основой специфической филадельфийской хромосомы (ph). Продуктом указанного гена является белок p210-тирозинкиназа с повышенной активностью.

Он участвует в регуляции сигналов, ответственных за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз. Появление BCR-ABL-тирозинкиназы в гемопоэтических предшественниках приводит к нарушению нормального функционирования клеток, усилению их пролиферативной активности, блокированию процессов апоптоза и соответственно злокачественной трансформации. Со временем клетки, содержащие патологический белок, вытесняют нормальные стволовые клетки, в организме больного накапливаются незрелые предшественники гранулопоэза, образуются экстрамедуллярные очаги гемопоэза в различных органах и тканях, а также подавляется эритропоэз и мегакариопоэз [8–10]. В итоге патологические изменения затрагивают все системы и органы и частично подкрепляются сопутствующей цитостатической терапией.

Согласно четвертому изданию ВОЗ от 2008 г., клинически ХМЛ в своем развитии проходит три фазы: хроническую фазу (примерно в 80%), которая легко контролируется стандартной химиотерапией, нестабильную фазу акселерации (15%) и фазу бластного криза (5%).

В хронической фазе течение заболевания сравнительно доброкачественное. Самочувствие больных, как правило, удовлетворительное. Клиническая картина болезни по мере прогрессии ХМЛ резко ухудшается и в фазу акселерации и бластного криза характеризуется глубокой тромбоцитопенией с геморрагическими осложнениями, анемией, опухолевой интоксикацией с лихорадкой, потливостью, выраженной слабостью и болями в костях и/или в брюшной полости вследствие органомегалии. В бластном кризе ХМЛ больные погибают в основном от геморрагических или инфекционных осложнений, а также от полиорганной недостаточности вследствие опухолевой интоксикации [9, 11].

Отметим, что в настоящее время терапия хронического миелолейкоза включает ряд современных препаратов, способных взаимодействовать с ключевыми злокачественными молекулярными механизмами. Однако на протяжении уже больше 10 лет предпочтение в лечении ХМЛ отдается иматинибу (иматинибамезилат, Гливек®), механизм действия которого связан с блокированием активности ABL-тирозинкиназы [9, 12–14]. В итоге гематологическая ремиссия достигается в хронической стадии болезни у 90–95% больных (у всех полная), у 70% больных в стадии акселерации (у половины полная) и у 30% при бластном кризе (у половины с возвратом в хроническую стадию болезни) [1, 2, 5]. Тем не менее, к сожалению, пока не изобрели лекарственные средства без побочных действий на нормально функционирующие системы и органы, в нашем случае на слизистую оболочку полости рта. Лишь комплексный анализ имеющихся жалоб и клинических проявлений позволит врачу-стоматологу спланировать корректную терапию.

Цель нашего исследования – изучить характер изменений слизистой оболочки полости рта больных ХМЛ на фоне приема иматиниба.

## Материал и методы

Работа проводилась на базе отделения гематологии № 1 кафедры патологической анатомии человека и микробиологического отдела КДЛ клиник ГБОУ ВПО СамГМУ МЗ РФ. Были обследованы 45 больных (25 мужчин и 20 женщин) ХМЛ в возрасте от 40 до 74 лет.

Все пациенты находились в хронической фазе ХМЛ, для которой характерны следующие лабораторные показатели:

- лейкоцитоз за счет зрелых форм нейтрофилов;
- число бластных клеток в периферической крови и костном мозге менее 10%;
- базофилы крови в количестве менее 20%;
- тромбоцитоз, превышающего или равного  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Основным препаратом в обследуемой группе является иматиниб, длительность терапии в среднем 3–5 лет. Критерий ее эффективности – полная гематологическая ремиссия (у 90% исследуемых), частичная гематологическая ремиссия (соответственно у 10%) и у 100% частичный цитогенетический ответ (1–35% филадельфийской хромосомы).

Все пациенты находились на амбулаторном лечении с кратностью посещения лечащего гематолога 2 раза в год и предъявляли разносторонние жалобы локального (в полости рта) и общего характера.

Для комплексной диагностики имеющихся изменений решено провести цитологическое, микробиологическое и вирусологическое исследования.

Цитологический метод исследования заключался в двукратном полоскании полости рта 10 мл фосфатно-солевым раствором с ЭДТА утром с предварительной стандартной чисткой зубов за час до процедуры. Далее клетки осаждали центрифугированием при 1000 оборотах в течение 5 мин, по истечении которых готовили суспензию в эмбрионально-телячьей сыворотке. Из полученной суспензии получали мазки, фиксировали их 96° спиртом, окрашивали 1% водным раствором метиленового синего и микроскопировали под 1000-кратным увеличением.

Микробиологическая диагностика заключалась в сборе проб со слизистой оболочки ротовой полости утром натощак до приема пищи после чистки зубов пастой без бактерицидных или бактериостатических добавок и ополаскивания рта теплой кипяченой водой. Для сбора материала использовали зонд-тампоны из транспортировочных пробирок со средами для хранения и транспортировки биологического материала для микробиологического исследования. Материал тщательно собирали сухим стерильным ватным зонд-тампоном со слизистой оболочки щек, основания языка и десен. Пробирки доставляли в лабораторию в течение суток в изотермических условиях при комнатной температуре. Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью коммерческих тест-систем по биохимическим признакам.

В связи с участвовавшими в последнее время случаями диагностики вируса Эпштейна–Барр в полости рта у иммунокомпрометированных больных было решено провести ПЦР-диагностику на его ДНК в слюне у обследуемой нами группы больных ХМЛ.

## Результаты

Сбор анамнеза позволил выявить обширный спектр жалоб как общесоматического характера, так и локального в полости рта с момента начала приема иматиниба и по настоящее время (рис. 1, 2).

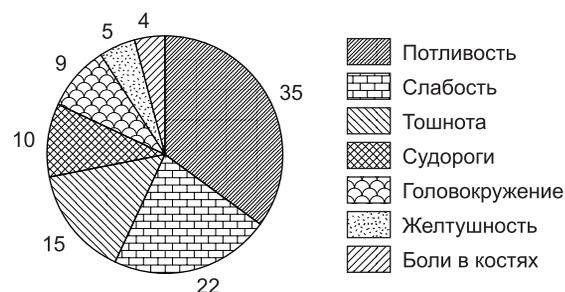


Рис. 1. Побочные действия общесоматического характера вследствие приема Гливека (в %).

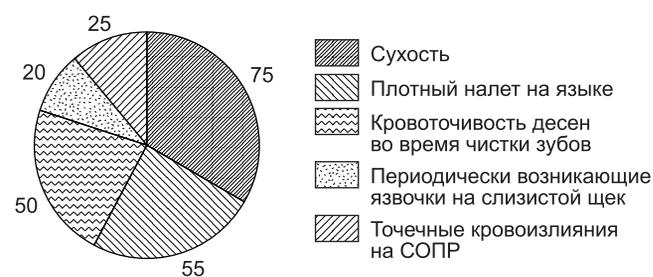


Рис. 2. Частота жалоб (в %) в полости рта на фоне приема Гливека.

Несмотря на то что на сегодняшний день этиология хронического миелолейкоза окончательно не изучена, мы на основании исследованной группы пациентов можем с уверенностью утверждать присутствие в большинстве случаев стрессового фактора, а также ионизирующего излучения (рис. 3).

Дальнейший клинический осмотр больных хроническим миелолейкозом подтвердил все основные вышеприведенные жалобы (см. рис. 2). Так, при осмотре полости рта в первую очередь обращает на себя внимание выраженная у всех пациентов гиперплазия слизистой оболочки щек в дистальных отделах, имеющая типичную бугристую поверхность со сниженной степенью увлажненности и единичными петехиями (рис. 4 на вклейке).

У половины (у 22 из 45) обследованных на дорсальной поверхности языка выявлен бело-желтый плотный налет, не снимаемый при поскабливании шпателем, сопровождающийся жалобами на периодическое ощущение жжения в языке (рис. 5 на вклейке). Логичным было предположить диагноз «хронический гиперпластический кандидоз», однако назначение антимикотиков правильнее отложить до его лабораторного подтверждения.

У второй половины (у 23 из 45) обследованных на слизистой оболочке языка выявлены изменения иного характера: гиперплазия желобоватых, листовидных и нитевидных сосочков, а также лимфоидной ткани у корня языка (рис. 6 на вклейке).

Все перечисленные изменения на слизистой оболочке полости рта вполне объяснимы угнетением как общего, так и неспецифического местного иммунитета на фоне ХМЛ и сопутствующей цитостатической терапии иматинибом. Действительно, результаты цитологического исследования во всех 45 образцах показали во-первых, присутствие пластов эпителиальных клеток, что является нормой, во-вторых, полное отсутствие полиморфно-ядерных лейкоцитов, что указывает на неполноценность, а, возможно, и угнетение фагоцитоза.

Отсюда вполне логичен следующий результат цитологического анализа – конгломераты микроорганизмов, так назы-

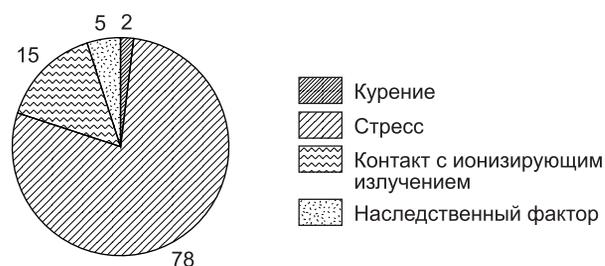


Рис. 3. Выявленные (в %) этиологические факторы хронического миелолейкоза.

## Результаты микробиологического исследования

| Выделенные условно-патогенные микроорганизмы | Частота встречаемости, % |
|--|--------------------------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                 | 37                       |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                  | 23                       |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                    | 16                       |
| <i>Hafnia alvei</i>                          | 9                        |
| <i>Escherichia coli</i>                      | 7                        |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                 | 6                        |
| <i>Citrobacter spp.</i>                      | 2                        |

ваемые муравейники (более 10 микробных клеток на 1 эпителиальную клетку).

Дальнейшее микробиологическое исследование выявило ряд микроорганизмов, не присущих для биотопа ротовой полости, а обитающих в норме в толстом кишечнике (см. таблицу).

Полученные результаты позволили нам у 80% больных ХМЛ при наличии одного условно-патогенного штамма поставить диагноз «дисбиотический сдвиг», а у остальных 20% – «дисбактериоз» 1-й степени (по классификации В. В. Хазановой и соавт. [16]).

Грибы рода *Candida* были обнаружены лишь у 10 (45%) пациентов, т. е. почти у половины обследованных с предварительным диагнозом «хронический гиперпластический кандидоз». У них в соответствии с вышеуказанной классификацией, мы ставили диагноз «дисбактериоз» 4-й степени. В свою очередь у второй половины пациентов бело-желтый плотный налет на языке был вызван негрибковой флорой, вероятно, микрофлорой, представленной в таблице.

Таким образом, мы видим четкую взаимосвязь между угнетением основных звеньев иммунитета, побочными действиями цитостатической терапии и глубоким нарушением соотношения микроорганизмов в составе микробиоты слизистой оболочки полости рта больных ХМЛ.

Поэтому обнаружение ДНК вируса Эпштейна–Барр в слюне данных пациентов в количестве от 10 000 до 3 000 000 копий на единицу объема при норме не более 10 является вполне закономерным результатом. Соответственно у второй половины больных ХМЛ клиническая картина, представленная на рис. 6, имеет вирусологическое происхождение и требует адекватной противовирусной терапии.

## Выводы

Таким образом, проделанная работа позволяет нам сформулировать следующие клинические рекомендации для врачей-стоматологов, имеющих дело с больными ХМЛ:

1. При подтверждении предположений об угнетении местного неспецифического иммунитета (в нашем случае после цитологического исследования) необходима его коррекция препаратами, обладающими иммуностимулирующим действием, а также антисептиками широкого спектра действия.

2. При подтверждении предположений об угнетении местного неспецифического иммунитета (в нашем случае после цитологического исследования) необходима его коррекция препаратами, обладающими иммуностимулирующим действием, а также антисептиками широкого спектра действия.

3. При наличии микробной инвазии и выраженных дисбиотических сдвигах не стоит данной категории пациентов сразу назначать антибиотики, чтобы не усугубить уже имеющиеся значительные нарушения в иммунитете. Рациональнее будет сочетать ополаскиватели для полости рта растительно-

го происхождения с про-, пребиотиками и бактериофагами местного действия.

4. Противогрибковая терапия назначается только после лабораторного подтверждения диагноза «кандидоз».

5. При обнаружении ДНК вируса Эпштейна–Барр в слюне более 100 копий на единицу объема требуется соответствующая противовирусная терапия, сочетающая препараты общесистемного и местного действия.

В любом случае не стоит забывать про индивидуальный подход к каждому пациенту и про соблюдение принципа Nolite nocere! при назначении нами каждого лекарственного препарата.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Дружкова Г.А. *Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом: Посobie для врачей*. М.: Триада; 2008.
2. Сарсенгалиева А.К., Заклякова Л.В., Овсянникова Е.Г., Лунев Д.А. Хронический миелолейкоз – современный взгляд на патогенетические механизмы, диагностику, лечение и мониторинг терапии. *Астраханский медицинский журнал*. 2010; 5 (3): 14–9.
3. Куцев С.И. Эволюция мониторинга лечения хронического миелоидного лейкоза. *Гематология и трансфузиология*. 2009; 54 (4): 37–44.
4. Волкова М. А. Хронический миелолейкоз: вчера, сегодня, завтра. К 165-летию первого описания. *Клиническая онкогематология*. 2010; 3 (4): 317–26.
5. Лисеева Н. В. Эволюция терапии хронического миелолейкоза и взаимосвязь динамики качества жизни больных с внедрением в практику ингибиторов тирозинкиназы. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2013; (1–2): 59–64.
6. Мисюрин А.В., Аксенова Е.В., Крутов А.А. и др. Молекулярная диагностика хронического миелолейкоза. *Гематология и трансфузиология*. 2007; 52 (2): 35–40.
7. Османов Д., Тумян Г. *Лейкозы. Миелодиспластические синдромы. Лимфомы. Множественная миелома*. М.: Врач; 2006: 21–5.
8. Кривова С.П., Давыдкин И.Л. и др. Результаты лечения больных Рн-позитивным хроническим миелолейкозом ингибиторами тирозинкиназы в Самарской области. *Гематология и трансфузиология*. 2012; (57): 55.
9. Vaccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European leukemiaNet. *Blood*. 2006; (108): 1809–20.
10. Левен И.И. Анализ эффективности морфометрического исследования при гиперплазии слизистой оболочки полости рта. *Клиническая стоматология*. 2011; 51 (2): 60–1.
11. Мелникова В.Ю., Ураков К.З., Ходжиева Г.Б. Современная терапия хронического миелолейкоза. *Вестник Авиценны*. 2014; 3 (60): 142–7.
12. Куцев С.И. Эволюция мониторинга лечения хронического миелоидного лейкоза. *Гематология и трансфузиология*. 2009; 54 (4): 37–44.
13. Oh B., Kim T.Y., Min H.J. et al. Synergistic killing effect of imatinib and simvastatin on imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia cells. *Anticancer Drugs*. 2012.
14. Druker B.J. Imatinib as a paradigm of targeted therapies. *Adv. Cancer. Res.* 2004; 91: 1–30.
15. Рабинович И.М. Хазанова И.А., Дмитриев И.А. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта. *Стоматология*. 1996; (2): 24–7.

#### REFERENCES

1. Turkina A. G., Khoroshko N. D., Druzhkova G. A. *Practical recommendations on treatment of patients a myelosis: Posobie dlya vrachey*. M.: Triada; 2008. (in Russian)
2. Sarsengaliev A.K., Zaklyakova L.V., Ovsyannikova E.G., Lunev D.A. A myelosis is a modern look to the nosotropic mechanisms, diagnostics, treatment and monitoring of therapy *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 5 (3): 14–9 (in Russian)
3. Kutsev S.I. Evolution of monitoring of treatment of chronic of myelosis leucosis. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2009; 54 (4): 37–44. (in Russian)
4. Volkova M. A. Myelosis: yesterday, today, tomorrow. To the 165year of the first description. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2010; 3 (4): 317–26. (in Russian)
5. Liseeva N.V. Evolution of therapy of myelosis and intercommunication of dynamics of quality of life of patients with introduction in practice of inhibitors of tirozinkinaz. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2013; (1–2): 59–64. (in Russian)
6. Misyurin A.V., Aksenova E.V., Krutov A.A. et al. Molecular diagnostics of myelosis. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2007; 52 (2): 35–40. (in Russian)
7. Osmanov D., Tumyan G., Leucosises. *Myelodisplasis syndromes. Lymphadenomas. Plural myeloma*. M.: Vrach; 2006: 21–5. (in Russian)
8. Krivova S.P., Davydkin I.L. et al. Results of treatment of patients a ph-positive myelosis by the inhibitors of tirozinkinazy in the Samara area. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2012; (57): 55. (in Russian)
9. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European leukemiaNet. *Blood*. 2006; 108: 1809–20. (in Russian)
10. Leven I.I. Analysis of efficiency of morphometric research at hyperplazia of mucous membrane of cavity of mouth. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2011; 51 (2): 60–1. (in Russian)
11. Melnikova V. Yu., Urakov K. Z., Khodzhiyeva G. B. Modern therapy of chronic myeloid leukemia. *Vestnik Avitsenny*. 2014; 60 (3): 142–7. (in Russian)
12. Kutsev S.I. Evolution of monitoring of treatment of myelosis. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2009; 54 (4): 37–44. (in Russian)
13. Oh B., Kim T.Y., Min H.J. et al. Synergistic killing effect of imatinib and simvastatin on imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia cells. *Anticancer Drugs*. 2012. (in Russian)
14. Druker B.J. Imatinib as a paradigm of targeted therapies. *Adv. Cancer. Res.* 2004; 9: 1–30 (in Russian)
15. Rabinovich I.M. Khazanova I.A., Dmitriev I.A. Study of microbio-cenosis at the chronic diseases of mucous membrane of cavity of mouth. *Stomatologiya*. 1996; (2): 24–7. (in Russian)

Поступила 24.12.15

Принята в печать 28.12.15



Рис. 4. Выраженная гиперплазия слизистой оболочки щек в дорсальных отделах.

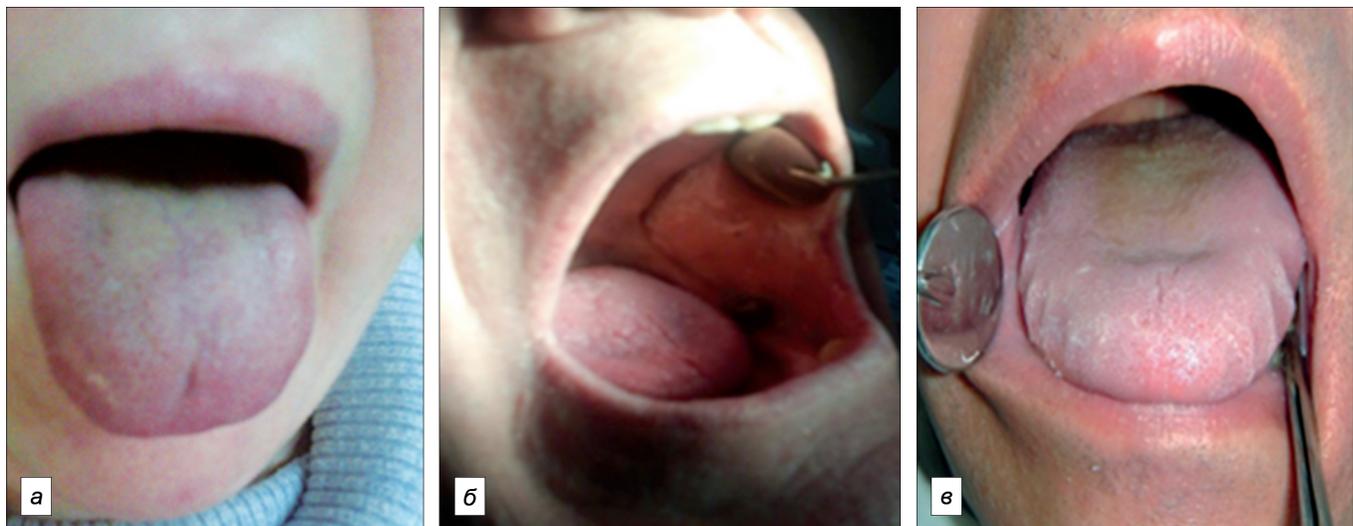


Рис. 5. Бело-желтый плотный налет на дорсальной поверхности языка, не снимаемый во время чистки зубов и при поскабливании шпателем.

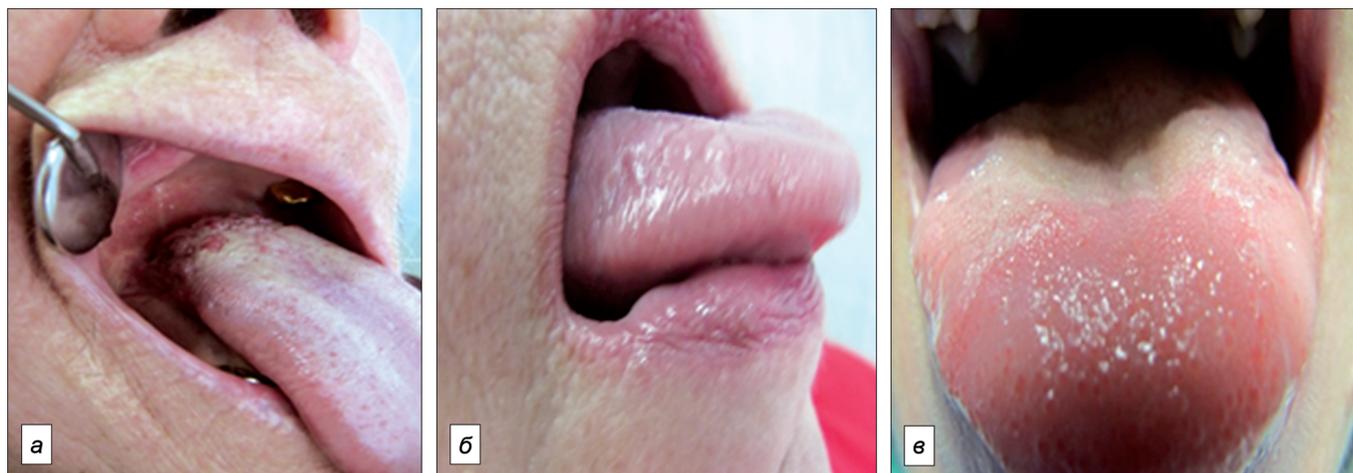


Рис. 6. Изменения на слизистой оболочке языка предположительно вирусологического происхождения (описание в тексте).