

**АРАКЕЛЯН КРИСТИНА АРАЕВНА**

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

3.1.7. – Стоматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Симферополь – 2023

Работа выполнена в Институте «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Романенко Инесса Геннадьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и ДПО Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

**Официальные оппоненты:**

**Беленова Ирина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой подготовки кадров высшей квалификации в стоматологии «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.А. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Успенская Ольга Александровна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_\_ час. на заседании диссертационного совета Д 24.2.318.03 Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (295051, Республика Крым, г. Симферополь, б. Ленина, 5/7).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте Института «Медицинской академии им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», <http://www.cfuv.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета к.мед.н., доцент

К. Г. Кушнир

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Борьба с болезнями онкологического профиля уже не первый год находится в приоритете у медицинской науки, организации здравоохранения, в реализации социальных программ на уровне государства. Злокачественные новообразования (ЗНО) заняли в структуре причин смерти по частоте второе место [Янушевич О.О. и соавт., 2017, Новости ООН, 2020].

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, он занял в мире шестую позицию по распространенности среди злокачественных опухолей любых локализаций [Новости ООН, 2020, Kusiak A. et al., 2020]. Существенной проблемой поздней диагностики становится плохой прогноз и объемное комплексное лечение с использованием травматичных оперативных вмешательств, результаты которых нередко остаются неудовлетворительными [Новости ООН, 2020, Kusiak A. et al., 2020, Vockel S. et al.].

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 [Kusiak A. et al., 2020, J. Epstein et al., 2008].

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 идет по пути повышения специфичности (на основе молекулярно-генетического профиля опухолевых клеток) и стимулирования эффективности воздействия на трансформированные раковые клетки, однако пропорционально этому увеличивается повреждающее действие и на клетки здоровых тканей организма. 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. Наиболее чувствительными к губительному воздействию химиопрепаратов и лучевой терапии являются быстро делящиеся клетки, к которым можно отнести и эпителий СОР [Epstein J. et al., 2008, Lalla R.V. et al., 2011]. 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 [Lalla R.V. et al., 2011].

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) [Kusiak A. et al., 2020, Bockel S. et al., 2018, Elting L. S. et al., 2008, Antunes H. S. et al., 2013].

Таким образом, высокая распространенность рака полости рта, частота ятрогенного поражения слизистой оболочки (СО), 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 ОМ у больных раком СОР 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 [Шкляев С.С., 2013]. 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 [Шкляев С.С., 2013, Münstedt K. et al., 2019, Chan CWN et al., 2021, Hong CHL et al., 2019, Zadik Y. et al., 2019, Daugélaitė G. et al., 2019, Riley P. et al., 2017], 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 [Kusiak A. et al., 2020]. Фактически в клинике на сегодня отсутствуют специфические методы и средства, способные предупредить или уменьшить степень негативного влияния комплексной терапии СОР на прилежащие ткани.

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 определить 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 (РЖ).

Впервые выявлены изменения кислотности РЖ у пациентов с мукозитом на фоне химиолучевого воздействия.

Впервые установлен характер морфологических изменений, развивающихся в СОР, в условиях экспериментального мукозита с использованием химиолучевой терапии и определен эффект патогенетической терапии ятрогенного ОМ 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.** По результатам клинико-лабораторного исследования пациентов при раке СОР установлены изменения местного иммунного статуса и физиологических свойств стимулированного слюноотделения, которые приводят к снижению защиты СОР и возникновению ОМ, 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 РЖ у пациентов с ОМ 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 Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» с использованием научной методологии, основанной на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов, является клиническим исследованием пациентов, обратившихся за медицинской помощью в лечении мукозита в профильные учреждения Республики Крым. Экспериментальные и лабораторные исследования выполнены в виварии и лицензированных отделах ЦНИЛ Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского»: гистологической лаборатории с иммуногистохимией (ИГХ) и отделении иммуноферментного анализа (ИФА) Центра коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология». 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 им. 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.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. При раке СОР происходят изменения мукозального иммунитета по цитокиновому профилю РЖ, сопровождающиеся снижением защитных свойств СО, в результате возникает ОМ различной степени тяжести.

2. Лучевая и химиотерапия, способствуют нарушению функционирования слюнных желез, что приводит к изменению физических свойств РЖ, возникновению воспалительных процессов в СОР, развитию ОМ.

3. Выявленные изменения взаимосвязаны с типом психологической реакции пациента на болезнь, что важно учитывать 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 ОМ у больных раком СОР обладает противовоспалительным, противоотечным, регенерирующим и иммунокорректирующим действием.

**Специальность, которой соответствует диссертационная работа.** Область и способы исследования относятся к специальности «стоматология», соответствует пунктам паспорта специальности 3.1.7. – стоматология (медицинские науки).

**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 «КФУ 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-практическая конференция 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 используются в учебном процессе ординаторов, аспирантов и врачей кафедры стоматологии ФПМК ВК и ДПО Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского». Результаты клинической части исследования используются в работе ГБУЗ РК «КРОКД им. В. М. Ефетова», ГБУЗ РК «Крымский Республиканский Стоматологический центр» г. Симферополя, ГБУ «ГКСП № 1 и № 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.

**Структура и объем диссертации.** Работа изложена на 144 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы, который содержит 132 источников, из них 44 отечественных и 88 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 55 рисунками, имеет 3 приложения.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 89 пациентов ГБУЗ РК «КРОКД им. В. М. Ефетова» с диагнозом рак (C00-C06, C10, C13, C14) по МКБ-10) II и III стадии (T2-3, N0-1, M0), в возрасте от 55 до 69 лет, из них мужчин – 69 (77,53 %), женщин – 20 (22,47 %), которые получали химиолучевую терапию, назначенную онкологами.

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. Дважды в сутки в течение 14 дней проводили полоскания раствором Лаэтрила В-17 по 15 капель на 200 мл воды. Для обезболивания СОР при наличии язв и эрозий до или после химиолучевой терапии наносили гель Десенсетин на 5-7 мин, после чего смывали его водой, на пораженные участки СОР наклеивали коллагеновый пластырь Супрасорб С, смоченный раствором Лаэтрила В-17 (капли), который регулирует работу клеточной мембраны, выводит из организма продукты окисления, обладает антисептическим и анальгезирующим действием. В группе сравнения тактика лечения осталась традиционной: антибактериальные процедуры 0,05% раствором хлоргексидина, нанесение оливкового масла на проблемные участки СОР.

Для индивидуальной гигиены полости рта пациентам обеих групп рекомендовали применение мягких зубных щеток и зубной пасты Мексидол-фито, которая восстанавливает микроциркуляцию, активирует местный иммунитет, обладает противоотечным действием, снижает кровоточивость, стимулирует заживление ран, в том числе и гнойных, обладает противовоспалительным, метаболическим, иммунокорректирующим действием. Всем пациентам проводили санацию полости рта.

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.

При первичном осмотре пациента в беседе выясняли жалобы, собирали подробный анамнез болезни и жизни, уделяя большое внимание уточнению преморбидных факторов как предикторов заболевания, а именно: наличие и давность вредных привычек, профессиональных вредностей, отягощенного семейного анамнеза, коморбидной патологии.

При первичном осмотре кожных покровов лица и шеи обращали особое внимание на изменение цвета и контуров. Осмотр органов и тканей рта проводили согласно рекомендациям ВОЗ (1997), определяли состояние зубных рядов, пародонта, наличие и объем зубных отложений. При исследовании СОР отмечали: цвет, рельеф, увлажненность, гиперемию, отечность, наличие элементов поражения – папулы, эрозии, афты, язвы, рубцы и вид прикуса. Изучали состояние слюнных желез, их выводных протоков. Мукозит диагностировали согласно классификации ВОЗ (1979). В исследование включали пациентов только с III-й (эритемы и язвы, невозможность глотать твердую пищу) и IV-й (язвы, прием любой пищи невозможен) степенью ОМ. Все субъективные и объективные данные заносили в специально разработанную карту-опросник.

Изучали исходный стоматологический статус больных: индекс КПУ, гигиеническое состояние полости рта оценивали по методу Green-Vermillion ОНI-S (G-V) (1964), индекс РМА в модификации Parma (1960 г.).

В качестве специального метода обследования мы применили «Личностный Опросник Бехтеревского института» (ЛОБИ).

Исследование функциональной активности слюнных желез оценивали по рН РЖ с помощью тестовых бумажных полосок, изучали объем, скорость саливации и относительную вязкость РЖ при помощи вискозиметра Освальда по методике Т.Л. Рединовой (1986).

У больных мукозитом в РЖ определяли содержание про- и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ) методом ИФА, используя наборы реагентов «ИЛ-1b-ИФА-БЕСТ», «ИЛ-10-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-БЕСТ», Россия).

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  $^{137}\text{Cs}$ . Животных помещали в полипропиленовый контейнер 8 мм X 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. Создали 3 экспериментальные группы животных: 1) интактные, 2) модель мукозита и традиционная терапия, 3) модель мукозита и новая терапия. На 7-й день скальпелем брали биопсию левой щеки (контроль модели) и лечили животных 14 дней, после брали биопсию с правой щеки (контроль терапии), которую проводили под обратимым эфирным наркозом, сохраняя животным жизнь.

Полученные количественные данные подвергали статистическому анализу с использованием программного обеспечения пакета Microsoft Office Excel 2016.

**Результаты исследований.** С помощью ЛОБИ было сформировано 3 психосоматические группы с выявленной корреляцией между типом психологической реакции и степенью выраженности воспаления (мукозита): тревожной направленности – характерна наиболее интенсивная реакция, анозогнозическая (средней интенсивности) и гармоничная (реакция минимальной интенсивности).

Основываясь на этих данных, появилась возможность прогнозирования выраженности ОМ по типу психологической реакции, что, в свою очередь, позволило провести своевременную и дифференцированную его профилактику.

Гистологическое исследование СО щеки экспериментальных животных (рис. 1) позволило установить следующее: 1) в контроле пальцевидные сосочки собственной пластинки СО 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 СО 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 выражены 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.

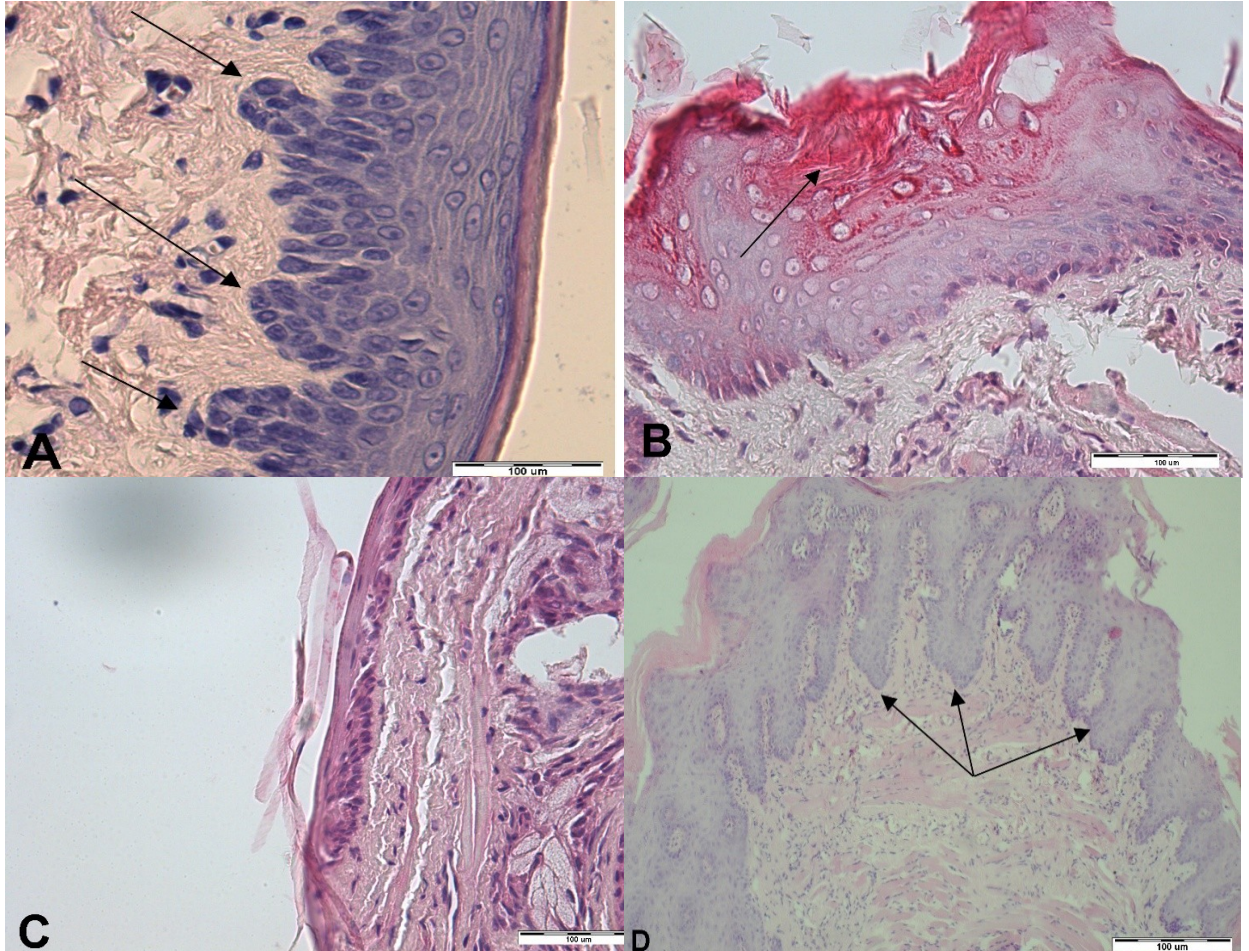


Рисунок 1. Фрагменты СО щеки самца белой крысы. Окраска гематоксилином и эозином. А. контроль, норма. Ув. 400х. Многослойный эпителий, сосочки (стрелки). В, С. Классическая терапия. Ув. 400х. Дефект ткани (стрелка), уплощение хода базальной мембраны. Расслоение тканей, истончение, отсутствие сосочков. D. Лечение Лаэтрилом. Ув. 100х. Нормальное строение, акантоз (стрелки).

Количественный анализ экспрессии CD68<sup>+</sup> показал отсутствие значимых межгрупповых отличий между разработанной и традиционной терапией. При этом, на фоне терапии Лаэтрилом отмечается интенсификация клеток гистиоцитарного происхождения (табл. 1). Пролиферативная активность клеточных элементов варьирует при межгрупповом анализе. Минимальные показатели фиксируются в группе контроля и определяются в единичных клетках базального слоя покровного эпителия.

Таблица 1. Количественные ИГХ показатели СОР в экспериментальных и контрольной группах (абсолютные значения)

Группа	CD68 <sup>+</sup> M±m	Ki-67 <sup>+</sup> M±m	FAS M±m	bcl2 M±m	p53 M±m
Контроль (n=10)	1,89±0,01	3,12±0,01	0,11±0,01	0,16±0,01	0
Облучение (n=10)	2,13±0,01	11,01±0,11* (p=0,003)	17,32±1,35* (p=0,009)	3,14±0,03* (p=0,005)	0
Облучение с последующей терапией (n=20)	6,27±0,05# (p=0,023)	48,31±1,03*# (p=0,002)	2,98±0,05*# (p=0,037)	6,12±0,07*#	0

Примечание: M – среднее значение по группе; m – стандартизированная ошибка средней; n – объем выборки.

# - межгрупповые отличия экспериментальных групп, p<0,05.

\*p<0,05 – различие по отношению к группе контроля

Иммунорфология СОР в условиях мукозита отражает прогрессирование апоптоза, индуцированного возрастающей тканевой гипоксией. При облучении СО 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. Применение в виде местного лечения нового способа с Лаэтрилом путем активизации NF стимулирует макрофагальную популяцию к ремоделированию стромы подслизистого слоя путем активизации процессов ангиогенеза. Помимо активизации клеточных компонентов местного иммунитета, установлен терапевтический антиапоптотический эффект, сопряженный с компенсаторной активизацией пролиферативной активности эпителиальных и стромальных клеток без мутагенного действия.

Метод коррекции мукозита цианидом–Лаэтрилом является эффективным, что подтверждается ремоделированием стромы, усилением пролиферации и снижением апоптоза ввиду реваскуляризации и снижения гипоксии.

Гигиена рта пациентов была различной (табл. 2).

Таблица 2 – Уровень гигиены рта пациентов в процессе лечения

Референс значений индекса гигиены	Оценка индекса гигиены	Оценка гигиены полости рта	До лечения		Сравнения группа		Основная группа	
			n=89	(% )	После лечения		После лечения	
					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

Преобладали пациенты с неудовлетворительной и плохой оценкой в отношении данных индексов. При этом 100 % больных 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 %) больных в группе сравнения.

У пациентов до начала лечения выявлена различная интенсивность кариеса: от очень низкой у 8 (8,99 %) обследованных 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. В основной группе на 7-й день лечения тяжелая форма гингивита составляет 11,86 %, гингивит средней тяжести был выявлен в 16,95 %, легкой степени в 10,17 %. В группе сравнения, соответственно, в 26,67 %, 10 % и 10 % пациентов.

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

При первичном обращении основными жалобами были общая слабость, головная боль, повышенная нервная возбудимость, першение в горле, густая слюна или выраженная сухость во рту, боль при приеме пищи, кровоточивость десен, подвижность зубов и оголение их шеек, невозможность принятия твердой пищи, потеря блеска и покраснение СОР и губ, нарушение вкуса, неприятный запах изо рта, чувство жжения и покалывания, налет на зубах и СОР, наличие эрозий и язв, покрытых фибринозным налетом, болезненных при пальпации, обильного творожистого псевдомембранозного налета.

Объективные симптомы и наиболее ранние проявления мукозита характеризовались гипосаливацией, гиперемией и отеком СОР, кровоточивостью десен, очаговым или сливным эпителиитом, эрозивными и язвенно-некротическими процессами у 100 % пациентов. У 2 (2,2 %) обследованных мукозит осложнился кандидозом (рис. 2). Отсутствие нитевидных сосочков на дорсальной поверхности языка («лакированный язык») диагностировали у 56 (62,9 %) больных.

Кислотно-щелочной баланс у пациентов с ОМ сдвигается чаще (55,06 %) в кислую сторону ( $\text{pH} < 6,7$ ), аналогичная тенденция сохраняется и после традиционного лечения (53,33 %), а в основной группе данный сдвиг наблюдается только у 33,9 % пациентов.

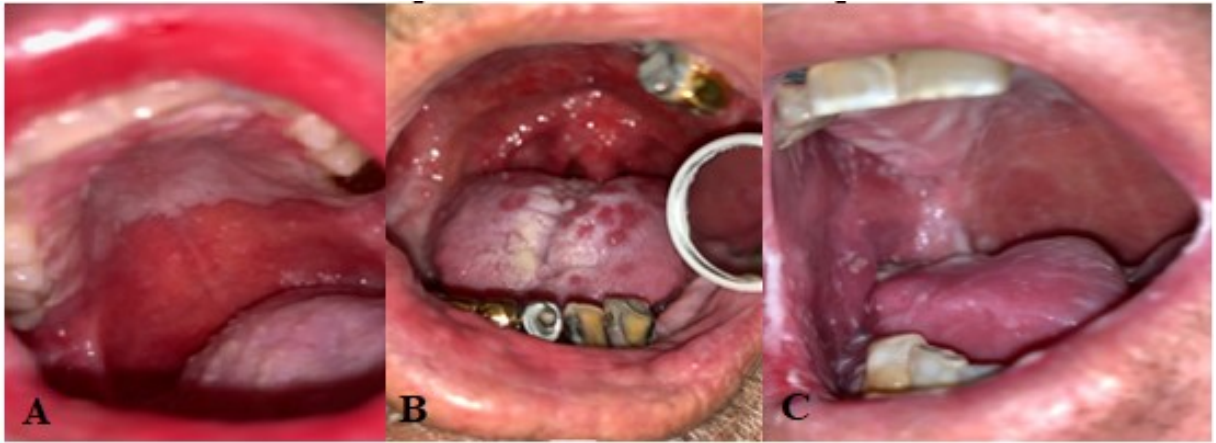


Рисунок 2. А. Пациент М., 55 лет. В. Пациент И., 67 лет. С. Пациент Т., 55 лет, Диагноз: рак языка T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, мукозит III степени, осложненный кандидозом

Динамика функциональных показателей РЖ пациентов обеих групп в процессе лечения представлена в табл. 3.

Таблица 3 – Реологические показатели РЖ пациентов обеих групп

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.

Для оценки локальных механизмов регуляции иммунных реакций у больных ОМ в РЖ определяли содержание про- и противовоспалительных интерлейкинов. Перед химиолучевой терапией концентрация IL-1b составила 126,14±45,01 пг/мл, IL-10 94,96±44,20 пг/мл. При проведении основного комплекса терапии рака развился ОМ, потребовавший местной терапии, после ее начала брали пробы РЖ с интервалом в 1 день. Концентрация IL-1b в этот момент составила 303,99±130,18 пг/мл (рост почти в два раза), а IL-10 – 31,68±5,91 пг/мл (снижение на 50%). При использовании традиционной терапии 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.

Отношение IL-1b / IL-10 до начала лечения составило в среднем 15-18 единиц. После начала терапии оно стремительно падает в течение первых

трех суток, затем снижение замедляется, достоверно отличаясь при этом от контрольной группы на 3, 5 и 7 сутки (рис. 3).

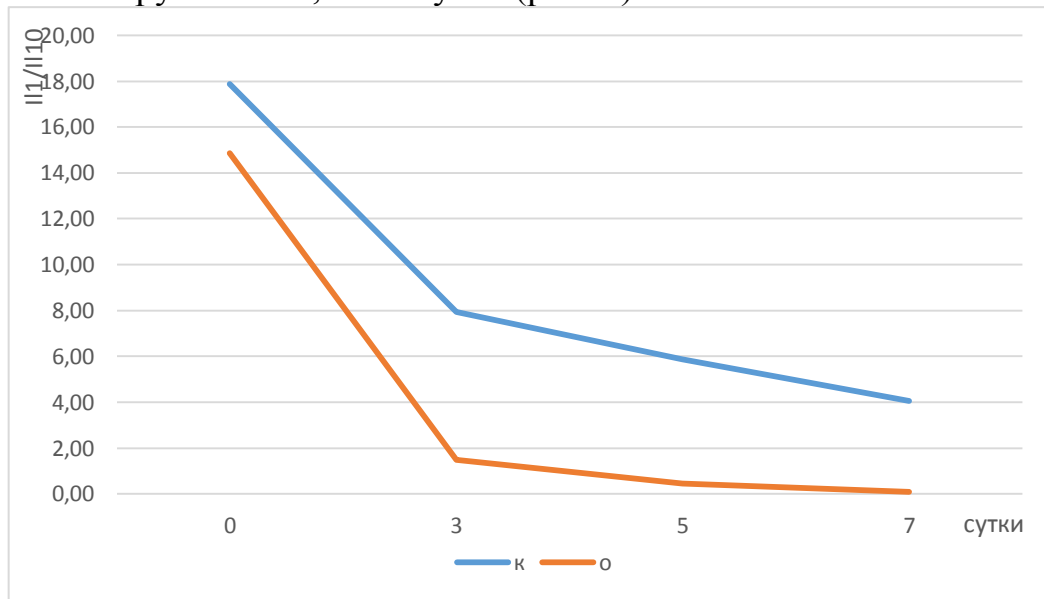


Рисунок 3 – Соотношение ИЛ-1b /ИЛ-10 М [Q1;Q4]

## 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 ( $PMA - 55,06\%$ ).

2. Наиболее интенсивная воспалительная реакция характерна для пациентов с реакцией тревожной направленности – у 44 (49,4 %) больных развился мукозит 3 степени в 75 % случаях, 4 степени в 25 %. Реакция средней интенсивности характерна для больных с анозогнозической реакцией, соответственно у 36 (40,4 %) больных мукозит 3 степени в 86 % случаев, 4 степени в 14 % и минимальная воспалительная реакция характерна для пациентов с гармоничной реакцией – 9 (10,1 %) больных в 33 % случаев наблюдалась 2 степень мукозита и 67 % - 3 степень.

3. Перед началом лечения концентрация провоспалительного ИЛ-1b в ротовой жидкости пациентов составляла  $126,14 \pm 45,01$  пг/мл и противовоспалительного ИЛ-10  $94,96 \pm 44,20$  пг/мл. Лаэтрил оказывает краткосрочное местное воздействие, незначительно отражающееся на цитокиновом профиле ротовой жидкости, достаточно динамичное ввиду более мощного системного воздействия ионизирующего облучения и химиотерапии: концентрация ИЛ-1b к 5-м суткам уменьшается почти втрое, а

ИЛ-10 увеличивается почти в 7 раз. Выявлена значительная индивидуальная разница в чувствительности, как к лучевой, так и к местной терапии.

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. Применение Лаэтрила в течение 10 -14 дней от начала получения курса химиолучевой терапии позволяет в значительной мере предупредить снижение объема и повышение вязкости слюны, минимизируя связанное с этим снижение качества жизни.

5. Установлено, что в результате облучения слизистая оболочка щеки крыс характеризуется дистрофическими процессами вследствие нарастающей тканевой гипоксии и индукции FAS-зависимого апоптоза, что неизбежно приводит к прогрессии альтеративно-экссудативных процессов: эрозированию, изъязвлению и распространению воспалительной инфильтрации с тенденцией к хронизации. Метод коррекции мукозита цианидом Лаэтрилом является эффективным, что подтверждается ремоделированием стромы, усилением пролиферации и снижением апоптоза ввиду реваскуляризации и снижения гипоксии.

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 тяжесть орального мукозита.

2. Для улучшения клинического и гигиенического состояния полости рта и эффективности комплексного лечения рекомендуем использовать усовершенствованный алгоритм лечения орального мукозита: 1. Санация полости рта; 2. Соблюдение щадящей диеты; 3. Обезболивание с применением геля Десенсетина; 4. Антисептические полоскания СОР 0,05% хлоргексидином (после приема пищи) и Лаэтрилом (15 капель на 200 мл (стакан) воды) дважды в день в течение двух недель; 5. На пораженные участки СОР накладывать коллагеновый пластырь Супрасорб С, смоченный раствором Лаэтрила.

3. Для улучшения качества жизни пациентов в случае предстоящих курсов лучевой и химиотерапии за 3-5 дней до их начала принимать Лаэтрил по 17 капель (0,85 мл) предварительно разведенных в стакане питьевой воды 2 раза в день перед приемом пищи, а после начала курса дополнительно назначать полоскания Лаэтрилом. Индивидуально или в домашних условиях



рекомендуем использовать гигиенический комплекс средств по уходу за полостью рта, не имеющий в своем составе лаурилсульфата натрия (зубная паста Мексидол) и мягкая зубная щетка.

4. Рекомендуем пациентам с раком СОР контрольные клинические наблюдения у врача-стоматолога 4 раза в год с обязательным проведением профессиональной гигиены полости рта.

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

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Possibilities of correcting iatrogenic mucositis with cyanides in experiment / **Kristina A. Arakelyan**, Inessa G. Romanenko, Elena P. Golubinskaya, Evgeniya Yu. Zyablitskaya, Tatyana P. Makalish // Russian Open Medical Journal. – 2020. – Vol. 9, N 4. – (URL: <https://romj.org/2020-04>)

2. Mucous Membrane of the Oral Mucosa on the Model of Complications of High-Dose Radiation and Cytostatic Cancer Therapy the Oropharyngeal Region / I. G. Romanenko, E. P. Golubinskaya, E. Yu. Zyablitskaya, **K. A. Arakelyan**, T.P. Makalish // The new Armenian medical journal. – 2020. – Vol. 14, N 4. – P. 19–26.

3. Корреляционные особенности мукозита полости рта и психологического статуса у больных с плоскоклеточным раком слизистой оболочки рта, находящихся на этапе химиолучевой терапии / А. А. Джерелей, И. Г. Романенко, **К. А. Аракелян**, Д. Ю. Крючков, С. М. Горобец, С. А. Бобкова // Вестник медицинского института «Реавиз» («Реабилитация, врач и здоровье»). – 2021. – N 2 (50). – С. 100–105.

4. Реабилитация онкобольных с химиолучевым оральным мукозитом / И. Г. Романенко, **К. А. Аракелян**, М. Б. Осипчук, Т. А. Петрушевская // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – N 2. – С. 56–58.

5. Романенко, И. Г. Реабилитация больных оральным мукозитом на этапе химиолучевой терапии / И. Г. Романенко, **К. А. Аракелян** // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – Т. 27, N 2. – С. 87.

6. Романенко, И. Г. Современные концепции профилактики и лечения орального мукозита при онкотерапии (обзор литературы) / И. Г. Романенко, **К. А. Аракелян**, В.О. Салищева // Вятский медицинский вестник. – 2021. – N1(69). – С.96–101.

7. Романенко, И. Г. Динамика цитокинового профиля у онкобольных с химиолучевым оральным мукозитом в процессе лечения / И. Г. Романенко, **К. А. Аракелян** // Проблемы стоматологии. – 2021. – Т.17, N 2. – С. 50–56.

8. Романенко, И. Г. Динамика реологических свойств слюны у онкопациентов с оральным мукозитом в процессе лечения / И. Г. Романенко, **К. А. Аракелян** // Проблемы стоматологии. – 2022. – Т.18, N 1. – С.72–77.

9. 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 : сб. ст. междунар. науч.-практ. конф. ( Минск, 17 мая 2019 г.). – Минск, 2019. – С.151–153.

10. Аракелян, К. А. Активность апоптоза клеток при терапии мукозита / **К. А. Аракелян**, И. Г. Романенко, Е. Ю. Зяблицкая // Актуальные вопросы стоматологии : сб. Всероссийской науч. конф. с междунар. участием. – Киров, 2020. – С. 9–12.

11. Аракелян, К. А. Онконастороженность стоматологов Республики Крым – залог профилактики рака полости рта и губ / **К. А. Аракелян** // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». – Душанбе, 2019. – С. 393.

12. Романенко, И. Г. Психологическая подготовка пациента с оральным мукозитом к стоматологическим вмешательствам / И. Г. Романенко, **К. А. Аракелян** // Актуальные вопросы стоматологии : сб. тез. межвузовской конф., посвящ. 80-летию первого заведующего кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний МИ РУДН проф. В. С. Булгакова ( Москва, 27 нояб. 2019 г). – Москва, 2019. –С. 146–149.

13. Романенко, И. Г. Профилактика и коррекция орального мукозита в эксперименте / И. Г. Романенко, **К. А. Аракелян** // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. –Т. 20(1S). – С. 118.

14. Романенко, И. Г. Индексная оценка воспалительного процесса у больных раком слизистой рта в процессе лечения / И. Г. Романенко, **К. А. Аракелян** // Международная научная конференция молодых ученых, работающих в области стоматологии, приуроченная к году науки и технологий «Стоматологическая весна в Белгороде 2021» (Белгород, 28 мая 2021г. ). – Белгород, 2021. – С. 88–89.

15. Аракелян, К. А. Структурные изменения слизистой оболочки рта при химиолучевом мукозите и его коррекции Лаэтрилом в эксперименте / **К. А. Аракелян**, А. С. Халилова // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференция с международным участием, посвященной проведению международного года фундаментальных наук в интересах устойчивого развития «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (Симферополь, 26 апр. 2022 г.) – Симферополь, 2022. – С. 221–223.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения  
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 – оральный мукозит  
РЖ – ротовая жидкость  
РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс  
СОР – слизистая оболочка рта