

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»  
ИНСТИТУТ «МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО»

На правах рукописи

АРАКЕЛЯН КРИСТИНА АРАЕВНА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКА  
ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ  
ОБОЛОЧКИ РТА НА ЭТАПЕ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

3.1.7. Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Романенко Инесса Геннадьевна  
доктор медицинских наук, профессор

Симферополь – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	13
1.1 Поражение слизистой оболочки рта на фоне химиолучевой терапии злокачественных новообразований: частота, факторы риска, механизмы развития и направления патогенетической коррекции.....	13
1.2 Клинические классификации орального мукозита.....	20
1.3 Профилактика и лечение орального мукозита у больных раком слизистой оболочки рта .....	24
1.4 Физико-химические и биологические характеристики ротовой жидкости у пациентов при раке слизистой оболочки рта .....	35
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	39
2.1 Исследуемые группы пациентов . .....	39
2.2 Методы клинического исследования полости рта .....	43
2.3 Методика оценки психологической реакции на болезнь.....	47
2.4 Функциональные методы изучения ротовой жидкости.....	48
2.5 Метод исследования цитокинов в ротовой жидкости .....	50
2.6 Эксперимент на лабораторных грызунах .....	52
2.7 Морфологические и молекулярные методы исследования слизистой оболочки рта в эксперименте.....	54
2.8 Методы статистической обработки результатов .....	57
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БОЛЬНЫХ С ОРАЛЬНЫМ МУКОЗИТОМ, РАЗВИВШИМСЯ НА ФОНЕ ХИМИО-ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПОЛОСТИ РТА</b> .....	58
3.1 Развитие и тяжесть орального мукозита в зависимости от типа психологической реакции пациента.....	58

3.2 Стоматологический статус больных с оральным мукозитом.....	61
<b>ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ .....</b>	<b>70</b>
<b>ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА.....</b>	<b>89</b>
5.1 Функциональная характеристика слюны больных с оральным мукозитом в процессе лечения.....	89
5.2 Цитокиновый профиль ротовой жидкости у больных с оральным мукозитом в процессе лечения .....	95
5.3 Клиническая оценка результатов лечения.....	100
<b>ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>106</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>117</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>119</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>121</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>122</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А.....</b>	<b>138</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....</b>	<b>141</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ В.....</b>	<b>1423</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Борьба с болезнями онкологического профиля уже не первый год находится в приоритете у медицинской науки, организации здравоохранения, в реализации социальных программ на уровне государства. Среди причин смерти злокачественные новообразования (ЗНО) находятся на втором месте [1, 2].

Рак слизистой оболочки рта (СОР) составляет порядка 40 % от общей заболеваемости рака головы и шеи и у большинства (около 65 %) больных выявляется уже на поздних (третьей или четвертой) стадиях. По этой причине плоскоклеточный рак СОР диагностируют все чаще, и он занял в мире шестую позицию по распространенности среди злокачественных опухолей любых локализаций [2, 3]. Существенной проблемой поздней диагностики становится плохой прогноз и объемное комплексное лечение с использованием травматичных оперативных вмешательств, результаты которых нередко остаются неудовлетворительными [2-4].

При этом заболеваемость и смертность людей в России и в мире от ЗНО СОР характеризуется устойчивой тенденцией к росту. Так, международное агентство по изучению рака представило прогноз заболеваемости в 185 странах: число новых случаев рака в 2022 году достигнет 19,3 млн. и 10 млн. человек скончаются от этой болезни. В течение жизни онкологическое заболевание будет диагностировано у каждого пятого жителя планеты; каждый восьмой мужчина и каждая одиннадцатая женщина умрут от ЗНО [3, 5].

Химиотерапия в различных вариациях, таргетная терапия, иммунотерапия, наряду с хирургией и лучевой терапией являются важнейшими компонентами лечения. Комплексная терапия дает возможность всестороннего воздействия на опухоль. Прогресс в разработке этих методов с учётом молекулярно-генетического профиля опухолевых клеток улучшает специфичность выбранного

лечения, а также активизирует более эффективное воздействие на изменённые раковые клетки. При этом важно понимать, что наряду с данной положительной динамикой соразмерно усиливается и повреждение здоровых клеток. Расположенные удаленно от опухолевого процесса органы и ткани относительно защищены от прямого действия химических и физических факторов лечения лишь при локальной терапии, а прилежащие клетки и ткани повреждаются всегда. Максимально чувствительными к действию химиотерапевтических препаратов и эффектам лучевой терапии являются интенсивно делящиеся клетки, к которым можно отнести эпителий СОР [5, 6]. В процессе и в финале терапии возможны тяжелые повреждения тканей с формированием распространенных изъязвлений и инфекционных поражений эпителия, которым способствуют такие спутники химиолучевой терапии как лейкопения и иммуносупрессия [6].

Наряду с выживаемостью и первичным ответом на терапию, не менее значимым критерием оценки результата противоопухолевого лечения является качество жизни пациента. На это и направлена местная компенсация ятрогенных повреждений комплексной терапии рака СОР. Стоматологическое лечение таких пациентов чрезвычайно важно, чаще оно симптоматическое и направлено на улучшение их самочувствия и ограничение распространения процесса, в частности, орального мукозита (ОМ) [3, 4, 7, 8].

Таким образом, высокая распространенность рака полости рта, частота ятрогенного поражения слизистой оболочки, находящейся в фокусе комплексной терапии, и ее существенная роль в поддержании качества жизни пациента, делают разработку патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий по коррекции мукозита как неизбежного осложнения терапии рака СОР чрезвычайно актуальной.

**Степень разработанности научной темы исследования.** Основные звенья этиологии и патогенеза орального мукозита у больных раком слизистой оболочки рта на этапе химиолучевой терапии хорошо известны, однако далеко не все современные данные являются базой для разработки методов лечения и профилактики. В настоящее время с этой целью, как правило, применяют

антисептики и средства, способствующие регенерации эпителия [9]. Эти методы не всегда эффективны и часто не достигают цели, так как этиология поражения многокомпонентная, что определяет сложный патогенез и индивидуальные особенности течения местного процесса. Данные литературы, освещающей вопросы терапии, противоречивы [9 - 15], включают большое разнообразие направлений терапии, а клинические возможности предлагаемых методов весьма ограничены и часто малоэффективны. Инфекционное воспаление является не первоочередным этапом развития мукозита, а результатом нарушения местного иммунитета вследствие повреждения клеток эпителия [3]. Фактически в клинике на сегодняшний день не существует специальных методик, с помощью которых можно минимизировать риски осложнений на прилежащие ткани и клетки после комплексной терапии СОР.

Таким образом, разработка комплексных методов профилактики мукозита, вызванного химиолучевой терапией, является актуальной проблемой стоматологии.

**Цель исследования.** Разработать комплекс методов, позволяющих усовершенствовать способы прогноза и профилактики орального мукозита у больных с диагнозом рак слизистой оболочки полости рта на фоне системного химиолучевого лечения.

**Задачи научного исследования:**

1. Выявить распространенность орального мукозита и оценить стоматологический статус пациентов, страдающих раком слизистой оболочки полости рта на фоне системного химиолучевого лечения.
2. Установить психологический фон пациентов при раке слизистой оболочки полости рта и определить зависимость развития орального мукозита от типа психологической реакции.
3. Оценить состояние мукозального иммунитета по цитокиновому профилю до и после лечения патологических процессов в ротовой полости у больных мукозитом.

4. Изучить динамику показателей ротовой жидкости при лечении Лаэтрилом на фоне химиолучевой терапии у пациентов при раке слизистой рта.

5. Определить характер морфологических изменений, развивающихся в СОР, в условиях экспериментального мукозита с использованием химиолучевой терапии и оценить эффект патогенетической терапии ятрогенного орального мукозита Лаэтрилом, изучив его активность в эксперименте *in vivo*.

6. Разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий при ятрогенном оральном мукозите и установить его клиническую эффективность.

**Научная новизна исследования.** Впервые определена степень тяжести орального мукозита у пациентов при раке слизистой рта в Республике Крым с учетом их психологического статуса.

Впервые зафиксировано, что в процессе химиолучевого лечения у пациентов при раке СОР происходят статистически достоверные изменения цитокинового профиля ротовой жидкости.

Впервые выявлены изменения кислотно-щелочного баланса ротовой жидкости у пациентов с мукозитом на фоне химиолучевого воздействия.

Впервые установлен характер морфологических изменений, развивающихся в СОР, в условиях экспериментального мукозита с использованием химиолучевой терапии. Определен эффект патогенетической терапии ятрогенного орального мукозита в эксперименте *in vivo*.

Впервые на основании результатов клинико-лабораторных и экспериментальных исследований предложен патогенетический лечебно-профилактический комплекс для мукозита СОР у пациентов при раке слизистой рта и обоснована его эффективность.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** По результатам клинико-лабораторного исследования пациентов при раке слизистой рта установлены изменения местного иммунного статуса и физиологических свойств стимулированного слюноотделения, которые приводят к снижению защиты СОР и возникновению орального мукозита, степень тяжести которого возможно прогнозировать с помощью психодиагностики. Для оказания стоматологической

помощи данной категории больных разработан лечебно-профилактический комплекс.

Рекомендованный способ коррекции местного иммунного статуса и физических свойств ротовой жидкости у пациентов с оральным мукозитом на фоне рака СОР оказывает выраженный лечебный эффект, позволяет предупредить возникновение рецидивов при проведении курсов лучевой и химиотерапии, представляет теоретический и практический интерес и перспективен для применения в стоматологии.

**Методология и методы исследования.** Работа выполнена в период 2018 – 2022 гг. на кафедре стоматологии ФПМК ВК и ДПО Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» и представляет собой клиничко-экспериментальное исследование. Работа включает клиническое обследование и анализ пациентов, которые обратились в специализированные медицинские учреждения Республики Крым за помощью в лечении мукозита. Экспериментальная и лабораторная часть исследования выполнена в виварии и лицензированных отделах Центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» – гистологической лаборатории с иммуногистохимией (ИГХ), а также в отделе иммуноферментного анализа (ИФА) Центра коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология». Автор выражает благодарность сотрудникам лаборатории Куницкой Ю. Е., Макалиш Т. П., Голубинской Е. П., Зяблицкой Е. Ю. за методическую помощь в выполнении высокотехнологичных методик – постановку ИФА, ИГХ, обучение в части методологии оценки и анализа результатов.

При исследовании был применён научный системный подход, который включал формально-логические, общенаучные и специфические методы. Для достижения поставленной цели и решения задач исследования использовали психологическое тестирование, клинические, инструментальные, клиничко-лабораторные, биохимические, статистические методы. Все экспериментальные исследования выполнены по правилам и нормам этического обращения с

животными, одобрены биоэтическим комитетом Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» КФУ (протокол № 4 от 04. 04. 2019 г.). От пациентов получено информированное согласие на исследование с выполнением норм безопасности и неразглашения персональных и медицинских данных.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. При раке СОР происходят изменения мукозального иммунитета по цитокиновому профилю ротовой жидкости, сопровождающиеся снижением защитных свойств слизистой оболочки, в результате возникает оральный мукозит различной степени тяжести.

2. Лучевая и химиотерапия способствуют нарушению функционирования слюнных желез, что приводит к изменению физических свойств ротовой жидкости, возникновению воспалительных процессов в СОР, развитию орального мукозита.

3. Выявленные изменения взаимосвязаны с типом психологической реакции пациента на болезнь, что важно учитывать при прогнозировании развития степени тяжести мукозита и в комплексной терапии, нацеленной на улучшение качества жизни пациента.

4. Экспериментальное исследование на модели мукозита у лабораторных животных с морфологической верификацией процессов повреждения и репарации, а также применение молекулярных методов исследования, позволило выявить патогенетические звенья развития повреждения и предложить обоснованную терапию для его коррекции.

5. Разработанный комплекс лечебно-профилактических мероприятий орального мукозита у больных раком СОР обладает анальгезирующим, антисептическим, противовоспалительным, противоотечным, антиоксидантным, регенерирующим и иммунокорректирующим действием.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Полученные результаты высоко достоверны, что подтверждается значительным и достаточным количеством клинических и экспериментальных объектов, комплексным использованием современных методик, высокоинформативных воспроизводимых

методов исследования, результаты которых подтверждены процедурой контроля качества (молекулярные методы, количественный анализ морфологических ИГХ данных и методы статистической обработки результатов, отвечающие современным требованиям доказательной медицины и биостатистики). Воспроизводимость результатов обеспечивается применением современного оборудования, имеющего регистрационные удостоверения, прошедшего аттестацию и поверку, работой в лаборатории, имеющей лицензию на данные виды медицинских исследований.

Диссертация является частью плановой темы кафедры стоматологии Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» «Современные тенденции в профилактике, диагностике и коррекции стоматологических заболеваний» (№ государственной регистрации АААА-А20-120061990017-6) и поддержана программой развития университета.

Результаты работы на протяжении всего периода исследования широко представлены научной общественности и обсуждены на площадках региональных и всероссийских научных форумов : V международной междисциплинарной научной конференции КФУ «Конвергентные технологии XXI вариативность, комбинаторика, коммуникация» (Симферополь, 2019); XXI Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке. Актуальные вопросы модернизации в медицине и образовании. Проблемы и пути их решения» (Симферополь, 2019); лекторском дне (Москва, 2019); Всероссийской научно-практической конференции «Инновации в стоматологии Республики Крым» (Симферополь, 2020); Всероссийской научно-практической конференции «Новейшие достижения в стоматологии» (Симферополь, 2020); Ежегодных научных чтениях врачей Евпаторийского курорта «Acta Evpatorica» XXXIV (Евпатория, 2021); научно-практической конференции (вебинаре) в рамках восточно-европейского научно-образовательного медицинского кластера, с международным участием «Стоматологический век : школа молодого профессионала» (Воронеж, 2021); XXI Конгрессе физиотерапевтов, курортологов

и педиатров Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии», (Евпатория, 2021); XII научно-практической конференции молодых ученых «Стоматология : наука и практика» (Москва, 2021); Международной научной конференции молодых ученых, работающих в области стоматологии, приуроченная к году науки и технологий «Стоматологическая весна в Белгороде 2021» (Белгород, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной проведению международного года фундаментальных наук в интересах устойчивого развития «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (Симферополь, 26 апреля 2022 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием "Инновационные технологии в практике врача-стоматолога" (Донецк, 16 декабря 2022 г.).

Работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Стоматология» Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» 14. 12. 2022 г. (протокол № 2).

**Внедрение результатов работы в практику.** Отдельные положения, вошедшие в диссертационное исследование, внедрены в образовательные программы и применяются при обучении ординаторов, аспирантов и врачей кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» и кафедры стоматологии ФИПО ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Результаты клинической части исследования используются в работе ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В. М. Ефетова», ГБУЗ РК «Крымский Республиканский Стоматологический центр», ГБУ «Городская клиническая стоматологическая поликлиника № 1 г. Донецка» и ГБУ «Городская клиническая стоматологическая поликлиника № 6 г. Донецка».

**Публикации результатов исследования.** По материалам диссертационного исследования вышло в печать 15 публикаций, из которых: 9 статьи (2 – в базе Скопус, 6 – в научных специализированных изданиях, рекомендованных ВАК России, 1 – в базе РИНЦ), 6 тезисов докладов в материалах научных конференций.

**Личный вклад автора в исследование.** Автором лично инициировано проведение исследования, совместно с руководителем сформулирована цель и задачи, разработана структура работы с привлечением необходимого оборудования и лабораторного обеспечения. Автор лично выполнила все манипуляции с пациентами и эксперимент на лабораторных животных. В выполнении высокотехнологичных лабораторных методик автор принимала непосредственное участие совместно со специалистами лаборатории и самостоятельно оформила результаты, выполнила анализ полученных данных, биостатистические расчеты и подготовила статьи. Автором лично сформулированы выводы, разработаны научные и практические рекомендации.

**Структура и объем диссертации.** Общий объем диссертации составляет 144 страницах компьютерного текста. В структуру работы входят введение, 6 глав основного текста, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы из 132 источников, среди которых 44 издания отечественных и 88 зарубежных авторов. Работа содержит 15 таблиц, 55 рисунков и 3 приложения.

### **1.1 Поражение слизистой оболочки рта на фоне химиолучевой терапии злокачественных новообразований : частота, факторы риска, механизмы развития и направления патогенетической коррекции**

С 2017 по 2020 годы отмечался подъем заболеваемости раком СОР. Так в 2019 г. в России выявлено 9287 новых случаев рака слизистой оболочки полости рта. Из них 6,65 случаев пришлось на 100 тыс. мужского населения и 1,99 случаев на 100 тыс. женского. Средний возраст заболевших – 61 год. Основным видом злокачественных новообразований СОР был плоскоклеточный рак (97 % случаев), встречались также саркомы и аденокарциномы (из малых слюнных желез) [16].

Побочные эффекты химиотерапии и лучевой терапии при лечении ЗНО полости рта приводят к осложнениям, провоцирующим развитие орального мукозита (ОМ) [17, 18, 19]. Радиотерапия орофациальной области даёт 100 % осложнений; химиотерапия, содержащая 5 фторурацил, – 70 % случаев; стандартная химиотерапия – 40 % [20].

К наиболее частым причинам острых поражений относят ошибочное или вынужденное превышение экспозиции. Так, избыточный вес пациентов приводит к необходимости увеличения напряжения на лучевой трубке и сокращению расстояния между поверхностью тела и источником излучения [21, 22]. Выявлена корреляция между суммарной дозой облучения и степенью тяжести орального мукозита. Отмечено, что 30 Гр и выше может спровоцировать тяжёлую степень ОМ, а 40 Гр и выше в 2/3 случаев допускает возможность развития 4 степени тяжести ОМ [23].

Механизм развития повреждения СОР при лечении рака связывают с цитотоксическим эффектом агрессивной терапии на быстро делящиеся клетки

камбиального слоя слизистой оболочки, что приводит к их гибели и невозможности регенерации эпителиального пласта, с последующим формированием дефектов во всех слоях [24]. Этот процесс развивается по стадиям и начинается с лучевого или химиотерапевтического повреждения клеток в базальном слое эпителия, образования активных форм кислорода [25, 26, 27]. Слизистая оболочка на этом этапе морфологически не повреждена. Однако происходит активация антионкогенного фактора p53 и транскрипционного ядерного фактора каппа В (NF-κB), регулирующих клеточный цикл, апоптоз и иммунный ответ. Активация сигнального пути NF-κB в конечном итоге приводит к выработке воспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкина-1β и интерлейкина-6 (IL-1β и IL-6), что приводит к повреждению тканей и гибели клеток. На этой стадии мукозит может все еще быть субклиническим. При гибели большого числа клеток поражение слизистой оболочки манифестирует возникновением эрозий и язв. На этом этапе высок риск инфицирования и бактериальной колонизации [27].

Активные формы кислорода также вносят вклад в митохондриальную дисфункцию и активацию инфламмасом (многобелковых олигомерных комплексов) нуклеотид-связывающего домена, богатого лейциновыми повторами, связанного с рецептором каспазы 11, еще одного ключевого пути, прямо ведущего к провоспалительной продукции цитокинов и воспалению, которое усугубляет ОМ [3].

Этот порочный круг повреждения тканей в конечном итоге приводит к тяжело протекающим изъязвлениям слизистой оболочки полости рта, что является характерным клиническим признаком ОМ. После прекращения продолжающегося повреждения тканей, вызвавшего мукозит, заживление возможно на любом этапе. Исследования механизмов, лежащих в основе развития индуцированного химиотерапией ОМ, дает направление для разработки стратегий эффективного лечения этого осложнения с точки зрения его патогенеза. Вкратце, как мы показали, механизмы включают два молекулярных пути : окислительный стресс и воспаление, в связи с чем, антиоксидантная и противовоспалительная

терапия наиболее перспективны [25, 26, 27]. Мелатонин как антиоксидант с противовоспалительными свойствами защищает от развития орального мукозита на животных моделях и в клинических исследованиях [28, 29, 30, 31]. Фармакологическое лечение каннабидиолом, также с выраженным антиоксидантным эффектом, лазерная терапия, включающая применение маломощного излучения для уменьшения воспаления и заживления язвы, специфические ингибиторы продукции провоспалительных цитокинов продемонстрировали свою эффективность при лечении ОМ [32, 33, 34, 35, 36]. В совокупности эти исследования указывают на то, что поскольку окислительный стресс и воспаление играют важную роль в развитии ОМ у пациентов, проходящих химиотерапию, то терапевтические пути должны быть соответственно направлены на коррекцию нарушенного гомеостаза [37, 38].

Препараты таргетной (целевой) терапии рака как новые молекулярно-направленные агенты также несут риск развития мукозита. Особенно высок риск повреждения СОР при применении ингибиторов тирозинкиназы (малых молекул), таких как сунитиниб и других. В литературе такой мукозит иногда называют стоматитом, чтобы отличить его от мукозита, наблюдаемого при химиотерапии и лучевой терапии [39]. Вообще при смене режима терапии явления ОМ усиливаются. До 19 % пациентов по причине быстрой прогрессии ОМ требуют временной приостановки противоопухолевого курса для лечения ОМ высокой степени тяжести [40]. При этом в литературе критически оценена возможность использования существующих биомаркеров для прогнозирования риска развития ОМ и их роль в ранней диагностике. Несмотря на то, что уровни экспрессии белков воспалительного ответа (TNF- $\alpha$  или IL-1 $\beta$ ), частично коррелируют с процессом развития ОМ, но их присутствие неспецифично. Это свидетельствует о необходимости поиска биомаркеров, специфически характеризующих развитие ОМ. Перспективно исследование некодирующих РНК [41].

Однако не только эпителий является мишенью повреждения свободными радикалами и токсической терапией. Уже с начала 2000-х годов исследователи показали участие в развитии ОМ клеток и тканей подслизистой основы СОР, а

также межклеточных и тканевых взаимодействий эпителия СОР с компонентами *tela submucosa* [42, 43, 44], что способствовало большей детализации изучения процесса. Согласно этой теории, актуальная модель патогенеза мукозита состоит из пяти основных стадий [44] (Рисунок 1.1). Хотя такое разделение удобно лишь для теоретического описания происходящих молекулярных, клеточных и тканевых изменений, поскольку *in vivo* стадии «перекрываются», поскольку они не разделены во времени и не линейны.

Стивен Т. Сонис (2016) в своих фундаментальных работах выделяет пять фаз развития ОМ во взаимодействии эпителия и тканей мезенхимного происхождения в ответ на терапию рака. Он также рассматривает патогенез ОМ в связке с его клиническими проявлениями. Первая фаза инициации характеризуется помимо прямого физического повреждения ДНК и гибели клеток базального эпителия, еще и неспецифическими процессами в субэпителиальной ткани и клетках (фибробластах, макрофагах) с активацией врожденного иммунного ответа [45, 46]. Вторая и третья фазы представлены реакцией разной степени выраженности на первичное повреждение. Подчеркивается, что и в этой модели путь NF-κB играет ключевую роль в содействии развитию мукозита, поскольку его активация связана с апоптозом нормальных клеток и активацией экспрессии до 200 генов-регуляторов и генов, кодирующих белки. Многие из этих генов связаны с продукцией цитокинов и модуляторов цитокинов, реагирующих на стресс : циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), индуцируемой NO-синтазы, супероксиддисмутазы, активно реализующих свой потенциал в соединительной ткани. Неудивительно, что NF-κB и другие факторы представляют собой привлекательную мишень для прогноза и диагностики [47].



Лучевая и химиотерапия также влияют на керамидный путь, сигнальный путь толл-подобного рецептора (TLR) и ряд киназных путей [48, 49]. Кроме того, фибринолиз, инициированный в результате цитотоксической терапии, стимулирует макрофаги к продукции матричных металлопротеиназ, повреждающих ткани, при этом разные молекулы усиливают сигналы друг друга, модулируя эффекты [50].

Стивен Т. Сонис, автор наиболее полной теории патогенеза ОМ, также подчеркивает, что при множестве происходящих молекулярных событий, фенотипические изменения повреждения могут быть латентными, клинически отсутствовать. Ранние биологические изменения на молекулярном уровне, инициирующие мукозит, предшествуют клинически обнаруживаемым изменениям. Сдвиги в экспрессии генов происходят в течение нескольких секунд после начала лучевой или химиотерапии, но существует многодневная задержка между повреждением на молекулярном и клеточном уровне, и его клиническими проявлениями. Последствием гибели эпителиальных базальных клеток (мишень биологического ятрогенного повреждения) в финале является потеря возобновляемого эпителия. Это постепенно вызывает существенное нарушение способности эпителия к заживлению, что завершается развитием четвертой язвенной фазы мукозита. На этом этапе клинические признаки наиболее ярко проявлены, а в развитии болезни начинает доминировать микрофлора полости рта. Количественные и качественные микробиологические исследования показали, что сапрофитные бактерии резко активируются и вторично колонизируют участки поврежденной СОР, они способствуют продолжительности и тяжести мукозита, продуцируя продукты клеточной стенки, которые проникают в подслизистую оболочку, стимулируют клетки соединительной ткани, включая макрофаги, к секреции провоспалительных цитокинов и других медиаторов повреждения. Кроме того, не исключено, что при индуцированном режиме лечения разрушении плотных контактов эпителия продукты клеточной стенки бактерий могут ускорять как врожденную иммунную,

так и воспалительную активность, усиливая развитие мукозита и продлевая его течение [51, 52].

Заключительная пятая фаза – этап заживления – обычно происходит спонтанно, примерно через 2–4 недели после прекращения противораковой терапии. В ответ на передачу сигналов, исходящих из внеклеточного матрикса подслизистой оболочки, эпителий по краям язвы мигрирует через очаг поражения. Внеклеточный матрикс также влияет на дифференцировку и пролиферацию эпителия, модулируя белковыми факторами эти процессы [38].

Помимо общих направлений патогенеза ОМ, важно учитывать и индивидуальные особенности пациентов. Пациенты различаются по степени индивидуального риска развития мукозита. Эти различия часто обусловлены генетически, а идентификация соответствующего гена может использоваться для персонифицированного прогноза риска у пациента [53, 54]. Гены определяют действие ферментов, метаболизирующих химиотерапевтические препараты, что иногда увеличивает потенциальный риск токсичности. А известные дефициты ферментов в отношении предрасположенности к ОМ встречаются реже. Факторами, связанными с индивидуальным высоким риском развития ОМ, являются также пожилой возраст, высокий индекс массы тела, женский пол. Дети, особенно до 10 лет, напротив, менее чувствительны к повреждению СОР и имеют низкий риск развития ОМ [3].

Динамика клинических проявлений ОМ после химиотерапии и лучевой терапии, как правило, однотипна. Так, через 5-10 дней слизистая оболочка ротовой полости приобретает ярко-красный цвет, появляются признаки воспаления, отёчности. Эпителий с неороговевающими участками покрывается псевдомембранозным налётом. Патоморфологическое исследование показывает сравнительно небольшое количество нейтрофилов в фибринозной плёнке. При тяжёлой степени заболевания под плёнкой образуются язвы и эрозии от 0,5 до 4 см<sup>2</sup>, так называемые зоны некроза. Для подслизистого слоя характерны более серьёзные симптомы: структурные изменения сосудов, апоптоз клеток,

расслоение ткани, дегенерация желез и коллагена, повреждение нервных окончаний [23, 55].

Хотя многое известно о биологических явлениях, ведущих к мукозиту, мы еще далеки до полного понимания этих процессов повреждения слизистой оболочки и ее регенерации. Не менее важно использовать эти данные для клинически применимых биомаркеров и предикторов риска мукозита и направлений терапии, для выработки подхода специфической профилактики развития ОМ.

## **1.2 Клинические классификации орального мукозита**

Оральный мукозит – потенциально опасное эрозивно-язвенное поражение СОР в результате лучевой и химиотерапии области головы и шеи. Данное заболевание ведёт к перерывам в противоопухолевой терапии, тем самым значительно влияет на правильность выполнения больными назначений и рекомендаций врача, что, в свою очередь, снижает эффективность лечения, вплоть до нивелирования отдалённых результатов терапии. Кроме того, ОМ существенно усугубляет эмоциональное и психофизическое состояние пациентов, ухудшая качество их жизни [56, 57].

Выраженные морфологические проявления, высокие риски и ясная этиология способствовали выведению ОМ из категории осложнений терапии в отдельное заболевание, имеющие стадийность и свой код в классификаторе МКБ. К12.3 – код заболевания (мукозит ротовой полости и ротоглотки) по международной классификации болезней 10-го пересмотра).

Клинические проявления ОМ принимают различные формы, они являются основой классификации степени тяжести. Наиболее часто используют шкалу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для измерения симптомов ОМ как для клинических, так и для исследовательских целей [59]. Согласно данным ВОЗ, выделяют четыре степени тяжести ОМ, характеризующиеся комплексом клинических проявлений поражения слизистой оболочки рта [60]:

- 0 степень. Нет орального мукозита.
- 1 степень. Эритема и болезненность.
- Язвы 2 степени, пациент может питаться твердой пищей.
- Язвы 3 степени, требуется жидкая диета (из-за мукозита).
- Язвы 4 степени, питание невозможно (из-за мукозита).

Ведущие мировые организации по клиническим исследованиям и лечению рака European Organization for Research and Treatment of Cancer (Евросоюз) и Radiation Therapy Oncology Group (США) выделяют несколько лучевых эпителиитов полости рта:

0 – мукозит отсутствует;

1 – лёгкое покраснение СОР и слабая боль, не требующая анестезии;

2 – бляшечный мукозит, который характеризуется серозно-гемморрагическими воспалениями;

3 – сливной фиброзный мукозит, при котором ощущаются сильные боли, требующие применения наркотических анальгетиков;

4 – геморрагические высыпания, изъязвления, отдельные участки некроза на слизистой оболочке полости рта [61].

Очевидно, что данная классификация более тонко дифференцирует начальные проявления ОМ и также основана на клинической манифестации и функциональных ограничениях вследствие прогрессии ОМ.

Также актуальна шкала, которая была разработана Национальным Институтом рака (NCI), основанная на данных клинического обследования и симптомов, описанных соответственно по пяти степеням тяжести [62].

На основании клинических и морфологических данных в этой классификации выделяют 5 степеней :

- 1 степень. Эритема слизистой оболочки.
- 2 степень. Очаговые изъязвления или псевдомембраны.
- 3 степень. Сливающиеся изъязвления или псевдомембраны; кровотечение при незначительной травме.

- 4 степень. Некроз тканей; значительные спонтанные кровотечения; опасные для жизни последствия.

- 5 класс. Смерть.

И им соответствуют симптоматические и функциональные данные, значимые для качества жизни пациента :

1 степень. Минимальные симптомы, нормальная диета и питание.

2 степень. Симптоматика поражения минимальная, но жалобы есть, больной может принимать и глотать адаптированную пищу.

3 степень. Симптоматика выражена, неспособность адекватно питаться или принимать воду перорально.

4 степень. Симптоматика, связанная с опасными для жизни последствиями поражения данной категории.

5 класс. Смерть.

Есть шкала оценки ОМ, разработанная Olsen и соавторами, где ОМ дифференцируют по площади поражения, эритемы СОР и наличия кровотечения [63]. Этой шкалой пользуются для организации мероприятий ухода за больными раком СОР.

Клинические признаки орального мукозита также можно оценить с помощью руководства по функциональной оценке состояния полости рта, созданного Эйлерс и др. на основании большого числа объективных и субъективных данных [64]. Как видно, во всех предложенных классификациях, на начальных стадиях ОМ клинически проявляется только эритемой слизистой оболочки, без каких-либо поражений или изъязвлений, с минимальными жалобами. Несмотря на то, что такая форма ОМ появляется в начале химиотерапии или облучения, в некоторых случаях она может не трансформироваться в более тяжелые стадии [64]. Однако у большинства пациентов развиваются более тяжелые формы ОМ, которые проявляются глубокими и очень болезненными язвенными поражениями всей СОР, которые препятствуют физиологическим функциям, таким как речь, питание и глотание воды и слюны. Язвы, возникающие при ОМ, имеют иные клинические

проявления, чем язвы, связанные с афтозным стоматитом. Границы язв мукозита определить трудно, часто отсутствует периферическое кольцо эритемы, что обусловлено иной динамикой и локализацией воспалительных компонентов. Расположение эритем и язв, связанных с ОМ не типично, они не имеют излюбленной топографии, могут появиться во всех областях СОР, но чаще всего на слизистой оболочке щек, дна полости рта, мягкого неба и языка. При изъязвлении, локализованном на дорсальной поверхности языка, деснах или твердого неба можно заподозрить другую этиологию [64].

Существуют значительные клинические различия между ОМ, вызванным только химиотерапией или облучением. У пациентов, подвергшихся химиотерапии, симптомы появляются через неделю после лечения и исчезают в течение двух недель. Напротив, мукозит, вызванный радиацией, появляется позже и требует больше времени для лечения. В этих случаях изъязвления обычно появляются через две недели после начала лучевой терапии и исчезают примерно через три-четыре недели после ее окончания [3, 64]. Как уже упоминалось выше, воспаление вследствие таргетной терапии отличается от мукозита, вызванного как химио-, так и лучевой терапией, а клинические проявления язв больше напоминают афтозный стоматит [65]. Это позволяет планировать лечебные и профилактические мероприятия.

Мукозит чаще всего связан с болью, что сильно снижает качество жизни пациентов. Это оказывает негативное влияние на физический, эмоциональный и социальный комфорт пациентов [66]. Выраженность симптоматики мукозита также отрицательно коррелирует со способностью пациентов следовать плану лечения основного заболевания, часто требует дополнительной гидратации, зондового питания, обезболивания и удлиняет сроки необходимой госпитализации, тогда как пациентов без симптомов тяжелого ОМ можно лечить в амбулаторных условиях [67].

Изъязвленная слизистая оболочка также подвержена вторичным инфекциям, которые могут перерасти в системные инфекции, что является еще одной причиной более длительной госпитализации пациентов с ОМ [68]. Эти

может привести к увеличению затрат на поддерживающее лечение пациентов, подвергающихся химио- и лучевой терапии [67, 68].

Основная цель лечения ОМ – это снятие или уменьшение боли, сокращение случаев возникновения вторичных инфекций, общее улучшение и частичное восстановление функций полости рта. Как правило, врач-стоматолог проводит симптоматическое лечение с применением антисептических и эпителизирующих средств, но улучшение самочувствия таких пациентов кратковременное [69, 70].

### **1.3 Профилактика и лечение орального мукозита у больных раком слизистой оболочки рта**

Оральный мукозит плохо поддается лечению, даже если он диагностирован ещё на ранних стадиях. Традиционная методика часто не даёт положительных результатов. Причина этого заключается в использовании медикаментов зарубежного производства. Методы профилактики мукозита требуют подготовки специалистов и отдельного оборудования, что не включено в стандарты оснащения многих онкологических центров [71].

Ряд авторов изучали психосоматическую составляющую данной патологии и соответствующие комплексные расстройства [61]. Так пациенты с проблемами лучевых эпителиитов полости рта неуверенны и растеряны, они испытывают беспокойство, тревогу, иногда даже страх перед неизвестностью и страданиями, их мучает боль и дисфункции ротовой полости, им присущи депрессивные состояния [72, 73]. По мнению многих отечественных исследователей (Романенко И. Г. и соавт., 2019), психосоматический фактор является одним из ключевых в клинике и развитии орального мукозита у больных со ЗНО полости рта [74, 75, 76]. Эффективное лечение данной патологии зависит как от положительного настроения самого пациента, так и от полноценного сотрудничества стоматолога, хирурга-онколога, врача-радиолога и психотерапевта.

На сегодняшний день достаточно востребованными являются различные восстановительные системы и методики для онкологических больных. С целью их

внедрения разрабатываются специальные программы по комплексному лечению и реабилитации [77].

Восстановительный период для пациентов со злокачественными новообразованиями в ротовой полости делится на два этапа – пререабилитация и собственно реабилитация.

Основными целями пререабилитации являются снижение количества послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов на фоне онкотерапии, а также контроль над качеством жизни пациентов. Пререабилитация включает в себя обучение и психосоматическую подготовку больных для более быстрого функционального восстановления и сокращения времени пребывания в стационаре после операции. В этот период важными являются специальное лечебное питание, ЛФК, а также психологическая поддержка.

Срок собственно реабилитации для пациентов со злокачественными новообразованиями в ротовой полости после химио- или лучевой терапии составляет не менее 7 суток. Основное внимание уделяется нутритивной поддержке. В это время важно правильно подобрать виды и способы получения питательных веществ. Если пероральный способ (сиппинг) питания затруднён, возможно назначение противорезфлюксных препаратов. В тяжёлых случаях больного переводят на смешанное, зондовое либо парентеральное питание. При этом обязателен контроль водного баланса, а также соблюдение суточной потребности в витаминах, микроэлементах, калорийности (белка – 1,0-1,5 г/кг массы тела в сутки, калорий – 25-30 ккал/кг массы тела в сутки) [78].

После лучевой терапии важно не повредить здоровые ткани, поскольку в этот период они особо уязвимы. Механическая травма твердой пищей и другим содержимым рта, употребление алкоголя, курение, химическое воздействие компонентов пищи вызывают прогрессирующее изъязвление СОР, что может быть причиной остеомиелита нижней челюсти. В целях дальнейшего прогноза развития и профилактики постлучевого орального мукозита особое значение имеет оценка стоматологического статуса больных со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области [78, 79].

Для профилактики развития и распространения мукозита на фоне проводимой лучевой терапии рекомендуются орошения или ингаляции рта масляными растворами слабощелочной рН [79]. В частности, полоскание гипернасыщенным раствором фосфата кальция за день до начала и на протяжении всего курса химиотерапии имеет явно выраженный терапевтический эффект, а именно: ослабление болевого синдрома, уменьшение ксеростомии, снижение тяжести и длительности ОМ. Такое действие данного раствора обусловлено, во-первых, его бактерицидными свойствами, поскольку фосфат стабилизирует рН-баланс, во-вторых, содержащийся в растворе кальций способствует восстановлению повреждённых тканей [80].

Больным с опухолями рта и ксеростомией показано обильное питье, частое орошение СОР изотоническим раствором NaCl. Это компенсирует дефицит ротовой жидкости, способствует удалению остатков пищи и выделений. Таковую гигиену СОР обеспечивают заменители слюны (растворы с фосфатом кальция; гели, содержащие компоненты неспецифической антимикробной защиты – лизоцим, лактоферрин и пероксидазу), бесспиртовые ополаскиватели, а также стимуляторы слюноотделения и вкуса (жевательная резинка и леденцы с ксилитолом, сорбитолом, яблочной кислотой – на начальных стадиях), симпатомиметики (пилокарпин) [81]. Это важно, поскольку в слюнных железах, помимо секретирующих слюну клеток, содержатся кластеры элементов диффузной эндокринной системы и иммунные элементы, обеспечивающие гомеостаз ротовой полости за счет факторов роста и компонентов неспецифической и специфической защиты.

Для поддержания оптимального качества жизни пациента важно купировать болевой синдром. С этой целью применяют как местные, так и системные анестетики.

Местное, но краткосрочное обезболивающее действие оказывают разнообразные виды и формы анестетиков, такие как гели и мази «Лидоксор», 3 % ксилокаин; 2 % растворы лидокаина, бензидамина гидрохлорида, диклонина. Применяют также молоко магнезии, вязкий лидокаин и бензокаин, суспензии

анестезина, пектин, каолин, аппликации с хлоргексидином и *duphenhydramine* на поражённые участки слизистой.

Кроме того, местнодействующие анальгезирующие вещества часто являются компонентами сложных микстур, при этом говорить о переносимости и действенности этих препаратов сложно из-за недостаточности данных и неубедительности имеющихся доказательств. Известно лишь, что некоторые из подобных «лекарств» почти не отличаются по эффективности от обычного физиологического раствора. Также многие исследователи выражают озабоченность в плане поглощения амидных анестетиков поражёнными слизистыми. Всё это является сдерживающими факторами при назначениях какой-либо паллиативной смеси для лечения ОМ. Таким образом, существуют вещества и препараты, которые требуют серьёзного изучения для определения их терапевтической эффективности и вредного воздействия [82, 83, 84].

Среди системных анальгетиков, применяемых для обезболивания при ОМ, наиболее распространёнными являются опиоиды. Специалисты отдают предпочтение трансдермальным формам, т.е. в виде специальных пластырей и плёнок. Для купирования боли при оральном мукозите III и IV степени сильнодействующие анальгетики вводят внутривенно [84, 85].

В лечении и профилактике ОМ описано успешное парентеральное применение таких противогрибковых и антибактериальных препаратов общего действия, как флуконазол или дифлюкан, трихопол, орунгал [85].

В виде ротовых ванночек по индивидуальным показаниям могут быть прописаны специфические бактериофаги, содержащие комплекс природных антибактериальных агентов, – пиобактериофаг, протейный, колипротейный, стрептококковый, стафилококковый, синегнойный, клебсиеллезный. Бактериофаговые ванночки назначают 2-3 раза в день по 20 мл за полчаса до еды. Далее содержимое ванночек проглатывают. Курс лечения составляет от одного до двух месяцев [73]. Также с помощью ротовых ванночек и в качестве дополнительной терапии с иммуномодулирующим эффектом либо антиоксидантным и детоксицирующим действием назначают полиоксидоний и

пробиотики. Иммуномодулирующие ванночки делают 2-3 раза в день по 1-2 минуте. Курс лечения 1,5 месяца [73].

Важными лекарственными компонентами терапии ОМ являются факторы роста, пентоксифиллин, ангиопротекторы, седативные и снотворные средства.

Ещё одна лечебно-восстанавливающая методика основана на оральной криотерапии. Её применяют при назначениях 5-фторурацила либо эдатрексата. За 15 минут до начала введения 5-фторурацила и в течение получаса после этого больные рассасывают кусочки льда [86]. Такой метод позволяет почти вдвое уменьшить острую стадию мукозита. Исследования показали, что пролонгация процедуры до 1 часа является неэффективной. Оптимальное время данной криотерапии – 3 минуты. Для оральной криотерапии эдатрексатом оптимальной является 20-30-минутная процедура. Важно отметить, что данная методика малобюджетна, доступна, имеет короткий период полураспада и низкую токсичность [86].

Особенность методики низкоинтенсивного лазерного излучения в профилактике и терапии орального мукозита I-III степени тяжести описана Е. С. Седовой и соавторами (2019). Перед началом лечения ОМ три раза в неделю с помощью аппарата «Лазмик» проводили трёхминутные сеансы лазерной экспозиции на поверхность слизистой оболочки полости рта. Лазерное излучение данного аппарата красного диапазона, он имеет мощность 5 мВт, длина волны составляет 635 нм. Авторы отмечают отсутствие побочных реакций [89]. На безопасность и действенность данной методики указывают и другие исследователи. Основной терапевтический эффект от низкоинтенсивного лазерного излучения состоит в том, что его применение значительно уменьшает боль, снимает отёк и воспаление СОР, имеет общее иммуностимулирующее действие [87, 88].

Положительные результаты в терапии ОМ даёт метод нанесения аппликаций на поражённые участки СОР с использованием таких протеолитических ферментов, как химопсин, трипсин и хемотрипсин.

Специалисты отмечают, что они успешно борются с язвенно-некротическим налётом [90].

В 23-х специализированных клиниках РФ было проведено многоцентровое двойное слепое клиническое исследование эффективности методики, направленной на снижение воспаления и продолжительности боли, возникающей после проведения химиотерапии орального мукозита. Сутью данной методики является комплексное использование паллиативной смеси препаратов, соды, соли и хлоргексидина с обязательным соблюдением самим пациентом протокола ухода за полостью рта, так называемый метод PRO-Self. С целью успешной самопомощи медицинский персонал обучал больного самостоятельным навыкам проведения стандартных гигиенических процедур по уходу за ротовой полостью. После подтверждённого воспаления СОР и индивидуального обучения пациент получал специальный раствор для полоскания рта в течение 12 дней. Данный раствор в последующем исследовали лабораторным способом. Анализ достоверно показал, что принципиального отличия между предложенными вариантами лечения нет. При этом с точки зрения финансовых затрат оральные полоскания солью и содой намного выгоднее. Параллельные исследования также подтвердили, что лечебные свойства хлоргексидина в отношении терапии устойчивого ОМ не эффективны. Это повлияло на отрицательные рекомендации специалистов по применению хлоргексидина в составе данной методики. Однако противопоказаний для профилактики противогрибковых осложнений и зубного налёта он не имеет.

Проведены множественные исследования, подтверждающие высокую степень эффективности и целесообразность использования фитопрепаратов с продолжительным терапевтическим действием в комплексном лечении ОМ. В качестве тестируемых препаратов были взяты порошок «Тонзинал» и пластины «ЦМ-1». Так А. Р. Геворков и соавторы (2016) в 300 мл воды разводили 1 порцию порошка и 1 ч.л. оливкового масла. Этим раствором 4-6 раз в день проводили орошение ротовой полости больного. С помощью пластин «ЦМ-1» делали аппликации, нанося их на слизистую оболочку щёк пациента. Периодичность

процедуры составляла 3-4 часа 2 раза в день с общим количеством 7-8 часов полезного времени воздействия на СОР. Лечение получали 23 пациента. Группа специалистов под руководством Е. Н. Гвоздиковой (2017) добавили к выше названным препаратам «Фармадонт». Результаты их исследований показали снижение интенсивности орального мукозита на 73,5 % [89, 90]. Таким образом, препараты на растительной основе являются одним из наиболее перспективных профилактических и терапевтических средств в отношении ОМ [91].

В лечении оральных мукозитов значительная роль отведена эпителизирующим средствам. Их применяют в виде аппликаций с преимущественным использованием витаминов, масел и др., обладающих заживляющими и восстанавливающими свойствами. В первую очередь это витамины А (бета-каротин), В<sub>12</sub> и Е; среди масел предпочтение отдают оливковому, маслу шиповника, облепихи и персиковому. Кроме того, показаны гидроксиметилцеллюлоза, 2 % раствор метилурацила, аллопуринол. Также для дифференцировки эпителиальных клеток и усиления пролиферации рекомендован палифермин (Palifermin, Kerivance, Biovitrum, KGF, рекомбинантный фактор роста кератиноцитов) [93]. В детской стоматологии в качестве профилактического и терапевтического средства при ОМ используют мёд [94].

Заслуживает внимания наблюдение С. И. Ткачёва и соавторов (2016). Они пришли к выводу, что российские нанопрепараты «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л», созданные на основе дерината и биополимера альгината натрия, дают обнадеживающие результаты в лечении и профилактике оральных мукозитов [94].

Наш обоснованный в ходе экспериментов на животных метод по комплексному патогенетическому и метаболическому лечению ятрогенных оральных мукозитов состоит в применении Лаэтрила В-17 на коллагеновой повязке [95, 96]. Полученные результаты важны для доклинических испытаний.

Проанализированы данные научной литературы о результатах лабораторных и клинических исследований перспективных позитивных свойств гиалуроновой кислоты при местном применении на фоне лучевой терапии.

Сделаны выводы о возможностях ее применения с целью профилактики и лечения воспалительных изменений. Фибробласты и эпителиоциты, полученные из тканей полости рта, на модели окислительного стресса методом инкубации *in vitro* с  $H_2O_2$ , на молекулярном уровне продемонстрировали ее положительное воздействие при лучевой терапии. Анализ ДНК, активности ферментов галактозидазы и экспрессии белков 16INK4A и  $\alpha$ -SMA показал, что применение гиалуроновой кислоты приводит к значимому уменьшению выраженности окислительного повреждения ДНК, снижению гибели клеток и повышению скорости их миграции по сравнению с контрольными культурами [97].

Оценочному анализу степени гигиенического благополучия полости рта до и после лучевой терапии у больных с плоскоклеточным раком орофациальной области посвящена работа коллектива авторов во главе с А. М. Аванесовым (2020). Исследование показало достоверную отрицательную динамику таких показателей, как индекс индивидуальной гигиены – на 29,2 %; десневой индекс Silness-Loe – на 31,2 % ( $<0,05$ ); распространённость болезней пародонта – на 38 %. Для наблюдения было отобрано 76 пациентов. Как утверждают специалисты, для таких больных особенно важным является пародонтологическое сопровождение, постоянный контроль как со стороны врача, так и самоконтроль на протяжении всего периода лечения, а также специальный гигиенический уход за полостью рта, включающий регулярные полоскания, замену (мягкой) зубной щётки и т.п. [98].

Содержание ротовой полости в здоровых гигиенических рамках – это ежедневный, постоянный, методичный, осознанный труд, который, в первую очередь, включает соблюдение всех рекомендаций и процедур по санации и очищению, а не определённые препараты. Основными критериями процедур, назначаемых врачом, должны быть их осуществимость и выполнимость самим пациентом, простота и доступность в способах и средствах, результативность и эффективность в предотвращении и сдерживании развития ОМ. Специалисты едины в том, что ключевым в терапии является просветительно-образовательный подход, включающий комплексное всестороннее обучение медперсонала и

пациентов, их самодисциплину и самоконтроль, поскольку эмоциональное и психофизическое состояние больного затрагивает как физические, так и психологические аспекты симптомов, подтверждая немаловажную роль психосоматического фактора [74, 75, 76, 99].

В этом плане достаточно эффективной для больных, которым назначена химиотерапия, является программа PRO-Self Mouth Aware. Согласно мониторингу, более чем на 38 % удалось снизить клинические симптомы ОМ, благодаря соблюдению и выполнению индивидуальных гигиенических процедур, а именно ежедневному полосканию ротовой полости физраствором, 0,2 % раствором хлоргексидина, йодом, тщательным удалением зубного налёта, приёмом нистатина.

Согласно рекомендациям European Federation of Periodontology в 2018 году был разработан протокол GBT («Guided Biofilm Therapy» – «лечение, ориентированное на биоплёнку»). Основная цель данного протокола – регламентирование мероприятий по профилактике стоматологических заболеваний путём применения методов профессиональной и индивидуальной гигиены. Прежде всего, это партнёрство врача и пациента (особенно страдающего раком СОР) при проведении диагностических, лечебно-профилактических, координационно-организационных, образовательно-просветительских и побудительно-мотивационных мероприятий. Концепция GBT легла в основу стандартной операционной процедуры «Гигиена рта пациентов, пользующихся протезами на имплантатах» [99].

Уход за полостью рта входит в обязательную программу по обучению и формированию профессиональных навыков (Hard skills) медицинских сестёр, именно они и проводят гигиенические процедуры полости рта у пациентов с ОМ в лечебно-профилактических учреждениях. Для качественного выполнения таких манипуляций с обязательным учётом показаний и противопоказаний для этой категории пациентов необходимо, чтобы процедуры проводились квалифицированным персоналом в соответствии с определёнными стандартизированными действиями и алгоритмами. Считаю крайне необходимой

разработку унифицированного протокола «Лечение и профилактика орального мукозита, вызванного химио- и лучевой терапией», созданного в соответствии с концепцией GBT.

При этом остаются нерешенными важные вопросы логистики в ведении и диспансеризации пациентов с ОМ. Важны методические решения : кто проводит лечебно-профилактические мероприятия (онколог или средний медицинский персонал, онкологического стационара или амбулаторного звена, врач-стоматолог или специалист по гигиене полости рта). Это определяет организационные, административные и финансовые параметры данной медицинской услуги, регламентированный порядок действий медицинских работников на различных этапах работы с пациентом.

Лечение ОМ является актуальной проблемой, требующей местного применения анестетиков, обволакивающих веществ, криотерапии, низкоинтенсивной лазерной терапии, фармакологических методов, использования факторов роста кератиноцитов, добавления витаминов и правильного питания, фотобиомодуляцию. Уход за полостью рта должен включать устранение всех потенциальных источников повреждения слизистой оболочки и санацию микроорганизмов, населяющие полость рта, через обучение гигиене полости рта, профессиональное удаление зубного налета и лечения кариеса и периодонта, эти меры также необходимы для снижения риска воспаления в ротовой полости [3].

В литературе мало клинических испытаний, доказывающих эффективность каких-либо методов лечения или профилактики. Однако есть крупные обзоры, где проанализирован комплекс методик. При этом лазерная терапия, криотерапия, профессиональная гигиена полости рта, противомикробные препараты, маточное молочко, лечебные пастилки, добавки с цинком и бензидамином, палифермин, хлоргексидин, смекта, актовегин, канфуксин рекомендованы для лечения и профилактики ОМ [100]. При знакомстве с литературой мы столкнулись с множеством эффективных методов терапии с использованием так называемых народных средств. Существуют методы лечения орального мукозита, включающие мед и травяные сборы. Было замечено, что местное применение

меда способствует заживлению ран [101] и обладает антимикробными свойствами, которые могут быть полезны для предотвращения вторичных инфекций, что было подтверждено на модели ОМ [102].

Существуют также фармакологические патогенетические методы лечения ОМ. Например, палифермин, фактор роста кератиноцитов-1 KGF-1. Это белок, вырабатываемый мезенхимальными клетками, который стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток. Для палифермина клинически доказана эффективность для уменьшения тяжести и продолжительности ОМ и улучшения качества жизни [103-107].

Другим перспективным фармакологическим методом лечения орального мукозита является капозол. Это жидкость для полоскания рта, которая хорошо переносится пациентами и не вызывает побочных эффектов [108], модулирует апоптоз, регулирует выработку медиаторов боли и воспаления, а также активирует эпителиальную пролиферацию за счет нормализации ионного состава ротовой жидкости.

Много публикаций, делающих акцент на том, что при разработке комплекса по лечению ОМ у онкологических больных, проходящих химиотерапию, важно применять как лекарства, так и обучение пациентов уходу за полостью рта в качестве основных компонентов для улучшения качества их жизни. Было обнаружено, что различные продукты китайской народной медицины, называемой в Китае традиционной, эффективны при лечении вызванного химиотерапией ОМ у больных раком, что предполагает возможность их использования для ухода за полостью рта у этих пациентов. Так, Родиола алгида, известное в Тибете лекарственное растение, оказывает стимулирующее действие на иммунную систему и обладает противовоспалительными свойствами у данной категории больных. Авторы продемонстрировали, что снизили заболеваемость оральным мукозитом при использовании раствора для полоскания горла отваром китайских трав в сочетании с методами стоматологической гигиены [109].

Научные публикации об эффективности не только меда, а и других продуктов пчеловодства при ОМ также были нами найдены в официальных

высокорейтинговых источниках и литературе, отраженной в Pubmed, также делают акцент на комплексном подходе. Продукты пчеловодства, такие как прополис и маточное молочко, могут хорошо подходить для включения в программу профилактики и лечения ОМ, которая также должна включать другие устоявшиеся концепции, такие как уход за полостью рта, криотерапия, местное применение витамина Е и низкоуровневая лазерная терапия [110].

Необходимы высококачественные метаанализы и дальнейшие исследования, морфологическая верификация, в том числе и в отношении комбинаций различных стратегий. Ослабление роли этиологических факторов и предикторов ОМ является актуальной проблемой. Совершенно очевидно, что развитие и усовершенствование известных, традиционных методик, а также поиск и разработка новых, в том числе и (высоко)технологичных, должны стать предметом дальнейших исследований как врачей-практиков, так и научных работников. Важно иметь чёткий алгоритм действий, некий стандартный набор правил в качестве образца либо ориентира для ежедневного ухода за пациентами, страдающими ОМ.

#### **1.4 Физико-химические и биологические характеристики ротовой жидкости у пациентов при раке слизистой оболочки рта**

Важно представление о том, что слюна как многокомпонентная ротовая жидкость, состоит из секрета больших и малых слюнных желез, а ее органический молекулярный комплекс в значительной степени зависит от состава крови. Слюна является универсальным фильтратом плазмы крови и содержит белки, которые вырабатываются в слюнных железах или попадают в нее из крови. Слюнные железы содержат кластеры гормонпродуцирующих клеток различного типа и тоже могут продуцировать биологически высокоактивные молекулы в кровь и интерстиций с последующим трансфером в ротовую жидкость. Молекулы ДНК, РНК, белки, метаболиты и микробиота могут быть обнаружены в слюне. На 2019 год исследователи выявили более 2000 белков в протеоме слюны, из которых 20–

30 % также обнаружены в крови [82, 111]. Следует отметить, что с 2010 года исследование онкомаркеров и цитокинов ротовой жидкости, как метод дополнительной диагностики в слюне, стало новым подходом к диагностике заболеваний [112, 113].

По мнению Шихляровой А. И. и соавт., при раке полости рта угнетается защитная функция слюны. Это приводит к потере как специфических, так и неспецифических защитных иммунологических и антимикробных свойств, за счет изменения состава слюны, в том числе и кристаллической структуры неорганических солей. Здесь немаловажен и факт изменения состава ротовой жидкости при смешивании слюны с компонентами, выделяемыми тканями, поврежденными злокачественной опухолью. На молекулярном и надмолекулярном уровнях при заболеваниях и агрессивных видах терапии нарушается биологическая самоорганизация слюны, что находит отражение в ее ферментном антимикробном и иммунологическом профиле [114].

Онкомаркеры слюны в перспективе могут использоваться как скрининговые инструменты у здоровых лиц и клинически негативных пациентов или еще не верифицированных гистологически в отношении рака полости рта [115]. Поиск онкологических маркеров включен в состав ряда диагностических программ формата Check-up. Их специфика в том, что повышение уровня онкологических биохимических маркеров не означает облигатного присутствия злокачественного новообразования, что требует сопровождения данной диагностики клиническими методами и наблюдением специалиста лечебного профиля с обязательным морфологическим подтверждением [56].

Водородный показатель (pH), маркер кислотности ротовой жидкости также важен в исследовании на разных этапах ведения пациентов. Баланс ионов водорода и гидроксила в полости рта зависит от большого числа факторов. К ним относится объем слюноотделения, баланс буферных систем в составе слюны, метаболиты микрофлоры полости рта, состояние зубочелюстной системы (целостность зубов и зубного ряда, особенности прикуса), нейротрофического аппарата и мышц окружности рта. Значение pH смешанной слюны чаще

находится в интервале 6,5–7,4 ед. В поддержании рН участвуют бикарбонатная, фосфатная и белковая буферные системы, как первая линия защиты клеток СОР от кислотных или щелочных воздействий. Они в течение нескольких минут восстанавливают баланс, нарушенный приемом пищи или другими воздействиями. Фосфатная система активна при рН 6,8–7,0 ед., карбонатная – при 6,1–6,3 ед. Белковая система обеспечивает буферную емкость при различных значениях рН. При несостоятельности буферных систем смешанной слюны снижение рН индуцирует деминерализацию эмали и появление кариозных и некариозных поражений дентина [116, 117, 118]. Стимулированная и нестимулированная слюна имеют существенные отличия по составу и свойствам. Это в первую очередь касается осмотических свойств слюны, имеющих прямую зависимость от скорости саливации. Стимулированная железа продуцирует гипотоничную слюну и наоборот [119].

Для исследований слюны много перспектив, поскольку эта биологическая жидкость обладает множеством преимуществ, главные из которых это быстрый сбор (простой, недорогой и неинвазивный) и зависимость состава от физиологического и патологического состояния организма. Поэтому такие исследования актуальны как инструмент диагностики и мониторинга в разных областях медицины. Эти биомаркеры-кандидаты можно разделить в зависимости от происхождения на : геномные, транскриптомные, протеомные, метаболомные и микробные типы, при этом они могут отражать как наличие рака полости рта, так и системных ЗНО. Однако эти труды находятся на стадии начала разработки [120]. Введенный в 2008 году термин «саливаомика» подчеркивает быстрое развитие знаний о различных компонентах слюны, включая саливаторный протеом, транскриптом, микро-РНК, метаболом и микробиом. За последние несколько лет исследователи разработали новые технологии и утвердили широкий спектр слюнных биомаркеров, которые вскоре сделают использование слюны клинической реальностью. Другая многообещающая технология, называемая жидкостной биопсией, позволяет обнаруживать циркулирующие опухолевые клетки и фрагменты опухолевой ДНК в слюне, что позволяет

проводить неинвазивное раннее выявление различных видов рака. Эти достижения расширили подход к диагностике слюны от полости рта до системного уровня для персонализированных индивидуальных медицинских приложений, включая клинические решения и прогнозирование результатов после лечения [121].

При этом онкомаркеры при раке СОР могут быть также выявлены и в крови. Микро-РНК являются одним из важных компонентов внеклеточных нуклеиновых кислот, присутствующих в различных жидкостях организма, рассматривается роль циркулирующих микро-РНК как неинвазивных биомаркеров слюны и других биологических жидкостей пациентов с раком полости рта [122]. Группа Тайваньских ученых провела анализ жидкостей организма, чтобы идентифицировать биомаркеры плоскоклеточного рака СОР. При исследовании протеома слюны пациентов выявлен высокий уровень трех белков, коррелировавших с поздними стадиями рака : фактора комплемента Н (CFH), альфа-цепи фибриногена (FGA) и альфа-1-антитрипсина (SERPINA1). То есть, анализ слюнного протеома является перспективной стратегией для обнаружения биомаркеров рака [123].

Таким образом, актуальная существующая медико-социальная, многофакторная проблема профилактики и лечения орального мукозита, возникшего при лучевой и химиотерапии рака СОР, требует поиска новых подходов, с первоочередным учетом патологического изменения ротовой жидкости и коррекции ее состава.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1 Исследуемые группы пациентов

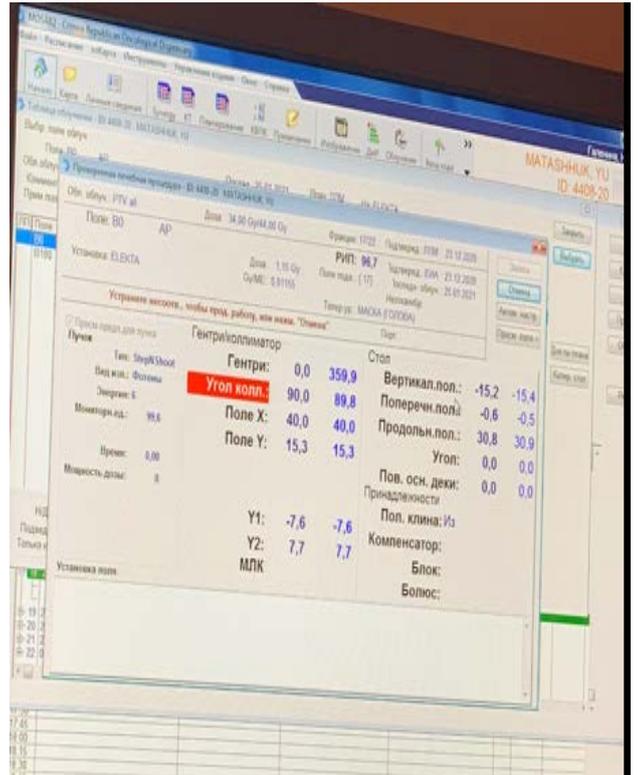
Основная работа по выполнению клинических исследований проводилась в г. Симферополе на базе ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В. М. Ефетова». Исследуемыми стали 89 больных в возрасте 55-69 лет (средний возраст  $63,6 \pm 4,35$  года), которым диагностировали рак (C00-C06, C10, C13, C14 по МКБ-10) II и III стадии (T<sub>2-3</sub>, N<sub>0-1</sub>, M<sub>0</sub>). Гендерная дифференциация оказалась непропорциональной – 69 мужчин (77,53 %) и 20 женщин (22,47 %). Всем была назначена химиолучевая терапия на область головы и шеи, которую проводили специалисты-онкологи. Для облучения использовали гамма-установку ИГУР-1 и Elekta Compact TM, Versa HD (Рисунок 2.1, 2.2). Терапию проводили по схеме в соответствии с клиническими рекомендациями – разовая очаговая доза (РОД) составляла 1,8-2 Гр; суммарная очаговая доза (СОД) – 40-60 Гр [124].



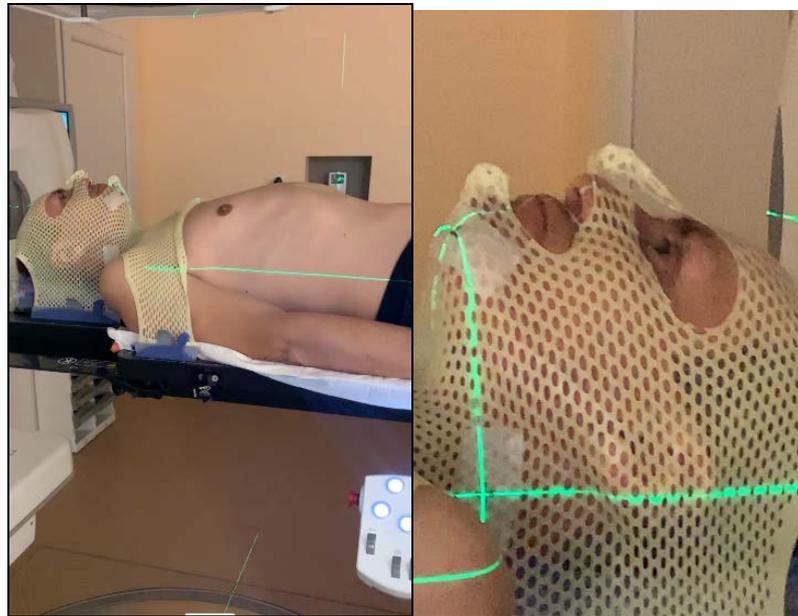
Рисунок 2.1 – Гамма-установка ИГУР-1 с источником  $\gamma$ -квантов  $^{137}\text{Cs}$



а)



б)



в)

Рисунок 2.2 – Установка линейная Электа. а) Общий вид аппарата. б) Расчет СОД 50–54Гр и СТВ2 в РОД 1,8–2Гр. в) Методика облучения – методика фиксации подголовником и термосеткой

Для химиотерапии использовали цисплатин и карбоплатин, которые вводили внутривенно в процессе лучевой терапии. Схема применения препаратов: цисплатин каждые три недели (в 1, 22 и 43-й дни) с пред- и постгидратацией по 100 мг/м<sup>2</sup> со скоростью не более 1мг/мин; карбоплатин по 1,5-2,0 АUC (концентрация препарата в единицу времени в мг/мл x мин).

У этих пациентов выполняли исследования ротовой жидкости и психодиагностические тесты, профилактические и лечебные мероприятия в отношении формирующегося орального мукозита.

Исходя из выбранной терапии всех пациентов распределили на две группы: основную (59 человек – 15 женщин, 44 мужчины) и группу сравнения (30 человек – 5 женщин, 25 мужчин).

Тактика лечения в основной группе состояла в следующем. Два раза в день в течение 14 дней (Приложение Б) проводили полоскания раствором Лаэтрила В-17 по 15 капель на 200 мл воды (Рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 – Лаэтрил В-17

Для антибактериальных процедур использовали 0,05 % раствор хлоргексидина. В качестве анальгетика до либо после химиолучевой терапии брали гель Десенсетин (Рисунок 2.4). Им смазывали образовавшиеся на слизистой оболочке язвы и эрозии, через 5-7 минут смывали водой, а затем наклеивали смоченный раствором Лаэтрила В-17 коллагеновый пластырь Супрасорб С

(Рисунок 2.5). Выбор Лазтрила В-17 связан с тем, что он имеет свойства анальгетика и антисептика, борется с продуктами окисления, а также регулирует работу клеточной мембраны.



Рисунок 2.4 – Десенсетин-гель



Рисунок 2.5 – Супрасорб С. Naturalная коллагеновая повязка  
(4 x 6 x 0,8 см, 5 штук)

Для группы сравнения тактика лечения осталась традиционной, которая состояла в проведении антибактериальных процедур с использованием 0,05 % раствора хлоргексидина, а также нанесении оливкового масла на проблемные участки СОР.

Пациенты обеих групп получали консультации врача, контроль и гигиенический уход за полостью рта, терапию по соответствующим показаниям: пломбирование кариозных полостей, удаление зубов и др. Рекомендации по соблюдению личной гигиены ротовой полости были универсальными – использование мягких зубных щеток и зубной пасты Мексидол-фито. Основными лечебными свойствами данной пасты являются её способность снимать воспаление и отёки, заживлять различные раны, уменьшать кровоточивость дёсен, восстанавливать микроциркуляцию, участвовать в метаболических и иммунокорректирующих процессах как на уровне местного, так и общего иммунитета (Приложение В).

Вышеуказанный дифференцированный лечебно-профилактический подход начинали применять, как до (с целью профилактики), так и при появлении признаков ОМ у пациентов обеих групп.

Сроки наблюдения за пациентами и фиксации данных : до начала местной терапии, на 3-и, 5-е и 7-е сутки наблюдения.

## **2.2 Методы клинического исследования полости рта**

Первичный осмотр пациента включал детальный сбор анамнеза, осмотр кожных покровов лица и шеи, органов и тканей рта. Изучая жалобы больного, особо сосредотачивались на выяснении наследственных и сопутствующих заболеваний, имеющих вредные привычки и их давности, узнавали о вредных профессиональных факторах. Акцентировали внимание на изменении очертаний и цвета области лица и шеи. При осмотре ротовой полости руководствовались рекомендациям ВОЗ от 1997 года. Отмечали положение зубных рядов и вид прикуса, оценивали состояние пародонта, качество и количество зубных отложений. Устанавливали цвет, гиперемии, рельеф, степень увлажнённости и отёчности СОР. Обнаруживали на ней язвы, эрозии, рубцы, папулы и пустулы различного генеза. Изучали состояние слюнных желез, их выводных протоков.

При диагностировании орального мукозита использовали классификацию ВОЗ от 1979 года [125]. Все субъективные и объективные данные заносили в специально разработанную карту-опросник (Приложение А). Для дальнейшего исследования отобрали только тех пациентов, которым диагностировали III и IV степень ОМ. Клиническими симптомами были наличие язв и эритем на слизистой оболочке полости рта, отсутствие возможности принимать только твёрдую пищу (для III степени) либо пищу вообще (для IV степени).

Изучали исходный стоматологический статус больных – индекс КПУ (индекс стоматологического статуса пациентов), наличие зубных отложений.

Степень разрушения зубов кариесом выражается индексом КПУ, указывающим на общее количество К – кариозных зубов, П – пломбированных зубов, У – удалённых зубов либо корней зубов, которые следует удалить. Для определения индивидуальной интенсивности развития кариозного процесса все показатели индекса КПУ складывают – К+П+У (Таблица 2.1). Для установления интенсивности поражения зубов кариесом у контингента лиц находят сумму индексов КПУ зубов у всех обследованных и делят ее на число обследованных.

Таблица 2.1 – Уровни интенсивности кариеса зубов по ВОЗ [122]

Величина индекса КПУ	Уровень интенсивности
0,2–1,5	очень низкий
1,6–6,2	низкий
6,3–12,7	средний
12,8–16,2	высокий
>16,3	очень высокий

Оценку гигиенического состояния ротовой полости осуществляли с помощью двухкритерийного метода Green-Vermillion OHI-S (G-V) от 1964 г., окрашивая язычную поверхность 36, 46 зубов и вестибулярную поверхность 16, 11, 26, 31 зубов раствором Шиллера-Писарева (Рисунок 2.6) и вычисляя степень покрытия поверхности зуба налётом по 4-х балльной системе:

- 0 – зубной налёт отсутствует;
- 1 – зубного налёта не более 1/3;
- 2 – зубного налёта от 1/3 до 2/3;
- 3 – зубного налёта более 2/3.



Рисунок 2.6 – Пациент В., 57 лет (№ и/б 6568-20/759) – диагноз : рак языка  
 $T_3N_0M_0$ . Определение гигиенического индекса Green-Vermillion

Аналогично оценивали показатель зубного камня.

Расчет гигиенического индекса производили по формуле 2.1:

$$ГИ = \sum I/n, \quad (2.1)$$

где ГИ – гигиенический индекс;

в числителе – сумма  $I$  – показателей налета (зубного камня) каждого зуба;

$n$  – количество обследованных зубов.

Оценка гигиенического состояния полости рта:

0 – 0,6 балла – хорошее;

0,7 – 1,6 балла – удовлетворительное;

1,7 – 2,5 балла – неудовлетворительное;

2,6 – 3,0 балла – плохое [126].

Общую степень воспаления в десне определяли с помощью папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) в модификации Parma (1960 г.), при этом воспалительный процесс десны оценивали непосредственно у каждого зуба (Рисунок 2.7):

- 1 балл – воспаление десневого сосочка (Р);
- 2 балла – воспаление десневого (маргинального) края (М);
- 3 балла – воспаление СО альвеолярного отростка (А).



Рисунок 2.7– Пациент Б., 62 года (№ и/б 3847). Диагноз : рак боковой поверхности языка T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Определение РМА с помощью «Колор-теста № 1» (проба Шиллера-Писарева)

Формула 2.2 расчета индекса РМА:

$$PMA = (\sum I / 3n) * 100\% , \quad (2.2)$$

где РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс;

в числителе в скобках – сумма показателей каждого зуба и окружающих его тканей;

n – количество зубов.

Критерии оценки индекса РМА :

до 25 % – гингивит легкой степени тяжести;

25–50 % – гингивит средней степени тяжести;

более 51 % – гингивит тяжелой степени тяжести [126].

### **2.3 Методика оценки психологической реакции на болезнь**

В качестве специального метода обследования мы применили Личностный опросник, разработанный в Национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (СПб) : «Личностный Опросник Бехтеревского института» (ЛОБИ) [127, 128]. Цель его создания заключается в установлении критериев для установления ключевых типов отношения пациентов к болезни. Он применяется у больных хроническими соматическими заболеваниями. В результате становится возможным выявление сложившегося под влиянием болезни, паттерна отношений к ней, к ее лечению, медицинскому персоналу, к семье, окружающим, профессиональной деятельности обследуемого, к одиночеству, проекции будущего, оценка пациентом ограничений жизненно важных функций.

Тестирование при помощи опросника проводили только в период до начала химиотерапии и лучевой терапии, для оценки влияния отношения к болезни по результатам теста на степень выраженности осложнений терапии. Диагностировали строго унифицированные стандартные показатели и базовые психофизиологические функции – самочувствие, настроение, сон, аппетит. Всего выявлено 13 паттернов, каждый проявляется специфическим поведением: гармоничный, тревожный, ипохондрический, меланхолический, апатический, неврастенический, обсессивно-фобический, сенситивный, эгоцентрический, эйфорический, анозогнозический, эргопатический, паранойяльный.

Раскодирование данных проводили при помощи графика, где по оси абсцисс обозначены символы типов, а по оси ординат отложены баллы в пользу каждого из типов. Диагностировать можно только те типы, в отношении которых

набрано количество баллов, достигшее или превышающее минимальное диагностическое число.

## **2.4 Функциональные методы изучения ротовой жидкости**

По степени интенсивности показателей кислотности ротовой жидкости проводили оценку функциональной активности больших и малых слюнных желез. Для чистоты исследования за два часа перед его началом пациент не должен принимать пищу, пить, чистить зубы. За сутки продуцируется от 0,5 до 2,2 л слюны, ее рН колеблется от 5,5 до 8,0. Стимулированную ротовую жидкость в объеме 20 мл собирали натошак (с целью максимального исключения воздействия факторов, способных повлиять на её секрецию) в течение 5 минут после предварительного споласкивания полости рта водопроводной водой в градуированные мензурки с воронкой.

Для определения секреции слюны из мелких слюнных желез использовали полоски фильтровальной бумаги с определением их массы до и после исследования.

Собранную ротовую жидкость на 10 минут помещали в центрифугу с 2500 об/мин и  $t+4^{\circ}\text{C}$ . Полученную надосадочную жидкость отбирали, герметично закрывали в стеклянные флаконы и при  $t-20^{\circ}\text{C}$  замораживали [129].

Специальные бумажные полоски, предназначенные для тестирования рН слюны, насыщены кислотой и кислотно-основным индикатором (Рисунок 2.8). Слюна, нанесённая пипеткой на тестовую полоску, нейтрализует кислоту, при этом цвет индикатора изменяется в зависимости от интенсивности рН ротовой жидкости. Жёлто-коричневый цвет является показателем уровня рН=4,5; зеленый цвет указывает на слабокислую среду рН=4,5-5,5; синий цвет индикатора свидетельствует о наиболее благоприятном нейтральном уровне рН слюны [57, 130].

Клинико-лабораторными методами изучали такие показатели, как общий объём и относительную вязкость слюны, скорость слюноотделения, что в полной мере дало объективную оценку функции саливации.



Рисунок 2.8 – Тест-полоски для определения pH ротовой жидкости

Для определения объёма слюны брали 0,5 % раствор лимонной кислоты, раздражали им язык, стимулируя саливацию, а затем в течение 5-10 минут собирали всю выделявшуюся ротовую жидкость в специальную градуированную пробирку.



Рисунок 2.9 – Вискозиметр Освальда

Вязкость выделенной слюны (ВС) и скорость, с которой проходила саливация, определяли по методике Т. Л. Рединовой (1986), используя вискозиметр Освальда (Рисунок 2.9) по формуле 2.3:

$$CC = V/t = \{\text{мл/мин}\}, \quad (2.3)$$

где CC – скорость саливации;

V – объем выделившейся слюны с точностью до мл;

t – время сбора слюны в минутах.

Для сравнения важно отметить, что скорость стимулированного слюноотделения 2,0 - 2,5 мл/мин, а средние показатели скорости фоновой саливации в норме 0,30 - 0,60 мл/мин [57].

## **2.5 Метод исследования цитокинов в ротовой жидкости**

Цитокины – это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, выделяющиеся со слюной. Поэтому определение провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ) в слюне больных, страдающих мукозитом, было крайне важным для понимания регуляторных механизмов локальных защитных реакций. Данное исследование проводили с помощью отечественных реагентов «ИЛ-1b-ИФА-БЕСТ», а также «ИЛ-10- ИФА-БЕСТ», выпускаемых АО «Вектор-БЕСТ». Основной метод исследования – иммуноферментный анализ (ИФА).

Провоспалительный цитокин ИЛ-1b – ведущий в своей группе. Спектр его биоактивностей связан со множественными эффектами: синергическим, локальным, системным. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 (IL-10) – относится к типу Т-хелпер 2 (Th2-цитокин). Основные эффекты связаны с иммуносупрессивной и иммуномодулирующей регуляцией.

Концентрацию цитокинов в ротовой жидкости определяли на спектрофотометре Multiskan FC (Thermo Scientific, США) (Рисунок 2.10, 2.11, 2.12) в соответствии с инструкцией к наборам реагентов и прибору.



а)



б)

Рисунок 2.10 – а) Сбор стимулированной слюны, б) Калибровочные образцы ИФА для определения ИЛ-1 и ИЛ-10



а)



б)

Рисунок 2.11 – Подготовка конъюгата по этапам : а) подготовка раствора системы тетраметилбензидин (ТМБ) – субстрат пероксидазы. б) Анализируемый образец (ротовая жидкость)



а)

б)

Рисунок 2.12 – Учет результатов. Вычисление среднеарифметического значения оптической плотности для каждой пары лунок, содержащих калибровочные, контрольный и анализируемые образцы (а, б)

## 2.6 Эксперимент на лабораторных грызунах

Исследования проведены на 40 самцах лабораторных белых крыс *Rattus Norvegicus* линии Wistar с массой тела 98–108 г в возрасте 3-х месяцев. Моделировали лучевой мукозит с помощью гамма-установки ИГУР-1 с источником  $\gamma$ -квантов  $^{137}\text{Cs}$  в ГБУЗРК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В. М. Ефетова» (рис. 2.13). Животных помещали в полипропиленовый контейнер высотой 8 мм, шириной 12 мм и подвергали краниальному облучению в дозе 6 Гр при мощности 21,07 Гр/мин. Затем однократно парентерально вводили Цисплатин : 0,3 мл препарата разводили в 0,4 мл 0,9 % раствора NaCl. Преимущественно на 6–8 день появлялись клинические признаки мукозита в ротовой полости. В этот период брали биопсию слизистой оболочки левой щеки.



а)

б)

Рисунок 2.13 – Моделирование химиолучевого мукозита : а) введение цисплатина, б) нанесение Лаэтрила

С целью изучения эффективности разработанного нами метода лечения создали 3 экспериментальные группы животных (в первой и второй  $n=10$ , в третьей – 20) : 1) интактные, 2) с моделью мукозита и обработкой 0,05 % хлоргексидина + оливковое масло, 3) с моделью мукозита и новой терапией (0,05% хлоргексидин, десенситин-гель, супрасорб, пропитанный Лаэтрилом). Под обратимым эфирным наркозом с помощью скальпеля проводили биопсию, сохраняя жизнь животным. Сначала на 7-й день эксперимента с левой щеки лабораторной крысы (контроль модели), а затем, после двухнедельной терапии, повторяли взятие биопсии, но уже с правой щеки (контроль терапии).

Эксперимент проводили в соответствии с основополагающими принципами отечественных и международных биоэтических документов – «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Москва,1977), «Европейской конвенцией защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных или других научных целях» (Страсбург, 1986). Крысы находились в клетках по 5 особей в виварии в стандартных условиях, все манипуляции проводили в фиксированное время суток, автор

самостоятельно стандартно выполняла все этапы экспериментального воздействия и взятие биоматериала.

## **2.7 Морфологические и молекулярные методы исследования слизистой оболочки рта в эксперименте**

Пробоподготовку для иммуноморфологического исследования проводили по рекомендованной методике [131]. На преаналитическом этапе использован комплекс LEEC ltd производства Великобритании. Крыс наркотизировали эфиром, быстро оттягивали щеку и отсекали скальпелем с внутренней стороны фрагмент слизистой оболочки размерами 0,5 x 0,5 x 0,2 см. Его фиксировали в 10 % растворе забуференного нейтрального формалина (Leica, Германия) на протяжении 12-18 часов и путем последовательного обезвоживания и пропиткой парафином в гистопроцессоре LOGOS (Mielstone, Италия) автоматизированным протоколом, уплотняли с последующим изготовлением парафинового блока.

Для заливки и фиксации блока на кассете для последующей нарезки применяли прибор Leica EG 1150 H (Leica, Германия). Для изготовления срезов толщиной 4,5 мкм использовали автомат Leica RM 2255 (Германия), позволяющий стандартизировать толщину срезов и готовить срезы высокого качества для постановки ИГХ. Срезы окрашивали обзорным методом гематоксилином и эозином, реагентами производства БиоВитрум (Россия) по инструкции производителя. Микрофотографии получали, используя микроскоп Leica DM2000 с набором объективов Planx 10 x и 40 x, также использован сканер Aperio Scan Scope CS2 (Германия) при увеличении 40 x.

Иммуногистостейнер фирмы Leica Bond™-maX использовали для постановки реакции ИГХ в ткани на высокоадгезивных стеклах в подготовленных при автоматическом режиме депарафинизации срезах. Использовали стандартные протоколы при работе с готовыми антителами или осуществляли титрование концентрированных антител.

Назначение и перечень антител, включая способы оценки их экспрессии, отражены в таблице 2.2.

Таблица 2.2– Антитела для ИГХ-реакции, способ оценки экспрессии и назначение

Антитело, клон, разведение	Производитель	Назначение, что выявляет	Способ оценки реакции в световом поле
Ki-67 (RTU)	Leica, Германия	митотическая пролиферативная активность эпителия	при ув.400х в 10 полях зрения, подсчитывали абсолютное количество иммунопозитивных клеток, брали средние величины
FAS-R (маркер CD 95)	Leica, Германия	каспазный путь активации апоптоза	
bcl-2 (apoptosis regulator NCL-L-BCL-2) (RTU)	Leica, Германия	белок-ингибитор апоптоза, антиапоптотический фактор	
p53 – (NCL-L-p53-DO7) разведение 1:800	Novocastra, Великобритания	белок гена-супрессора опухолевого роста	
CD 68 (NCL-L-CD68), разведение 1:100	Novocastra, Великобритания	интенсивность воспаления, макрофагальный маркер	
HIF1a, AC-0108RUO HIF-1alpha EP118 0,1 разведение 1:200	Epitomics, США	HIFa – фактор индуцируемый гипоксией и потенцирующий регенерацию	Полуколичественно согласно шкале 0; 1+; 2+;3+ (подробное описание ниже в тексте)

Для оценки реакции применяли систему визуализации на основе полимера Novolinc Polimer Detection System (Leica, Германия). С целью контроля качества реакции в ткани на каждом этапе проводили исследование в опытных и контрольных (эталонных) универсальных образцах, служивших объектами позитивного и негативного контроля реакции антиген-антитело.

Динамика митотической пролиферативной активности эпителия, активации апоптоза при ранозаживлении определена уровнем экспрессии маркера пролиферации Ki-67 (MM1, Novocastra, Великобритания), мембранного маркера готовности клетки к апоптозу FAS-R (ab 82419, Abcam, США, разведение 1:200) и белка-ингибитора апоптоза bcl-2 (apoptosisregulator NCL-L-bcl-2, Novocastra, Великобритания, разведение 1:200), белка-регулятора апоптоза p53 (NCL-L-p53-DO7, Novocastra, Великобритания, разведение 1:800). Маркеры с цитоплазматической локализацией оценивали полуколичественным методом согласно шкале: 0 – окрашивания нет, либо менее 25 % клеток имеют слабую или среднюю насыщенность окраски; 1+ – более 25 % клеток имеют слабую насыщенность окраски или менее 25 % клеток насыщены цветом сильно; 2+ – 25-75 % клеток имеют среднюю насыщенность окраски или 25-50 % клеток высоко-интенсивно насыщены цветом; 3+ – более 75 % клеток имеют средне-интенсивную насыщенность окраски или более 50 % клеток высоко-интенсивно насыщены цветом. Интенсивность воспаления проверяли с помощью моноклональных антител, которые имеют способность обнаруживать макрофагальный маркер CD 68 (NCL-L-CD68, Novokastra, Великобритания, разведение 1:200). Для оценки реакции использовали световое поле при увеличении 400x в десяти полях зрения. В этих условиях определяли общее количество иммунопозитивных клеток, затем вычисляли средние величины. Степень тканевой гипоксии оценивали маркером HIF1a, используя кроличьи моноклональные антитела HIF-1alpha (клон EP118, EptiMics, США, разведение 1:150).

## 2.8 Методы статистической обработки результатов

В процессе исследования был проведён статистический анализ количественных данных, полученных в результате эксперимента. Применение различных методов статистического анализа позволило провести построение вариационных рядов распределения, с помощью критерия Шапиро-Уилка установить нормальность распределения, рассчитать среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ), представив данные в виде формулы  $M \pm SD$ , а также вычислить ошибки средней величины и медианы. Наряду с параметрическими методами статистики широко использовали и непараметрические. При нормальном распределении сравнивали значимость различий признака между отдельными группами, используя  $t$ -критерий Стьюдента. При отклонении распределения от нормального и для полуколичественных показателей использовали  $U$ -критерий Манна-Уитни, критерий хи-квадрат. При 5% уровне значимости по таблицам ( $p < 0,05$ , 95 % вероятность) различия считали достоверными. Вся статистическая обработка выполнена на базе Microsoft Office Excel 2016 [132].

## ГЛАВА 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ БОЛЬНЫХ С ОРАЛЬНЫМ МУКОЗИТОМ,  
РАЗВИВШИМСЯ НА ФОНЕ ХИМИО-ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА  
ПОЛОСТИ РТА**

**3.1 Развитие и тяжесть орального мукозита в зависимости от типа психологической реакции пациента**

Психологическое тестирование было проведено среди 89 пациентов с диагнозом ОМ. Оно позволило заключить, что психологический статус таких больных разнообразен и представлен 12 паттернами из 13 возможных (Рисунок 3.1). В частности, не было выявлено ни одного случая с эйфорическим типом психологической реакции.

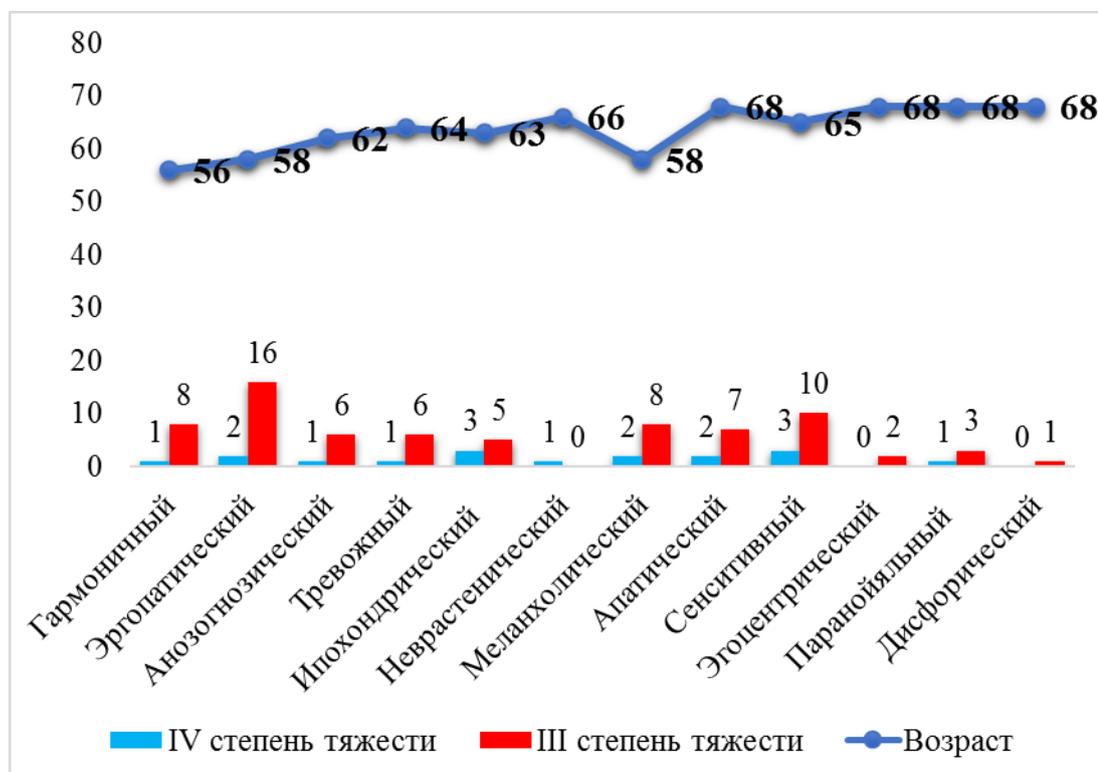


Рисунок 3.1 – Распределение пациентов в зависимости от типа психологической реакции, степени тяжести орального мукозита и возраста

Распределение пациентов в зависимости от типа психологической реакции по степени убывания выявленных паттернов выглядит следующим образом. У наибольшего количества пациентов 18 (20,2%) зафиксирован эргопатический тип реакции. 13 человек (14,6%) продемонстрировали сенситивный тип. В 10 (11,2%) случаях мы работали с пациентами меланхолического паттерна. Одинаковое количество пациентов – по 9 (10,1%) человек для каждого типа психологической реакции – отнесены к гармоничному и апатическому паттернам. В 8 (9%) случаях тестирование выявило ипохондрический тип реакции. По 7 пациентов (7,9%) диагностированы с признаками анозогнозического и тревожного паттернов. 4 (4,5%) пациента продемонстрировали паранойяльную психологическую реакцию. В 2-х случаях (2,2%) пациенты определены в группу с эгоцентрическим паттерном. Наименьшее количество больных проявили обсессивно-фобическую и неврастеническую психологические реакции – по 1 (1,1 %) человеку в каждом случае.

Распределение больных по типам и частоте психологической реакции в зависимости от пола представлены на рисунке 3.2.

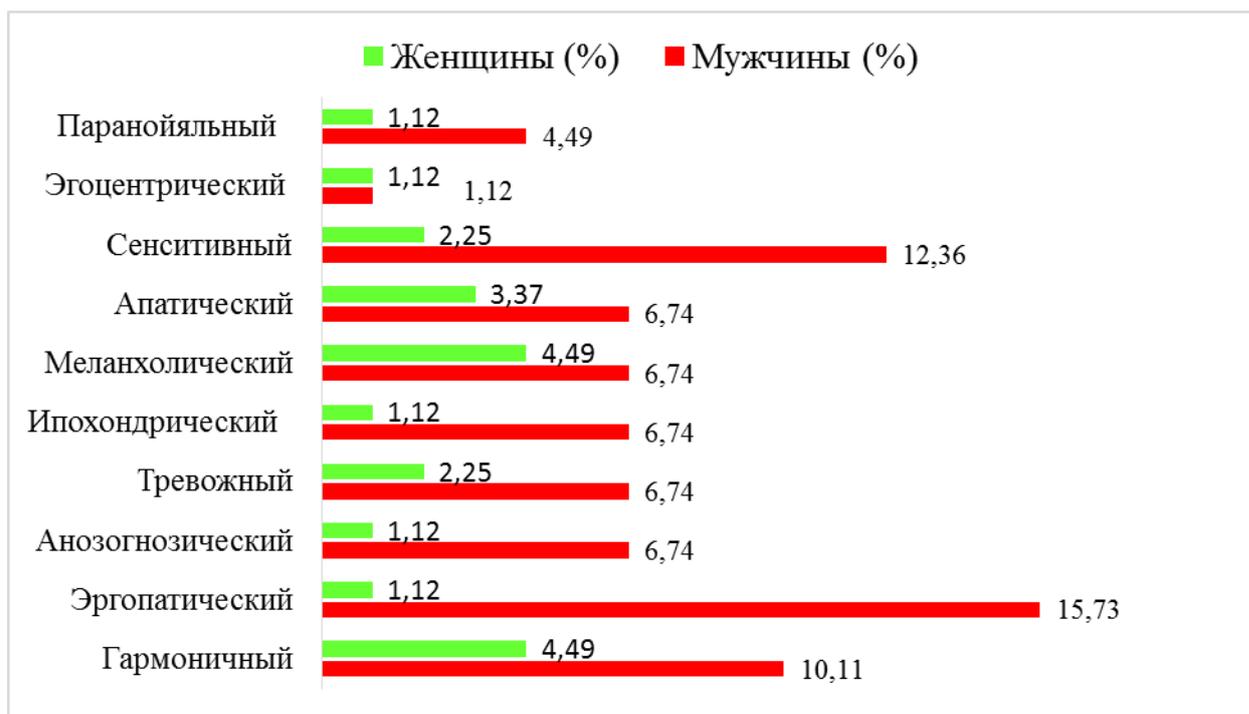


Рисунок 3.2 – Распределение больных по типам и частоте психологической реакции в зависимости от пола

Как видно, наибольшее расхождение среди мужчин и женщин характерно для чувствительного и эргодического типа (преобладают мужчины), а также меланхолического и апатического (преобладают женщины).

Наиболее интенсивная воспалительная реакция (уровень воспаления десен по РМА) характерна для пациентов с психологической реакцией тревожной направленности, средней интенсивности – с анозогнозической и минимальная – с гармоничной.

Более наглядно соотношение типа реакции на болезнь и стадии развития ОМ представлено на рисунке 3.3.



Рисунок 3.3 – Выраженность мукозита в зависимости от типа отношения к заболеванию

В семи паттернах – ипохондрическом, меланхолическом, неврастеническом, обсессивно-фобическом, паранойяльном, чувствительном и тревожном – у пациентов не было между собой принципиальных различий в показателях. Поскольку все они (показатели) соответствовали выраженным изменениям, возникшим в

результате воспалительных реакций, было целесообразным пациентов с названными типами психологических реакций объединить в одну группу с общим количеством 44 человека (49,4% среди всех исследуемых больных). Средний возраст пациентов в группе – 64,5 года. Развитие и тяжесть ОМ были диагностированы в соотношении 3:1, а именно 75% пациентов имели III степень заболевания, 25 % больных – IV степень.

Следующие четыре паттерна – анозогнозический, апатический, эгоцентрический и эргопатический – также объединены нами в одну группу с общим количеством 36 (40,4%) человек. Схожими признаками для данных типов психологических реакций было более продолжительное (в среднем на 3 суток) по сравнению с первой группой соответствие выраженным значениям. Средний возраст пациентов второй группы – 64 года. У 86% больных тяжесть ОМ соответствовала III степени развития заболевания и всего у 14% диагностировали его IV степень.

Среднюю степень выраженности воспалительной реакции, соответствующей объёму повреждения, определили у 9 (10,1%) исследуемых пациентов с гармоничной реакцией. Развитие и тяжесть ОМ диагностированы следующим образом: 33% больных со II степенью заболевания и 67% имели III степень мукозита.

Анализ результатов позволил сформировать 3 группы больных по психологическому признаку, которые продемонстрировали различную выраженность мукозита. Таким образом, данная методика отнесения профильного пациента к тому или иному типу психологической реакции позволяет, во-первых, прогнозировать выраженность ОМ, во-вторых, вовремя и оперативно проводить профилактические мероприятия в отношении данного заболевания с учётом индивидуального подхода к каждому пациенту.

### **3.2 Стоматологический статус больных с оральным мукозитом**

Рисунок 3.5 демонстрирует, что чаще заболевали мужчины (77,53 %), при

этом у большинства пациентов (70,7 %) было выявлено и одностороннее метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

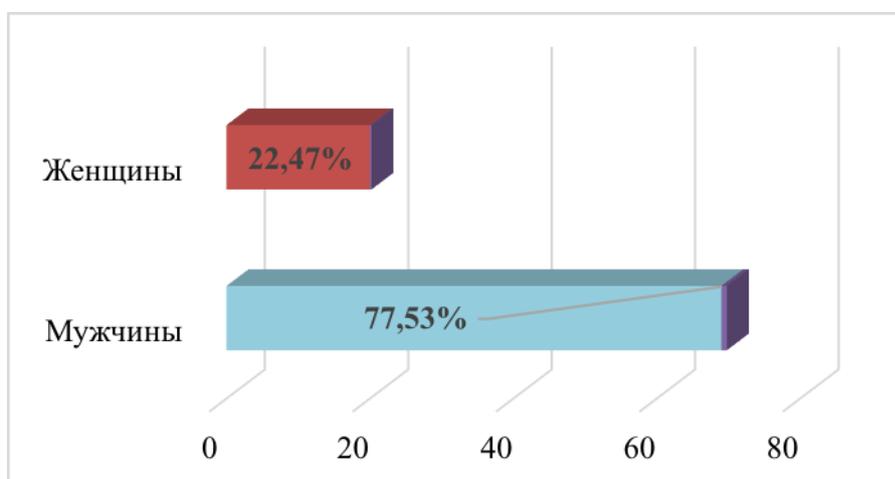


Рисунок 3.5 – Распределение пациентов в зависимости от пола

Соответственно локализации опухоли больные были распределены следующим образом : подавляющее большинство случаев составил рак языка и дна полости рта – 69 % (40 % и 29 %, соответственно). Менее распространенную группу локализаций рака составили опухоли, расположенные в области ротоглотки и верхней стенки полости рта – 27 % (рак миндалин, мягкого и твердого неба 11 %, 9 % и 7 %, соответственно), наименьший процент составили случаи рака верхней и нижней челюстей – по 2 %, суммарно 4 % (Рисунок 3.6).

При этом выявлена существенная разница в распределении распространенных локализаций опухоли в зависимости от пола, поскольку доля ряда локализаций у женщин превосходит аналогичные цифры у мужчин (Рисунок 3.7). Это статистически значимо в отношении рака языка ( $p \leq 0,05$  по критерию хи-квадрат) и недостоверно для рака миндалин. Частота встречаемости рака дна полости рта, твердого и мягкого неба относительно равномерно распределена среди мужчин и женщин. Для редко встречающихся локализаций рака статистические данные также незначимы в силу ограничения выборки.

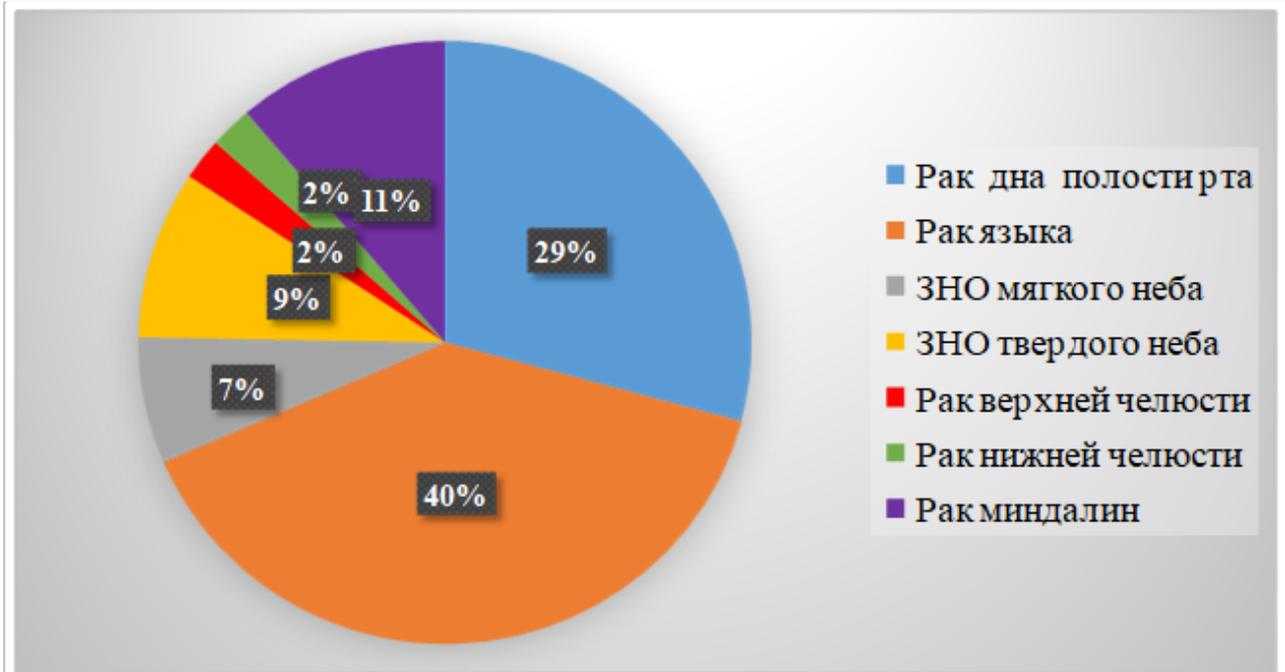


Рисунок 3.6 – Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли

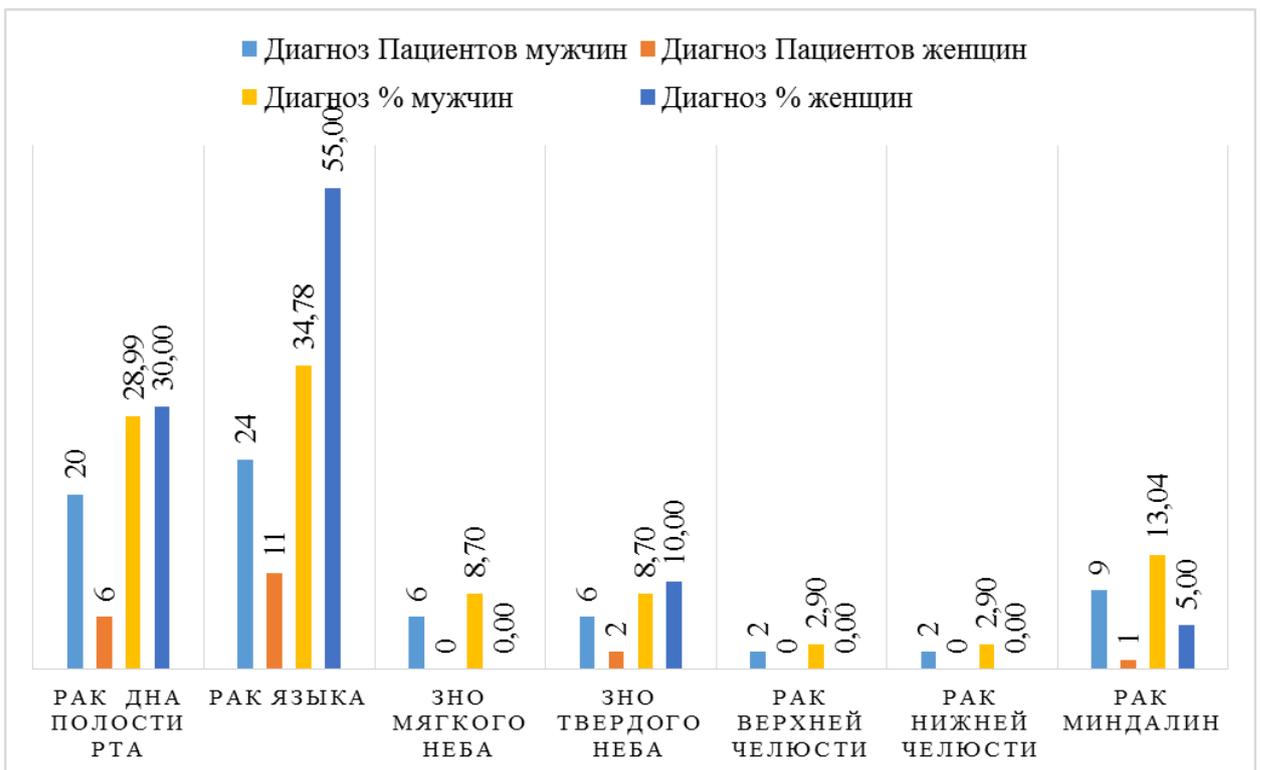


Рисунок 3.7 – Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли и гендерного признака

У обследованных пациентов до лечения выявлен различный уровень гигиены рта (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Уровень гигиены рта у пациентов

Референсные значения индекса гигиены	Оценка индекса гигиены	Количество пациентов	(%)	Оценка гигиены полости рта
0–0,6	низкий	7	7,87	хорошая
0,7–1,6	средний	21	23,60	удовлетворительная
1,7–2,5	высокий	31	34,83	неудовлетворительная
2,6–3,0	очень высокий	30	33,71	плохая

Преобладали пациенты с неудовлетворительной и плохой оценкой в отношении данных индексов. Группа контроля и основная группа, выделенные для сравнения эффективности лекарственных препаратов в лечении ОМ, имели близкое соотношение исходных цифр индексов гигиены. В группе контроля : хороший уровень гигиены выявлен только у 3 (10 %) пациентов, удовлетворительный у 8 (26,67 %) больных, неудовлетворительный у 9 (30,0 %), плохой – у 10 (33,33 %). В основной группе : хороший у 4 (6,78 %) пациентов, удовлетворительный у 13 (26,67%) больных, неудовлетворительный у 22 (37,29 %), плохой – у 20 (33,90 %). Таким образом, группы адекватны для сравнения. При этом 100 % больных обеих групп нуждались в санации полости рта, поскольку профессиональная гигиена полости рта снижает агрессию воспалительно-деструктивного процесса, как в мягких, так и в твердых тканях зубочелюстного аппарата. Наличие металлических протезов, которых на момент поступления в стационар быть не должно, выявлено у 21 (70 %) пациентов в контрольной группе и у 38 (64,41 %) пациентов в группе сравнения. У пациентов до начала лечения выявлена различная интенсивность кариеса : от очень низкой у 8 (8,99 %) пациентов до очень высокой у 32 (35,96 %) больных (Рисунок 3.8., Таблица 3.2).



Рисунок 3.8 – Пациент Т., 61 год, Диагноз : Рак слизистой дна полости рта  
Т3N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>. Определение интенсивности кариеса. Индекс КПУ=19

Таблица 3.2 – Уровень интенсивности КПУ

Кол-во (89 пациентов)	%	Величина индекса КПУ	Уровень интенсивности
8	8,99	0,2-1,5	очень низкая
24	26,97	1,6-6,2	низкая
13	14,61	6,3-12,7	средняя
12	13,48	12,8-16,2	высокая
32	35,96	>16,3	очень высокая

Более половины обследованных имели тяжелую форму гингивита. Степень воспалительного процесса в десне пациентов представлена в таблице 3.3.

Распределение обследованных обеих групп в зависимости от III и IV степени тяжести орального мукозита представлено на рисунке 3.9, демонстрирующем соотношение больных с ОМ как 2:1.

Таблица 3.3 – Уровень воспаления десен у пациентов

Референсные значения РМА	Тяжесть поражения	Кол-во (89 пациентов)	%
До 25 %	Легкий гингивит	12	13,48
25–50%	Гингивит средней тяжести	28	31,46
более 51 %	Тяжелая форма гингивита	49	55,06



Рисунок 3.9 – Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести орального мукозита

Распределение обследованных в зависимости от локализации и стадии основного заболевания (ЗНО) представлено на рисунке 3.10, 3.11.

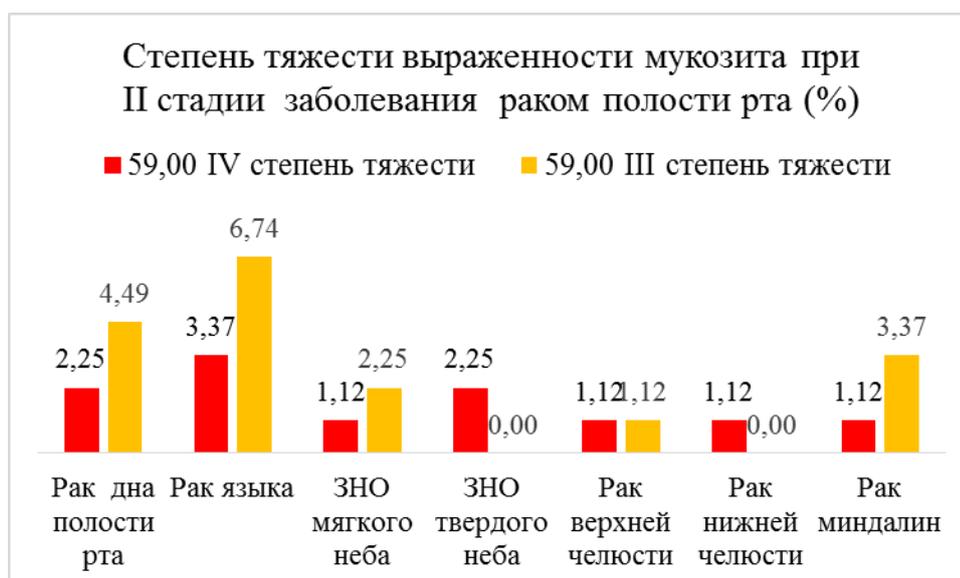


Рисунок 3.10 – Распределение пациентов в зависимости от локализации ЗНО II стадии

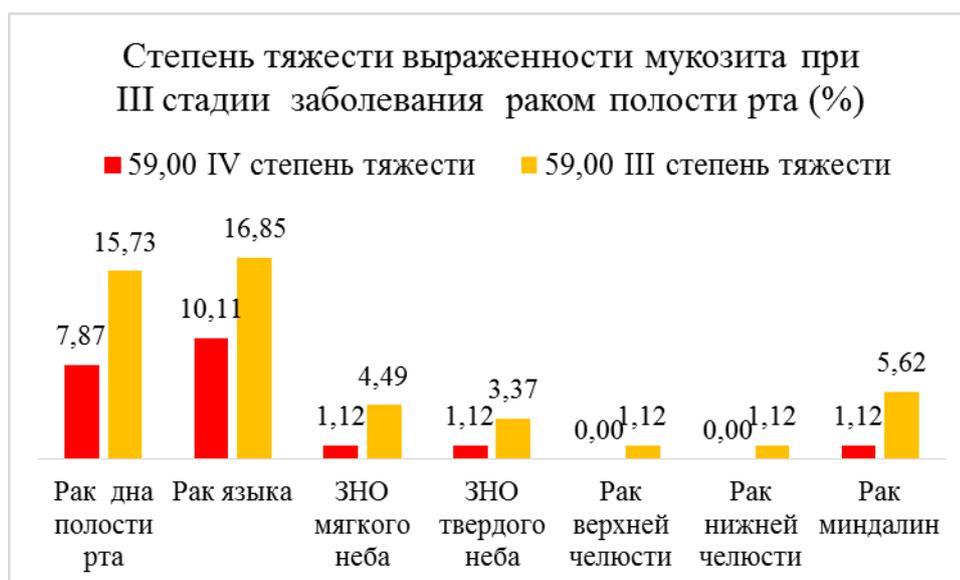


Рисунок 3.11 – Распределение пациентов в зависимости от локализации ЗНО III стадии

Эти цифры свидетельствуют об относительно равномерном распределении пациентов с разной локализацией ЗНО и степенью выраженности ОМ в случаях наиболее распространенных поражений.

Жалобы, с которыми пациенты впервые приходили на приём к врачу, были многочисленными и разнообразными. Самыми распространёнными симптомами

называли неприятный запах изо рта, боль при приёме пищи и сложность принятия твёрдых продуктов, нарушение вкусовых ощущений, подвижность зубов и оголение их шеек, наличие налёта на зубах и густого творожистого псевдомембранозного налёта на слизистой оболочке рта, кровоточивость дёсен особенно при чистке зубов и приёме пищи, сильную сухость во рту и першение в горле, чувство неприятного покалывания и жжения, густую консистенцию слюны, потерю характерного блеска слизистой рта и губ и их гиперемии, наличие болезненных при пальпации язвочек и эрозий, покрытых фибринозным налётом, частые головные боли, общую слабость и недомогание, повышенную нервную возбудимость.

При осмотре у 100 % больных наблюдались первичные признаки ОМ, отёчность и покраснение СОР, сниженное слюноотделение вплоть до полного отсутствия слюнного секрета, кровоточивость дёсен, наличие язвочек и эрозий часто с некротическими признаками, проявления очагового либо сливного эпителиита (Рисунок 3.12). У 2 (2,2 %) пациентов мукозит осложнялся кандидозом (Рисунок 3.13). Отсутствие нитевидных сосочков на дорсальной поверхности языка («лакированный язык») диагностировали у 56 (62,9 %) больных.

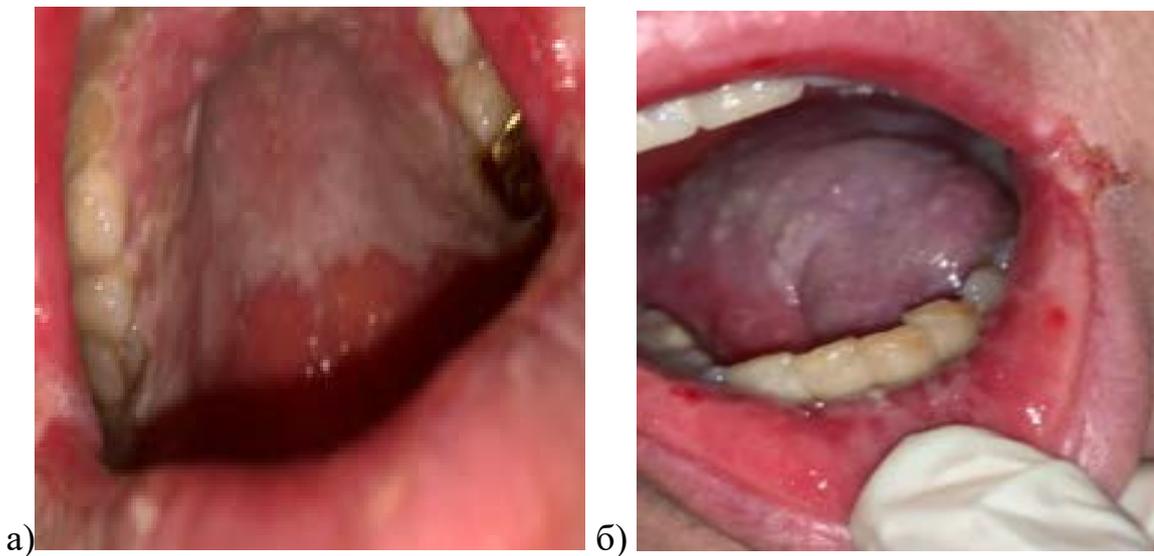


Рисунок 3.12 – Пациент М., 55 лет, Диагноз : рак языка T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>., а) мукозит твердого неба, б) ангулярный хейлит



Рисунок 3.13 – Пациент Т., 55 лет, Диагноз : рак языка T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>., мукозит, осложненный кандидозом

После комбинированной лучевой терапии и химиотерапии кислотно-щелочной баланс у пациентов с оральным мукозитом сдвигается чаще в кислую сторону, только в 10,11 % наблюдений рН сохраняется в диапазоне нормы. Эти данные представлены в таблице 3.4.

Видно, что столь выраженные нарушения в ротовой полости, возникшие до начала агрессивного лечения рака, значительно усугубились в процессе терапии. С учетом патогенеза ОМ и выявленных изменений, на наш взгляд, было целесообразно провести экспериментальное исследование эффективности специфического средства терапии, в качестве которого нами был выбран Лаэтрил на модели мукозита у лабораторных животных.

Таблица 3.4 – Кислотно-щелочной баланс у пациентов

Количество (89 пациентов)	%	рН диапазон	
		рН диапазон	Щелочная
31	34,83	>7,5	Щелочная
9	10,11	6,8– 7,4	Норма
49	55,06	<6,7	Кислотность

## ГЛАВА 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНОГО  
МУКОЗИТА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ**

Для оценки патогенетического воздействия Лаэтрила и морфологической верификации его эффектов выполнено гистологическое иммуноморфологическое исследование СОР лабораторных животных на модели облучения и химиотерапии. Для этого изучено строение ткани СОР и ее иммунофенотипический профиль в норме, после облучения и в процессе лечения.

Морфологические и гистофизиологические особенности СОР в области внутренней поверхности щеки белых крыс в норме имеют ряд особенностей. Она топографически относится к выстилающему (или покровному) типу. Поскольку это наружная часть полости рта (*vestibulum*), она подвержена повреждению и микробной агрессии, однако хорошо увлажнена за счет обильной жидкой экскреции из протоков околоушных желез. Толстый эпителиальный пласт слизистой покрывает собственную пластинку, переходящую без резкой границы в подслизистую основу щеки, граничащую с произвольной мускулатурой при отсутствии мышечной пластинки. Эпителий представлен преимущественно неороговевающим типом (Рисунок 4.1).

Камбиальный базальный слой эпителиоцитов соединен тонофиламентами десмосомальными контактами. Эти базофильные клетки небольшого объема имеют крупные темные ядра с конденсированным хроматином в виде глыбок, высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, они активно делятся, особенно в участках вершин эпителиальных гребешков. В парабазальном слое клетки становятся крупнее, увеличивается объем цитоплазмы, «светлеет» ядро, хроматин приобретает пылеобразный вид, клетки приобретают шиповатую или угловатую форму (Рисунок 4.2).

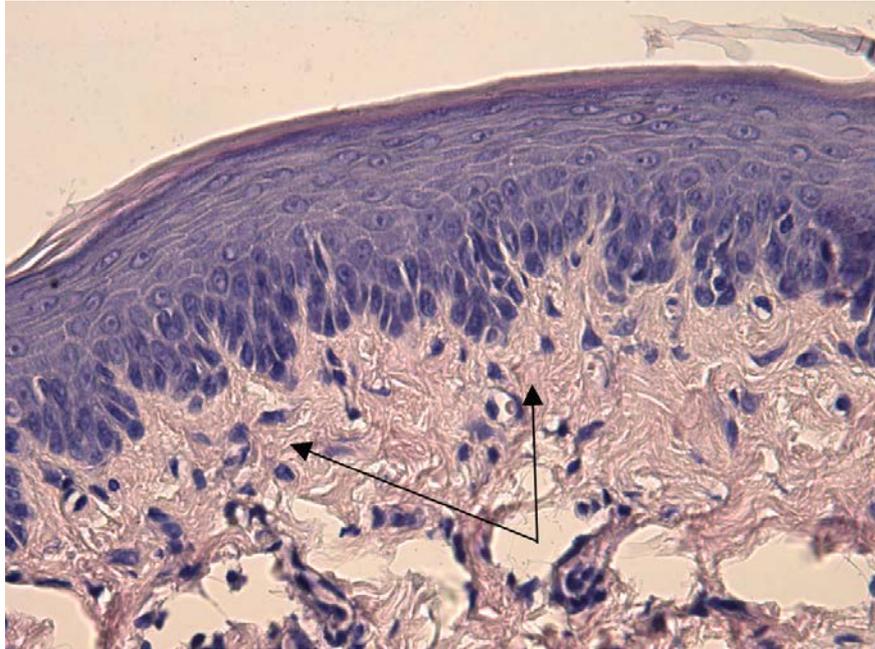


Рисунок 4.1 – Контроль. Фрагмент слизистой оболочки с толстым пластом покровного многослойного плоского эпителия, углубляющегося в виде эпителиальных гребешков в соединительнотканную основу (стрелки), формирующую сосочки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х



Рисунок 4.2 – Контроль. Фрагмент слизистой оболочки со сформированными слоями эпителиоцитов : базальным, парабазальным, промежуточным и поверхностным (1, 2, 3, 4, соответственно). Окраска гематоксилином и эозином.

Ув. 100х .

В дальнейшем их дифференцировка и миграция в поверхностные слои идет в направлении ороговевающего или неороговевающего эпителия, либо возникает явление паракератоза. Формируются промежуточные клетки, переходящие в поверхностные. Поверхностные клетки меняют тинкториальные свойства, им свойственна менее выраженная базофилия или даже эозинофилия цитоплазмы. Они имеют крупные размеры, полигональную форму. Ядра их приобретают вид везикулярных, в них появляются вакуоли, явления кариолизиса, кариопикноза и кариорексиса. Если фрагменты ядра элиминируются из цитоплазмы, клетка приобретает вид роговых чешуек (Рисунок 4.3).

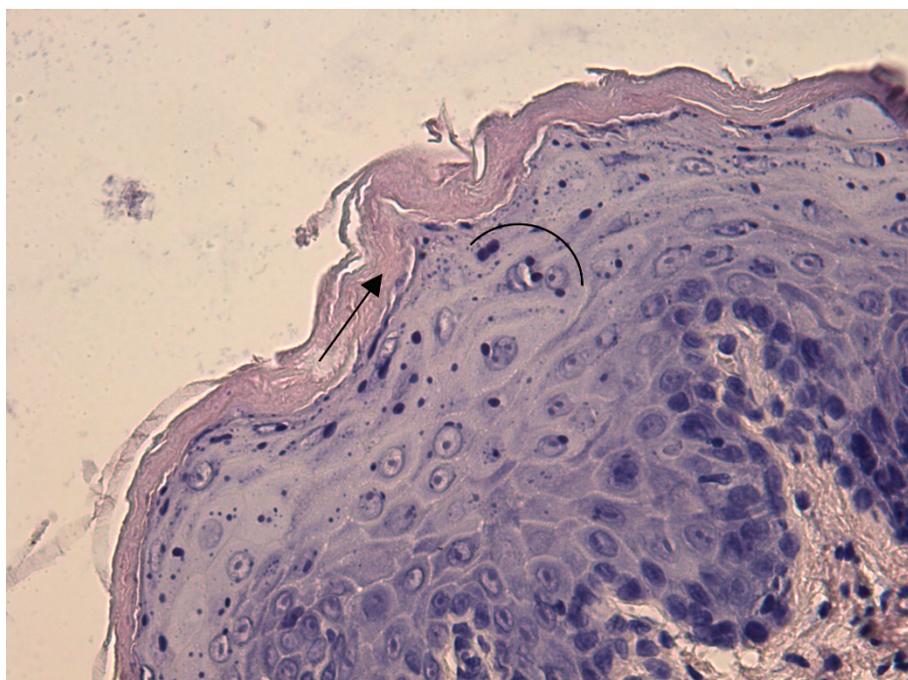


Рисунок 4.3 – Контроль. Фрагмент слизистой оболочки со сформированными эпителиальными гребешками и соединительнотканными сосочками. Над слоями эпителиоцитов : базальным, парабазальным, промежуточным и поверхностным выделяется слой клеток с кариопикнозом, кариорексисом и кариолизисом (круглая скобка), переходящий в эозинофильный роговой слой (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400х

Часть площади составляет ороговевающий эпителий (Рисунок 4.3), особенно по линии контакта с зубами и в участках наибольшего механического

воздействия, обеспечивая большую прочность и химическую устойчивость, толщина его, как правило, несколько меньше по сравнению с неороговевающим. Явление паракератоза также представляет собой норму, когда в поверхностных слоях эпителия, по морфологии близкого к ороговевающему, появляются клетки с пикнотизированными ядрами и другими органеллами. В максиллярной и мандибулярной зонах СОР щеки расположен преимущественно неороговевающий эпителий, а в промежуточной – ороговевающий.

Такая дифференцировка, гистоархитектоника и поляризация эпителия, а также его связь с подлежащей тканью организуется базальной мембраной, видимой в виде слабо окрашенной полосы. Она покрывает сосочки собственной пластинки СОР. В полученных нами биоптатах в силу техники взятия слизистой десны подслизистая основа часто разволокнена и не позволяет проследить ход коллагеновых волокон и сосудов, имеющих структуру, согласованную и соразмерную с рельефом эпителиальных гребешков. В подслизистой основе щеки, особенно в промежуточной зоне редко встречаются слюнные железы (чаще это группы концевых отделов смешанных желез, преимущественно слизистых), в задних отделах их больше. При этом довольно часто встречаются единичные и сгруппированные сальные железы, что является нормой в силу небольшой толщины щеки, особенно в промежуточной зоне по линии смыкания зубов и в ретромолярной зоне. Можно считать их присутствие в слизистой элементом морфогенетических потенций и эмбрионального наследия этих участков тканей полости рта. В соединительной ткани находятся нейтрофильные гранулоциты, малые лимфоциты, плазмоциты и макрофаги. Обращает внимание большое количество этих клеток в субэпителиальных слоях в связи с обильным развитием сосудистой сети, питающей эпителий и миграцией клеток. CD-68<sup>+</sup> макрофаги как антиген-представляющие и индуцирующие иммунные реакции клетки находятся в большом количестве в норме (Рисунок 4.4).

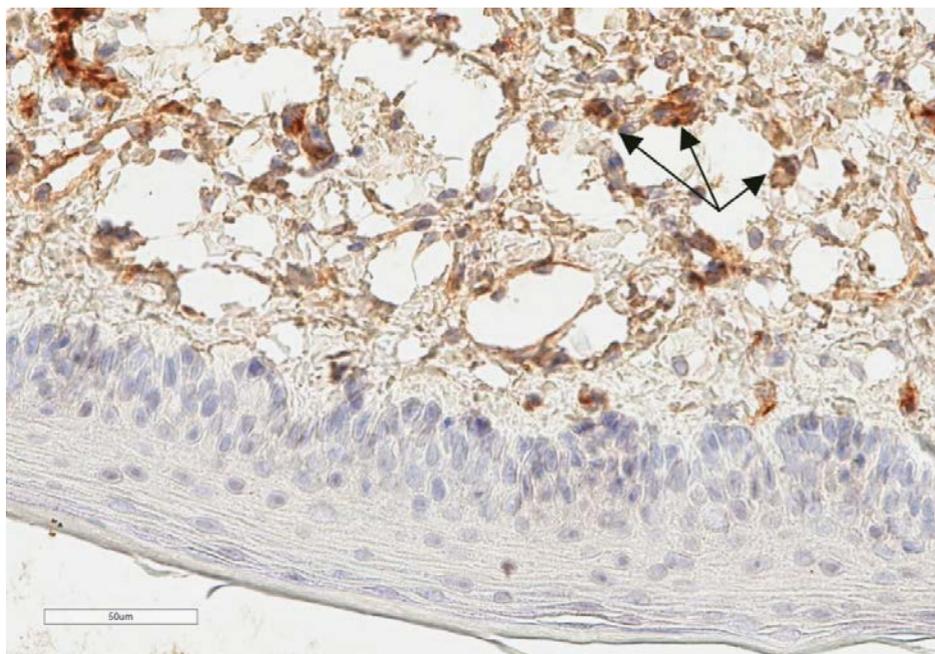


Рисунок 4.4 – Фрагмент слизистой оболочки щеки крысы. Контроль. CD-68<sup>+</sup> макрофаги с цитоплазматической экспрессией в подслизистом слое (стрелки). ИГХ. Ув. 400х

Высокая митотическая активность эпителия СОР щеки сопровождается естественной интенсивной элиминацией его клеток путем апоптоза. О физиологичности данного процесса свидетельствуют высокая интенсивность реакции с маркерами CD 95 (Рисунок 4.5) и низкая с белком-регулятором апоптоза p53 и антиапоптотическим белком bcl-2 (Рисунок 4.6, 4.7).

Также высокая интенсивность реакции отмечена с маркером гипоксии HIF 1 альфа, особенно в поверхностных слоях (Рисунок 4.8), что связано с диффузным типом питания эпителия сквозь поры базальной мембраны из сплетений микрососудов в подслизистой основе.

При облучении и химиотерапии имеет место язвенное и некротическое повреждение СО щеки в ряде участков (Рисунок 4.9), в более сохранных зонах эпителиальные пласты подвергаются частичному уплощению, расслаиванию и десквамации (Рисунок 4.10). Характерна гиперсекреция слизистых концевых отделов мелких слюнных и сальных желез (Рисунок 4.11, 4.12).

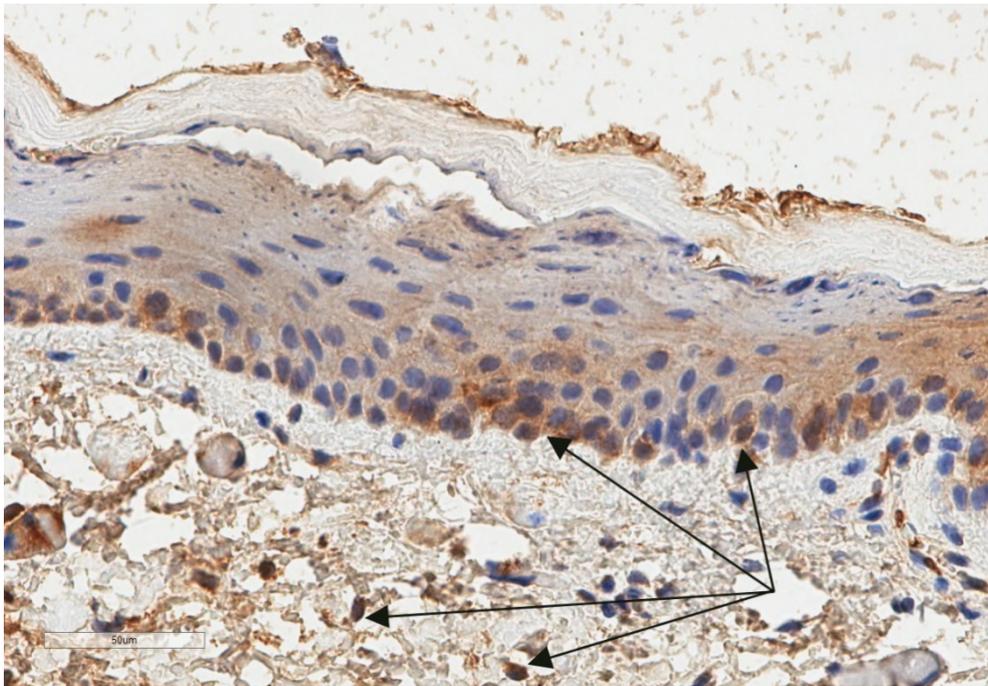


Рисунок 4.5 – Фрагмент слизистой оболочки щек крысы. Контроль. CD-95<sup>+</sup> (FASR) клетки в базальном и парабазальном слоях эпителия, а также в подслизистом слое (стрелки). ИГХ. Ув. 400х

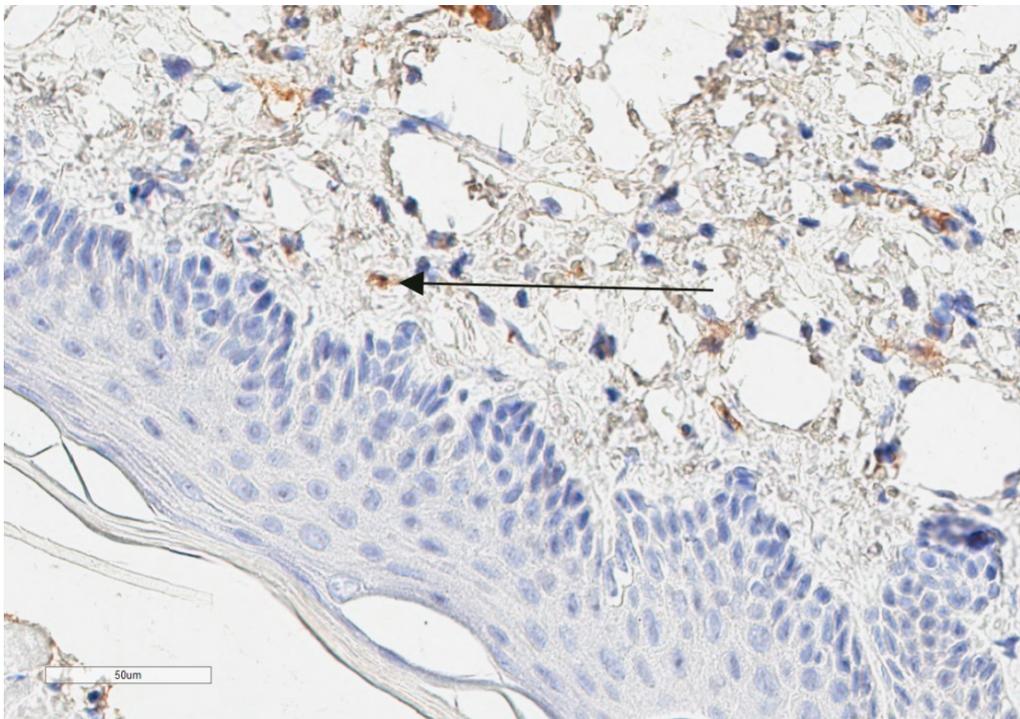


Рисунок 4.6 – Фрагмент слизистой оболочки щек крысы. Контроль. Единичные p53<sup>+</sup> клетки в подслизистом слое (стрелки). ИГХ. Ув. 400х

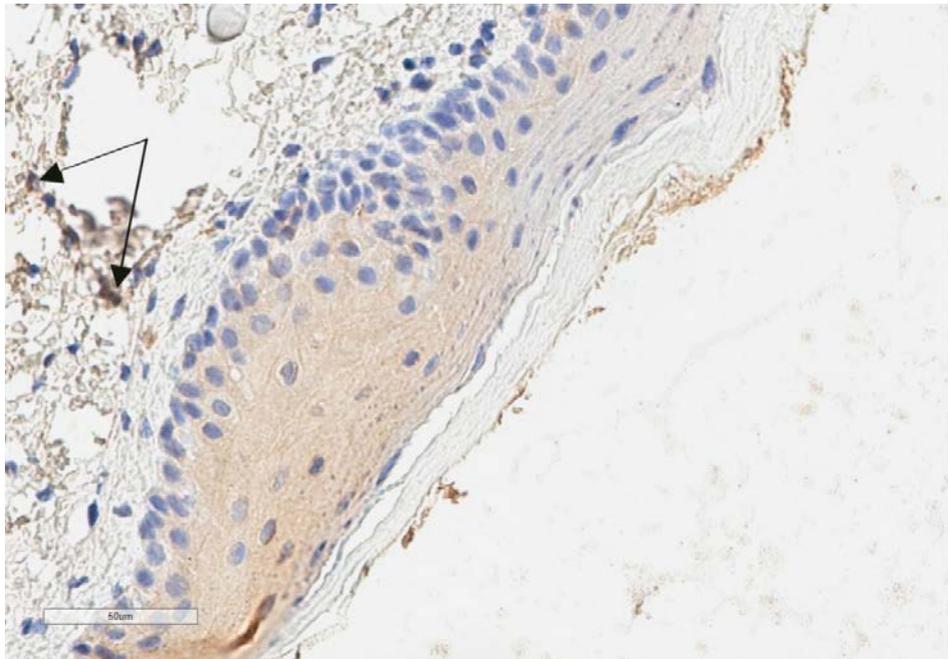


Рисунок 4.7 – Фрагмент слизистой оболочки щек крысы. Контроль. Единичные  $bcl-2^+$  клетки в подслизистом слое (стрелки) и умеренное фоновое окрашивание эпителия. ИГХ. Ув. 400х

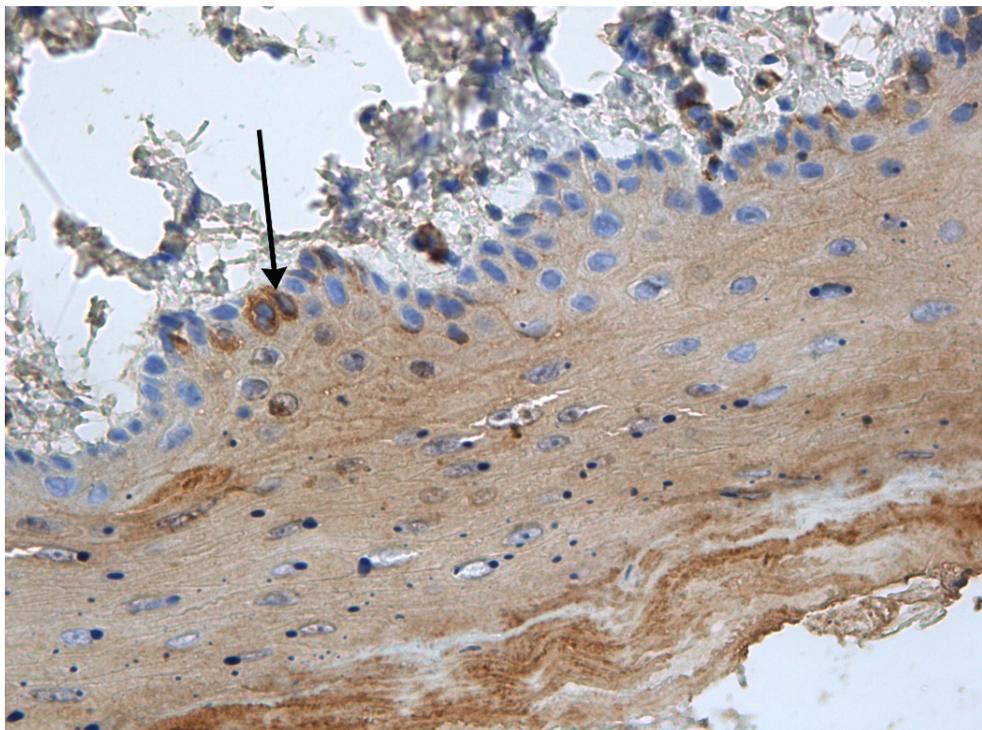


Рисунок 4.8 – Фрагмент слизистой оболочки щек крысы. Контроль. Усиление реакции с ИГХ по мере удаления от базальной мембраны в эпителиальных слоях слизистой оболочки с единичной выраженной реакцией в базальном слое (стрелка). ИГХ. Ув. 400х

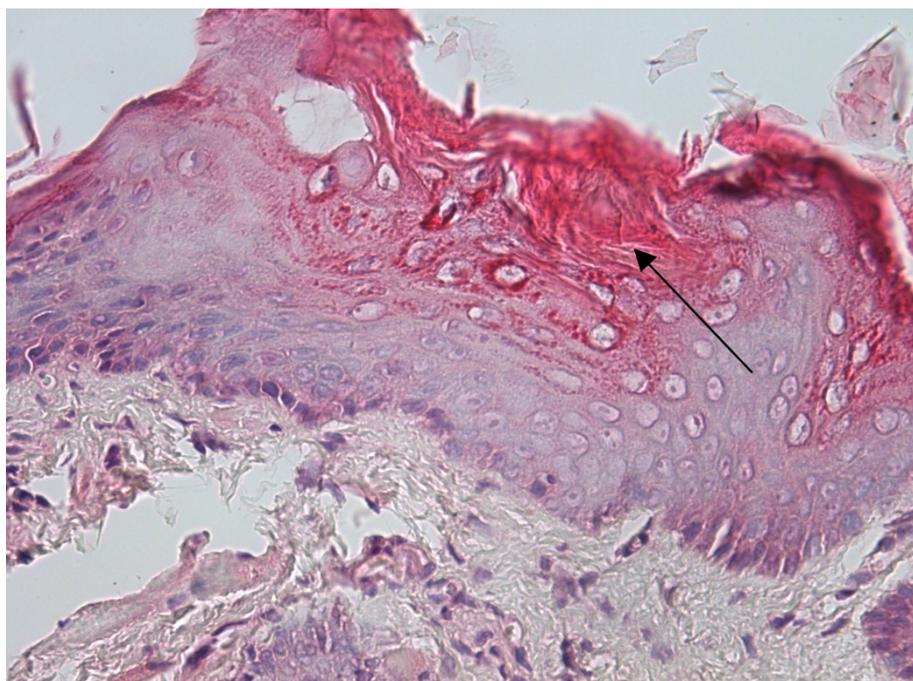


Рисунок 4.9 – Облучение и химиотерапия. Фрагмент слизистой оболочки с дефектом эпителия (стрелка), соединительнотканые сосочки неравномерные, сглажены, полукруглые, внедряются в эпителиальный пласт лишь на 1/8-1/10 его толщины, единичные остроконечные более глубокие сосочки собственной пластинки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400х.

В контрольной группе пальцевидные сосочки собственной пластинки СО внедряются в эпителиальный пласт на 1/4-1/6 его толщины, что способствует трофике и увеличивает площадь базальной мембраны, выполняющей важную обменную и регуляторно-координирующую роль, способствует сохранению целостности эпителия. При воздействии агрессивной терапии в слизистой происходит резкое сглаживание выростов соединительнотканной собственной пластинки.

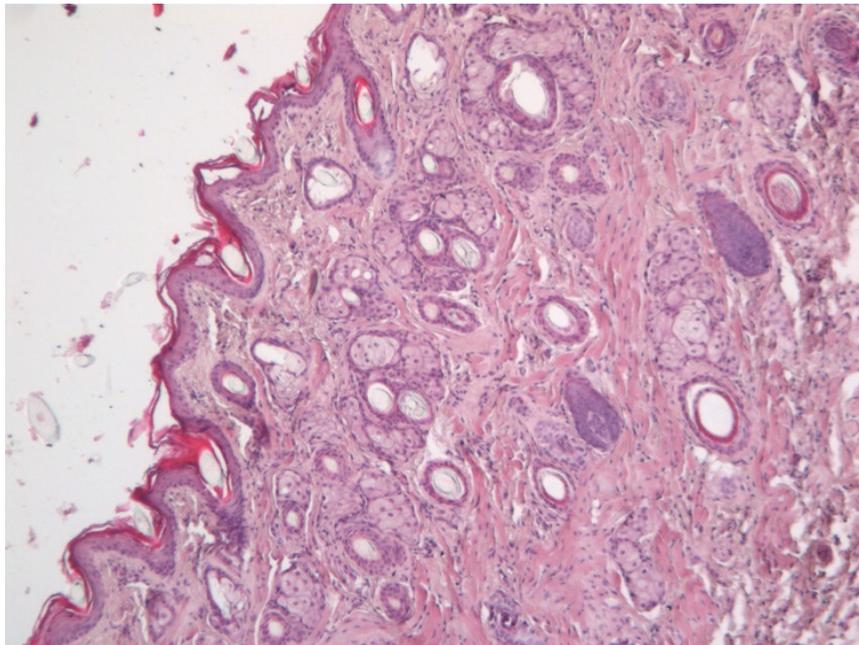


Рисунок 4.10 – Облучение и химиотерапия. Фрагмент волнообразного эпителия с субэпителиальным лимфо-лейкоцитарным экссудатами истонченными промежуточными парабазальными пластами, подлежащие ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х

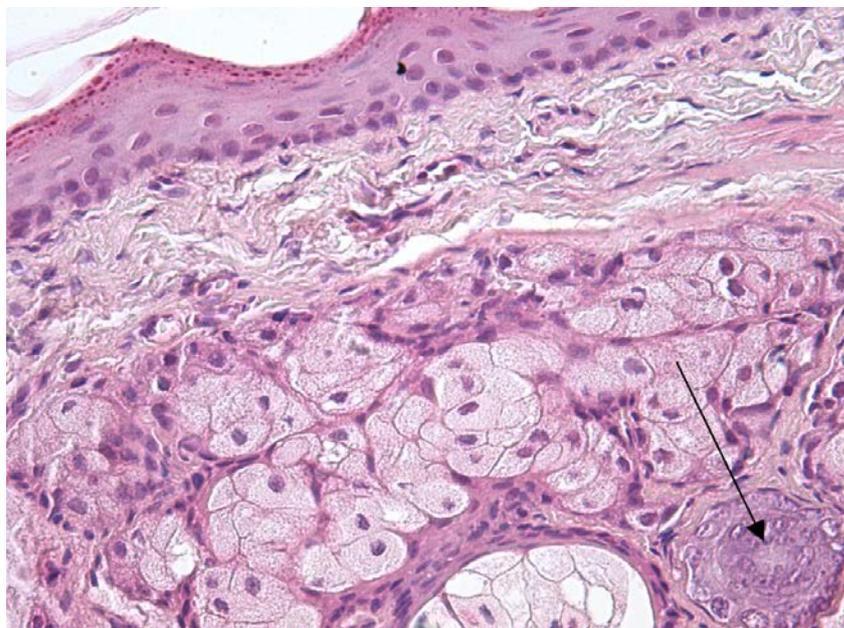


Рисунок 4.11– Облучение и химиотерапия. Фрагмент уплощенного эпителия с явлениями паракератоза и истончением пластов. Гиперсекреция концевых отделов муцинозных клеток мелких слюнных желез, исчерпанный проток (стрелка), обилием эпителиальных клеток вокруг концевых отделов желез. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400х

ИГХ признаки, сопутствующие указанному и описанному выше повреждению тканей в группе с моделью ятрогенного мукозита, характеризуются слабой реакцией проапоптотического белка p53 (Рисунок 4.12 а) и антиапоптотического белка bcl-2 (Рисунок 4.12 б) при выраженном снижении экспрессии маркера CD-95 (Рисунок 4.12 с) и отсутствием значимой динамики маркера CD 68 макрофагов (Рисунок 4.12 d).

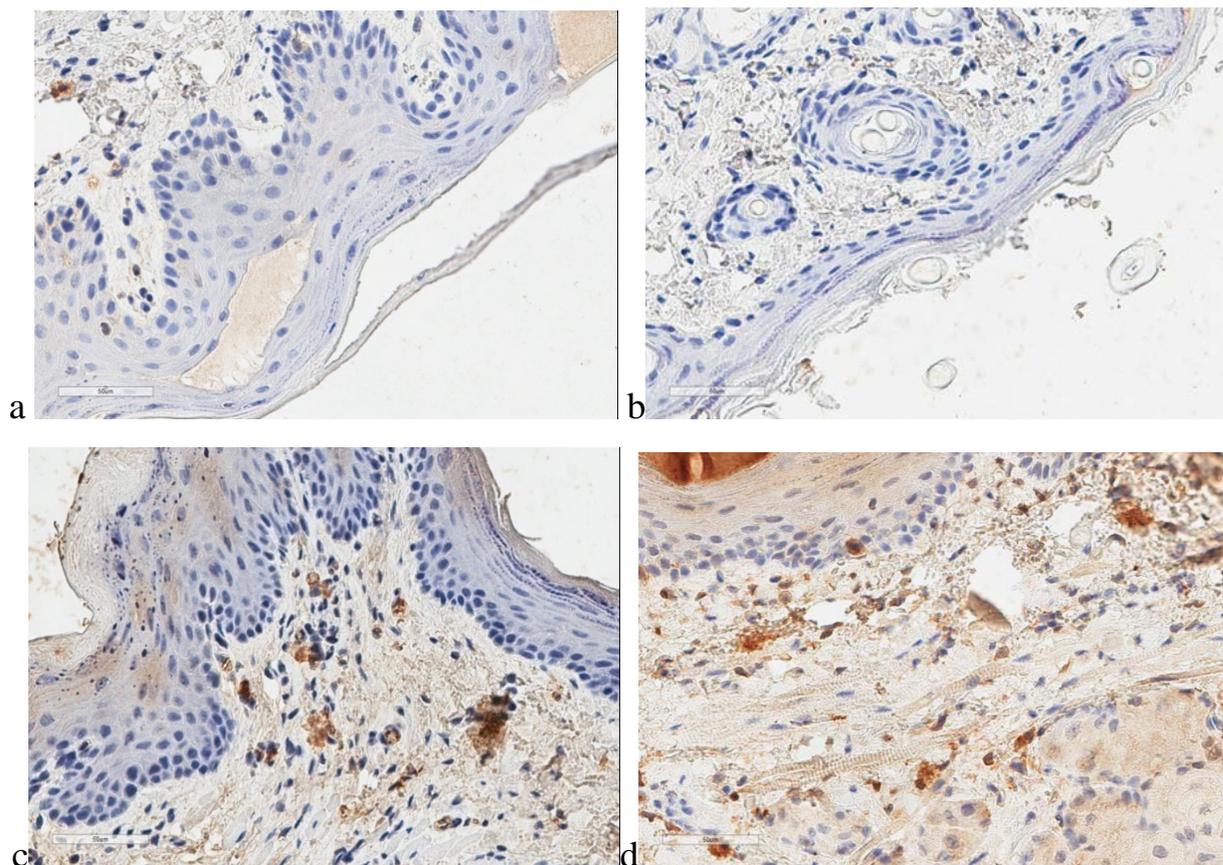


Рисунок 4.12 – Облучение и химиотерапия. Фрагменты слизистой оболочки щеки. ИГХ ув. 400х. а) отрицательная реакция в эпителии и слабая в соединительной ткани с белком p53; б) отрицательная реакция в эпителии и в соединительной ткани с антиапоптотическим белком bcl-2; с) выраженное снижение относительно контроля экспрессии апоптотического маркера CD-95; d) Умеренная интенсивность реакции с маркером CD 68 макрофагов

Гистологическое исследование слизистой оболочки щеки экспериментальных животных (Рисунок 4.13) позволило установить следующее :

1) в контроле пальцевидные сосочки собственной пластинки слизистой оболочки внедряются в эпителиальный пласт на  $1/4-1/6$  его толщины, что увеличивает площадь базальной мембраны, способствует трофике; 2) при облучении и химиотерапии на фоне классического лечения имеет место язвенное и некротическое повреждение слизистой оболочки щеки, пласты эпителия частично уплощены, десквамированы, концевые отделы мелких желез переполнены, выросты соединительнотканной собственной пластинки резко сглажены; 3) при терапии Лаэтрилом покровный эпителий не отличается от контрольной группы, стратификация слоев сохранна, умеренно выраженные явления пара- и гиперкератоза. Воспалительная инфильтрация и дистрофические процессы на 14 сутки не визуализируются. При этом стоит отметить формирование множественных акантоотических эпителиальных выростов на  $1/2$  толщины в глубь подслизистого слоя у животных с аппликацией Лаэтрила, что свидетельствует об активации регенерации.

Количественный анализ экспрессии CD68 показал отсутствие значимых межгрупповых отличий между контрольной группой и группой классической терапии. При этом, на фоне проведенной местной терапии Лаэтрилом отмечается интенсификация клеток гистиоцитарного происхождения (Рисунок 4.14, Таблица 4.1). Пролиферативная активность клеточных элементов варьирует при межгрупповом анализе. Минимальные показатели фиксируются в контрольной группе и определяются в единичных клетках базального слоя покровного эпителия (Рисунок 4.15 а, Таблица 4.2).

Максимальную пролиферацию клеточных элементов демонстрируют фрагменты слизистой щеки после проведения терапии Лаэтрилом. Позитивная ядерная реакция наблюдается практически во всех базальных эпителиоцитах, особенно в гистологически верифицированных очагах базальноклеточной гиперплазии (рис. 4.15 с). Субэпителиально – митотическая активность обнаруживается в клетках фибробластической и гистиоцитарной популяций. Эпителиоциты слюнных желез характеризуются митотической стабильностью (рис. 4.15 d). Микропрепараты щеки животных при классической терапии

характеризуются промежуточными показателями пролиферации с максимальной активностью в базальном слое многослойного плоского эпителия, особенно в участках истончения (рис. 4.15 b).

Таблица 4.1 – Количественные показатели CD68<sup>+</sup> клеток в экспериментальных и контрольной группах (абсолютные цифры)

Группа	CD68 <sup>+</sup> M±m
Контроль (n=10)	1,89±0,01
Облучение (n=10)	2,13±0,01
Облучение с последующей терапией (n=20)	6,27±0,05# (p=0,023)

Примечание - # – межгрупповые отличия экспериментальных групп, p<0,05. Здесь и далее M – среднее значение по группе; m – стандартизированная ошибка средней; n – объем выборки.

Таблица 4.2 – Количественные показатели Ki-67<sup>+</sup> клеток в экспериментальных и контрольной группах (абсолютные значения)

Группа	Ki-67 <sup>+</sup> M±m
Контроль (n=10)	3,12±0,01
Облучение (n=10)	11,01±0,11*(p=0,003)
Облучение с последующей терапией (n=20)	48,31±1,03*# (p=0,002)

Примечание - \*p<0,05 – различие по отношению к группе контроля; # p<0,05 – различие между экспериментальными группами.

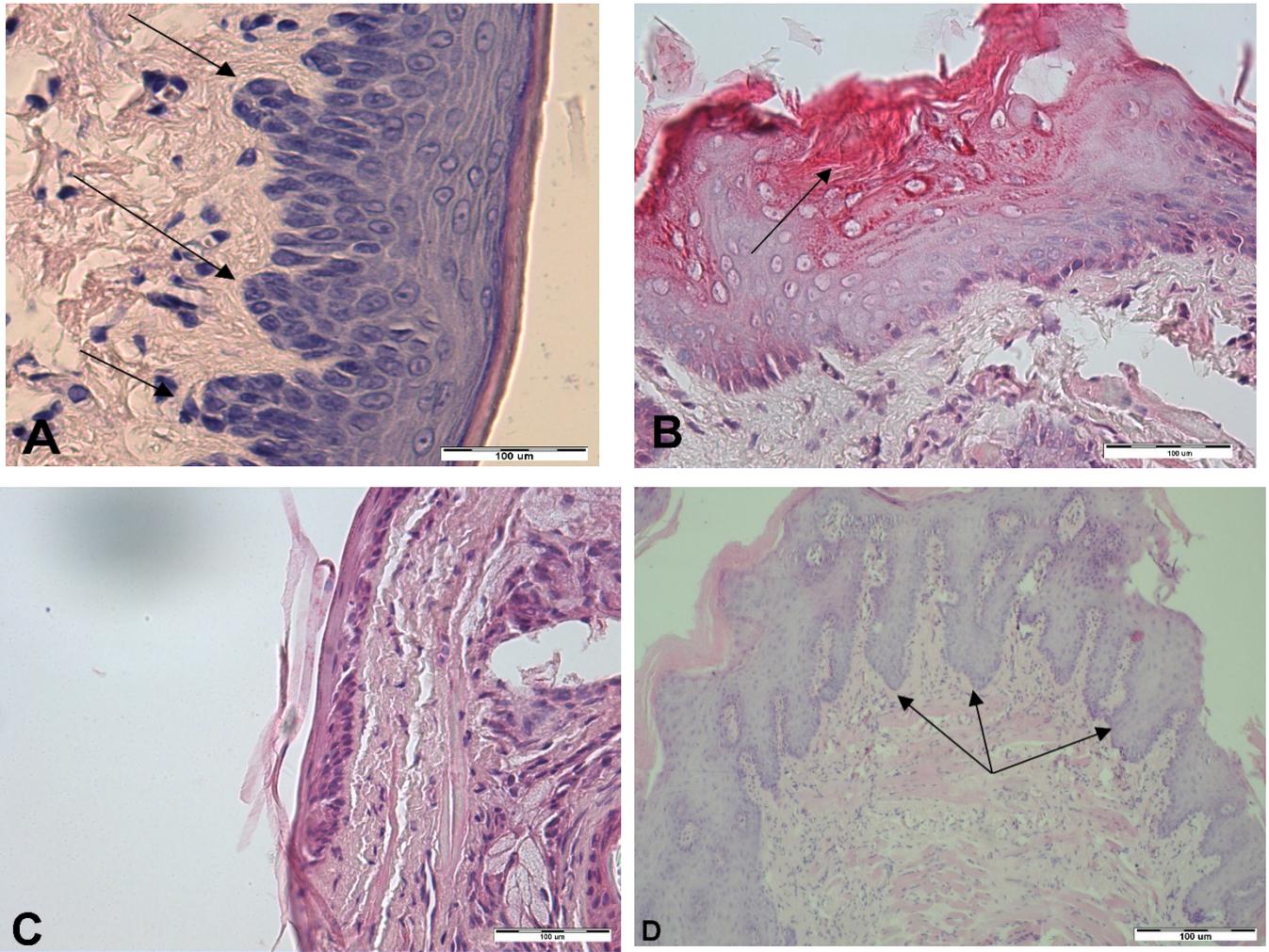


Рисунок 4.13 – Фрагменты слизистой оболочки щеки самца белой крысы.

Окраска гематоксилином и эозином. А. контроль, норма. Ув. 400х.

Многослойный эпителий, сосочки (стрелки). В, С. Классическая терапия. Ув. 400х. Дефект ткани (стрелка), уплощение хода базальной мембраны. Расслоение тканей, истончение, отсутствие сосочков. d) Лечение Лаэтрилом. Ув. 100х.

Нормальное строение, акантоз (стрелки)

Таблица 4.3 – Количественные показатели активности апоптоза клеток в экспериментальных и контрольной группах (абсолютные значения)

Группа	p53 M±m	FAS M±m	bcl2 M±m
Контроль (n=10)	0	0,11±0,01	0,16±0,01
Облучение (n=10)	0	17,32±1,35* (p=0,009)	3,14±0,03* (p=0,005)
Облучение с последующей терапией (n=20)	0	2,98±0,05*# (p=0,037)	6,12±0,07*# (p=0,006)

Примечание - \*p<0,05 – различие по отношению к группе контроля; # p<0,05 – различие между экспериментальными группами.

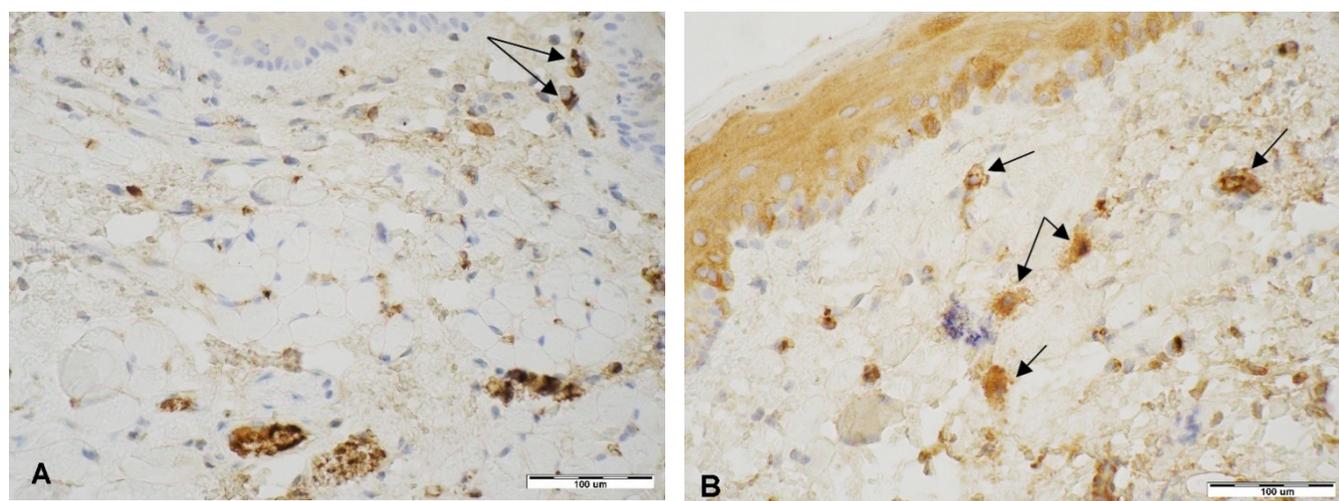


Рисунок 4.14 – Фрагменты слизистой оболочки щеки самца белой крысы. ИГХ с CD68. Ув. 200х. Макрофаги с позитивной цитоплазматической экспрессией в подслизистом слое (стрелки). ИГХ. А – Классическая терапия.

В – Лечение Лаэтрилом

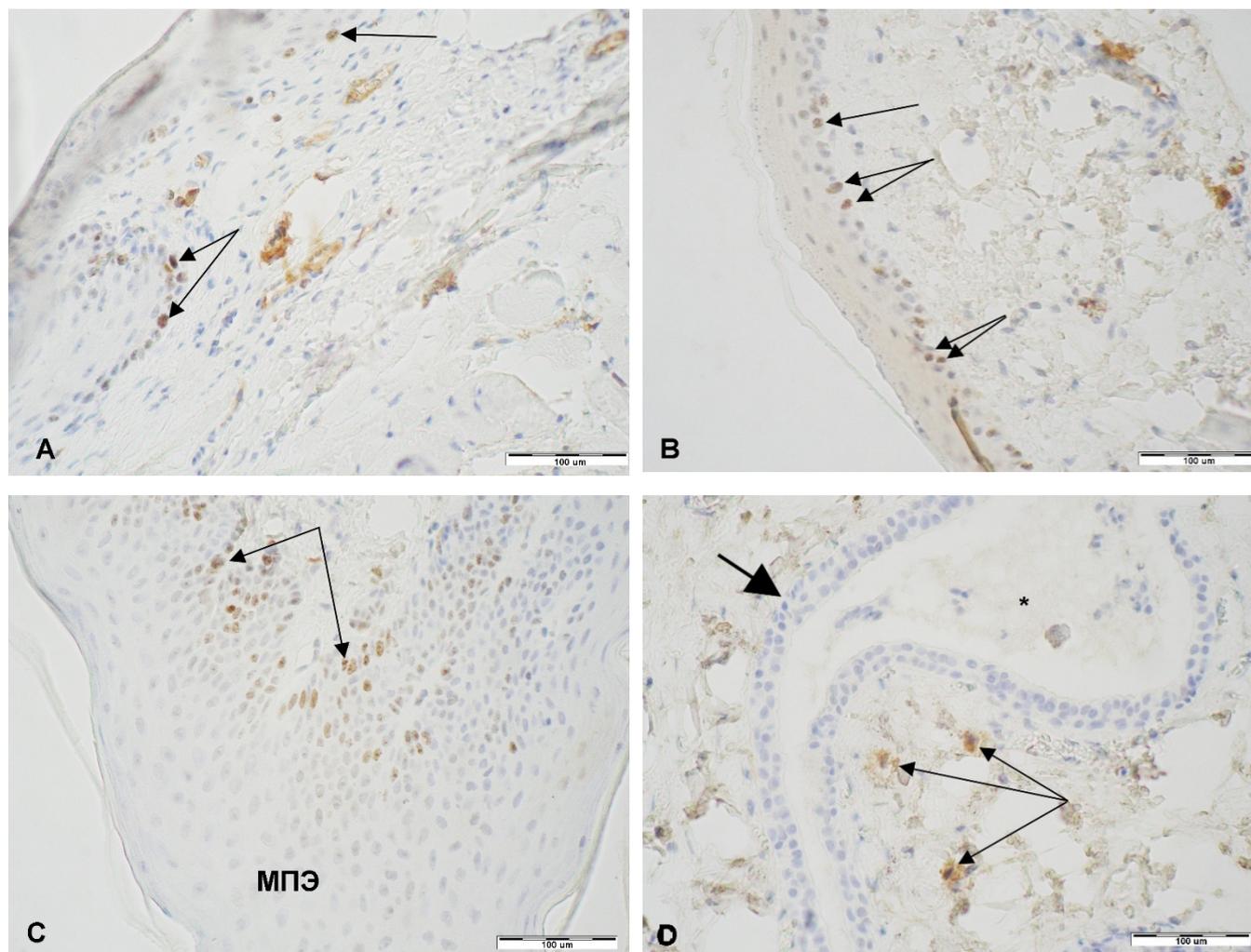


Рисунок 4.15 – Фрагменты слизистой оболочки щеки самца белой крысы. ИГХ Экспрессия Ki-67. Ув. 200х. Клетки с позитивной ядерной реакцией (тонкие стрелки). А – контрольная группа. В – классическая терапия. С – терапия Лаэтрилом. Покровный эпителий (МПЭ) с базальноклеточной гиперплазией и акантозом. D – терапия Лаэтрилом. Проток слюнной железы (\*). Эпителий протока с негативной реакцией (толстая стрелка). Позитивная ядерная реакция в клетках стромы.

Увеличение числа Ki-67<sup>+</sup> клеток стромы в экспериментальных группах с Лаэтрилом относительно классической терапии сопоставимо с числом элементов, экспрессирующих HIFα (Рисунок 4.16 а, б). Данный факт является показателем интенсификации функциональной активности клеток гистиоцитарного происхождения и свидетельствует о включении механизма активации ангиогенеза с целью нормализации доставки кислорода в гипоксические участки.

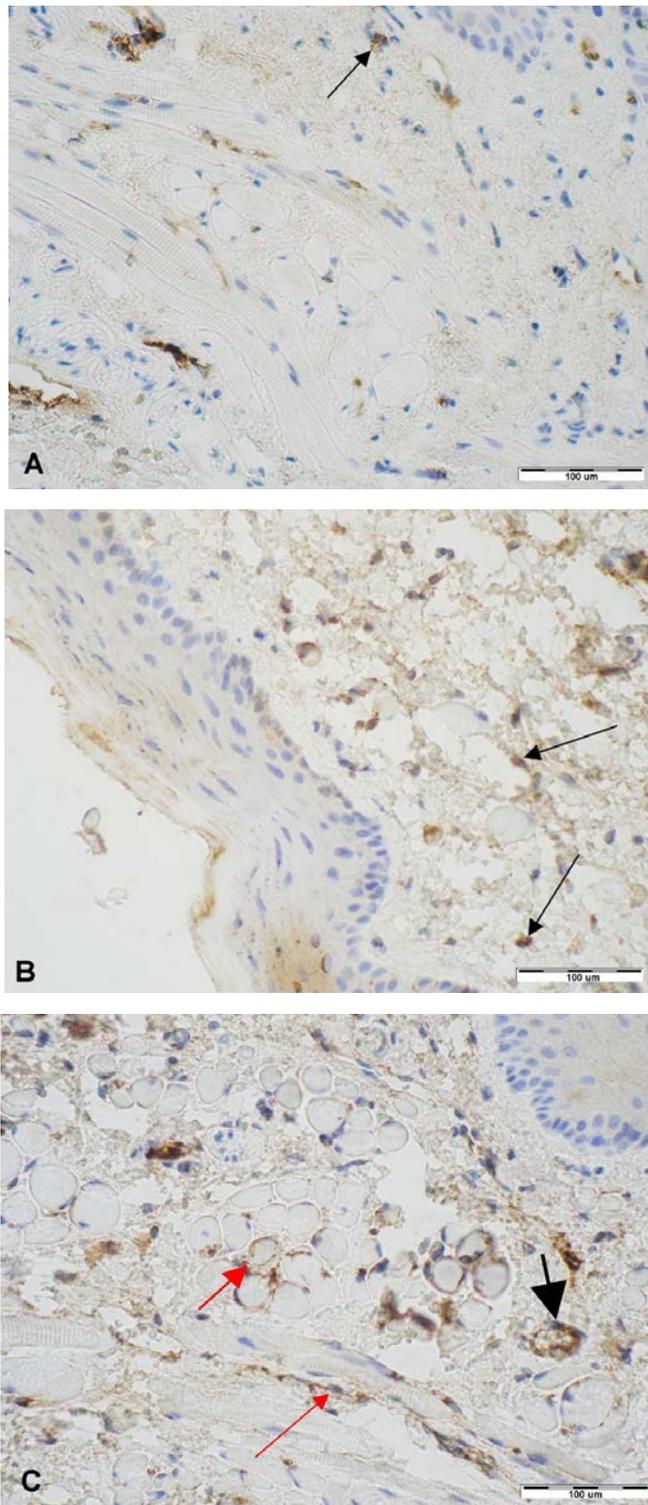


Рисунок 4.16 – Фрагменты слизистой оболочки щеки самца белой крысы. ИГХ. Экспрессия НIFa. Ув. 200х. Клетки с позитивной мембранно-цитоплазматической реакцией (тонкие стрелки) А – контрольная группа. В – классическая терапия. С – терапия Лаэтрилом. Позитивная экспрессия эндотелия сосудов капиллярного типа (толстые стрелки). Миоциты с мембранной экспрессией НIFa (красные стрелки).

Принципиально важным наблюдением является интенсификация экспрессии HIF $\alpha$  у животных группы с терапией Лаэтрилом на фоне облучения, поскольку регистрируется не только в увеличивающемся пуле макрофагов (как в группе с облучением и классической терапией), но и в миоцитах, фибробластах и эндотелиоцитах сосудов (Рисунок 4.16 с). Так усиление процессов пролиферации не повлияло на мутагенную активность, отсутствие которой было выявлено во всех исследуемых группах при анализе маркеров апоптоза и генетических нарушений клеточного цикла. По сравнению с группами контроля у всех животных экспериментальных групп ИГХ реакции с маркерами FAS и bcl-2 зафиксировали статистически значимую активацию процессов клеточной гибели. При этом численный перевес клеток с проапоптотической готовностью над bcl-2 позитивными блокаторами апоптоза был отмечен в группах, которые получали классическое лечение в комплексе с лучевой терапией. Использование же Лаэтрила показало противоположный эффект (Рисунок 4.17, Таблица 4.3).

Моделирование ятрогенного мукозита на крысах указанным методом в полной мере эффективно и проявляется характерными патоморфологическими изменениями слизистой щеки (Рисунок 4.18).

Иммунорфология слизистой оболочки полости рта в условиях мукозита отражает прогрессирование апоптоза, индуцированного возрастающей тканевой гипоксией. Результат иммунорфологического исследования показал, что при облучении слизистой оболочки щеки крыс формируются дистрофические структурные изменения вследствие прогресса тканевой гипоксии и запуска FAS-зависимого апоптоза. Это ведет к прогрессии деструкции, экссудации, формированию эрозий и язв, хроническому течению. Новый экспериментальный способ местной терапии с применением Лаэтрила запускает процессы активизации HIF, тем самым способствуя усилению активности ангиогенеза, который, в свою очередь, стимулирует макрофаги к ремоделированию стромы подслизистого слоя. Кроме того, что на уровне местного иммунитета происходит активизация клеточных компонентов, была установлена взаимосвязь терапевтического антиапоптотического эффекта с усилением механизмов по

компенсаторной активности деления эпителиальных и стромальных клеток, не вызывающей при этом их мутаций.

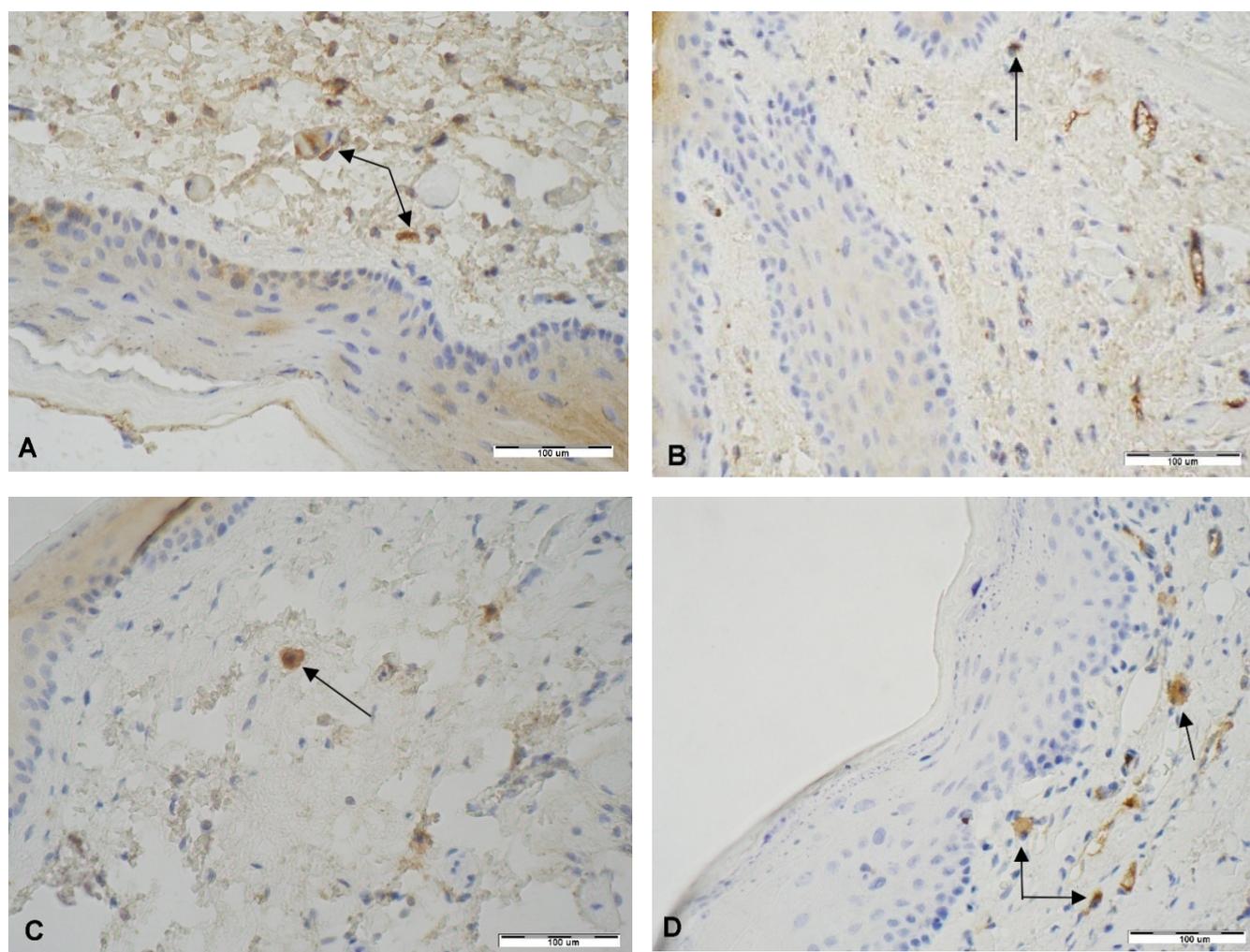


Рисунок 4.17 – Фрагменты слизистой оболочки щеки самца белой крысы. ИГХ.

Экспрессия FAS и bcl-2 Ув. 200х. Клетки с позитивной мембранно-цитоплазматической реакцией (стрелки). А – классическая терапия. FAS.

В – терапия Лаэтрилом. FAS. С – классическая терапия. Bcl-2.

Д – терапия Лаэтрилом. Bcl-2

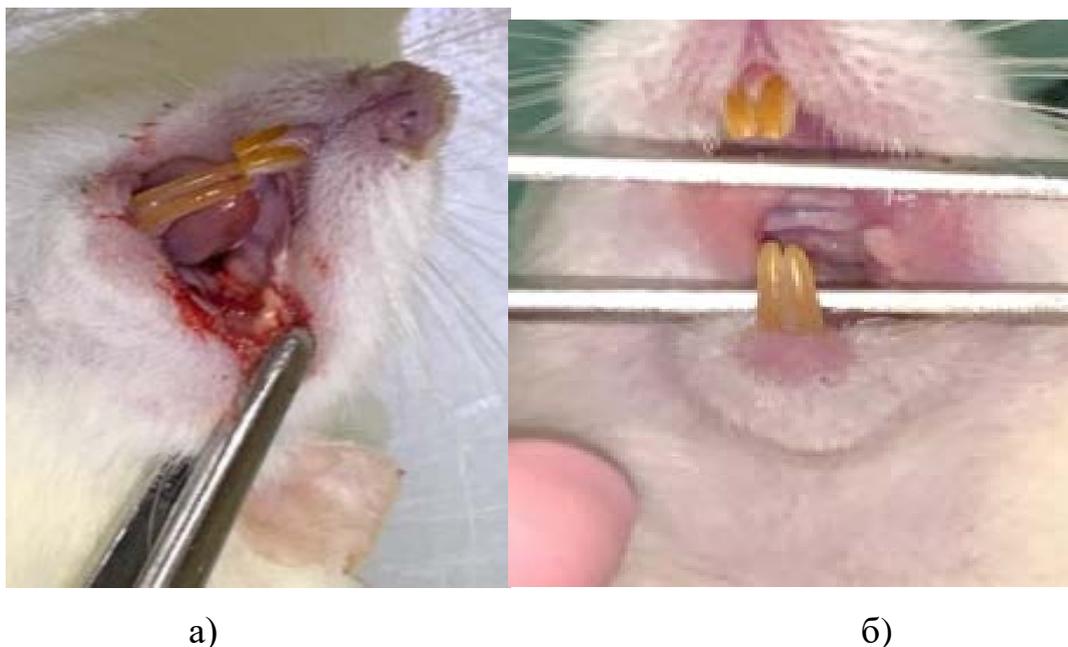


Рисунок 4.18 – Экспериментальное животное (крыса) в процессе лечения. а – язва в области комиссуры угла рта слева (до лечения), б – 7-е сутки после лечения

По результатам иммуноморфологического исследования эффективности лечения ОМ в экспериментальной модели можно заключить, что в слизистой оболочке щеки крыс после облучения начинают развиваться дистрофические процессы, поскольку в тканях активизируется снижение содержания кислорода, а также индукция FAS-зависимого апоптоза. Следствием этого является увеличение количества и степени тяжести различных язвочек, эрозий, папул и пустул, а также других некротическо-дистрофических и экссудативных проявлений и воспалений. Такие симптомы часто становятся затяжными, хроническими, непреходящими.

Свою эффективность в терапии ОМ показали цианидосодержащие препараты, в частности Лаэтрил. Его применение позволило уменьшить гибель клеток, запустить процессы пролиферации вследствие снижения гипоксии и активизации ангиогенеза, стимулировать ремоделирование стромы.

Проведя исследование на местном уровне, мы выявили как обратимые лучевые реакции, так и более тяжелые повреждения. Все их можно обнаружить на 14 сутки эксперимента. Мы полагаем возможность экстраполяции данных на человека с учетом вариативности развития повреждений.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

### 5.1 Функциональная характеристика ротовой жидкости больных с оральным мукозитом в процессе лечения

Подавляющее большинство пациентов (92%) в результате проведения химиотерапии жаловались на изменившиеся, по их ощущениям, вкус («невкусная») и качество слюнного секрета. Они отмечали, что слюна стала слишком «тягучей и густой». Это не давало возможности проглотить её либо сплюнуть. Единственным приемлемым вариантом было лежать на кровати лицом вниз и с приоткрытым ртом, чтобы ротовая жидкость стекала сама в ёмкость или на салфетку. Остальные 8% больных не испытывали проблем со слюной.

Изменения реологических показателей РЖ в процессе лечения ОМ для пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 5.1.

Сравнивая скорость слюноотделения в обеих группах, отметим, что для пациентов основной группы, в комплексном лечении которых использовали Лаэтрил, величины данного параметра показали статистически значимый рост (иногда приближаясь к нормам здоровых людей) и были гораздо выше, чем у группы сравнения, где пациентам на фоне химиолучевой терапии назначали традиционное лечение. Для случаев с оральным мукозитом скорость саливации статистически не имела различий.

Скорость слюноотделения у пациентов группы сравнения в процессе лечения представлена на рисунке 5.1, а основной – на рисунке 5.2.

Таблица 5.1 – Динамика реологических показателей ротовой жидкости пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n=59)		Группа сравнения (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Объем ротовой жидкости (мл)	0,14±0,04	0,43±0,14*	0,15±0,05	0,17±0,07
Скорость слюноотделения (мл/мин)	0,4±0,11	1,3±0,51*	0,4±0,10	0,5±0,12
Вязкости ротовой жидкости (отн. ед)	7,4±1,90	2,5±1,03*	6,8±1,98	6,3±2,33

Примечание - \* - достоверность различий показателей ( $p < 0,05$ ) в основной группе в сравнении с группой сравнения.

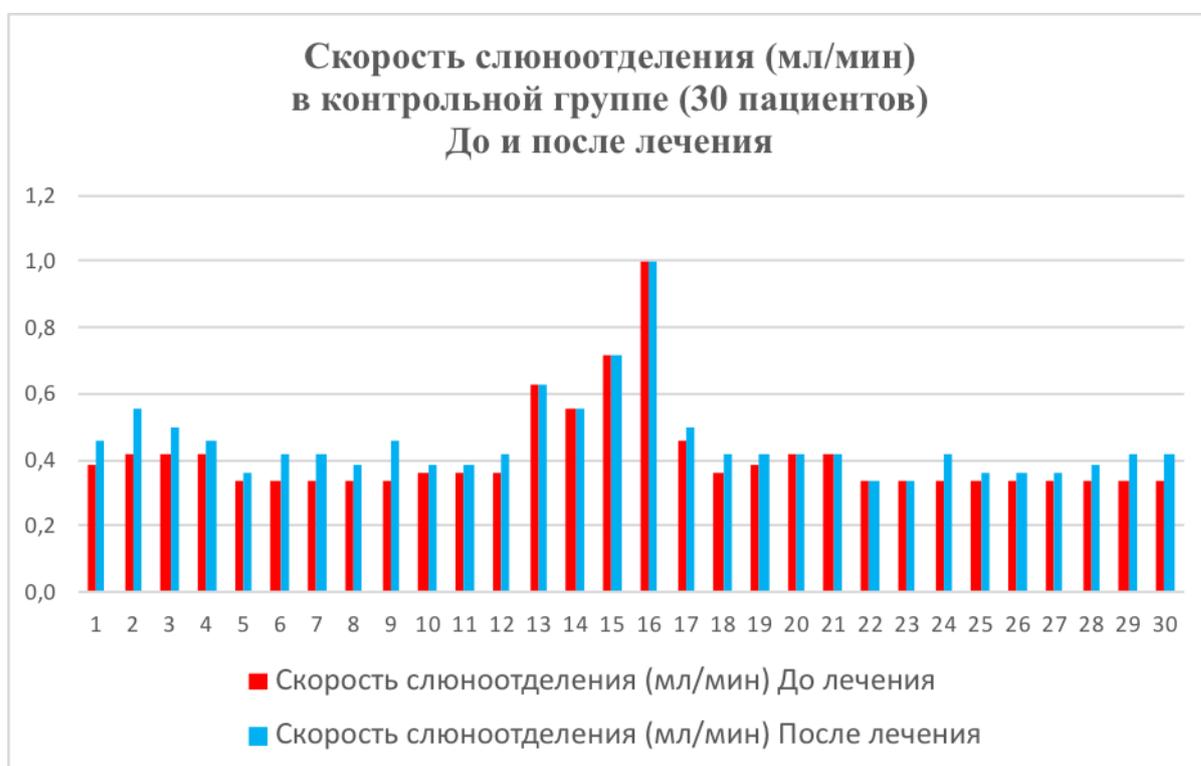


Рисунок 5.1 – Скорость слюноотделения у пациентов группы сравнения в процессе лечения



Рисунок 5.2 – Скорость слюноотделения у пациентов основной группы  
в процессе лечения

На втором этапе исследования (Таблица 5.1) включение в терапию пациентов основной группы раствора Лаэтрила увеличило показатели ротовой жидкости более чем в 3 раза – с  $0,14 \pm 0,04$  мл до  $0,43 \pm 0,14$  мл. В группе сравнения с традиционным лечением объём ротовой жидкости практически не изменился, повысившись всего с  $0,15 \pm 0,05$  до  $0,17 \pm 0,07$  мл ( $p < 0,05$ ). Скорость слюноотделения для пациентов обеих групп имела такую же динамику: увеличение показателей почти в 3 раза у пациентов основной группы – с  $0,4 \pm 0,11$  до  $1,3 \pm 0,51$  мл/мин и практически не изменившись у пациентов группы сравнения – с  $0,4 \pm 0,10$  до  $0,5 \pm 0,12$  мл/мин. Лучшие показатели в основной группе на фоне включения Лаэтрила были получены также и при определении вязкости слюны. Так, у пациентов основной группы её параметры снижались с  $7,4 \pm 1,90$  отн. ед. перед лечением до  $2,5 \pm 1,03$  отн. ед. после терапии с Лаэтрилом. Группа сравнения имела характеристики соответственно  $6,8 \pm 1,98$  отн. ед. до лечения и  $6,3 \pm 2,33$  отн. ед. после лечения, практически не изменившись. Важно отметить, что на побочные явления от использования Лаэтрила пациенты не жаловались.

Исследование показало, что положительная динамика основных параметров саливации на фоне применения Лаэтрила существенно влияет на эмоциональное и психофизическое состояние пациентов с онкозаболеваниями, улучшая качество их жизни в сложные и ответственные периоды прохождения химиолучевой терапии.

Согласно медианным показателям, вязкость слюны в группе сравнения достоверно выше в сопоставлении с основной группой более, чем в 2 раза: 6,1 и 2,3 соответственно;  $p < 0,05$ . Это способствовало тому, что количество и качество ротовой жидкости не затрудняло её рефлекторного проглатывания, и тем самым благоприятно отразилось на общем состоянии и поведении пациентов.

На рисунке 5.3. и 5.4 показаны данные вязкости ротовой жидкости у пациентов основной группы в процессе лечения и группы сравнения.

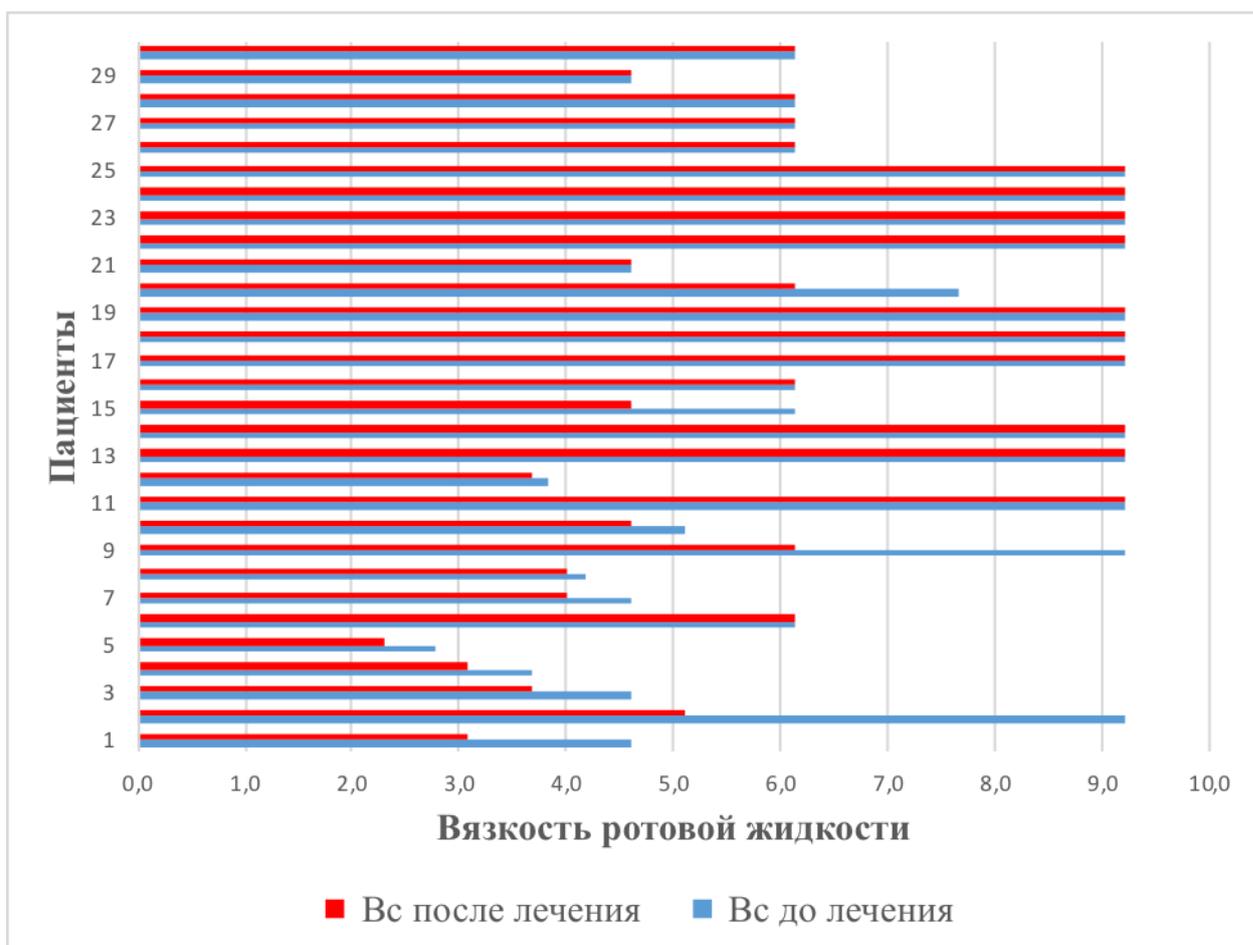


Рисунок 5.3 – Вязкость слюны у пациентов группы сравнения в процессе лечения

Мы приводим диаграммы с индивидуальными данными всех пациентов для демонстрации уровня вариативности их персональных показателей реологии ротовой жидкости. При статистической значимости этих параметров есть случаи, выходящие за пределы среднего вариационного ряда, что, по-видимому, связано как с морфофункциональными особенностями слюнных желез (в первую очередь околоушной железы), так и особенностями вегетативной регуляции саливации. Это особенно демонстративно в группе сравнения и может быть важным для работы врача в оценке эффективности терапии.

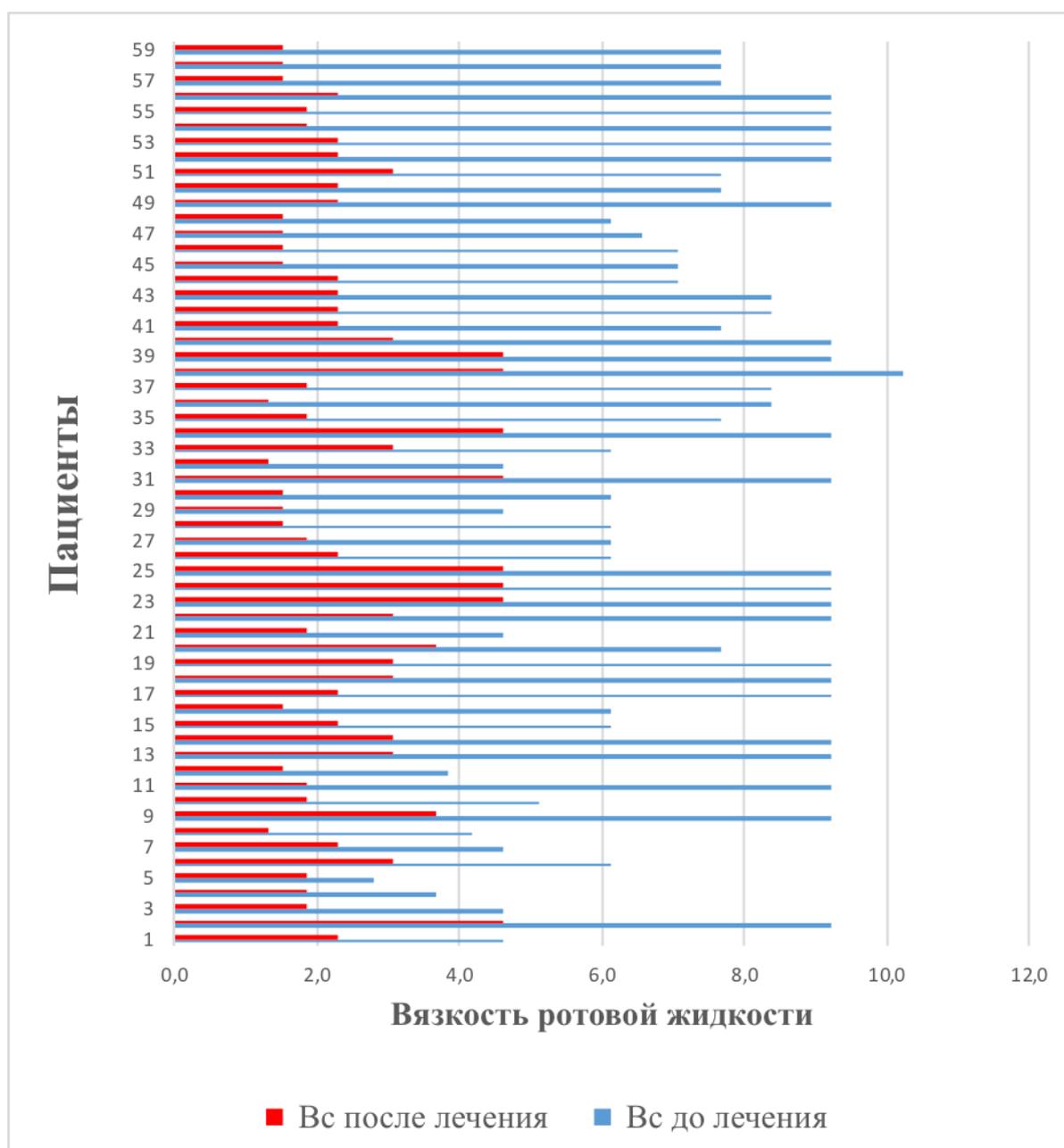


Рисунок 5.4 – Вязкость слюны у пациентов основной группы в процессе лечения

Водородный показатель после лечения сдвигался вправо, т. е. в кислотную среду в группе сравнения более чем у половины, а в основной группе более чем у трети пациентов. Кислотно-щелочной баланс сдвигался в левую сторону, т. е. щелочной реакции у менее трети пациентов группы сравнения и у пятой части пациентов основной (Таблица 5.5 и 5.6).

Таблица 5.5 – Кислотно-щелочной баланс у пациентов контрольной группы

Контрольная группа (30 пациентов)			
После лечения		pH диапазон	
Кол-во	%		
8	26,67	>7,5	Щелочная
6	20,00	6,8- 7,4	Норма
16	53,33	<6,7	Кислотность

Таблица 5.6 – Кислотно-щелочной баланс у пациентов основной группы

Основная группа (59 пациентов)			
После лечения		pH диапазон	
Кол-во	%		
12	20,34	>7,5	Щелочная
27	45,76	6,8- 7,4	Норма
20	33,90	<6,7	Кислотность

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что кислотно-щелочной баланс у пациентов основной группы в pH диапазоне «норма» составляет 45,76 %, что значительно (в 2,3 раза) выше, чем в группе сравнения. Соответственно, в основной группе понижение уровня кислотности процентной составляющей среди пациентов наблюдается в 1,6 раза реже в отличие от группы сравнения.

Подводя итоги исследованиям функциональных характеристик ротовой жидкости у больных с оральным мукозитом в процессе химиолучевого лечения рака полости рта, следует отметить возникающие амбивалентные дисфункции

саливации. В первую очередь, это уменьшение общего объёма и скорости слюноотделения, во-вторых, увеличение показателей вязкости слюнного секрета. Эти клинически значимые трансформации отождествляются с болезненным и разрушительным воздействием химиолучевой терапии на организм человека. Включение в комплексное лечение ОМ Лаэтрила в течение двух недель от первого дня получения химиолучевой терапии существенно влияет на профилактику возникновения данных дисфункциональных изменений слюноотделения, повышает качество жизни онкопациентов.

В целом многосложные механизмы регуляции функциональных особенностей саливации нуждаются в дальнейших исследованиях.

## **5.2 Цитокиновый профиль ротовой жидкости у больных с оральным мукозитом в процессе лечения**

В ходе изучения механизмов и особенностей развития местного иммунитета важной задачей было определение концентрации провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в ротовой жидкости больных ОМ.

До проведения химиолучевой терапии интенсивность распределения в слюне провоспалительного IL-1b равнялась  $126,14 \pm 45,01$  пг/мл, а плотность содержания противовоспалительного IL-10 была на порядок меньше –  $94,96 \pm 44,20$  пг/мл. В этот период были проведены saniрующие лечебные мероприятия зубов.

При проведении основного комплекса терапии рака развился мукозит, потребовавший местной терапии. Концентрация IL-1b в этот момент в слюне пациентов составила в среднем  $303,99 \pm 130,18$  пг/мл (рост почти в два раза), а IL-10 –  $31,68 \pm 5,91$  пг/мл (снижение на 50 %).

Развившийся мукозит потребовал местного лечения. После начала местной терапии мы брали пробы слюны с интервалом в 1 день.

При использовании классической терапии мы не получили статистически значимых отличий по дням с 1 по 7, колебания значений составляли менее 15–20 %, что не позволило при такой вариабельности считать результаты значимыми.

Терапия постлучевого ОМ раствором Лаэтрила, применяемого в качестве антифлогистического средства, позволила изменить концентрацию IL-1b и IL-10, однако процесс корректировки плотности содержания про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости показал различные результаты.

Так интенсивность распределения в слюне провоспалительного IL-1b начала снижаться в первые 24 часа от начала лечения. Уже на пятые сутки его концентрация достигла достоверных отличий, а на седьмой день плотность содержания IL-1b начала увеличиваться (Рисунок 5.5, Таблица 5.2).

Было выявлено, что среди десяти человек четверо пациентов имели существенные различия показателей концентрации IL-1b по сравнению с другими участниками исследуемой группы. Однако их элиминация из выборки не повлияла на общую тенденцию изменений. Это отражает существенные индивидуальные особенности и явилось причиной использования непараметрических методов статистики.

Таблица 5.2 – Средние значения концентрации в слюне пациентов, получающих лечение Лаэтрилом (M±SD)

Маркер	Дни от начала лечения			
	0	3	5	7
IL-1b, пг/мл	303,99±130,18	178,57±100,71	104,02±51,86*	58,23±82,72
IL-10, пг/мл	31,68±5,91	111,06±68,95*	215,63±95,82*	311,85±122,31*

Примечание - \* отличия между показателями от 0 суток эксперимента имеют статистически значимые отличия при  $p \leq 0,05$ .

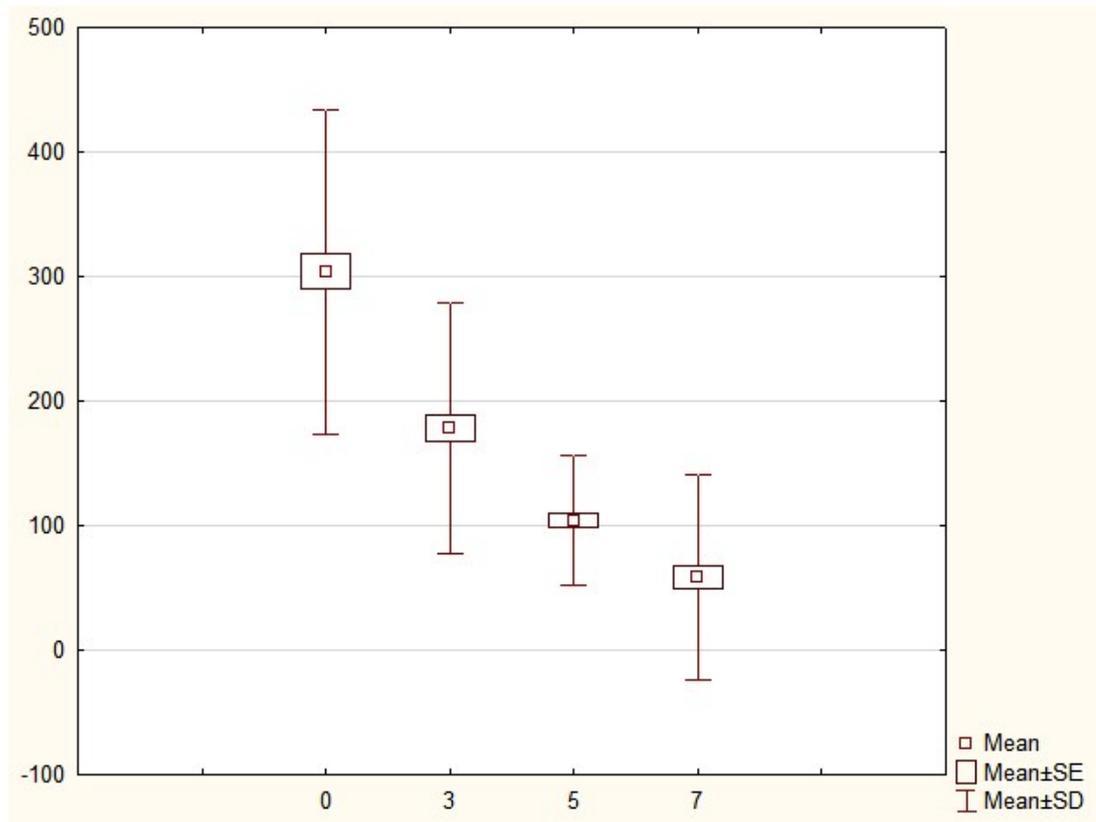


Рисунок 5.5 – Концентрация IL-1b (пг/мл) в слюне на 0, 3, 5, и 7 сутки от начала лечения Лаэтрилом. Значения на 5 сутки достоверно отличаются от 0 и 3 суток с вероятностью ошибки 0,05 по критерию Вилкоксона для зависимых выборок

В отношении противовоспалительного IL-10 наблюдалась противоположная тенденция. Если до начала терапии Лаэтрилом его концентрация в ротовой жидкости равнялась  $31,68 \pm 5,91$  пг/мл, то пробы слюны с интервалом в 1 день показывали постепенное (в среднем на 90-100 пг/мл) увеличение плотности содержания IL-10. Максимальный показатель был зарегистрирован на седьмой день –  $311,85 \pm 122,31$  пг/мл. В данном исследовании также были выделены три человека с существенной разницей в показателях, причём как IL-10, так и IL-1b – концентрация этих двух видов интерлейкинов у них была гораздо меньше, чем у остальных. Такая особенность может рассматриваться как некий отличительный признак, позволяющий удалить их из выборки. Тем не менее, их элиминация также не повлияла на общую тенденцию изменений – интенсивность распределения в ротовой жидкости противовоспалительных цитокинов IL-10 увеличивалась по мере продолжения терапии (Рисунок 5.6., Таблица 5.2).

Из этого можно сделать заключение, что антифлогистические свойства Лаэтрила достаточно быстро оказывают терапевтический эффект при местном лечении постлучевого ОМ, показателем чего является положительная динамика цитокинового профиля слюнного секрета. При этом его действие хоть и достаточно активно, однако нестабильно и нестойко, что объясняется намного более сильным системным воздействием и эффектом от ионизирующего облучения и химиотерапии. Зафиксирована существенная разница в индивидуальных реакциях на комплексную местную терапию Лаэтрилом и химиолучевое воздействие. Выявленные нами ранее клинические и морфологические позитивные данные об эффектах Лаэтрила делают результаты в комплексе убедительными и свидетельствуют об автономности тканевых репаративных потенций и вспомогательном эффекте гуморальных факторов ротовой жидкости.

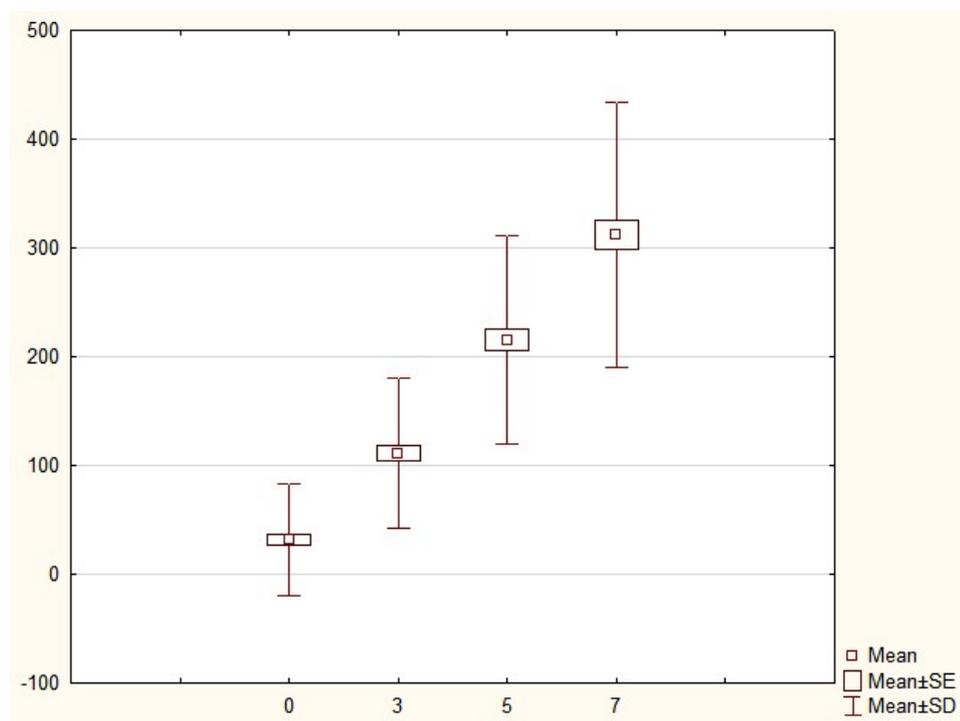


Рисунок 5.6 – Концентрация IL-10 (пг/мл) в слюне на 0, 3, 5, и 7 сутки от начала лечения Лаэтрилом. Достоверны отличия между всеми группами, кроме 5-х суток (не имеет отличий от 3 и 7 суток) с вероятностью ошибки 0,05 по критерию

Вилкоксона для зависимых выборок

Отношение IL-1b /IL-10 до начала лечения составило в среднем 15-18 единиц. После начала лечения данное соотношение стремительно падает в течение первых трех суток, затем снижение замедляется, достоверно отличаясь при этом от контрольной группы на 3, 5 и 7 сутки (Рисунок 5.7).

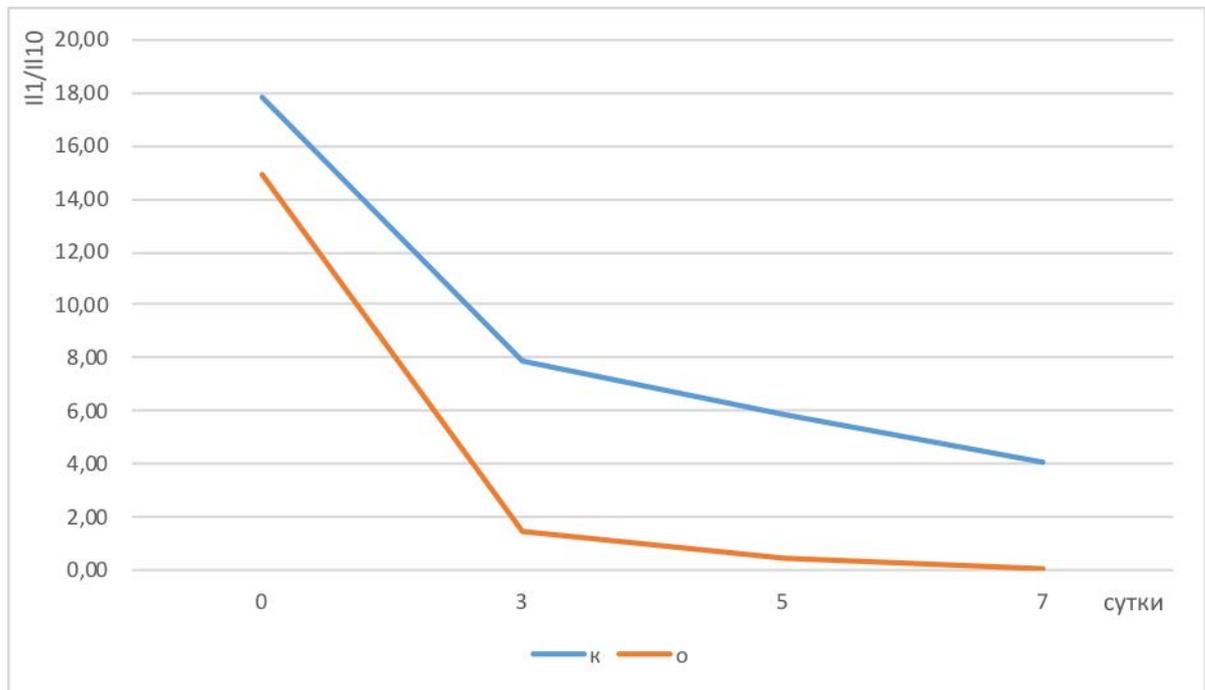


Рисунок 5.7 – Соотношение IL-1b /IL-10 М [Q1;Q4]

Таким образом, локальная терапевтическая активность Лаэтрила проявляется положительной динамикой цитокинового профиля слюнного секрета. Она достаточно активна в силу намного более мощного системного воздействия и эффекта от ионизирующего облучения и химиотерапии: концентрация IL-1b к 5-м суткам уменьшается почти втрое, а IL-10 увеличивается практически в 7 раз. Отмечена также существенная разница в индивидуальных показателях интенсивности распределения про- и противовоспалительных цитокинов в слюне. Это объясняется личностными реакциями на комплексную местную терапию Лаэтрилом и химиолучевое воздействие.

### 5.3 Клиническая оценка результатов лечения

Из анамнеза было выявлено, что 39 (43,8 %) пациентов страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы, 32 (35,9 %) больных имели патологию нервной системы, 13 (14,6 %) имели патологию щитовидной железы, у 12 (13,5 %) диагностирован сахарный диабет, у 4 (4,5 %) имелась патология дыхательной системы, 3 (3,4 %) пациента указали на наличие инфекционных заболеваний, из них двое перенесли вирусный гепатит, а один обследуемый туберкулез и два человека указали на профессиональные вредности.

Уровень гигиены рта пациентов обеих групп до и после лечения представлен в таблице 5.3.

Таблица 5.3– Уровень гигиены рта пациентов обеих групп

Референс значений индекса гигиены	Оценка индекса гигиены	Оценка гигиены полости рта	До лечения		Сравнения группа		Основная группа	
					После лечения		После лечения	
			N=8 9	(%)	N=30 (%)	(%)	N=59 (%)	(%)
0–0,6	низкий	хорошая	7	7,87	4	13,33	12	20,34
0,7–1,6	средний	удовл.	21	23,60	8	26,67	30	50,85
1,7–2,5	высокий	неудовл.	31	34,83	9	30,00	11	18,64
2,6–3,0	очень высокий	плохая	30	33,71	9	30,00	6	10,17

Примечание - N – количество пациентов

Уровень воспаления десен пациентов группы сравнения в процессе лечения был различным и представлен в таблице 5.4.

Таким образом, оценка гигиены рта у больных в группе сравнения и значительно хуже, чем в основной группе. В частности, оценка индекса гигиены

«очень высокий» в группе контроля составляет 30,00%, что значительно выше, чем в основной группе (10,17%).

Таблица 5.4 – Уровень воспаления десен пациентов группы сравнения в процессе лечения

Контрольная группа (30 пациентов)								Значение РМА %	Степень поражения гингивита
До лечения		После лечения							
		3-й день		5-й день		7-й день			
Кол- во	%	Кол- во	%	Кол- во	%	Кол- во	%		
3	10	2	6,67	2	6,67	3	10,00	до 25	легкая
10	33,33	3	10,00	3	10,00	3	10,00	25-50	средняя
17	56,67	3	10,00	3	10,00	8	26,67	более 51	тяжелая

Уровень воспаления десен пациентов основной группы в процессе лечения был также различным и представлен в таблице 5.5.

Таким образом, тяжелая форма гингивита на 7-й день лечения в основной группе составляет 11,86 %, гингивит средней тяжести был выявлен у 16,95 %. Уровень воспаления десен пациентов основной группы после лечения значительно ниже, чем в группе контроля. Это указывает на одинаковую тенденцию к улучшению состояния десен и уменьшению воспалительных процессов в них.

Использование Лаэтрила позволило достичь лечебно-профилактического эффекта у 55 (93,2 %) из 89 пациентов, леченных Лаэтрилом (Рисунок 5.8), при этом в группе сравнения (традиционное лечение) у 19 (63,3 %) из 30 больных.

Таблица 5.5 – Уровень воспаления десен основной группы в процессе лечения

Основная группа (59 человек)								Значение РМА %	Степень поражения
До лечения		После лечения							
		3-й день		5-й день		7-й день			
Кол- во	%	Кол- во	%	Кол- во	%	Кол- во	%		
9	15,25	4	6,78	6	10,17	6	10,17	До 25	легкий гингивит
18	30,51	5	8,47	9	15,25	10	16,95	25-50	гингивит средней тяжести
32	54,24	4	6,78	8	13,56	7	11,86	более 51	тяжелая форма гингивита



а)

б)

Рисунок 5.8 – Пациент М., 55 лет, Диагноз : рак языка T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> Мукозит III степени. а) – До лечения. б) После лечения

Эффективность терапии удобно продемонстрировать на наглядных клинических примерах.

#### Клинический пример № 1.

Больной И., 67 лет (контрольная группа) обратился с жалобами на боль при глотании твердой пищи, наблюдалось затруднение речи. Перечисленные симптомы наблюдались в течении трех месяцев. Первичный осмотр онколога 08 сентября 2020 года. При осмотре была обнаружена на мягком небе экзофитная опухоль до 2,5 в диаметре без инфильтрации окружающих тканей, по центру. Диагноз – рак полости рта T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Больной госпитализирован в радиологическое отделение для проведения химиолучевой терапии (химиотерапия цисплатин, гамма-облучение СОД - 50 Гр, РОД- 14 Гр), статус при осмотре иллюстрирует рисунок 5.9.



а

б

Рисунок 5.9 – Пациент И., 67 лет, Диагноз : рак полости рта T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.

а) Мукозит III степени на небе ;      б) Мукозит III степени на языке

#### Клинический пример № 2.

Больной И., 58 лет (основная группа) поступил в ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В. М. Ефетова». Основной диагноз пациента – рак слизистой оболочки полости

рта  $T_3N_0M_0$  после первого курса химиотерапии. Перед началом проведения дистанционной гамма-терапии на околоушно-жевательные области больного прикреплялось специальное защитное приспособление. Перед облучением с целью профилактики появления лучевой болезни полости рта мы использовали защитные капы.

В процессе лечения (3–4 сутки) от больного поступали жалобы на сухость в полости рта, боль при глотании твердой пищи. Выявлена легкая степень мукозита. Подвижность зубов II степени.

При осмотре пациента было выявлено, что слизистая оболочка слегка гиперемирована – отечна. Индексная оценка состояния органов полости рта составляет : КПУ =22, ГИ – 2,5; РМА – 53 %.

На 5-е сутки больной жаловался на сухость в полости рта, кровоточивость десен легкой степени, проявилось оголение шейки зубов, при глотании твердой пищи возникала боль. При осмотре регионарные лимфатические узлы не увеличены, отмечался неприятный запах изо рта, сухая и гиперемированная СОР, обнаружено большое количество мягкого налёта над- и поддесневого зубного камня. Наблюдались застойные явления и отёки в альвеолярных отростках обеих челюстей и краях межзубных сосочков. Глубина пародонтальных карманов достигала 4 мм, подвижность зубов II степени. В полости рта замечены одиночные эрозивные эритоматозные очаги. Симптоматика соответствовала оральному мукозиту средней степени тяжести.

Через два дня на 7-е сутки появились новые жалобы, симптомы усугубились. Больного беспокоили сухость во рту, кровоточивость дёсен, оголение шейки зубов, теперь боль возникала при глотании любой пищи. При осмотре регионарные лимфатические узлы были увеличены и болезненны при пальпации, изо рта шёл неприятный запах, СОР ярко-красного цвета, отечна. Наблюдались обильные отложения мягкого налёта над- и поддесневого зубного камня с отделяемым, содержащим определённое количество крови и гноя. Были отмечены застойные явления и отёки в альвеолярных отростках обеих челюстей и краях межзубных сосочков. Глубина пародонтальных карманов увеличилась до 6

мм. В полости рта множественные эрозивно-язвенные поражения, отмечалась кровоточивость. Подвижность зубов II – III степени. Выявлена III степень выраженности мукозита). Статус при осмотре иллюстрирует рис. 5.10.



а)

б)

Рисунок 5.10 – Пациент И, 58 лет, Диагноз : рак полости рта T3N0M0.

а) – До лечения. б) После лечения

## ГЛАВА 6

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди причин смерти злокачественные новообразования (ЗНО) находятся на втором месте [3]. Лечение их становится все более эффективным, а пациенты в длительный период терапии и борьбы с ЗНО нуждаются в эффективной коррекции ятрогенных поражений для поддержания приемлемого качества жизни. Следствием лучевой высокодозной терапии, направленной на участки шеи и головы, у 85% больных, страдающих раком СОР, развивается серьезное и болезненное поражение – оральная мукозит III-IV степеней по шкале ВОЗ. В последнее время появилось достаточное количество исследований данной патологии, однако многие аспекты всё ещё мало изучены.

Основная работа по проведению клинических исследований проводилась в г. Симферополе на базе ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В. М. Ефетова». Исследуемыми стали 89 больных в возрасте 55-67 лет, которым диагностировали рак II и III стадии. Гендерная дифференциация оказалась непропорциональной – 69 мужчин и 20 женщин. Всем была назначена химиолучевая терапия на область головы и шеи, которую проводили специалисты-онкологи. У этих пациентов выполняли исследования ротовой жидкости и психодиагностические тесты, профилактические и лечебные мероприятия в отношении формирующегося орофарингеального мукозита.

Исходя из выбранной терапии всех пациентов распределили на две группы: основную (59 человек – 15 женщин, 44 мужчины) и группу сравнения (30 человек – 5 женщин, 25 мужчин). Тактика лечения в основной группе состояла в следующем. Два раза в день в течение 14 дней проводили полоскания раствором Лаэтрила В-17 по 15 капель на 200 мл воды. Для антибактериальных процедур использовали 0,05 % раствор хлоргексидина. Для обезболивания эрозий и язв применяли Десенситин гель и коллагеновый пластырь Супрасорб С, пропитанный

раствором Лазтрила (наклеивали на элементы (или участки) поражения. Для группы сравнения тактика лечения осталась традиционной, которая состояла в проведении антибактериальных процедур с использованием 0,05 % раствора хлоргексидина, а также нанесении оливкового масла на проблемные участки СОР.

Пациенты обеих групп получали консультации врача, контроль и гигиенический уход за полостью рта, терапию по соответствующим показаниям: пломбирование кариозных полостей, удаление зубов и др. Рекомендации по соблюдению личной гигиены ротовой полости были универсальными – использование мягких зубных щеток и зубной пасты Мексидол-фито. Основными лечебными свойствами данной пасты являются её способность снимать воспаления и отёки, заживлять различные раны, уменьшать кровоточивость дёсен, восстанавливать микроциркуляцию, участвовать в метаболических и иммунокорректирующих процессах как на уровне местного, так и общего иммунитета.

Сроки наблюдения за пациентами и фиксации данных были такими : до начала местной терапии, на 3, 5 и 7-е сутки наблюдения.

Психологическое тестирование проведено 89 пациентам с ОМ, которое позволило заключить, что психологический статус таких больных разнообразен и представлен 12 паттернами из 13 возможных.

Наиболее интенсивная воспалительная реакция характерна для пациентов с психологической реакцией тревожной направленности, средней интенсивности – с анозогнозической и минимальная – с гармоничной.

Анализ результатов позволил сформировать 3 группы больных по психологическому признаку, которые продемонстрировали различную выраженность мукозита. Таким образом, данная методика отнесения профильного пациента к тому или иному типу психологической реакции позволяет, во-первых, прогнозировать выраженность ОМ, во-вторых, вовремя и оперативно проводить профилактические мероприятия в отношении данного заболевания с учётом индивидуального подхода к каждому пациенту.

Чаще заболевали мужчины (77,53 %), при этом у большинства пациентов

(70,7 %) было выявлено и одностороннее метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

Соответственно локализации опухоли подавляющее большинство случаев составил рак языка и дна полости рта – 69 % (40 % и 29 %, соответственно), менее распространенную группу – составили опухоли, расположенные в области ротоглотки и верхней стенки полости рта – 27 % (рак миндалин, мягкого и твердого неба 11 %, 9 % и 7 %, соответственно), наименьший процент составили случаи рака верхней и нижней челюстей – по 2 %, суммарно 4 %. При этом выявлена существенная разница в распределении распространения локализации опухоли в зависимости от пола, поскольку доля ряда локализаций у женщин превосходит аналогичные цифры у мужчин. Это статистически значимо в отношении рака языка ( $p \leq 0,05$  по критерию хи-квадрат) и недостоверно для рака миндалин. Частота встречаемости рака дна полости рта, твердого и мягкого неба относительно равномерно распределена среди мужчин и женщин. Для редко встречающихся локализаций рака статистические данные также незначимы в силу ограничения выборки.

У обследованных пациентов до лечения выявлен различный уровень гигиены рта. Преобладали пациенты с неудовлетворительной и плохой оценкой в отношении данных индексов. Обе группы, выделенные для сравнения эффективности лекарственных препаратов в лечении ОМ, имели близкое соотношение исходных цифр индексов гигиены. В группе сравнения: хороший уровень гигиены выявлен только у 3 (10 %) пациентов, удовлетворительный у 8 (26,67 %) больных, неудовлетворительный у 9 (30,0%), плохой – у 10 (33,33 %). В основной группе, соответственно, хороший у 4 (6,78 %) пациентов, удовлетворительный у 13 (26,67 %) больных, неудовлетворительный у 22 (37,29 %), плохой – у 20 (33,90 %). Таким образом, группы адекватны для сравнения. При этом 100% больных обеих групп нуждались в санации и профессиональной гигиене полости рта, которая снижает агрессию воспалительно-деструктивного процесса, как в мягких, так и в твердых тканях зубочелюстного аппарата. Наличие металлических протезов, которых на момент поступления в стационар быть не

должно, отмечено у 25 (42,3 %) пациентов в основной группе и у 11 (36,6 %) пациентов в группе сравнения.

У пациентов до начала лечения выявлена различная интенсивность кариеса : от очень низкой у 8 (8,99 %) пациентов до очень высокой у 32 (35,96 %) больных.

Степень воспалительного процесса в десне у пациентов также была различной : более половины обследованных 49 (55,06 %) имели тяжелую форму гингивита, среднюю степень 28 (31,46 %) пациентов и легкий гингивит диагностирован у 12 (13,48 %) больных.

Обследованные распределились в зависимости от степени тяжести орального мукозита III к IV в соотношении 2:1 и относительно равномерно в случаях наиболее распространенных поражений СОР с разной локализацией ЗНО и степенью выраженности ОМ.

Жалобы, с которыми пациенты впервые приходили на приём к врачу, были многочисленными и разнообразными. Самыми распространёнными симптомами называли неприятный запах изо рта, боль при приёме пищи и сложность принятия твёрдых продуктов, нарушение вкусовых ощущений, подвижность зубов и оголение их шеек, наличие налёта на зубах и густого творожистого псевдомембранозного налёта на слизистой оболочке рта, кровоточивость дёсен особенно при чистке зубов и приёме пищи, сильную сухость во рту и першение в горле, чувство неприятного покалывания и жжения, густую консистенцию слюны, потерю характерного блеска слизистой рта и губ и их гиперемии, наличие болезненных при пальпации язвочек и эрозий, покрытых фибринозным налётом, частые головные боли, общую слабость и недомогание, повышенную нервную возбудимость.

При осмотре у 100 % больных наблюдались первичные признаки ОМ, отёчность и покраснение СОР, сниженное слюноотделение вплоть до полного отсутствия слюнного секрета, кровоточивость дёсен, наличие язвочек и эрозий часто с некротическими признаками, проявления очагового либо сливного эпителиита. У 2 (2,2 %) пациентов мукозит осложнялся кандидозом. Отсутствие

нитевидных сосочков на дорсальной поверхности языка («лакированный язык») диагностировали у 56 (62,9 %) больных.

После комбинированной лучевой терапии и химиотерапии кислотно-щелочной баланс у пациентов с оральным мукозитом сдвигается чаще в кислую сторону ( $\text{pH} < 6,7$ ), только в 10,11 % наблюдений он сохраняется в диапазоне нормы.

Гистологическое исследование слизистой оболочки щеки экспериментальных животных позволило установить следующее : 1) в контроле пальцевидные сосочки собственной пластинки слизистой оболочки внедряются в эпителиальный пласт на  $1/4$ – $1/6$  его толщины, что увеличивает площадь базальной мембраны, способствует трофике; 2) при облучении и химиотерапии на фоне классического лечения имеет место язвенное и некротическое повреждение слизистой оболочки щеки, пласты эпителия частично уплощены, десквамированы, концевые отделы мелких желез переполнены, выросты соединительнотканной собственной пластинки резко сглажены; 3) при терапии Лаэтрилом покровный эпителий не отличается от контрольной группы, стратификация слоев сохранна, умеренно выраженные явления пара- и гиперкератоза. Воспалительная инфильтрация и дистрофические процессы на 14 сутки не визуализируются. При этом стоит отметить формирование множественных акантотических эпителиальных выростов на  $1/2$  толщины вглубь подслизистого слоя у животных с аппликацией Лаэтрила, что свидетельствует об активации регенерации.

Количественный анализ экспрессии CD68 показал отсутствие значимых межгрупповых отличий между контрольной группой и группой классической терапии. При этом, на фоне проведенной местной терапии Лаэтрилом отмечается интенсификация клеток гистиоцитарного происхождения. Проллиферативная активность клеточных элементов варьирует при межгрупповом анализе. Минимальные показатели фиксируются в контрольной группе и определяются в единичных клетках базального слоя покровного эпителия.

Максимальную пролиферацию клеточных элементов демонстрируют фрагменты слизистой щеки после проведения терапии Лаэтрилом. Позитивная ядерная реакция наблюдается практически во всех базальных эпителиоцитах, особенно в гистологически верифицированных очагах базальноклеточной гиперплазии. Субэпителиально – митотическая активность обнаруживается в клетках фибробластической и гистиоцитарной популяций. Эпителиоциты слюнных желез характеризуются митотической стабильностью. Микропрепараты щеки животных при классической терапии характеризуются промежуточными показателями пролиферации с максимальной активностью в базальном слое многослойного плоского эпителия, особенно в участках истончения.

Увеличение числа Ki-67<sup>+</sup> клеток стромы в экспериментальных группах с Лаэтрилом относительно классической терапии сопоставимо с числом элементов, экспрессирующих HIF $\alpha$ . Данный факт является показателем интенсификации функциональной активности клеток гистиоцитарного происхождения и свидетельствует о включении механизма активации ангиогенеза с целью нормализации доставки кислорода в гипоксические участки. Принципиально важным наблюдением является интенсификация экспрессии HIF $\alpha$  у животных группы с терапией Лаэтрилом на фоне облучения, поскольку регистрируется не только в увеличивающемся пуле макрофагов (как в группе с облучением и классической терапией), но и в миоцитах, фибробластах и эндотелиоцитах сосудов. Так усиление процессов пролиферации не повлияло на мутагенную активность, отсутствие которой было выявлено во всех исследуемых группах при анализе маркеров апоптоза и генетических нарушений клеточного цикла. По сравнению с группами контроля у всех животных экспериментальных групп ИГХ реакции с маркерами FAS и bcl-2 зафиксировали статистически значимую активацию процессов клеточной гибели. При этом численный перевес клеток с проапоптотической готовностью над bcl-2 позитивными блокаторами апоптоза был отмечен в группах, которые получали классическое лечение в комплексе с лучевой терапией. Использование же Лаэтрила показало противоположный эффект.

Иммунорфология слизистой оболочки полости рта в условиях мукозита отражает прогрессирование апоптоза, индуцированного возрастающей тканевой гипоксией. Результат иммунорфологического исследования показал, что при облучении слизистой оболочки щеки крыс формируются дистрофические структурные изменения вследствие прогресса тканевой гипоксии и запуска FAS-зависимого апоптоза. Это ведет к прогрессии деструкции, экссудации, формированию эрозий и язв, хроническому течению. Новый экспериментальный способ местной терапии с применением Лаэтрила запускает процессы активизации HIF, тем самым способствуя усилению активности ангиогенеза, который, в свою очередь, стимулирует макрофаги к ремоделированию стромы подслизистого слоя. Кроме того, что на уровне местного иммунитета происходит активизация клеточных компонентов, была установлена взаимосвязь терапевтического антиапоптотического эффекта с усилением механизмов по компенсаторной активности деления эпителиальных и стромальных клеток, не вызывающей при этом их мутаций.

По результатам иммунорфологического исследования эффективности лечения ОМ в экспериментальной модели можно заключить, что в слизистой оболочке щеки крыс после облучения начинают развиваться дистрофические процессы, поскольку в тканях активизируется снижение содержания кислорода, а также индукция FAS-зависимого апоптоза. Следствием этого является увеличение количества и степени тяжести различных язвочек, эрозий, папул и пустул, а также других некротическо-дистрофических и экссудативных проявлений и воспалений. Такие симптомы часто становятся затяжными, хроническими, непреходящими.

Свою эффективность в терапии ОМ показали цианидосодержащие препараты, в частности Лаэтрил. Его применение позволило уменьшить гибель клеток, запустить процессы пролиферации вследствие снижения гипоксии и активизации ангиогенеза, стимулировать ремоделирование стромы.

Подавляющее большинство пациентов (92%) в результате проведения химиотерапии жаловались на изменившиеся, по их ощущениям, вкус («невкусная») и качество слюнного секрета. Они отмечали, что слюна стала

слишком «тягучей и густой». Это не давало возможности проглотить её либо сплюнуть. Единственным приемлемым вариантом было лежать на кровати лицом вниз и с приоткрытым ртом, чтобы ротовая жидкость стекала сама в ёмкость или на салфетку. Остальные 8% (7,87%) больных не испытывали проблем со слюной.

Сравнивая скорость слюноотделения в обеих группах, отметим, что для пациентов основной группы, в комплексном лечении которых использовали Лаэтрил, величины данного параметра показали статистически значимый рост (иногда приближаясь к нормам здоровых людей) и были гораздо выше, чем у группы сравнения, где пациентам на фоне химиолучевой терапии назначали традиционное лечение. Для случаев с оральным мукозитом скорость саливации статистически не имела различий.

Включение в терапию пациентов основной группы раствора Лаэтрила увеличило показатели ротовой жидкости более чем в 3 раза – с  $0,14 \pm 0,04$  мл до  $0,43 \pm 0,14$  мл. В группе сравнения с традиционным лечением объём ротовой жидкости практически не изменился, повысившись всего с  $0,15 \pm 0,05$  до  $0,17 \pm 0,07$  мл ( $p < 0,05$ ). Скорость слюноотделения для пациентов обеих групп имела такую же динамику: увеличение показателей почти в 3 раза у пациентов основной группы – с  $0,4 \pm 0,11$  до  $1,3 \pm 0,51$  мл/мин и практически не изменившись у пациентов группы сравнения – с  $0,4 \pm 0,10$  до  $0,5 \pm 0,12$  мл/мин. Лучшие показатели в основной группе на фоне включения Лаэтрила были получены также и при определении вязкости слюны. Так, у пациентов основной группы её параметры снижались с  $7,4 \pm 1,90$  отн. ед. перед лечением до  $2,5 \pm 1,03$  отн. ед. после терапии с Лаэтрилом. Группа сравнения имела характеристики соответственно  $6,8 \pm 1,98$  отн. ед. до лечения и  $6,3 \pm 2,33$  отн. ед. после лечения, практически не изменившись. На побочные явления от использования Лаэтрила пациенты не жаловались.

Согласно медианным показателям, вязкость слюны в группе сравнения достоверно выше в сопоставлении с основной группой более, чем в 2 раза: 6,1 и 2,3 соответственно;  $p < 0,05$ .

Кислотно-щелочной баланс у пациентов основной группы до лечения сдвигался в правую, т. е. кислую среду в 37,29 %, а в левую сторону, т. е. щелочной реакции в 52,54 % наблюдений.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что кислотно-щелочной баланс у пациентов основной группы в рН диапазоне «норма» составляет 45,46 %, что значительно выше, чем в группе контроля. Соответственно, в основной группе (33,90 %) в отличие от группы контроля (53,33 %) наблюдается понижение уровня кислотности процентной составляющей среди пациентов.

Подводя итоги исследованиям функциональных характеристик ротовой жидкости у больных с оральным мукозитом в процессе химиолучевого лечения рака полости рта, следует отметить возникающие амбивалентные дисфункции саливации. В первую очередь, это уменьшение общего объёма и скорости слюноотделения, во-вторых, увеличение показателей вязкости слюнного секрета. Эти клинически значимые трансформации отождествляются с болезненным и разрушительным воздействием химиолучевой терапии на организм человека. Включение в комплексное лечение ОМ Лаэтрила в течение двух недель от первого дня получения химиолучевой терапии существенно влияет на профилактику возникновения данных дисфункциональных изменений слюноотделения, повышает качество жизни онкопациентов. В целом многосложные механизмы регуляции функциональных особенностей саливации нуждаются в дальнейших исследованиях.

В ходе изучения механизмов и особенностей развития местного иммунитета важной задачей было определение концентрации провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в ротовой жидкости больных ОМ. До проведения химиолучевой терапии интенсивность распределения в слюне провоспалительного IL-1b равнялась  $126,14 \pm 45,01$  пг/мл, а плотность содержания противовоспалительного IL-10 была на порядок меньше –  $94,96 \pm 44,20$  пг/мл. При проведении основного комплекса терапии рака развился мукозит, потребовавший местной терапии. Концентрация IL-1b в этот момент в ротовой жидкости

пациентов составила в среднем  $303,99 \pm 130,18$  пг/мл (рост почти в два раза), а IL-10 –  $31,68 \pm 5,91$  пг/мл (снижение на 50 %). При использовании классической терапии мы не получили статистически значимых отличий по дням с 1 по 7, колебания значений составляли менее 15–20 %, что не позволило при такой вариабельности считать результаты значимыми.

Было выявлено, что среди десяти человек четверо пациентов имели существенные различия показателей концентрации IL-1b по сравнению с другими участниками исследуемой группы. Однако их элиминация из выборки не повлияла на общую тенденцию изменений. Этот факт отражает существенные индивидуальные особенности и явился причиной использования непараметрических методов статистики.

В отношении противовоспалительного IL-10 наблюдалась противоположная тенденция. Если до начала терапии Лаэтрилом его концентрация в ротовой жидкости равнялась  $31,68 \pm 5,91$  пг/мл, то пробы слюны с интервалом в 1 день показывали постепенное (в среднем на 90-100 пг/мл) увеличение плотности содержания IL-10. Максимальный показатель был зарегистрирован на седьмой день –  $311,85 \pm 122,31$  пг/мл. В данном исследовании также были выделены три человека с существенной разницей в показателях, причём как IL-10, так и IL-1b – концентрация этих двух видов интерлейкинов у них была гораздо меньше, чем у остальных. Такая особенность может рассматриваться как некий отличительный признак, позволяющий удалить их из выборки. Тем не менее, их элиминация также не повлияла на общую тенденцию изменений – интенсивность распределения в ротовой жидкости противовоспалительных цитокинов IL-10 увеличивалась по мере продолжения терапии.

Локальная терапевтическая активность Лаэтрила проявляется положительной динамикой цитокинового профиля слюнного секрета. Она достаточно активна в силу намного более мощного системного воздействия и эффекта от ионизирующего облучения и химиотерапии: концентрация IL-1b к 5-м суткам уменьшается почти втрое, а IL-10 увеличивается практически в 7 раз. Отмечена также существенная разница в индивидуальных показателях

интенсивности распределения про- и противовоспалительных цитокинов в слюне. Это объясняется личностными реакциями на комплексную местную терапию Лаэтрилом и химиолучевое воздействие. Выявленные нами ранее клинические и морфологические позитивные данные об эффектах Лаэтрила делают результаты в комплексе убедительными и свидетельствуют об автономности тканевых репаративных потенций и вспомогательном эффекте гуморальных факторов ротовой жидкости.

Оценка гигиены рта у больных в группе сравнения значительно хуже, чем в основной группе. В частности, оценка индекса гигиены «очень высокий» в группе сравнения составляет 30,00 %, что значительно выше, чем в основной группе (10,17 %).

Уровень воспаления десен пациентов основной группы в процессе лечения был также различным, тяжелая форма гингивита на 7-й день лечения в основной группе составляет 11,86 %, гингивит средней тяжести был выявлен у 16,95 %. Уровень воспаления десен пациентов основной группы после лечения значительно ниже, чем в группе сравнения. Это указывает на одинаковую тенденцию к улучшению состояния десен и уменьшению воспалительных процессов в них.

Использование Лаэтрила позволило достичь лечебно-профилактического эффекта у 55 (93,2 %) из 89 пациентов, леченных Лаэтрилом, при этом в группе сравнения (традиционное лечение) у 19 (63,3 %) из 30 больных. Эпителизация эрозий и язв клинически регистрируется через  $7 \pm 0,8$  суток в основной группе и через  $13 \pm 1,8$  суток в группе сравнения.

## ВЫВОДЫ

1. При раке слизистой оболочки рта на фоне системного химиолучевого лечения у 100 % пациентов диагностирован мукозит, который у 2,2 % больных осложнился кандидозом. Среди пациентов со II и III степенью ЗНО полости рта в структуре мукозита III степень тяжести установлена у 66,29 % больных, IV – у 33,71 %. При изучении стоматологического статуса у этих пациентов выявлена очень высокая интенсивность кариеса ( $KПУ > 16,3$ ), за счет большого количества удаленных зубов, плохой уровень гигиены полости рта (ГИ – 33,71 %) и тяжелая степень воспалительного процесса в десне (РМА – 55,06 %).

2. Наиболее интенсивная воспалительная реакция характерна для пациентов с реакцией тревожной направленности – у 44 (49,4 %) больных развился мукозит III степени в 75 % случаях, IV степени в 25 %. Реакция средней интенсивности характерна для больных с анозогнозической реакцией, соответственно у 36 (40,4 %) больных мукозит III степени в 86 % случаев, IV степени в 14 % и минимальная воспалительная реакция характерна для пациентов с гармоничной реакцией – в 33 % случаев наблюдалась 2 степень мукозита и 67 % – III степень.

3. Перед началом лечения концентрация провоспалительного IL-1b в ротовой жидкости пациентов составляла  $126,14 \pm 45,01$  пг/мл и противовоспалительного IL-10  $94,96 \pm 44,20$  пг/мл. Локальная терапевтическая активность Лаэтрила проявляется положительной динамикой цитокинового профиля слюнного секрета. Она достаточно активна в силу намного более мощного системного воздействия и эффекта от ионизирующего облучения и химиотерапии: концентрация IL-1b к 5-м суткам уменьшается почти втрое, а IL-10 увеличивается практически в 7 раз. Отмечена также существенная разница в индивидуальных показателях интенсивности распределения про- и противовоспалительных цитокинов в слюне. Это объясняется личностными

реакциями на комплексную местную терапию Лаэтрилом и химиолучевое воздействие.

4. Установлено, что у пациентов с оральным мукозитом при раке слизистой оболочки рта на фоне системного химиолучевого лечения кислотно-щелочной баланс сдвигается в кислую сторону и составляет 55,06%, снижается объем и скорость саливации и повышается вязкость ротовой жидкости. Включение в комплексное лечение ОМ Лаэтрила в течение двух недель от первого дня получения химиолучевой терапии существенно влияет на профилактику возникновения данных дисфункциональных изменений слюноотделения, повышает качество жизни онкопациентов.

5. Установлено, что в слизистой оболочке щеки крыс после облучения начинают развиваться дистрофические процессы, поскольку в тканях активизируется снижение содержания кислорода, а также индукция FAS-зависимого апоптоза. Следствием этого является увеличение количества и степени тяжести различных язвочек, эрозий, папул и пустул, а также других некротическо-дистрофических и экссудативных проявлений и воспалений. Такие симптомы часто становятся затяжными и хроническими. Свою эффективность в терапии ОМ показали цианидосодержащие препараты, в частности Лаэтрил. Его применение позволило уменьшить гибель клеток, запустить процессы пролиферации вследствие снижения гипоксии и активизации ангиогенеза, стимулировать ремоделирование стромы.

6. Применение разработанного комплекса (использование Лаэтрила) в процессе клинических испытаний позволило достичь лечебно-профилактического эффекта в 93,2 % наблюдений, при этом в группе сравнения (традиционная терапия) у 63,3 % больных. Эпителизация эрозий и язв наступает через 7-8 суток в основной группе и через 13-14 суток в группе сравнения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуем врачам-стоматологам использовать опросник ЛОБИ и, основываясь на типе психологической реакции, прогнозировать возможность возникновения и тяжести орального мукозита.

2. Рекомендуем пациентам с диагнозом оральный мукозит на фоне постлучевой и химиотерапии придерживаться современной методики по поддержанию результатов проводимого лечения и соблюдению личной гигиены ротовой полости. Для этого следует: 1) провести санацию; 2) при болевом синдроме в качестве анальгетика использовать гель Десенсетин; 3) два раза в день в течение 14 дней проводить антибактериальные процедуры, используя для полоскания рта раствор Лаэтрила В-17 по 15 капель на стакан воды (200 мл) и 0,05 % раствор хлоргексидина; 4) на образовавшиеся на слизистой оболочке язвы и эрозии наклеивать смоченный раствором Лаэтрила В-17 коллагеновый пластырь Супрасорб С; 5) придерживаться режима питания, соблюдать щадящую диету.

3. Пациентам за 3-5 дней до начала курсов химиолучевой терапии для поддержания качества жизни принимать Лаэтрил по 17 капель (0,85 мл), предварительно разведённых в стакане питьевой воды, 2 раза в день перед приёмом пищи, а после начала курса дополнительно назначать полоскания Лаэтрилом. Также рекомендуем исключить средства, содержащие лаурилсульфат натрия, пользоваться зубной пастой Мексидол-фито и мягкими зубными щётками, меняя их каждый месяц.

4. Пациентам с раком СОР постановка на диспансерный учёт, клинические наблюдения и консультации врача-стоматолога один раз в три месяца. Рекомендуем проведение мероприятий по профессиональной и индивидуальной гигиене ротовой полости (программа PRO-Self Mouth Aware). Неукоснительное соблюдение всех гигиенических требований и рекомендаций врача.

5. Данные, полученные в ходе диссертационного исследования, необходимо включать в программу обучения ординаторов и врачей – стоматологов и онкологов в рамках непрерывного медицинского образования.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АФК – активная форма кислорода

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВС – вязкость слюны

ЗНО – злокачественные новообразования

ИГХ – иммуногистохимия

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

КПУ – индекс стоматологического статуса пациентов

ЛОБИ – Личностный Опросник Бехтеревского института

МКБ – международная классификация болезней

ОМ – оральная мукозит

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

СОР – слизистая оболочка рта

СС – скорость саливации

ТМБ – Система тетраметилбензидин - субстрат пероксидазы

РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

RTU – антитело, не нуждающееся в разведении, готово к употреблению

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Янушевич, О. О. Скрининговые методы диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта / О. О. Янушевич, Н. И. Крихели. – Москва : ООО «БАЛЛАДА РПК». 2017. – 68 с.
2. Новости ООН. Онкологические заболевания в 2020 году : 19,3 млн новых случаев и 10 млн летальных исходов. [Электронный ресурс]. –Режим доступа: <https://news.un.org/ru/story/2020/12/1392562>.
3. Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem-Literature Review / A. Kusiak, B. A. Jereczek-Fossa, D. Cichońska, D. Alterio // Int J Environ Res Public Health. – 2020. – Vol. 17(7). – P. 2464. doi: 10.3390/ijerph17072464.
4. Pharmacological modulation of radiation-induced oral mucosal complications / S. Bockel, A. Vallard, A. Levy [et al.] // Cancer Radiother. – 2018. – Vol. 22. – P. 429–437.
5. Oral health in cancer therapy. A guide for health care professionals. – Third Edition / J. Epstein, C. Haveman, M. Huber, D. E. Peterson [et al.] – 2008. – 76 p.
6. Lalla, R. V. Oral complications of cancer therapy / R. V. Lalla, M. T. Brennan, M. M. Schubert. – St. Louis, Mo: Mosby Elsevier, 2011. – P. 782–98.
7. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: Demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life / L. S. Elting, D. M. Keefe, S. T. Sonis [ et al.] // Cancer. – 2008. –Vol. 113. – P. 2704–2713.
8. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation / H. S. Antunes, D. Herchenhorn, I. A. Small [et al. ] // Radiother. Oncol. –2013. –Vol. 109. – P. 297–302.

9. Шкляев, С. С. Роль сопроводительной терапии кардиоксаномикапосолом при проведении химио-и лучевого лечения пациентов онкологического профиля / С. С. Шкляев // Научно-практические аспекты современной онкологии : сб. статей по материалам Всероссийской науч.-практ. конф. – Красноярск : «Агурец», 2013. – С. 152.

10. Münstedt, K. Using Bee Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment / K. Münstedt, H. Männle // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24(17). – P. 3023. doi: 10.3390/molecules24173023.

11. Oral mucositis among Chinese cancer patients receiving chemotherapy: Effects and management strategies / C. W. H. Chan, B. M. H. Law, M. M. H. Wong [et al.] // *Asia Pac J Clin Oncol*. – 2021. – Vol. 17(2). – P. e10-e17. doi: 10.1111/ajco.13349.

12. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines / C. H. L. Hong, L. A. Gueiros, J. S. Fulton [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2019. – Vol. 27(10). – P. 3949–3967. doi: 10.1007/s00520-019-04848-4.

13. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines / Y. Zadik, P. R. Arany, E. R. Fregnani [et al. ] // *Support Care Cancer*. – 2019. – Vol. 27(10). – P. 3969–3983. doi: 10.1007/s00520-019-04890-2.

14. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis / G. Daugėlaitė, K Užkuraitytė, E. Jagelavičienė, A. Filipauskas // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol. 55(2). – P. 25. doi: 10.3390/medicina55020025.

15. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors / P. Riley, A. M. Glenny, H. V. Worthington [et

al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 28, N 11(11). – P. CD011990. doi: 10.1002/14651858.CD011990.pub2.

16. Злокачественные новообразования полости рта. Клинические рекомендации / под ред. А. Д. Каприна. – Москва, 2020. – 62 с.

17. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment / M. I. Campos, C. N. Campos, F. M. Aarestrup, B. J. Aarestrup // *Mol. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 2(3). – P. 337–40.

18. Siegel, R. L. Cancer statistics / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *A Cancer Journal for Clinicians.* – 2017. – Vol. 67(1). – P. 7–30.

19. Speight, P. M. The pathology of oral cancer / P. M. Speight, P. M. Farthing // *British Dental Journal.* – 2018. – Vol. 225(9). – P. 841–847.

20. Эффективность разработанной схемы комплексного лечения стоматологической патологии, индуцированной радио- и химиотерапией, у больных с онкологическими заболеваниями слизистой оболочки рта и языка / Г. Г. Ашуров, А. Г. Муллоджонова, С. Р. Расулов, С. М. Каримов // *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.* – 2019. – № 2 (30). – С.121–125.

21. Галстян, И. А. Местные лучевые поражения как осложнения медицинского облучения / И. А. Галстян, Н. М. Надеждина // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* – 2012. – Т. 57, № 5. – С. 31–36.

22. Зурначян, А. А. Лучевые поражения слизистой оболочки полости рта после радиотерапии : подходы к профилактике и лечению / А. А. Зурначян // *Казанский медицинский журнал.* – 2015. – № 3. – С. 397–400.

23. Аванесов, А. М. Влияние качества индивидуальной гигиены полости рта на тяжесть постлучевого стоматита у пациентов с плоскоклеточным раком орофациальной области / А. М. Аванесов, Е. Н. Гвоздикова, Т. В. Тарасова // *Южно-российский онкологический журнал.* – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 6–12.

24. Brown, T. J. Management of Cancer Therapy-Associated Oral Mucositis / T. J. Brown, A. Gupta // *JCO Oncol Pract.* – 2020. – Vol. 16(3). – P. 103–109. doi: 10.1200/JOP.19.00652.

25. Sharma, R. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea / R. Sharma, P. Tobin, S. J. Clarke // *Lancet Oncol.* –2005. – Vol. 6. – P. 93–102.
26. Induction of oxidative stress by anticancer drugs in the presence and absence of cells / C. Yokoyama, Y. Sueyoshi, M. Ema [et al. ] // *Oncol Lett.* –2017. – Vol. 14. – P. 6066–6070.
27. Conklin, K. A. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness / K. A. Conklin // *Integr Cancer Ther.* – 2004. – Vol. 3. – P. 294– 300.
28. Melatonin blunts the mitochondrial/NLRP3 connection and protects against radiation-induced oral mucositis / F. Ortiz, D. Acuña-Castroviejo, C. Doerrier [et al. ] // *J Pineal Res.* –2015. –Vol. 58. – P. 34– 49.
29. Anti-inflammatory effects of melatonin: a mechanistic review / S. M. Nabavi, S. F. Nabavi, A. Sureda [et al. ] // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2019. –Vol. 59. – P. S4– S16.
30. Beneficial effects of adjuvant melatonin in minimizing oral mucositis complications in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation / K. Onseong, N. P. Johns, T. Khuayjarernpanishk [et al. ] // *J Altern Complement Med.* – 2017. – Vol. 23. – P. 957– 963.
31. Phase II trial of high-dose melatonin oral gel for the prevention and treatment of oral mucositis in H&N cancer patients undergoing chemoradiation (MUCOMEL) / A. Lozano, J. Marruecos, J. Rubió-Casadevall [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – P.6007.
32. Booz, G. W. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress / G. W. Booz // *Free Radic Biol Med.* – 2011. – Vol. 51. –P. 1054–1061.
33. Cannabidiol : an alternative therapeutic agent for oral mucositis / L. F. Cuba, F. G. Salum, K. Cherubini, M. A. Z. Figueiredo // *J Clin Pharm Ther.* – 2017. –Vol. 42. –P. 245–250.

34. Chaveli-López, B. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy / B. Chaveli-López, J. V. Bagán-Sebastián // *J Clin Exp Dent*. –2016. – Vol. 8. –P. e201–e209.
35. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis / F. Anschau, J. Webster, M. E. Z. Capra [et al.] // *Lasers Med Sci*. –2019. – Vol. 34. – P. 1053–1062.
36. Regulation of HMGB1 release protects chemoradiotherapy-associated mucositis / K. I. Im, Y. S. Nam, N. Kim [et al. ] // *Mucosal Immunol*. – 2019. –Vol. 12. – P. 1070– 1081.
37. Identifying novel genes and biological processes relevant to the development of cancer therapy-induced mucositis: an informative gene network analysis / C. C. Reyes-Gibby, S. C. Melkonian, J. Wang [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – P. e0180396.
38. Oral Mucositis Due to High-Dose Chemotherapy and/or Head and Neck Radiation Therapy / Rajesh V Lalla, Michael T Brennan, Sharon M Gordon, [et al. ] // *JNCI Monographs*. – 2019. – Vol. 2019, № 53. – P. lgz011, <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz011>.
39. Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: A structured literature review / C. B. Boers-Doets, J. B. Epstein, J. E. Raber-Durlacher [et al.] // *Oncologist*. – 2012. – Vol. 17. – P. 135–144.
40. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy / C. Pulito, A. Cristaudo, C. Porta [et al.] // *J Exp Clin Cancer Res*. –2020. – Vol. 39(1). – P. 210. doi: 10.1186/s13046-020-01715-7.
41. Oral Mucositis Due to High-Dose Chemotherapy and/or Head and Neck Radiation Therapy / R. V. Lalla, M. T. Brennan, S. M. Gordon [et al.] // *J Natl Cancer Inst Monogr*. – 2019. – Vol. 53. – P. lgz011. doi: 10.1093/jncimonographs/lgz011.
42. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients / S. T. Sonis, L. S. Elting, D. Keefe [et al. ] // *Cancer*. – 2004. – Vol. 100 (S9). – P. 1995 – 2025.

43. Sonis, S. T. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis / S. T. Sonis // *Oral Oncol.* – 2009. – Vol. 45, № 12. – P. 1015 –1020.
44. Sonis, S. T. The pathobiology of mucositis / S. T. Sonis // *Nat Rev Cancer.* – 2004. – Vol. 44. – P. 277 – 284.
45. Russi, E. G. Local and systemic pathogenesis and consequences of regimen-induced inflammatory responses in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation / E. G. Russi, J. E. Raber-Durlacher, S. T. Sonis // *Mediators Inflamm.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1.
46. Sonis, S. T. New thoughts on the initiation of mucositis / S. T. Sonis // *Oral Dis.* –2010. –Vol. 16, № 7. – P. 597 – 600.
47. The role of Smad7 in oral mucositis / L. Bian, G. Han, C. W. Zhao [et al.] // *Protein Cell.* – 2015. –Vol. 63. – P. 160 – 169.
48. Toll-like receptor 5 agonist protects mice from dermatitis and oral mucositis caused by local radiation: implications for head-and-neck cancer radiotherapy / L. G. Burdelya, A. S. Gleiberman, I. Toshkov [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – Vol. 83, № 1. –P. 228 –234.
49. Radiotherapy-induced gut toxicity: involvement of matrix metalloproteinases and the intestinal microvasculature / R. L. Stansborough, N. Al-Dasooqi, E. H. Bateman [et al.] // *Int J Radiat Biol.* – 2016. – Vol. 92, № 5. – P. 241 –248.
50. Inflammasomes are important mediators of cyclophosphamide-induced bladder inflammation / F. M. Jr. Hughes, N. P. Vivar, J. G. Kennis [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* –2014. – Vol. 306, № 3. – P. F299 –F308.
51. Targeted inhibition of IL-18 attenuates irinotecan-induced intestinal mucositis in mice / R. C. Lima-Júnior, H. C. Freitas, D. V. Wong [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2014. – Vol. 171, № 9. – P. 2335 –2350.
52. Low-dose irradiation affects the functional behavior of oral microbiota in the context of mucositis / B. W. Vanhoecke, T. R. De Ryck, K. De Boel [et al.] // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2016. – Vol. 241, № 1. – P. 60 –70.

53. Polymorphism of regulatory region of APEH gene (c.-521G>C, rs4855883) as a relevant predictive factor for radiotherapy induced oral mucositis and overall survival in head neck cancer patients / A. Brzozowska, R. Mlak, I. Homa-Mlak [et al.] // *Oncotarget* . – 2018. – Vol. 9, № 51. – P. 29644 –29653.
54. GWAS of 972 autologous stem cell recipients with multiple myeloma identifies 11 genetic variants associated with chemotherapy-induced oral mucositis / E. A. Coleman, J. Y. Lee, S. W. Erickson [et al. ] // *Support Care Cancer*. – 2015. – Vol. 23, № 3. – P. 841 –849.
55. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. Cochrane Database Systemic Review / P. Riley, A. M. Glenny, H.V. Worthington [et al.]. – 2017. – Vol. 11(11). – P. CD011990.
56. Заздравная, А. В. Онкомаркеры и их клиническое значение / А. В. Заздравная // *Здравоохранение Югры : опыт и инновации*. – 2016. – № 2. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/onkomarkery-i-ih-klinicheskoe-znachenie>
57. Тезиография – диагностика слюны. Слюна и ее влияние на здоровье полости рта / Семейная стоматология. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://jasminclinic.com/stati/teziografija-diagnostika-slyuny-slyuna-i-ee-vlijanie-na-zdorove-polosti-rta.html>
58. Краткий обзор литературы и собственный клинический опыт профилактики оральных мукозитов у детей методами лазерной терапии / С. В. Москвин, Д. А. Притыко, Е. Ю. Сергеенко [и др.] // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2018. – № 4. – С. 58–70.
59. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy / S. T. Sonis, J. P. Eilers, J. B. Epstein [et al.] // *Cancer*. – 1999. – Vol. 85. – P. 2103–2113.
60. Benson, R. Radiation induced oral mucositis : a review of current literature on prevention and management / R. Benson, G. K. Rath, S. Mallick // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2016. – Vol. 273(9). – P. 2285–93.

61. Казанцева, Т. В. Лучевые повреждения полости рта при лечении злокачественных новообразований челюстно-лицевой области и их психологические аспекты / Т. В. Казанцева, Ю. В. Чижов, М. Е. Казанцев // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Амосова. Серия : Медицинские науки. – 2018. – № 4 (13). – С. 52–57.

62. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis / D. M. Keefe, M. M. Schubert, L. S. Elting [et al.] // Cancer. – 2007. – Vol. 109. – P. 820–831.

63. Assessing the reliability and validity of the revised WCCNR stomatitis staging system for cancer therapy-induced stomatitis / K. Olsen, J. Hanson, J. Hamilton [et al.] // Can. Oncol. Nurs. J. – 2004. – Vol. 14. – P. 168–174.

64. Eilers, J. Development, testing, and application of the oral assessment guide / J. Eilers, A. M. Berger, M. C. Petersen // Oncol. Nurs. Forum. – 1988. – Vol. 15. – P. 325–330.

65. Peterson, D. E. Oral mucosal injury in oncology patients: Perspectives on maturation of a field / D. E. Peterson, R. Srivastava, R. V. Lalla // Oral Dis. – 2015. – Vol. 21. – P. 133–141.

66. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: Demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life / L. S. Elting, D. M. Keefe, S. T. Sonis [et al.] // Cancer. – 2008. – Vol. 113. – P. 2704–2713.

67. Evaluating the Supportive care costs of severe radiochemotherapy-induced mucositis and pharyngitis : Results from a Northwestern University Costs of Cancer Program pilot study with head and neck and nonsmall cell lung cancer patients who received care at a county hospital, a veterans Administration hospital, or a comprehensive cancer care center / N. J. Nonzee, N. A. Dandade, U. Patel [et al.] // Cancer. – 2008. – Vol. 113. – P. 1446–1452.

68. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation / S. T. Sonis, G. Oster, H. Fuchs [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 2201–2205.

69. Clinical and tactical approaches in the diagnosis of malignant tumors of maxillofacial area in children / P. I. Tkachenko, I. I. Starchenko, S. A. Belokon, [et al.] // The New Armenian Medical Journal. – 2016. – Vol. 10(3). – P. 27–33.

70. Who handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization. [Electronic resource]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>

71. Гвоздиков, Е. Н. Особенности тактики лечения оральных мукозитов у онкологических больных на фоне лучевого лечения и/или химиотерапии : специальность 14.01.12 «Онкология», 14.01.14 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гвоздиков Евгений Николаевна ; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2017. – 152 с.

72. Методы диагностики психологических реакций у больных хирургического профиля / А. А. Джерелей, И. Г. Романенко, Д. Ю. Крючков, С. М. Горобец // Крымский терапевтический журнал. – 2017. – № 3. – С. 47–51.

73. Кариков, К. Г. Совершенствование терапевтического комплекса мероприятий при лечении орального мукозита на фоне лучевой терапии при «заинтересованности» тканей полости рта / К. Г. Кариков, Т. Н. Власова, А. В. Оганян // Современная стоматология. – 2014. – № 2 (71). – С. 114.

74. Романенко, И. Г. Прогнозирование симптоматики орального мукозита у больных раком слизистой оболочки полости рта / И. Г. Романенко, А. А. Джерелей, К. А. Аракелян // Актуальные вопросы медицинской профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний : сборник статей междунар. науч.-практ. конф. (Минск, 17 мая 2019 г.). – Минск, 2019. – С. 151–153.

75. Романенко, И. Г. Психологическая подготовка пациента с оральным мукозитом к стоматологическим вмешательствам / И. Г. Романенко, К. А. Аракелян // Актуальные вопросы стоматологии : сборник тез. межвузовской конф., посвящ. 80-летию первого заведующего кафедрой пропедевтики

стоматологических заболеваний МИ РУДН проф. В. С. Булгакова (Москва, 27 ноября 2019 г.). – Москва, 2019. – С. 146–149.

76. Романенко, И. Г. Современные концепции профилактики и лечения орального мукозита при онкотерапии / И. Г. Романенко, К. А. Аракелян, В. О. Салищева // Вятский медицинский вестник. – 2021. – №1 (69). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-kontseptsii-profilaktiki-i-lecheniya-oralnogo-mukozita-pri-onkoterapii>.

77. Практическое клиническое руководство по профилактике и лечению орального мукозита и мукозита желудочно-кишечного тракта после противоопухолевой раковой терапии / Э. Б. Рубенштейн, Д. Е. Петерсон, М. Шуберт [и др.] // Стоматология. – 2014. – № 2. – С. 114–122.

78. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных / А. В. Сытов, И. Н. Лейдерман, С. В. Ломидзе [и др.] // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2018. – Т. 8. – С. 575–583.

79. Bensadoun, R. J. Low-level laser therapy in the management of mucositis and dermatitis induced by cancer therapy / R. J. Bensadoun // Photomed Laser Surg. – 2015. – Vol. 33(10). – P. 487–491.

80. Bhatt, N. Gupta Supersaturated Calcium Phosphate Rinse in Prevention and Treatment of Mucositis in Patient Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant / N. Bhatt, R. Naithani // Exp. Clin. Transplant. – 2017. – Vol. 15(5). – P. 567–5705.

81. Каае, J. K. Xerostomia after Radiotherapy for Oral and Oropharyngeal Cancer : Increasing Salivary Flow with Tasteless Sugar-free Chewing Gum / J. K. Каае, L. Stenfeldt, J. G. Eriksen // Front. Oncol. – 2016. – Vol. 6. – P. 111.

82. Бельская, Л. В. Возможности применения слюны для диагностики онкологических заболеваний / Л. В. Бельская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – № 6. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-primeneniya-slyuny-dlya-diagnostiki-onkologicheskikh-zabolevaniy>

83. Peterson, D. E. Oral and Gastrointestinal Mucositis: Novel Insights into Pathophysiology and Potential Therapies / D. E. Peterson // *Advanced Studies in Medicine*. – 2005. – Vol. 5(4B). – P. 299–310.

84. Peterson, D. E. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines / D. E. Peterson, R. J. Bensadoun, F. Roila // *Annals of Oncology*. – 2011. – Vol. 22(6). – P. 78–84.

85. Оральный мукозит у детей при лечении острого лимфобластного лейкоза методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / С. П. Борис, Т. В. Попруженко, Е. Ю. Марейко, Л. М. Гущина // *Медицинский журнал*. – 2013. – № 3. – С. 52–54.

86. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients / M. He, B. Zhang, N. Shen [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 177(1). – P. 7–17.

87. Седова, Е. С. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения для профилактики и лечения радиационно-индуцированного мукозита полости рта и глотки / Е. С. Седова, В. И. Юсупов, Н. Н. Воробьева // *Сибирский онкологический журнал*. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 11–17.

88. Cheng, K. F. Prevention of gastrointestinal side-effects in paediatric oncology: what are the guidelines? / K. F. Cheng // *K. K. F. Chen Curr. Opin. Support Palliat. Care*. – 2017. – Vol. 11(2). – P. 120–124.

89. Геворков, А. Р. Основные принципы ведения больных с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области / А. Р. Геворков // *Опухоли головы и шеи*. – 2016. – № 3. – С. 9–16.

90. Гвоздикова, Е. Н. Особенности тактики лечения оральных мукозитов у онкологических пациентов, получающих комбинированное лечение по поводу плоскоклеточного рака орофарингеальной области / Е. Н. Гвоздикова, А. М. Аванесов, Б. М. Мануйлов // *Новое в стоматологии*. – 2017. – № 5. – С. 40–42.

91. Ткачев, С. И. Профилактика и лечение лучевого мукозита полости рта гидрогелевыми препаратами у больных раком орофарингеальной зоны / С. И. Ткачев // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 3. – С. 531–535.
92. Chaitanya, N. C. DBG Bagu Role of Vitamin E and Vitamin A in Oral mucositis Induced by Cancer Chemo/Radioterapy A meta-analysis / N. C. Chaitanya, A. Muthukrishnan // Clin Diagn Res. – 2017. – Vol. 11(5). –P. 397–403.
93. Friend, A. Global Health Jornal Club: Is Honey Effective as a Treatment for Chemotherapy-induced Mucositis in Paediatric Oncology Patient? / A. Friend, F. Rubagumya, P. Cartledge // Jornal of Tropical Pediatrics. – 2018. – Vol. 64(2). – P. 162–168.
94. Ткачев, С. И. Профилактика и лечение лучевого мукозита полости рта гидрогелевыми препаратами у больных раком орофарингеальной зоны / С. И. Ткачев // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 3. – С. 531–535.
95. Аракелян, К. А. Активность апоптоза клеток при терапии мукозита / К. А. Аракелян, И. Г. Романенко, Е. Ю. Зяблицкая // Актуальные вопросы стоматологии : сб. Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Киров, 2020. – С. 9–12.
96. Possibilities of correcting iatrogenic mucositis with cyanides in experiment / К. А. Arakelyan, I. G. Romanenko, E. P. Golubinskaya [ et al.] // Russian Open Medical Journal / LLC Science and Innovations. – 2020. – Vol. 9, № 4. [Electronic resource]. URL: <https://romj.org/2020-04>.
97. Cirillo, N. Mc. Ahyaluronic acid-based compound inhibits fi broblast senescence induced by oxidative stress in vitro and prevents oral mucositis in vivo / N. Mc. Cirillo, A. Vicidomini, M. Cullough // Cell. Physiol. – 2015. – Vol. 230(7). – P. 1421–9.
98. Аванесов, А. М. Стоматологический статус пациентов с плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области / А. М. Аванесов, Е. Н. Гвоздикова, Д. А. Хайдар // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6, № 4. – С. 109–115.

99. Шашмурина, В. Р. Возможности применения протокола «Guided Biofilm Therapy» для профилактики мукозита и периимплантита / В. Р. Шашмурина, И. Л. Девликанова // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22, № 5. – С. 262–266.

100. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis / G. Daugėlaitė, K. Užkuraitytė, E. Jagelavičienė, A. Filipauskas // Medicina (Kaunas). – 2019. – Vol. 55(2). – P. 25. doi: 10.3390/medicina55020025.

101. Molan, P. C. The evidence supporting the use of honey as a wound dressing / P. C. Molan // Int. J. Low. Extrem. Wounds. – 2006. – Vol. 5. – P. 40–54.

102. Willix, D. J. A comparison of the sensitivity of wound-infecting species of bacteria to the antibacterial activity of manuka honey and other honey / D. J. Willix, P. C. Molan, C. G. Harfoot // J. Appl. Bacteriol. – 1992. – Vol. 73. – P. 388–394.

103. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers / R. Spielberger, P. Stiff, W. Bensinger [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2590–2598.

104. Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multicycle chemotherapy in patients with cancer: A randomized trial / S. Vadhan-Raj, J. Trent, S. Patel [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2010. – Vol. 153. – P. 358–367.

105. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: A randomized, placebo-controlled trial / M. Henke, M. Alfonsi, P. Foa [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 2815–2820.

106. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: A randomized, placebo-controlled study / Q. T. Le, H. E. Kim, C. J. Schneider, [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 2808–2814.

107. Long-Term Safety Outcomes in Patients with Hematological Malignancies Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Treated with Palifermin to Prevent Oral Mucositis / P. J. Stiff, M. Leinonen, T. Kullenberg [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2016. – Vol. 22. – P. 164–169.

108. Quinn, B. Efficacy of a supersaturated calcium phosphate oral rinse for the prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving high-dose cancer therapy : A review of current data / B. Quinn // *Eur. J. Cancer Care*. – 2013. – Vol. 22. – P. 564–579.

109. Oral mucositis among Chinese cancer patients receiving chemotherapy: Effects and management strategies / C. W. H. Chan, B. M. H. Law, M. M. H. Wong [et al.] // *Asia Pac J Clin Oncol*. – 2021. – Vol. 17(2). – P. e10-e17. doi: 10.1111/ajco.13349.

110. Münstedt, K. Using Bee Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment / K. Münstedt, H. Männle // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24(17). – P. 3023. doi: 10.3390/molecules24173023.

111. Deep metaproteomic analysis of human salivary supernatant / P. Jagtap, T. McGowan, S. Bandhakavi [et al. ] // *Proteomics*. – 2012. – Vol.12(7). – P. 992–1001.

112. Неинвазивный метод определения уровня онкомаркеров в слюнной жидкости человека : удостоверение на рационализаторское предложение № 05-07 от 15.10.07 / И. Б. Максимов, А. П. Серяков, С. П. Казаков; ГВКГ им. Н. Н. Бурденко.

113. Molecular diagnostics for head and neck pathology / E. Bilodeau, F. Alawi, B. J. Costello, J. L. Prasad // *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. – 2010. – Vol. 22(1). – P. 183–94.

114. Особенности кристаллизации слюны у больных с местнораспространенным раком слизистой полости рта как критерий эффективности противоопухолевой терапии, модифицированной ультразвуком / А. И. Шихлярова, Е. А. Шейко, Е. Ф. Комарова [и др.] // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – № 5–4. – С. 584–588.

115. Угаров, И. В. Молекулярные биологические маркеры диагностики и мониторинга терапевтических реакций у больных раком полости рта / И. В. Угаров, С. Д. Арутюнов // *Вестник КазНМУ*. – 2018. – № 1. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye>

biologicheskie-markery-diagnostiki-i-monitoringa-terapevticheskikh-reaktsiy-u-bolnyh-rakom-polosti-rta

116. Вавилова, Т. П. Биологическая химия. Биохимия полости рта / Т. П. Вавилова, А. Е. Медведев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 560 с.
117. Вавилова, Т. П. Слюна. Аналитические возможности и перспективы / Т. П. Вавилова, И. Г. Островская, О. О. Янушевич. – Москва : БИНОМ, 2014. – 312 с.
118. Еловицова, Т. М. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта : учебное пособие / Т. М. Еловицова, С. С. Григорьев. – Екатеринбург : Издательский Дом «ТИРАЖ», 2018. – 136 с.
119. Тарасенко, Л. М. Биохимия органов полости рта : (учебное пособие для студентов факультета подготовки иностранных студентов) / Л. М. Тарасенко, К. С. Непорада. – Полтава : «Полтава», 2008. – 70 с.
120. Wang, X. Salivary biomarkers in cancer detection / X. Wang, K. E. Kaczor-Urbanowicz, D. T. Wong // *Med Oncol.* – 2017. – Vol. 34(1). – P.7. doi: 10.1007/s12032-016-0863-4. Epub 2016 Dec 10.
121. Saliva diagnostics - Current views and directions / K. E. Kaczor-Urbanowicz, C. Martin Carreras-Presas, K. Aro [et al.] // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2017. – Vol. 242(5). – P. 459–472. doi: 10.1177/1535370216681550. Epub 2016 Dec 8.
122. Liquid biopsy: miRNA as a potential biomarker in oral cancer / S. Mazumder, S. Datta, J. G. Ray [et al.] // *Cancer Epidemiol.* – 2019. – Vol. 58. – P. 137–145. doi: 10.1016/j.canep.2018.12.008. Epub 2018 Dec 19.
123. Identification of Salivary Biomarkers for Oral Cancer Detection with Untargeted and Targeted Quantitative Proteomics Approaches / H. W. Chu, K. P. Chang, C. W. Hsu [et al.] // *Mol Cell Proteomics.* – 2019. – Vol. 18(9). – P.1796–1806. doi: 10.1074/mcp.RA119.001530. Epub 2019 Jun 28.
124. Стандарты лучевой терапии / под ред. А. Д. Каприна, А. А. Костина, Е. В. Хмелевского. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 384 с.

125. Yessayan, L. K. Clinical dental and clinical laboratory examination of patients with impaired function of saliva glands and oral mucosal diseases / L. K. Yessayan // The New Armenian Medical Journal. – 2017. – Vol. 11 (1). – P.76–82.

126. Методическое пособие для самостоятельной подготовки студентов стоматологического факультета по теме «Индексная оценка кариеса зубов и заболеваний пародонта». [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://e.mail.ru/attach/16182240811152720403/0%3B1/?folder-id=500000&x-email=kristinearakelyan1979%40mail.ru>

127. Взаимосвязь между стоматологическим статусом и когнитивными функциями / М. Ю. Максимова, Н. А. Цаликова, Л. В. Дубова, И. М. Сурмило // Медицинский Совет. – 2022. –Т. 14. – С. 57–62. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-57-62>

128. Иванов Н. Я. Патохарактерологический диагностический опросник : методическое пособие / Н. Я. Иванов, А. Е. Личко. –2-е изд. – Москва : «Фолиум», 1995. – Вып. 10. – 64 с.

129. Алексеева, Е. И. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита / Е. И. Алексеева, Т. М. Бзарова // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 6. – С. 78–103.

130. Лихорад, Е. В. Слюна : значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии / Е. В. Лихорад, Н. В. Шаковец // Клинический обзор. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://www.bsmu.by/medicaljournal/7331482479f13b03db310fa9f0237d7d/>.

131. Коржевский, Д. Э. Основы гистологической техники / Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров. – СПб : СпецЛит, 2010. – 95 с.

132. Алгоритмы биологической статистики : учебн.-метод. пособие / сост. С. П. Кожевников. – Ижевск : Изд. центр «Удмуртский университет», 2018. – 75 с.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А****(рекомендуемое)****Карта-опросник больного мукозитом № \_\_\_\_\_**

1. Ф.И.О. \_\_\_\_\_
2. Год рождения \_\_\_\_\_
3. Пол \_\_\_\_\_
4. Адрес проживания \_\_\_\_\_
5. Профессиональная деятельность \_\_\_\_\_
6. Были ли у Вас аллергические реакциями (если да, уточните на что) \_\_\_\_\_
7. Имеются ли у вас следующие заболевания\состояния:

Перечень вопросов	Ненужное зачеркнуть		Если ДА, уточнить!
	ДА	НЕТ	
Заболевания сердечно - сосудистой системы	ДА	НЕТ	
Инфекционные заболевания (вирусный гепатит, туберкулез, ВИЧ-инфекция, СПИД и т. д)	ДА	НЕТ	
Заболевание нервной системы	ДА	НЕТ	
Заболевание органов пищеварения	ДА	НЕТ	
Заболевание органов дыхания	ДА	НЕТ	
Сахарный диабет	ДА	НЕТ	
Заболевания щитовидной железы	ДА	НЕТ	
Постоянное применение лекарственных средств	ДА	НЕТ	
Вредные факторы производственной среды	ДА	НЕТ	
Другое	ДА	НЕТ	

8. Когда последний раз Вам проводилась профессиональная гигиена полости рта? \_\_\_\_\_
9. Уход за полостью рта. Какие средства Вы используете? \_\_\_\_\_
10. Сколько раз в день Вы осуществляете чистку зубов? \_\_\_\_\_
11. Используете ли Вы дополнительные средства гигиены (зубная нить, ершик и т.д.)? \_\_\_\_\_
12. Курите ли вы? Если да, то сколько примерно сигарет в день? Как давно?  
\_\_\_\_\_
13. Наличие и давность вредных привычек \_\_\_\_\_

**Данные объективного обследования:**Внешний осмотр:


---



---



---

Состояние слизистой оболочки полости рта:


---



---



---

Оценка состояния зубов:


---



---

Кровоточивость десен																
Подвижность зубов																
Глубина ПК																
Общее состояние																
ВЧ	1 8	1 7	1 6	1 5	1 4	1 3	1 2	1 1	2 1	2 2	2 3	2 4	2 5	2 6	2 7	2 8
НЧ	4 8	4 7	4 6	4 5	4 4	4 3	4 2	4 1	3 1	3 2	3 3	3 4	3 5	3 6	3 7	3 8
Общее состояние																
Глубина ПК																
Подвижность зубов																
Кровоточивость десен																

Индексная оценка:

Индекс КПУз \_\_\_\_\_

Индекс гигиены \_\_\_\_\_

Индекс РМА \_\_\_\_\_

Прикус: \_\_\_\_\_Обучение гигиене полости рта: \_\_\_\_\_Контроль гигиены полости рта: \_\_\_\_\_



**ПРИЛОЖЕНИЕ Б****(рекомендуемое)****Декларация (лицензия-разрешение) на использование на территории РФ****Лаэтрила В-17**

<b>Eurasian Conformity</b>	<b>ЕВРАЗИЙСКИЙ ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СОЮЗ ДЕКЛАРАЦИЯ О СООТВЕТСТВИИ</b>
<b>Заявитель</b> Общество с ограниченной ответственностью "МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ХОЛДИНГ "Созвездие Мечты". Основной государственный регистрационный номер: 1117847534177.	
Место нахождения (адрес юридического лица) и адрес места осуществления деятельности: 198255, Российская Федерация, город Санкт-Петербург, Город, улица Лени Голикова, дом 52, корпус 3, телефон: +79112314209, адрес электронной почты: <a href="mailto:prezident@mnphsozvezdie.com">prezident@mnphsozvezdie.com</a>	
в лице Генерального директора Кузнецова Владимира Аркадьевича	
заявляет, что Напитки безалкогольные негазированные: «Лаэтрил В-17», «Нановита Аг», «Коктейль «Золотое Созвездие».	
<b>Изготовитель</b> Общество с ограниченной ответственностью "МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ХОЛДИНГ "Созвездие Мечты"	
Место нахождения (адрес юридического лица) и адрес места осуществления деятельности по изготовлению продукции: 198255, Российская Федерация, город Санкт-Петербург, Город, улица Лени Голикова, дом 52, корпус 3.	
Код ТН ВЭД ЕАЭС 2202 10 000 0, серийный выпуск	
Продукция изготовлена в соответствии с ТУ 9185-004-30702604-2017 "БЕЗАЛКОГОЛЬНЫЕ НАПИТКИ. ТЕХНИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ"	
<b>Соответствует требованиям</b>	
Технического регламента Таможенного союза "О безопасности пищевой продукции" (ТР ТС 021/2011); Технического регламента Таможенного союза "Пищевая продукция в части ее маркировки" (ТР ТС 022/2011); Технического регламента Таможенного союза "Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств" (ТР ТС 029/2012)	
<b>Декларация о соответствии принята на основании</b>	
Протокола испытаний № 178 от 07.09.2017 года, выданного Испытательной лабораторией Общества с ограниченной ответственностью "Тест-С.-Петербург", регистрационный номер аттестата аккредитации № RA.RU.21BE05. Схема декларирования: 3д	
<b>Дополнительная информация</b>	
Срок годности два года.	
Условия хранения: при температуре не выше 25°C.	
<b>Декларация о соответствии действительна с даты регистрации по 06.09.2020 включительно</b>	
(подпись)	Кузнецов Владимир Аркадьевич (Ф.И.О. заявителя)
	
<b>Регистрационный номер декларации о соответствии:</b>	
ЕАЭС N RU Д-РУ.АГ61.В.19857	
<b>Дата регистрации декларации о соответствии</b> 07.09.2017	

Рисунок Б.1 - Декларация о соответствии Европейского экономического союза на использование на территории РФ Лаэтрила В-17



**ЕВРАЗИЙСКИЙ ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СОЮЗ**  
**ДЕКЛАРАЦИЯ О СООТВЕТСТВИИ**



**Заявитель:** Общество с ограниченной ответственностью "МНПХ "Созвездие Мечты", Место нахождения: 198255, РОССИЯ, ГОРОД САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛИЦА ЛЁНИ ГОЛИКОВА, ДОМ 52, СТРОЕНИЕ 3, 38, ОГРН: 1117847534177, Номер телефона: +7 9112314209, Адрес электронной почты: [prezident@mnphsozvezdie.com](mailto:prezident@mnphsozvezdie.com)

**В лице:** Генеральный директор КУЗНЕЦОВ ВЛАДИМИР АРКАДЬЕВИЧ

**заявляет, что** Напитки безалкогольные,, торговая марка "Созвездие Мечты": «Лаэтрил В-17», «Нановита -Аg», «Коктейль», «Золотое Созвездие»

**Изготовитель:** Общество с ограниченной ответственностью "МНПХ "Созвездие Мечты", Место нахождения: 198255, РОССИЯ, ГОРОД САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛИЦА ЛЁНИ ГОЛИКОВА, ДОМ 52, СТРОЕНИЕ 3, 38,

Документ, в соответствии с которым изготовлена продукция: ТУ 9185-004-30702604-2021 «Напитки безалкогольные»

Коды ТН ВЭД ЕАЭС: 2106

Серийный выпуск,

**Соответствует требованиям** ТР ТС 029/2012 Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств; ТР ТС 021/2011 О безопасности пищевой продукции; ТР ТС 022/2011 Пищевая продукция в части ее маркировки

**Декларация о соответствии принята на основании протокола** ФТ-150221-17 выдан 15.02.2021 испытательной лабораторией "Испытательная Лаборатория «ФудТест» Общества с ограниченной ответственностью «ДЛС», аттестат аккредитации РОСС RU.32093.04КСЕ0-017, сроком действия до 30.11.2023 года"; Схема декларирования: 1д;

**Дополнительная информация**

**Декларация о соответствии действительна с даты регистрации по 19.02.2026 включительно**



(подпись)

М.П.

КУЗНЕЦОВ ВЛАДИМИР АРКАДЬЕВИЧ

(Ф. И. О. заявителя)

**Регистрационный номер декларации о соответствии:** ЕАЭС N RU Д-RU.PA01.B.10496/21

**Дата регистрации декларации о соответствии:** 24.02.2021

Рисунок Б.2 - Лицензия-разрешение на использование на территории РФ  
Лаэтрила В-17

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### (справочное)

Механизм действия мексидола : водорастворимый антиоксидант, ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть, вызывает усиление компенсаторной активации анаэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии. Восстанавливает микроциркуляцию, оказывает противоотечное действие, активизирует местный иммунитет, снижает кровоточивость десен, стимулирует заживление ран, в том числе и гнойных.

Препарат с поликомпонентным спектром фармакологических эффектов и мультифакторным механизмом действия. Обладает антиоксидантным, мембранотропным эффектами, способен модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс. Обладает гиполипидемическим действием, направленным на процессы свободно-радикального окисления. Ингибирует процессы перекисного окисления липидов и повышает активность антиоксидантных ферментов.



Рисунок В.1 – MEXIDOL dent Fito

MEXIDOL dent Fito для профилактики стоматита, пародонтита.

Активные компоненты : Мексидол, ксилит, экстракт пихты и подорожника.

Мексидол защищает дёсны от воспаления, активизирует действие растительных экстрактов, содержащихся в пасте. Растительные экстракты изготовлены высокотехнологичным способом, во много раз увеличивающим их активность. Их свойства эффективно дополняют действие Мексидола. Фитонциды хвои пихты оказывают выраженное антибактериальное действие.