

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.314.-006-053.2:615.28-084

Попруженко Т.В., Борис С.П.

Клинические результаты применения ацетилцистеина для патогенетической профилактики химиотерапевтического орального мукозита у детей

УО «Белорусский государственный медицинский университет», 220116, пр. Дзержинского, 83, г. Минск, Республика Беларусь

В современной гипотезе патогенеза орального мукозита, осложняющего противоопухолевое лечение, основная роль в повреждении тканей и провокации воспаления отводится свободным радикалам, что позволяет предположить возможность контроля не только лучевого, но и химиотерапевтического мукозита при помощи антиоксидантов. **Цель исследования:** оценка клинической эффективности применения антиоксиданта как потенциального средства для патогенетической профилактики химиотерапевтического мукозита, сопровождающего применение метотрексата в высоких дозах. **Методика.** В рандомизированном контролируемом продольном исследовании приняли участие 29 детей и подростков с онкогематологической патологией в течение 87 эпизодов химиотерапии с применением высокодозного метотрексата. Помимо стандартного ухода 14 пациентам в 41 эпизоде химиотерапии с 1-го по 10-й день назначали внутрь ацетилцистеин в стандартных возрастных дозировках, остальные случаи составили группу сравнения. Стоматолог ежедневно обследовал полость рта каждого пациента в каждом эпизоде химиотерапии в течение 2 нед после введения метотрексата для выявления признаков мукозита. Состояние слизистой оболочки полости рта оценивали в соответствии с критериями индекса оральной токсичности ВОЗ (iWHO), при помощи которых регистрировали наличие, тяжесть и длительность мукозита. Усредненную частоту развития мукозита для каждого пациента рассчитывали как долю эпизодов высокодозной химиотерапии, осложнившихся мукозитом, в общем количестве пройденных пациентом эпизодов (от одного до четырех). Статистическая обработка результатов проведена методами непараметрической статистики с использованием критериев Пирсона, Фишера и Манна—Уитни; критическим уровнем значимости принят $p < 0,05$. **Результаты.** В период исследования отмечено 53 случая орального мукозита (в том числе 15 случаев с тяжелым течением) у 24 пациентов с длительностью эпизодов от 2 до 25 дней. Статистически значимых различий между двумя группами по усредненной частоте, тяжести и продолжительности эпизодов орального мукозита не обнаружено. **Заключение.** Результаты исследования не дают оснований для подтверждения эффективности применения антиоксиданта (ацетилцистеина) для патогенетической профилактики химиотерапевтического орального мукозита.

Ключевые слова: онкогематология, химиотерапевтический мукозит, патогенез, профилактика, антиоксидант, ацетилцистеин, дети.

Для цитирования: Попруженко Т.В., Борис С.П. Клинические результаты применения ацетилцистеина для патогенетической профилактики химиотерапевтического орального мукозита у детей. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61 (1): 88—91.

Для корреспонденции: Борис Светлана Петровна, аспирант каф. стоматологии детского возраста БГМУ, e-mail: iris-24@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.11.2015.

Popruzenko T.V., Borys S.P.

Clinical results of acetylcysteine use for pathogenetic prevention of oral mucositis induced by chemotherapy in children

Belarusian State Medical University; 83, pr. Dzerzhinskogo, Minsk, 220116, Belarus

Nowadays hypothesis of the pathogenesis of oral mucositis, that complicates anti-cancer treatment, gives a major role in tissue injury and inflammation to free radicals. This suggests the possibility of control with antioxidants for not only a radiomucositis, but also chemotherapy-induced mucositis. **The purpose.** To evaluate the clinical efficacy of antioxidant as a potential agent for pathogenetic prevention of chemotherapy mucositis accompanying use of high-dose methotrexate. **Methods.** Twenty-nine children and adolescents with oncohematological pathology in 87 episodes of chemotherapy with high-dose methotrexate participated in a randomized controlled longitudinal study. Fourteen patients had been receiving

acetylcysteine in standard dosages in addition to standard treatment from 1st to 10th days of 41 chemotherapy episodes; other cases formed the control group. Dentist examined oral cavity of each patient daily in each episode of chemotherapy during two weeks after the administration of methotrexate for mucositis detection. Status of the oral mucosa was evaluated according with the criteria of the WHO oral toxicity index (iWHO), that were used to record the presence, severity and duration of mucositis. The average rate of mucositis for each patient was calculated as the proportion of high-dose chemotherapy episodes, which are complicated with mucositis, in the total number of episodes of the patient passed (one to four). Statistic data were analyzed by methods of nonparametric statistics using Pearson criterion, Fisher and Mann—Whitney; critical significance level adopted $p < 0,05$. **Results.** During the research period, we have observed 53 cases of oral mucositis (including 15 severe cases) in 24 patients with duration of episodes from 2 to 25 days. There were not found any statistically significant differences between two groups in the average frequency, severity and in duration of oral mucositis episodes. **Conclusion.** The results of the research do not provide grounds to confirm the efficacy of antioxidant (acetylcysteine) for the pathogenic prevention of oral mucositis induced by chemotherapy.

Keywords: oncohematology; chemotherapy mucositis; pathogenesis; prevention; antioxidant; acetylcysteine; children.

For citation: Popruhenko T.V., Borys S.P. Clinical results of acetylcysteine use for pathogenetic prevention of oral mucositis induced by chemotherapy in children. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 61 (1): 88–91. (in Russ.).

For correspondence: Svetlana Borys, Graduate student of department of pediatric dentistry Belarusian State Medical University; 83, Dzerzhinsky Avenue, Minsk, 220116, Republic of Belarus, e-mail: iris-24@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship

Information about authors:

Popruhenko T.V., <http://orcid.org/0000-0003-3902-4934>

Boris S.P., <http://orcid.org/0000-0002-8369-8306>

Received 15.11.2015

Введение

Химиотерапевтический мукозит — воспаление слизистых оболочек, развивающееся у 10—100% пациентов, получающих противоопухолевые препараты [1]. Мукозит является тяжелой проблемой сопроводительной терапии в онкогематологии, современные успехи которой во многом определены пролонгированным введением высоких доз цитостатического лекарственного средства, вводимого в фолатный цикл — метотрексата [2]. Ятрогенное воспаление слизистой оболочки полости рта (оральный мукозит) варьирует от легкой гиперемии до тотального изъязвления; тяжелое течение мукозита обуславливает потребность пациента в наркотических системных анальгетиках и парентеральном питании, вынуждает к нарушению протоколов химиотерапии основного заболевания, увеличивает длительность лечения и ухудшает прогноз [3, 4].

До настоящего времени менеджмент химиотерапевтического мукозита сводится к симптоматическим, малоэффективным процедурам, так как механизмы развития этой ятрогенной патологии остаются не вполне определенными [5]. В течение последнего десятилетия в качестве рабочей концепции патогенеза мукозита — как лучевого, так и химиотерапевтического — принята пятифазная схема T. Sonis [6], основанная на предположении о том, что гибель клеток является не только и не столько прямым эффек-

том облучения и (или) применения цитостатиков, сколько косвенным: ткани погибают при воздействии на них свободных радикалов кислорода, образующихся в процессе терапии. Если концепция T. Sonis верно описывает природу мукозита, то для его патогенетической профилактики могли бы быть полезны лекарственные средства с антиоксидантными эффектами. Это предположение получило подтверждения для лучевого мукозита [7, 8], тогда как в отношении химиотерапевтического мукозита вопрос остается открытым [9].

Цель исследования — изучение клинической эффективности применения антиоксиданта как потенциального средства для патогенетической профилактики химиотерапевтического мукозита, сопровождающего применение высокодозного метотрексата.

Методика

Для достижения цели в исследовании использовали широко применяемый в педиатрии как муколитическое лекарственное средство ацетилцистеин: известно, что N-ацетил-L-цистеин является субстратом для синтеза глутатиона, что, как полагают многие современные исследователи, позволяет успешно применять ацетилцистеин для усиления антиоксидантной защиты при различных заболеваниях [10—13].

В проспективном продольном контролируемом рандомизированном исследовании приняли участие 29 детей и подростков, находившихся на лечении острого лимфобластного лейкоза или лимфомы в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии (г. Минск) в течение 87 эпизодов химиотерапии высокодозным метотрексатом по протоколам ALL-MB-2008, ALL-BFM-2002-Rez, B-NHL-M 2010, NHL-BFM-95.

По согласованию с этическим комитетом РНПЦ после получения информированного согласия родителей пациентов было организовано их рандомизированное разделение на две группы: 14 детям и подросткам в 41 эпизоде химиотерапии с 1-го по 15-й день от ее начала назначали ацетилцистеин (АЦЦ®200, Белмедпрепараты, Беларусь) внутрь, в возрастных дозах (детям в возрасте до двух лет — 50 мг/сут., в возрасте двух-пяти лет — 200 мг, с шести до четырнадцати лет — 300 мг, в два приема, старше 14 лет — 400 мг, в два приема); остальным 15 пациентам, составившим группу сравнения, в 43 эпизодах химиотерапии ацетилцистеин не назначали; сопроводительное лечение (в том числе профилактика рецидивов герпетического и кандидозного стоматитов) в группе исследования и группе сравнения выполняли по одному и тому же протоколу.

Стоматолог ежедневно обследовал полость рта каждого пациента в каждом эпизоде химиотерапии в течение 2 нед после введения метотрексата для выявления признаков мукозита. Состояние слизистой оболочки полости рта оценивали в соответствии с критериями индекса оральной токсичности ВОЗ, где код 0 означает нормальное состояние, коды 1 и 2 — мукозит легкой и средней тяжести (1 — отек, эритема; 2 — на слизистой оболочке есть язвы, но пациент принимает твердую пищу), коды 3 и 4 — тяжелый мукозит (3 — слизистая оболочка изъязвлена, пациент принимает только жидкую пищу; 4 — прием пищи через рот невозможен) [14]. Усредненную частоту мукозита для каждого пациента рассчитывали как долю эпизодов высокодозной химиотерапии, осложнившихся мукозитом, в общем количестве пройденных пациентом эпизодов (от 1 до 4). В качестве нулевой гипотезы принято предположение об отсутствии влияния применения антиоксиданта на частоту, тяжесть и длительность мукозита.

Статистическая обработка результатов проведена методами непараметрической статистики с определением минимума (min), медианы (Me) и максимума (max), с использованием критериев Пирсона (χ^2), Фишера (F) и Манна—Уитни (U); критическим уровнем значимости принят $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В период исследования отмечено 53 случая орального мукозита (в том числе 15 случаев с тяжелым течением) у 24 пациентов.

Как минимум один эпизод химиотерапии был осложнен мукозитом у 11 (79%) пациентов, получавших ацетилцистеин, и у 13 (87%) пациентов группы сравнения ($F = 0,651340$; $\chi^2 = 0,33$; $p = 0,564$). Усредненная частота мукозита в группе пациентов, получавших ацетилцистеин, составила $Me [min...max] = 0,5 [0...1]$, в группе контроля — $0,7 [0...1]$ ($U = 96$; $p = 0,654$).

Среди эпизодов химиотерапии, сопровождавшихся приемом ацетилцистеина, мукозитом были осложнены 24 (59%) эпизода, в группе контроля зарегистрировано 29 (67%) таких эпизодов ($F = 0,498505$; $\chi^2 = 0,71$; $p = 0,400$).

Продолжительность мукозита на фоне приема ацетилцистеина колебалась от 2 до 25 дней, в группе сравнения — от 2 до 24 дней; медианное значение составило $Me = 10$ дней в обеих группах ($U = 337$; $p = 0,361$). Тяжело протекали 7 (29%) случаев мукозита, отмеченных на фоне приема ацетилцистеина, и восемь (28%) случаев мукозита, развившихся в группе сравнения ($F = 1,000000$; $\chi^2 = 0,02$; $p = 0,899$).

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают справедливость сформулированной выше нулевой гипотезы. Анализ современной научной базы по обсуждаемой проблеме позволяет предположить две причины для неэффективности ацетилцистеина в контроле химиотерапевтического мукозита: либо ацетилцистеин не может обеспечить антиоксидантный эффект в связи с некими обстоятельствами, характерными для формирования патологии химиотерапевтического, «метотрексатного» мукозита (есть мнение, в соответствии с которым эффект N-ацетил-L-цистеина не реализуется при избытке глутатиона в тканях и/или блокаде его синтеза [15]) — либо оксидативный стресс не имеет такого принципиального значения для формирования клинической картины химиотерапевтического мукозита, как для патогенеза лучевого мукозита.

Заключение

Применение ацетилцистеина в качестве антиоксиданта с целью контроля орального химиотерапевтического мукозита у детей и подростков, страдающих онкогематологическими заболеваниями и получающих агрессивную терапию с пролонгированным введением метотрексата в высоких дозах, не дало эффекта, ожидаемого в соответствии с принятыми представлениями о патогенезе мукозита и свойствах ацетилцистеина.

на; проблема стратегии и тактики патогенетического контроля химиотерапевтического мукозита требует дальнейшего изучения.

References

- Hartnett E., Integrating oral health throughout cancer care. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2015; 19(5): 615-9.
- Valera M., Noirrit-Esclassan E., Pasquet M., Vaysse F. Oral complications and dental care in children with acute lymphoblastic leukaemia. *J. Oral Pathol. Med.* 2015; 44(7): 483-9.
- Wy I., Epstein J.B., Lee V., Yuen H.L., Li R., Thompson D.R. et al. Oral mucositis in paediatric patients after chemotherapy for cancer. *Hong Kong Med. J.* 2014; 20 (Suppl. 7): 4-8.
- Araujo S.N., Luz M.H., da Silva G.R., Andrade E.M., Nunes L.C., Moura R.O. Cancer patients with oral mucositis: challenges for nursing care. *Rev. Lat. Am. Enfermagem.* 2015; 23(2): 267-74.
- Van Seville Y.Z., Stansborough R., Wardill H.R., Bateman E., Gibson R.J., Keefe D.M. Management of mucositis during chemotherapy: from pathophysiology to pragmatic therapeutics. *Curr. Oncol. Rep.* 2015; 7(11): 50.
- Sonis S.T. The pathobiology of mucositis. *Nat. Rev. Cancer.* 2004; 4(4): 277 -84.
- Nakajima N., Watanabe S., Kiyoi T., Tanaka A., Sue- maru K., Araki H. Evaluation of edaravone against radiation-induced oral mucositis in mice. *J. Pharmacol. Sci.* 2015; 127(3): 339-43.
- de Freitas Cuba L., Salum F.G., Cherubini K., de Figueiredo M.A. Antioxidant agents: a future alternative approach in the prevention and treatment of radiation-induced oral mucositis? *Altern. Ther. Health Med.* 2015; 21(2): 36-41.
- Wardill H.R., Bowen J.M., Gibson R.J. New pharmacotherapy options for chemotherapy-induced alimentary mucositis. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2014; 4(3): 347-54.
- Park J.H., Kang S.S., Kim J.Y., Tchah H. The antioxidant n-acetylcysteine inhibits inflammatory and apoptotic processes in human conjunctival epithelial cells in a high-glucose environment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56(9): 5614-21.
- Dodd S., Dean O., Copolov D.L., Malhi G.S., Berk M. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2008; 8(12): 1955-62.
- Santus P., Corsico A., Solidoro P., Braido F., Di Marco F., Scichilone N. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD.* 2014; 11(6): 705-17.
- Finamor I., Pavanato M.A., Pes T., Ourique G., Saccol E., Schiefelbein S., Llesuy S., Partata W. N-acetylcysteine protects the rat kidney against aspartame-induced oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 75 (Suppl 1): S 30.
- World Health Organization. *Handbook for reporting results of cancer treatment.* Geneva: World Health Organization. 1979: 45 p.
- Rushworth G.F., Megson I.L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol. Ther.* 2014; 141(2): 150-9.

Сведения об авторах:

Попруженко Татьяна Вадимовна, доктор мед. наук, доцент, проф. каф. стоматологии детского возраста БГМУ