

СЕКРЕТНАЯ АЛЕКСАНДРА ОЛЕГОВНА

**КОМПЛЕКСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МУКОЗИТОВ
ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.14 — Стоматология

14.01.12 — Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2022

Работа выполнена на кафедре челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Иванов Сергей Юрьевич

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Задеренко Игорь Александрович

Официальные оппоненты:

Амхадова Малкан Абдрашидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФУВ МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского

Подвязников Сергей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А. И. Савицкого РМАНПО

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «22» июня 2022 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.007 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (научная библиотека) по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 и на сайте организации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан « » мая 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.007
кандидат медицинских наук

Макеева Мария Константиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В мире и в России продолжает увеличиваться число злокачественных новообразований (ЗНО). По статистике онкологических заболеваний, в 2019 году в Российской Федерации впервые в жизни выявлен 640 391 случай злокачественных новообразований (в том числе 291 497 и 348 894 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2018 годом составил 2,5%. Таким образом, данная проблема имеет весомое значение не только в сфере здравоохранения, но и в общесоциальной (Каприн А. Д. и др., 2019).

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухоли головы и шеи (ОГШ) были разделены на несколько анатомических областей, а именно орофарингеальную область, которая включает полость рта, зубы и язык; гортаноглотку, носоглотку и полость носа, среднее ухо и придаточные пазухи носа, гортань и прочее (Каприн А. Д. и др., 2018).

По официальным данным, более 148 тысяч случаев ЗНО орофарингеальной области было зафиксировано в 2019 году в России. Также на 2019 год заболеваемость злокачественными новообразованиями полости рта в России составила 29,7 случая на 100 тысяч населения, а летальность больных в течение первого года после постановки диагноза — 32,4% (Каприн А. Д. и др., 2019; Каприн А. Д. и др., 2020).

Основная группа больных, а именно 62,8% пациентов, обращаются за специализированной помощью на III–IV стадии, несмотря на то что опухоли полости рта являются визуально определяемыми (2018 год — 62,0%) (Каприн А. Д. и др., 2020).

В связи с частым метастазированием и рецидивированием наиболее эффективным методом лечения данной патологии является комбинированное и комплексное лечение с использованием лучевой и химиотерапии (Алиева С. Б., 2013; Поляков А. П. и др., 2015; Spiotto M. T. et al., 2017; Wolff K. D. et al., 2012).

Многие исследователи отмечают самым ранним и частым осложнением химиолучевой терапии оральные мукозиты (ОМ), они диагностируются в 100% случаев разной степени тяжести, снижая качество жизни пациента; в 80% — III–IV степени тяжести, ограничивая возможность проведения радикального лечения в связи с необходимостью прерывания терапии, что приводит в редких случаях к летальному исходу (Trotti A. et al., 2003; Аванесов А. М. и др. 2017).

Термин «мукозит» используется с 1980-х годов как определение эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта у пациентов, проходящих лучевую или химиотерапию (Köstler W. J. et al., 2001).

В настоящее время считается, что ОМ является наиболее серьезным негематологическим осложнением противоопухолевой терапии, возникая у 40–80% пациентов, проходящих химиотерапию, и почти у всех пациентов, проходящих лучевую терапию области головы и шеи (Аванесов А. М. и др., 2018; Алымов Ю. В. И др., 2019; Liao C. T. et al., 2006; Muanza T. M., 2005; Sonis S. T., 2017).

Таким образом, данная проблема является актуальной и важной для рассмотрения, и, несмотря на то что в мире ведутся исследования и предложено множество методов, оптимального алгоритма профилактики и лечения ОМ на данный момент не определено.

Степень разработанности темы исследования

Ввиду высокой распространенности и роста новых случаев злокачественных новообразований орофарингеальной локализации вопросы повышения эффективности лечения и профилактики осложнений при лучевой или химиолучевой терапии больных являются наиболее актуальными.

Применение лучевой и химиолучевой терапии при лечении опухолей орофарингеальной области сопровождается наибольшей частотой осложнений в виде орального мукозита, что приводит к ухудшению качества жизни, а иногда является причиной прерывания курса лечения. Анализ данных литературы показывает наличие большого количества методов профилактики и лечения ОМ, но до сих пор не найдено унифицированного алгоритма профилактики и лечения.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных раком орофарингеальной области и повышение качества жизни этих пациентов путем снижения частоты и степени выраженности лучевых реакций.

Задачи исследования

1. Определить частоту и степень выраженности лучевых мукозитов в зависимости от возраста, нутритивного статуса, проведенного ранее лечения и сопутствующей патологии у больных раком орофарингеальной области.

2. Изучить факторы риска развития орального мукозита выраженной степени у больных раком орофарингеальной области, их влияния на сроки проявления орального мукозита.

3. Оценить эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии в профилактике лучевых мукозитов полости рта у больных раком орофарингеальной области.

4. Провести сравнительную оценку эффективности местного применения лекарственных средств и общей лекарственной терапии для профилактики и лечения местных лучевых реакций у больных раком орофарингеальной области.

5. Разработать комплекс лечебных мероприятий и алгоритм профилактики для снижения частоты и выраженности лучевых реакций у больных раком орофарингеальной области.

6. Внедрить разработанную методику лечения и профилактики тяжелых степеней оральных мукозитов и оценить ее эффективность.

Научная новизна

1. Обосновано применение низкоинтенсивной лазерной терапии с мощностью излучения 5 мВт и длиной волны 635 нм.

2. Проведена сравнительная оценка лекарственных средств местного действия Тизоль, вводимых инфузионным путем Актовегина и витамина С и симптоматического лечения оральных мукозитов.

3. Обосновано применение алгоритма, содержащего использование низкоинтенсивной лазерной терапии, препарата местного действия Тизоль и инфузий с Актовегином и витамином С.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты нашего исследования позволили повысить эффективность лечения больных злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки, получающих лучевую терапию за счет снижения степени выраженности лучевых реакций и сокращения частоты перерывов во время курса лучевой терапии.

У пациентов с химиолучевой терапией (62,1%) и послеоперационной химиолучевой терапией (23,8%) отмечаются выраженные лучевые реакции в большей степени, чем при других видах лечения (13,6%). Хронические заболевания не показали статистически значимых результатов относительно влияния на развитие выраженных лучевых реакций.

Дисбиоз полости рта развивается у всех больных злокачественными опухолями области головы и шеи на фоне химиолучевого лечения. Об этом свидетельствует нарушение баланса

между аэробной и анаэробной микрофлорой в сторону уменьшения последней. Санация ротовой полости до лечения улучшит качество жизни этих больных, сократит длительность мукозита ротовой полости и отсрочит время его появления ($p < 0,05$).

Использование низкоинтенсивной лазерной терапии как метода профилактики и лечения орального мукозита при лучевой и/или химиолучевой терапии является более эффективным по сравнению со стандартным симптоматическим лечением. У пациентов при данном лечении наблюдались менее выраженные реакции орального мукозита: III степень была у 12,2%, в то время как в группе контроля равнялась 33,3%. Также в данной группе процент перерывов был ниже (16,3%) в сравнении с группой контроля (18,2%).

Таким образом обосновано применение предложенного нами алгоритма лечения и профилактики.

Положения, выносимые на защиту

1. Основными факторами, снижающими эффективность лучевой терапии, являются перерывы в лечении и снижение суммарной очаговой дозы (СОД) в случаях развития лучевых реакций орального мукозита (ОМ) III–IV степени.

2. Применение препарата Тизоль, особенно у пациентов с несъемными металлическими и металлокерамическими конструкциями, позволяет значительно снижать степень выраженности лучевых реакций и, благодаря этому, уменьшать количество перерывов лучевой терапии.

3. Имеется тенденция к сокращению количества и длительности перерывов и выраженности лучевых реакций III–IV степени в группе с химиолучевой терапией при использовании инфузий с Актовегином и витамином С.

4. Низкоинтенсивная лазерная терапия улучшает результаты лучевого/химиолучевого лечения основного заболевания посредством уменьшения количества перерывов и снижения выраженности степени орального мукозита.

5. Разработан комплекс лекарственных средств для лечения и профилактики тяжелых степеней орального мукозита.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов в ходе исследования обусловлена: достаточным количеством клинических случаев (120 пациентов), большим и достаточным объемом диагностических процедур, рекомендованных ВОЗ и МЗ РФ. Статистический анализ

подтвержден современными методами статистической обработки в группах сравнения пациентов с острыми мукозитами, сформированных с целью проведения проспективного исследования по критериям включения и исключения. Исследование, включающее методы доказательной медицины, выполнено на современном оборудовании с помощью средств статистической обработки полученных данных.

Апробация результатов диссертационной работы

Основные положения диссертации доложены на конференции «Актуальные вопросы стоматологии 2020» (Москва, 2020). Апробация диссертации проведена 24 июня 2021 года на заседании Кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Медицинского института Российского университета дружбы народов.

Личный вклад автора в проведенное научное исследование

Личный вклад автора состоит в проведении анализа имеющейся отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, определении цели, задач и разработке дизайна исследования. Автор являлся непосредственным участником процесса анализа данных пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области на всех этапах проведения лучевой терапии и подготовки к ней, также автор проводил апробацию результатов исследования и участвовал в подготовке научных публикаций по диссертационной работе.

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты диссертационной работы «Комплексная профилактика и лечение мукозитов при лучевой терапии рака орофарингеальной области» Секретной Александры Олеговны используются в практической работе онкологического отделения радиотерапии и онкологического отделения хирургических методов лечения № 10 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России (НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина) и на занятиях в цикле «Челюстно-лицевая хирургия» у студентов 5-го курса, а также ординаторов стоматологического факультета и студентов 6-го курса лечебного факультета РУДН.

Использование результатов диссертационной работы позволило повысить эффективность лечения и реабилитации пациентов отделения радиотерапии и онкологического

отделения хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России (НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина). И более успешно решать задачи по выбору метода профилактики и лечения орального мукозита у пациентов с раком орофарингеальной области во время проведения лучевой терапии.

Публикации по результатам диссертационной работы

По теме диссертационной работы опубликовано 6 печатных работ. Из них 4 — в индексируемых в WOS и SCOPUS. Также получен Патент на изобретение № 2753603.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа представлена на 120 страницах печатного текста, содержит: введение, 3 главы, выводы, практические рекомендации, список используемых сокращений, список литературы и приложения, а также 39 таблиц и 18 рисунков. Библиографический список включает 148 источников: 38 российских и 112 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Объем исследования составили 120 пациентов, которые проходили лучевую или химиолучевую терапию, с установленным диагнозом злокачественные новообразования (ЗНО) орофарингеальной области в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина с 2018 по 2021 год, в структуре которых 75 мужчин (62,5%) и 45 женщин (37,5%). Средний возраст пациентов составил 57 лет.

У всех больных был морфологически подтвержденный диагноз ЗНО: плоскоклеточный рак — 111 человек (92,5%), железистый — 7 (5,8%) и саркома — 2 (1,7%) орофарингеальной области. Высокодифференцированный рак выявлен у 23 больных (19,7%), умереннодифференцированный — у 53 (44,2%), низкодифференцированный рак — у 41 (34,2%). У 3 больных (2,5%) не удалось четко установить степень дифференцирования злокачественности опухолей.

В структуре локализации основную группу составляли пациенты с локализацией поражения ротоглотки — 62 пациента (51,7%), языка — 22 (18,3%), дна полости рта —

5 пациентов (4,2%). Опухоли других локализаций (поражения губы, щеки, мягкого неба, ретромолярной области) были выявлены у 24 пациентов (20%). В группу исследования вошли пациенты с T1–T4, N1–N3.

Все больные получали лучевую (45 пациентов — 37,5%) или химиолучевую терапию (75 пациентов — 62,5%).

Послеоперационная лучевая терапия проводилась 40 пациентам (33,3%), химиолучевая — 20 (16,7%).

Комбинированное и комплексное лечение больных раком слизистой оболочки полости рта осуществляли согласно Стандартам лечения злокачественных новообразований (от 29 декабря 2012 г. № 1704н утверждено приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации).

Консервативные методы применялись в виде дистанционной лучевой терапии в самостоятельном варианте 5 пациентам (3,3%), индукционная химиолучевая терапия и конкурентная химиолучевая терапия — 54 пациентам (45,8%).

Химиолучевая терапия была проведена 46 пациентам (38,3%).

Все пациенты (120 человек) были распределены по 4 группам в зависимости от проведенного лечения лучевых осложнений.

Среди них 20 больных 1-й группы, у которых профилактически применялось местное противовоспалительное средство Тизоль; у 49 больных 2-й группы была использована низкоинтенсивная лазерная терапия; 3-я группа — это 19 пациентов, где в качестве профилактики тяжелой степени орального мукозита использовали Актовегин и витамин С внутривенно; 4-я группа (32 человека) — группа контроля со стандартным симптоматическим лечением.

Основанием для распределения в подгруппы являлось добровольное согласие пациентов выполнять рекомендации врача-стоматолога и использовать для профилактики и лечения мукозитов назначенные схемы лечения.

Всем пациентам до начала лечения были проведены клиничко-лабораторные диагностические исследования.

Оценка таких факторов риска, как проведенная ранее химиотерапия и сопутствующая патология, была проведена ретроспективно, а оценка уровня гигиены полости рта — проспективно. Гигиена полости рта была определена с помощью упрощенного гигиенического индекса ОНI-S и РМА в модификации Parma C. Оценка эффективности проводимой лекарственной терапии была проведена согласно критериям ВОЗ. Лучевые реакции оценивались согласно критериям классификации радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака

(RTOG/EORG, 1995). Анализ результатов проводился с использованием общепринятых статистических методов и лицензированного программного обеспечения.

Методы статистического анализа

Информация по пациентам была стандартизирована для проведения статистических расчетов. Нами был разработан кодификатор, который включал 120 пациентов и 52 признака.

Данные были скомпонованы в базу исследования, которая включала истории болезни и амбулаторные карты пациентов с новообразованиями орофарингеальной области, использовался персональный компьютер с программным обеспечением Microsoft Excel 7,0 для Windows 2010. При расчете нами было проведено сравнение качественных и количественных признаков в группах исследования.

С помощью программы STATISTIKA 8 фирмы StatSoft Ins. и программы MedCalc для биомедицинской статистики проводились статистическая обработка и построение графиков и диаграмм.

Часть таблиц, графических изображений и диаграмм выполнялись в программе Microsoft Word.

Обработка показателей проводилась с использованием описательной (среднее значение, медиана) и медико-биологической статистики (относительные и абсолютные частоты, коэффициент достоверности по критерию Стьюдента).

С целью осуществления однофакторного и многофакторного анализа производился статистический анализ данных, основой которого является построение решающих правил (метод Байеса), с использованием различных наборов признаков.

Также нами были использованы следующие статистические методики: ранговая корреляция Спирмена с использованием t-теста — критерия Стьюдента, для малых выборок рассчитывался критерий Фишера и критерий Mann — Whitney U test (достоверным считались различия с вероятностью не менее 95%, или p менее 0,05).

Результаты собственных исследований

В проведенном нами исследовании оценивались частота и степень выраженности орального мукозита в зависимости от возраста, нутритивного статуса и проведенного ранее лечения, получены следующие данные (таблица 1).

Таблица 1. Зависимость перерывов во время лучевой терапии от возраста пациента

Перерыв	Возраст пациентов		
	до 40 лет	40–59 лет	60 и более
	Доля пациентов с ОМ, %		
Да	23,5	10	17
Нет	76,5	90	83

Достоверно больше перерывов было в возрастной группе до 40 лет по сравнению с группами 40–59 лет и 60 и старше. В данной возрастной группе это объясняется несоблюдением рекомендаций врача-радиолога (употребление алкоголя, курение, нарушение режима питания, нерегулярное применение кератопластических средств).

Зависимость выраженности ОМ от возраста пациента представлена в таблице 2.

Таблица 2. Зависимость выраженности ОМ от возраста пациента

Степень ОМ	Возраст пациентов		
	до 40 лет	40–59 лет	60 и старше
	Доля пациентов с ОМ, %		
I	29,40	18	17
II	47,1	56	60,4
III	23,50	26	22,60

В таблице 2 мы видим обратную закономерность: увеличение возраста и уменьшение процентного количества пациентов с I степенью тяжести; в подгруппе до 40 лет практически в 2 раза больше пациентов, чем в подгруппе 60 лет и старше, и в 1,5 раза больше, чем в подгруппе 40–59 лет. По II степени тяжести наблюдается прямая закономерность: с ростом количества пациентов и их возраста: до 40 лет — 47,1%, 40–59 лет — 56%, 60 и старше — 60,4% от общего количества. По III степени тяжести никаких статистически значимых различий не наблюдалось.

Такая ситуация объясняется следующим образом: с увеличением возраста происходят возрастные изменения в трофике тканей, нарушение микроциркуляции и регенеративных возможностей, поэтому II степень более выражена у возрастных пациентов. У данной группы пациентов также осложнен стоматологический статус в связи с отсутствием зубов и наличием съемных и несъемных ортопедических конструкций.

Сопоставимые показатели у всех возрастных групп при III степени тяжести можно объяснить следующим: III степень тяжести относится к тяжелым и глубоким повреждениям,

когда поражаются слизистый и подслизистый слои, происходят выраженные нарушения микроциркуляции, и в этой ситуации возраст и наличие ортопедических конструкций имеют меньшую значимость.

Статистически значимый результат имеется в группе, где характер питания изменился на 5–6-й неделе. В данной группе всего в 7,4% случаев приходилось делать перерыв при проведении лучевой или химиолучевой терапии.

По данным, представленным в таблице 3, видно, что пациенты, у которых произошли изменения в пищевом рационе и, соответственно, изменение нутритивного статуса, имеют большее количество перерывов.

Таблица 3. Зависимость перерывов во время лучевой терапии и степени выраженности ОМ на момент окончания лучевой терапии от изменения характера питания

Зависимость перерывов во время лучевой терапии			
Перерыв	Срок лечения, недель		
	1	2–4	5–6
	Доля пациентов с ОМ, %		
Да	20	23,8	7,4
Нет	80	76,2	92,6
Зависимость степени выраженности ОМ на момент окончания лучевой терапии			
Степень ОМ	Срок лечения, недель		
	1	2–4	5–6
	Доля пациентов с ОМ, %		
I	11,1	23,8	24,1
II	64,4	38,1	57,4
III	24,4	38,1	18,5

При изменении в питании на 2–4-й неделе следует ожидать большее количество перерывов. Таким образом, мы рекомендуем придерживаться рационального питания с исключением раздражающих и повреждающих пищевых продуктов (термических, химических, механических). Пищевой рацион должен быть высококалорийным и легко усваиваемым. Коррекция пищевого рациона должна происходить на момент начала лучевой терапии.

Больше всего выраженных лучевых реакций отмечалось у пациентов, получавших одновременную химиолучевую терапию — III степень выраженности в 62,1%, в то время как у пациентов с послеоперационной химиолучевой терапией в 23% случаев возникала III степень тяжести, а при проведении послеоперационной лучевой терапии — у 13,6% пациентов (рисунок 1).

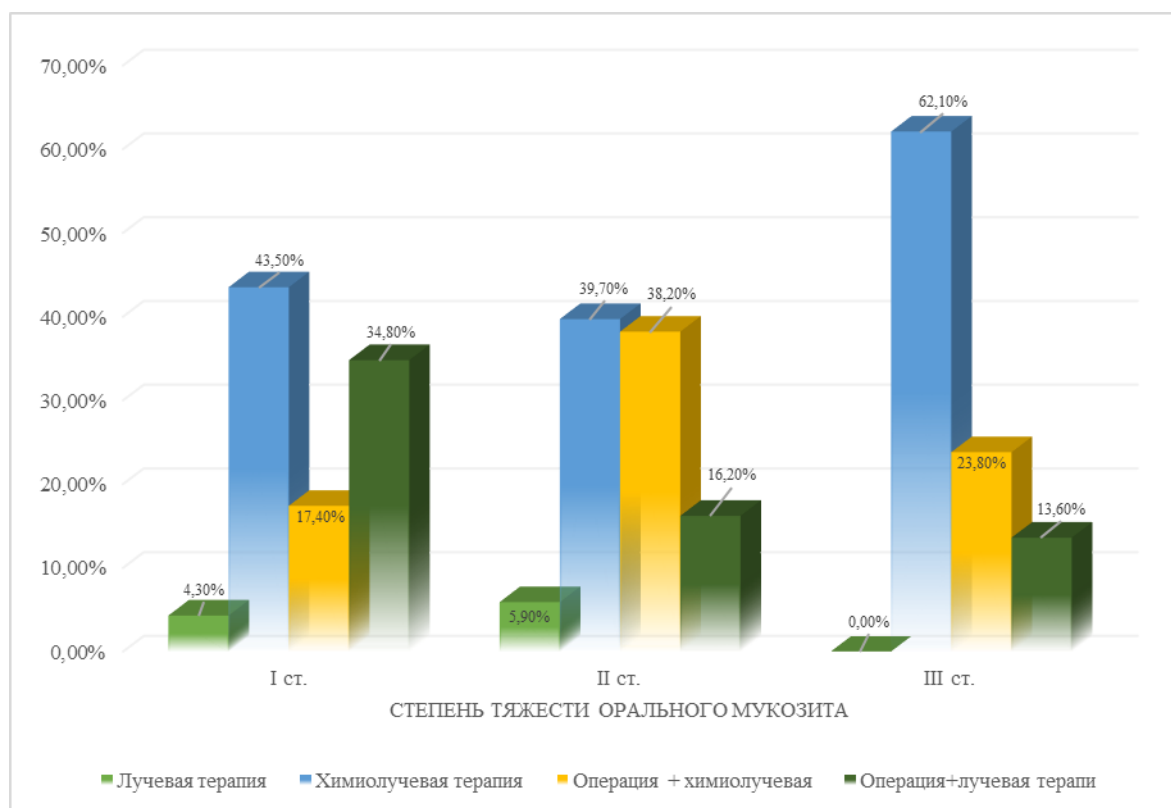


Рисунок 1. Зависимость степени тяжести ОМ от вида лечения

Такие данные могут быть объяснены тем, что к повреждающему действию лучевой терапии на слизистую оболочку полости рта добавляются повреждающее действие химиотерапии и проведенное ранее хирургическое вмешательство.

Также курение имеет непосредственную связь с тяжестью течения данного осложнения, что наглядно представлено в таблице 4 и на рисунке 2.

Таблица 4. Влияние курения на степень выраженности ОМ

Курение	Степень ОМ		
	I	II	III
	Доля пациентов с ОМ, %		
Да	8,7	29,4	27,6
Нет	91,3	70,6	72,4

Из представленных данных видно, что у пациентов, которые продолжают курить, лучевые повреждения имеют более выраженную степень. Это связано с тем, что процесс курения сопровождается дополнительным термическим повреждающим фактором и замедляет процесс заживления.

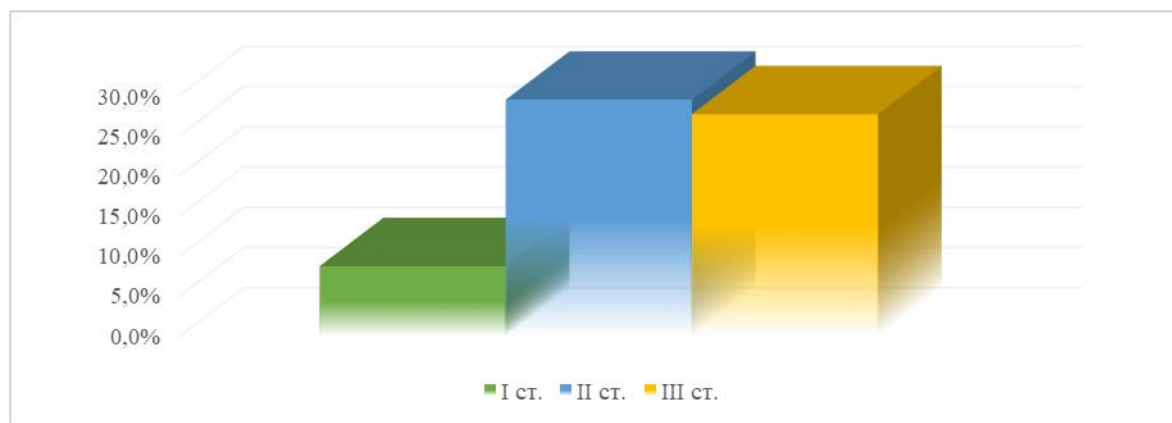


Рисунок 2. Распределение курильщиков по степеням ОМ

Мы рассмотрели шесть основных групп хронических заболеваний, ни одна из них статистически значимо не оказывает влияния на степень тяжести ОМ, в том числе и сочетанная патология.

Как видно из таблицы 5, наибольшее влияние на раннее развитие тяжелых степеней орального мукозита оказывают разрушенные зубы как дополнительный травмирующий фактор и очаг инфекции. Поэтому мы отдельным фактором выделили воздействие наличия разрушенных зубов на срок проявления ОМ, данная зависимость представлена в таблице 5.

Таблица 5. Влияние разрушенных зубов на срок проявления орального мукозита

Наличие разрушенных зубов	Срок лечения (неделя)				
	1	2	3	4	5
	Доля пациентов с ОМ, %				
Да	33,3	27,3	22,2	7,7	7,1
Нет	66,7	72,7	77,8	92,3	92,9

Из таблицы 5 мы видим, что наличие разрушенных зубов прямо пропорционально коррелирует с неделей наступления первых проявлений ОМ. На 1-й неделе пациентов с разрушенными зубами было 33,3%; на 2-й — 27,3%; с началом проявлений на 3-й неделе — 22,2% пациентов с разрушенными зубами; на 4-й неделе — 7,7%; и с началом проявлений ОМ на 5-й неделе было всего 7,1% пациентов с разрушенными зубами в полости рта. Это позволяет нам сделать вывод о высоком влиянии разрушенных зубов в полости рта пациента на срок первых проявлений орального мукозита.

Прямая корреляция сроков проявления орального мукозита от уровня гигиены дала статистически значимые результаты ($p < 0,05$), данные представлены на рисунке 3. У пациентов с хорошим и удовлетворительным индексом гигиены ОМ начинается в среднем на 3–

5-й неделе, а при неудовлетворительной и плохой гигиене — на 2–3-й неделе, а это значит, что разделение пациентов на стоматологические группы риска и проведение санации полости рта перед лучевой терапией дают возможность сократить срок приема лекарственных средств, снизить количество перерывов, улучшить качество жизни во время лучевой терапии.

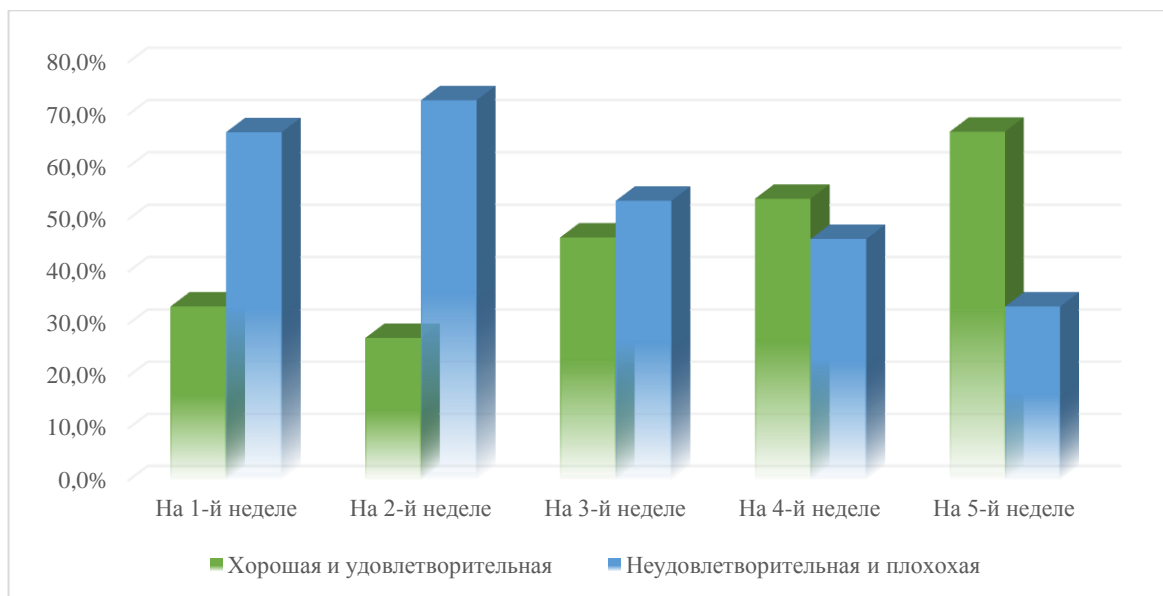


Рисунок 3. Зависимость сроков проявления ОМ от уровня гигиены

Корреляция между сроками появления ОМ и индексом РМА представлена в таблице 6, основываясь на данных которой, мы можем сделать вывод, что у основной массы пациентов с тяжелой степенью гингивита лучевые осложнения проявляются на 1-й неделе — у 100%; при выраженной стадии гингивита лучевые осложнения наблюдаются уже на 2-й неделе, а при начальной стадии — на 3-й неделе.

Таблица 6. Зависимость сроков проявления ОМ от индекса РМА

Индекс РМА	Срок лечения (неделя)				
	1	2	3	4	5
	Доля пациентов с ОМ, %				
Начальная стадия	1,8	12,7	41,8	18,2	25,5
Выраженная стадия	7,1	42,9	21,4	21,4	7,1
Тяжелая стадия	100	0,0	0,0	0,0	0,0

Зависимость между степенью тяжести ОМ и индексом РМА представлена в таблице 7 и рисунке 4.

Таблица 7. Зависимость степени тяжести ОМ от индекса РМА

Индекс РМА	Степень ОМ		
	I	II	III
	Доля пациентов с ОМ, %		
Начальная стадия	19,6	50	30,4
Выраженная стадия	0,0	64,3	35,7
Тяжелая стадия	0,0	0,0	100

В таблице 7 мы видим, что степень выраженности орального мукозита напрямую зависит от тяжести индекса РМА ($p < 0,05$), что объясняется патогенезом воспаления тканей, а именно нарушением микроциркуляции, потерей барьерных свойств эпителия и в конечном итоге нарушением физиологического состояния соединительной ткани и нарушением в ней обмена веществ. Такие ткани легко поражаются ионизирующим излучением. Соответственно, чем более выраженную степень гингивита мы имеем на момент начала лучевой терапии, тем более тяжелую степень ОМ можем прогнозировать по окончании лучевой/химиолучевой терапии.

Таким образом, мы можем рекомендовать проведение удаления зубных отложений всем пациентам перед началом лучевой терапии, с обязательным соблюдением условия минимального травматизма. Удаление с использованием ультразвуковых методик лучше проводить за 2 недели до лучевой терапии. При невозможности соблюдения временного интервала проводить снятие только мягких и наддесневых твердых зубных отложений или использовать механическое удаление поддесневых зубных отложений.

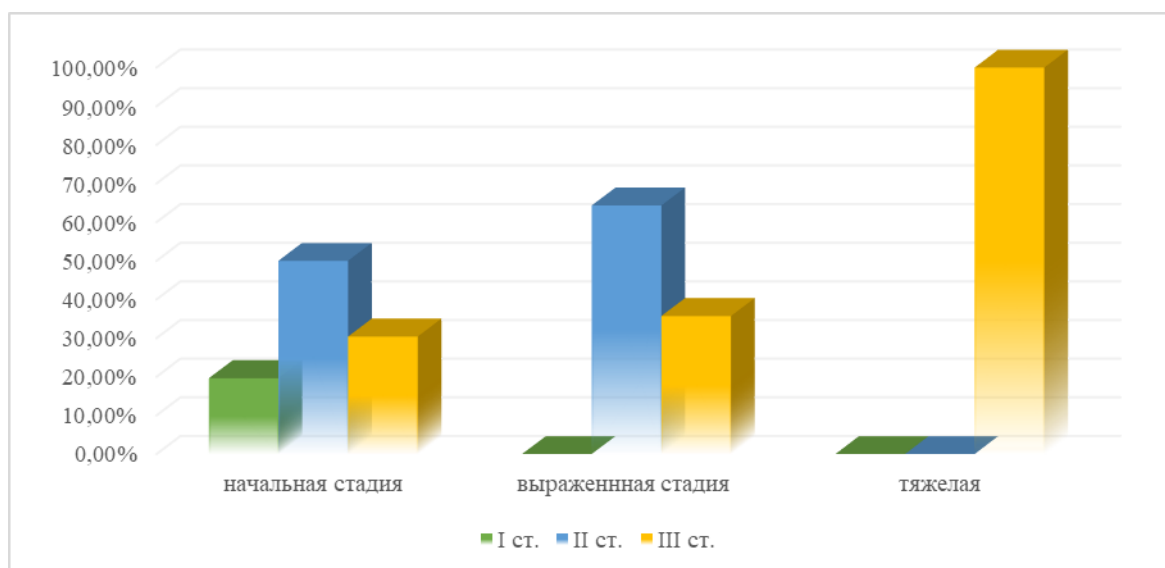


Рисунок 4. Зависимость степени тяжести ОМ от индекса РМА

Пациенты с несъемными ортопедическими конструкциями отмечают появление лучевых реакций в 66,7% случаев, у пациентов, не имеющих ортопедических конструкций, — в 33% случаев.

Статистически достоверными являются данные о том, что наличие несъемных ортопедических конструкций имеет наибольшее значение для сроков и степени проявления ОМ (рисунок 5). Мы, конечно, не можем рекомендовать удаление металлических конструкций из полости рта. Использование защитных капп у этих пациентов является методом выбора. В некоторых случаях использование капп невозможно (послеоперационные пациенты, самотравмирующий фактор капп и т. д.), поэтому на основе этих данных нами был предложен препарат местного действия Тизоль.

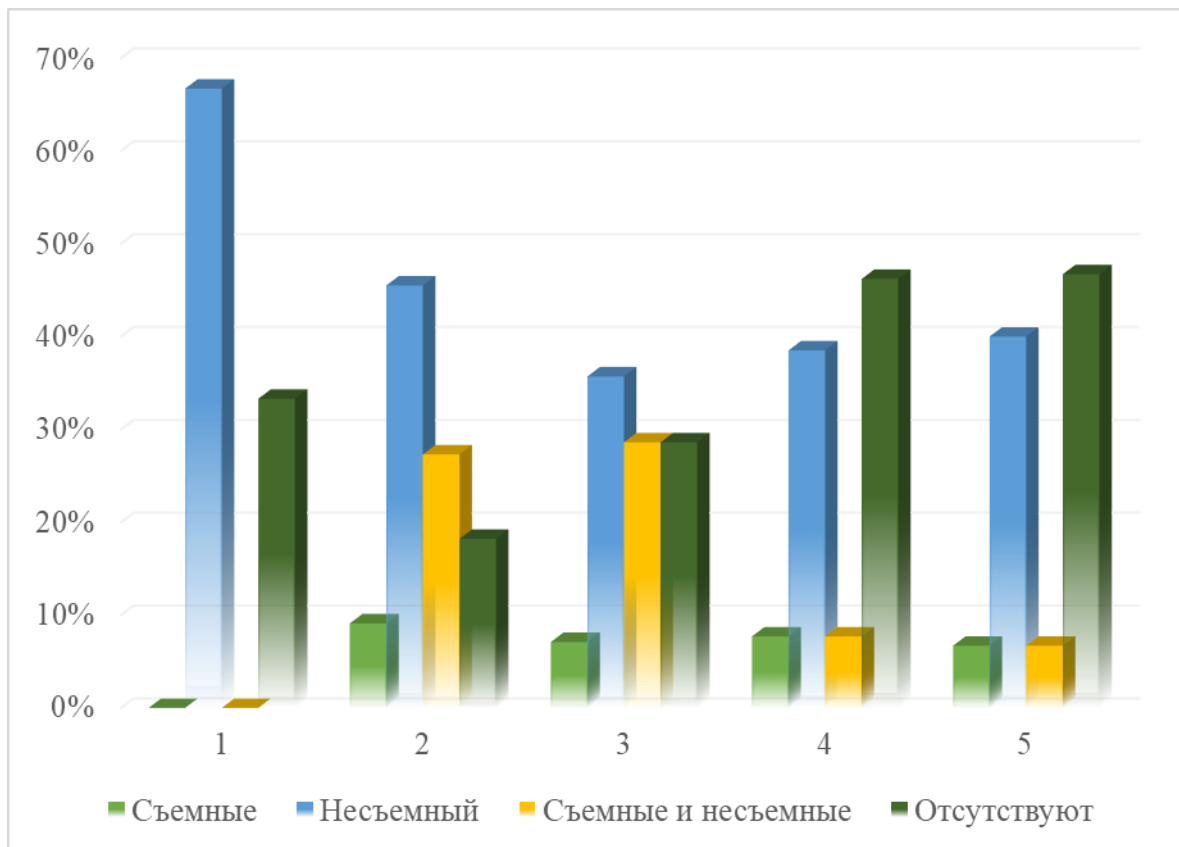


Рисунок 5. Влияние видов ортопедических конструкций на срок возникновения лучевых реакций

Тизоль, оказывающий противовоспалительное действие, также может использоваться как местный радиопротектор. Результаты его эффективности представлены в таблице 8.

Таблица 8. Зависимость перерывов в лучевой терапии от вида лечения

Перерыв	Вид лечения			
	Тизоль	Низкоинтенсивный лазер	Внутривенная инфузия	Контроль
	Доля пациентов с ОМ, %			
Да	0,0	12,3	25	18,75
Нет	100,0	83,7	75	81,25

Основываясь на данных таблицы 8 и рисунка 6, мы можем говорить о том, что использование линимента Тизоль имеет бóльшую эффективность по сравнению с группой контроля, что подтверждено статистически достоверными результатами. Данные результаты показывают эффективность использования препарата местного действия Тизоль относительно не только тяжести лучевых проявлений, но и уменьшения количества перерывов во время лечения основного заболевания.

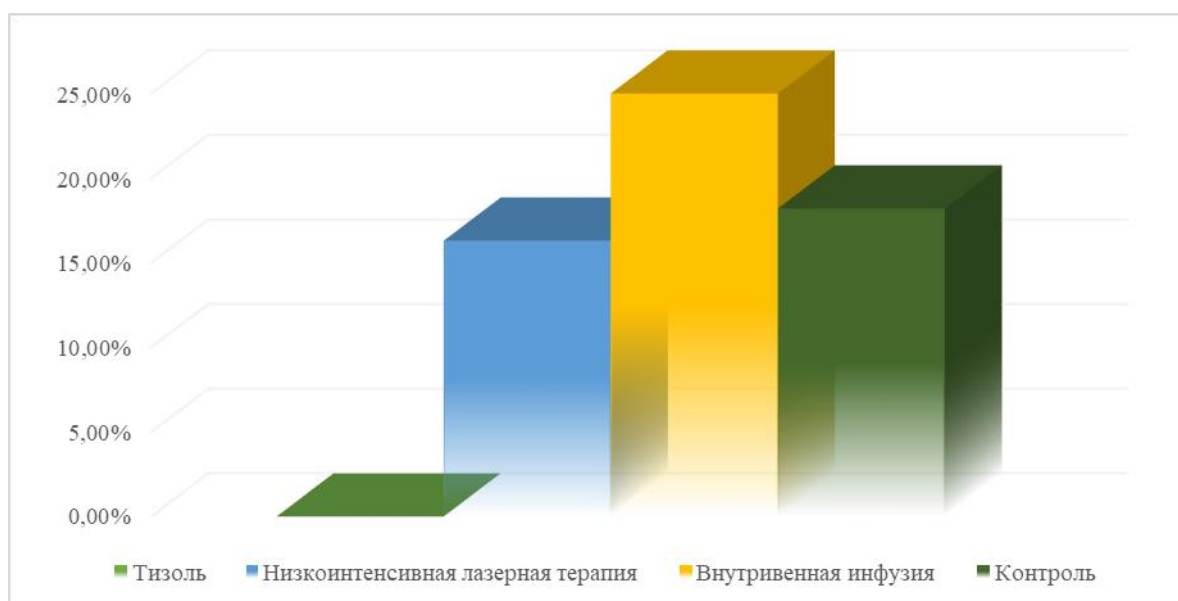


Рисунок 6. Зависимость перерывов в лучевой терапии от вида лечения

В таблице 9 представлены результаты использования препарата местного действия Тизоль и системного использования Актовегина с витамином С по сравнению с группой контроля.

Таблица 9. Зависимость степени тяжести ОМ от применяемого лечения

Степень тяжести	Вид лечения		
	Тизоль	Внутривенная инфузия	Контроль
	Доля пациентов с ОМ, %		
I	5	15,8	21,2
II	75	42,1	45,5
III	20	42,1	33,3

Эти данные позволяют нам говорить об эффективности использования Тизоля и о том, что системное применение Актовегина с витамином С не дало статистически значимых результатов относительно проявления местных лучевых реакций.

Следует отметить, что в группе применения Актовегина с витамином С были 68,4% пациентов, которым проводилась химиолучевая терапия, и 21% пациентов с послеоперационной химиолучевой терапией — в общем количестве 89,4% пациентов данной группы были подвержены химиотерапевтическому лечению, что заранее отягощает состояние пациентов, поэтому эффективность данного вида лечения не может быть объективно оценена. Хотя мы можем сказать, что применение внутривенной системной терапии Актовегином и витамином С заметно улучшает общее состояние пациентов, особенно в группе с наибольшим количеством отягощающих факторов и в группе с химиолучевой терапией.

Также нами была произведена оценка действия низкоинтенсивной лазерной терапии для профилактики и снижения проявления выраженных местных лучевых реакций.

На рисунке 7 графически представлены все предлагаемые схемы лечения в сравнении с контролем.

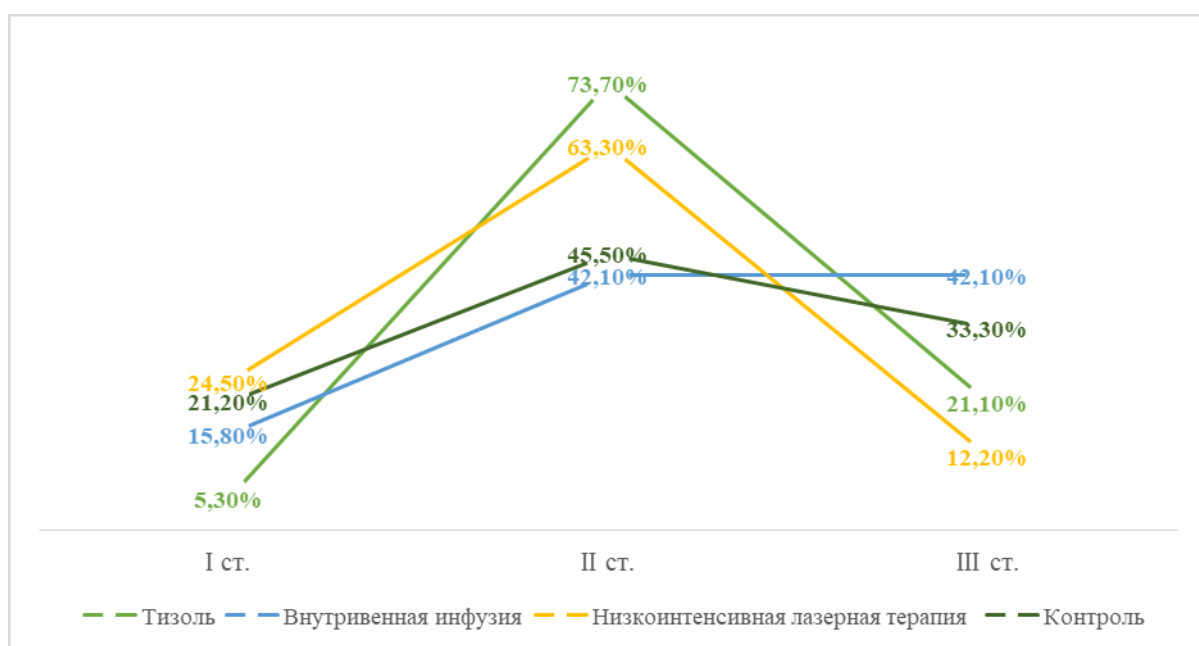


Рисунок 7. Оценка эффективности применяемых схем лечения ОМ

Основываясь на данных рисунка 7, мы можем говорить об эффективности применения низкоинтенсивной лазерной терапии, так как III степень тяжести определялась только у 12,2% пациентов, в то время как в группе со стандартным лечением проявления осложнения III степени тяжести мы наблюдали у 33,3% пациентов ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с диагнозом рак орофарингеальной области при проведении лучевой терапии в самостоятельном варианте развития ОМ III степени не наблюдалось. Напротив, у больных, проходящих комплексную химиолучевую терапию в самостоятельном варианте и послеоперационную химиолучевую терапию, ОМ III степени развивается в 62,1% случаев.

2. Санация ротовой полости перед началом лучевой терапии отодвигает время появления орального мукозита и достоверно уменьшает длительность мукозита ротовой полости (на 1–2 недели) по сравнению с несанированной ротовой полостью (начало проявлений — 3–4-я недели) ($p < 0,05$). Хорошая гигиена полости рта способствует более позднему началу проявления мукозита ротовой полости (1–2-я недели) и сокращению его длительности по сравнению с неудовлетворительной и плохой гигиеной полости рта (1–2 недели).

3. Использование низкоинтенсивной лазерной терапии (2-я группа) в качестве метода профилактики и лечения орального мукозита при лучевой и/или химиолучевой терапии является более эффективным по сравнению со стандартным симптоматическим лечением. ОМ III степени был у 12,2% больных при применении низкоинтенсивной лазерной терапии, в то время как в группе контроля — 33,3%. Также в данной группе процент перерывов в проведении лучевой терапии составил 12,3% в сравнении с группой контроля — 18,2%, что способствовало лучшим результатам лечения основного заболевания.

4. У пациентов с III степенью ОМ применение Тизоля (1-я группа) для профилактики и лечения является более эффективным, чем в контрольной группе: ОМ развивался в 21% случаев; в контрольной — в 33,3%. При внутривенной инфузии Актовегина и витамина С (3-я группа) ОМ развивался в 42,1%. Из представленных данных наиболее эффективным является Тизоль ($p < 0,03$).

5. Разработаны алгоритм и комплекс лечебных мероприятий для лечения пациентов с III степенью ОМ, что включает: санацию полости рта и обучение пациентов гигиене полости рта с контролем чистки. Пациентам с металлическими и металлокерамическими несъемными конструкциями показано использование линимента Тизоль. Пациентам, получающим химиолучевое лечение, показана инфузионная терапия с использованием Актовегина и витамина С. Всем пациентам после появления первых признаков ОМ показана ежедневная

низкоинтенсивная лучевая терапия, особенно пациентам с прогнозируем высоким риском развития тяжелых степеней ОМ и перерывов в лечении.

6. Внедрение разработанного комплекса лечебных мероприятий позволило сократить количество перерывов во время проведения лучевой терапии с 18,2% до 12,3%; при применении низкоинтенсивной лазерной терапии — снизить частоту выраженных лучевых реакций с 33,3% до 21% при использовании препарата местного действия Тизоль, что способствовало лучшим результатам лечения онкопатологии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным перед началом лучевой терапии следует проводить санацию полости рта (устранение очагов хронической инфекции, удаление твердых и мягких зубных отложений без инвазивных вмешательств, чтобы не нарушать целостность слизистой оболочки и не оттягивать начало лечения основного заболевания). Устранение травмирующих факторов (острые края зубов, удаление ортопедических конструкций при их несостоятельности по показаниям).

2. Санацию полости рта перед лучевой терапией следует внести в клинические рекомендации по лучевой терапии для больных со злокачественными новообразованиями oroфарингеальной области.

3. Пациентам, проходящим лучевую или химиолучевую терапию, следует придерживаться рационального питания с исключением раздражающих и повреждающих пищевых продуктов (термических, химических, механических). Пищевой рацион должен быть высококалорийным и легко усваиваемым. Коррекция пищевого рациона должна происходить перед началом лучевой терапии.

4. Пациентам с несъемными ортопедическими конструкциями — металлическими и металлокерамическими — следует наносить Тизоль на слизистую оболочку вокруг данных конструкций перед лучевой терапией и через 12 часов после нее.

5. На этапе появления первых признаков орального мукозита рекомендовано использование низкоинтенсивной лазерной терапии в качестве профилактики развития тяжелых степеней орального мукозита (длина волны — 635 нм и мощность излучения — 5 мВт).

6. Больным с отягощающим фактором в виде химиотерапии и операции на первом этапе лечения также показано внутривенное введение препарата Актовегин (5 мл струйно) и витамина С (6 мл на 500 мл раствора натрия хлорида).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- Гр — единица поглощенной дозы ионизирующего излучения в Международной системе единиц (СИ)
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- КТ — компьютерная томография
- ЛТ — лучевая терапия
- ЛХ — лимфома Ходжкина
- МАИР — Международное агентство по изучению рака
- НИЛИ — низкоинтенсивное лазерное излучение
- НМИЦ — Национальный медицинский исследовательский центр
- НЛОК — неинвазивное лазерное освечивание крови
- ОМ — оральный мукозит
- ОПР — органы полости рта
- ПКР — плоскоклеточный рак
- РОД — разовая очаговая доза ионизирующего излучения
- РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»
- СОД — суммарная очаговая доза ионизирующего излучения
- СОПР — слизистая оболочка полости рта
- ХЛТ — химиолучевая терапия
- ХТ — химиотерапия
- ЧЛХ — челюстно-лицевая хирургия
- СИ — зубной камень
- ДИ — зубной налет
- ESMO — Европейская ассоциация медицинской онкологии
- FAMM — Facial artery musculomucosal flap
- IACR — International Association of Cancer Registries
- IL — интерлейкин
- ISOO — Международное общество по исследованию онкологических заболеваний полости рта
- MASCC — Многонациональная ассоциация терапии рака
- NCI CTC — National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
- OMAS — Oral Mucositis Assessment Scales
- OT WHO — Oral Toxicity score WHO
- RTOG — Radiation Therapy Oncology Group

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Новый способ замещения дефектов верхней челюсти / И. А. Задеренко, М. Т. Бедыклычев, И. В. Орлова, А. М. Сегура, **А. О. Секретная**, А. В. Хромушина. — Опухоли головы и шеи. — 2021. — Т. 11. — № 3. — С. 30–35.
2. Тактика химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки с метастазами в регионарные лимфатические узлы N3 / С. Б. Алиева, И. А. Задеренко, Т. Н. Борисова, Р. Р. Каледин, **А. О. Секретная**, А. В. Хромушина. — Опухоли головы и шеи. — 2021. — Т. 1. — № 2. — С. 25–30.
3. Оральные мукозиты у пациентов с онкологической патологией орофарингеальной области: обзор литературы / **А. О. Ерёмкина**, С. Б. Алиева, И. А. Задеренко, А. В. Хромушина, С. Ю. Иванов, А. Б. Дымников, Б. Г. Пхешхова. — Опухоли головы и шеи. — 2020. — Т.10. — № 3. — С. 72–80.
4. Применение титаносодержащего препарата для профилактики тяжелых степеней лучевого мукозита у пациентов с металлоконструкциями в полости рта / **А. О. Секретная**, С. Б. Алиева, И. А. Задеренко, С. Ю. Иванов, А. Б. Дымников, Р. Р. Каледин, Х. Алсайед Хашем. — Опухоли головы и шеи. — 2021. — Т. 11. — № 4. — С. 81–85.
5. Актуальные проблемы профилактики и лечения послелучевых мукозитов при раке орофарингеальной области : сборник тезисов межвузовской конференции / **А. О. Ерёмкина**, С. Ю. Иванов, И. А. Задеренко, А. В. Хромушина // Актуальные вопросы стоматологии. — М., 2020. — С. 139–143.
6. Способ замещения дефекта альвеолярного края нижней челюсти / И. А. Задеренко, С. Б. Алиева, **А. О. Секретная**, А. В. Хромушина // Патент на изобретение № 2021100382/14. — 2021.
7. Novel Method of Substitution for Combine Through-and-through Defect Angle of the Mouth, Fragments of Upper and Lower Lips / Igor Zaderenko, Ali Mudunov, Sergey Ivanov, Sevil Alieva, Vasiliy Tsiklauri, Alexander Kazimov, David Safarov, **Alexandra Eremina**, Alena Khromushina, Bulat Bektimirov, Alexander Dymnikov // *Journal of Surgery*. 2020, vol. 8, no. 1, pp. 22–27. (In English)

РЕЗЮМЕ
кандидатской диссертации Секретной А. О.
«Комплексная профилактика и лечение мукозитов при лучевой терапии рака
орофарингеальной области»

В данном исследовании были определены показатели прогноза развития и клинического течения орального мукозита у пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области, получающих лучевую терапию или химиолучевую терапию.

В ходе данного клинического исследования доказано, что у пациентов с химиолучевой терапией в самостоятельном варианте и послеоперационной химиолучевой терапией лучевые реакции отмечаются чаще и более выраженные (III степень ОМ отмечается в 62,1% случаев).

Низкий индекс гигиены полости рта способствует более позднему началу проявления мукозита ротовой полости (1–2-я недели) и уменьшению его длительности по сравнению с неудовлетворительной и плохой гигиеной полости рта (1–2 недели).

Использование низкоинтенсивной лазерной терапии как метода профилактики и лечения орального мукозита при лучевой и/или химиолучевой терапии является более эффективным по сравнению со стандартным симптоматическим лечением. ОМ III степени отмечался реже — в 21,1% случаев относительно контрольной группы. Также в данной группе был ниже процент перерывов — 12,3% в сравнении с группой контроля — 18,2%. Применение для профилактики и лечения орального мукозита препарата местного действия Тизоль оказалось более эффективным (21% пациентов, закончивших с III степенью ОМ) в сравнении с контрольной группой (33,3%) и группой, где использовалась внутривенная инфузионная терапия с Актовегином и витамином С (42,1%), не получено статистически значимых различий по сравнению с группой контроля.

В результате проведенной работы разработаны практические рекомендации для профилактики и лечения орального мукозита у онкологических пациентов, получающих лучевую или химиолучевую терапию.

ABSTRACT
of the PhD thesis by Sekretnaia A. O.
«Comprehensive prevention and treatment of mucositis in radiation therapy for cancer of the
oropharyngeal region»

In this study, the indicators of the prognosis of the development and clinical course of oral mucositis in patients with local tumors of the oropharyngeal region receiving radiation therapy or chemoradiotherapy were determined.

This clinical study showed that the severity of oral mucositis in patients treated with chemoradiotherapy alone and postoperative chemoradiotherapy, radiation reactions are observed more frequently and more pronounced (grade III OM is noted in 62.1% of cases).

A low index of oral hygiene contributes to a later onset of oral mucositis (1–2 weeks) and a decrease in its duration compared to insufficient and bas oral hygiene (1–2 weeks).

The use of low-intensity laser therapy as a method of preventing and treating oral mucositis with radiation and/or chemoradiotherapy is more effective than standard symptomatic treatment. OM III degree was observed less frequently in 21.1% of cases relative to the control group. Also in this group, the percentage of pauses in treatment was 12.3%, compared with the control group of 18.2%. The use of the local drug Tizol for the prevention and treatment of oral mucositis turned out to be more effective in 21% (patients who graduated with grade III OM) in comparison with the control group 33.3% and the group where intravenous infusion therapy with Actovegin and vitamin C was used 42.1%, no statistically significant differences were obtained compared with the control group.

As a result of the work carried out, practical recommendations have been developed for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients receiving radiation or chemoradiotherapy.